



Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon Biyobelirteçleri ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisi

Inflammation Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Their Correlation with Disease Severity

Kübra MEHEL METİN¹, Selda KESKİN GÜLER¹, Seçil ÖZERCAN², Tahir Kurtuluş YOLDAŞ¹

ÖZET:

AMAÇ: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku boyunca üst hava yolunun tekrarlayıcı şekilde, tam veya kısmen tıkanmasıyla karakterize bir durumdur. Etiyopatogenezinde inflamasyon rol aldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı inflamasyon belirteçleri olarak önerilen parametrelerin kliniğimizde OUAS tanısı alan hastalarda incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2016-2019 yılları arasında polisomnografi yapılan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Apne hipopne indeksi (AHI) 30'un üstü ağır OUAS (n=20), 15-30 arası orta OUAS (n=20), 5-15 arası olanlar hafif OUAS (n=20), olarak gruplandırıldı. AHI 5'in altında olanlar kontrol grubu olarak çalışmaya alındı (n=20). Kontrol grubu ile OUAS saptanan grup ve OUAS şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında monosit/HDL, trombosit/lenfosit, nötrofil/lenfosit oranları, sedimentasyon, CRP, hsCRP, homosistein değerleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Kontrol ve OUAS olan gruplar cinsiyet açısından benzerdi. Ağır şiddette OUAS olan grubun yaş ortalaması diğer gruplara göre daha yüksekti. Gruplar arasında trombosit/lenfosit oranları, nötrofil/lenfosit oranları, monosit/HDL oranları, sedimentasyon, homosistein ve hsCRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Kontrol ve OUAS grupları arasında ağır OUAS grubunda CRP düzeyi yüksek olup anlamlı istatistiksel fark saptandı (p<0.05). CRP seviyeleri AHI, desaturasyon indeksi, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, vücut kitle indeksi (VKİ) ve yaşla pozitif; minimum oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon göstermekteydi. hsCRP ise desaturasyon indeksi, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ ve yaşla pozitif; minimum oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi.

SONUÇ: Ağır şiddette OUAS hastalarında diğer gruplara göre CRP oranları yüksek saptanmış olup ağır şiddette OUAS hastalarında inflamasyon açısından değerlendirilebileceğimiz bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: High density lipoprotein, monosit, nötrofil, lenfosit, CRP, obstrüktif uyku apne sendromu

ABSTRACT

AIM: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a condition characterized by repetitive, complete or partial obstruction of the upper airway during sleep. Inflammation has been shown to play a role in its etiopathogenesis. The aim of this study is to examine the parameters suggested as inflammation markers in patients diagnosed with OSAS in our clinic.

MATERIAL-METHOD: Eighty patients who underwent polysomnography between 2016-2019 were included in the study. Apnea hypopnea index (AHI) above 30 was grouped as severe OSAS (n=20), 15-30 as moderate OSAS (n=20), 5-15 as mild OSAS (n=20). Those with AHI <5 were included in the study as the control group (n=20). Monocyte/HDL, platelet/lymphocyte, neutrophil/lymphocyte ratios, sedimentation, CRP, hsCRP, homocysteine values were compared between the control group and the group with OSAS and the groups separated according to the severity of OSAS.

RESULTS: The control and OSAS groups were similar in terms of gender. The mean age of the group with severe OSAS was higher than the other groups. There was no statistically significant difference between the groups in terms of platelet/lymphocyte ratios, neutrophil/lymphocyte ratios, monocyte/HDL ratios, sedimentation, homocysteine and hsCRP values (p>0.05). CRP level was high in the severe OSAS group and a statistically significant difference was found between the control and OSAS groups (p<0.05). CRP levels have showed positive with AHI, desaturation index, time elapsed below 90%, body mass index, and age; showed a negative correlation with minimum oxygen saturation and mean oxygen saturation. hsCRP is positive with desaturation index, time elapsed below 90%, body mass index and age; showed a negative correlation with the minimum oxygen saturation and the mean oxygen saturation.

CONCLUSION: CRP rates were found to be higher in severe OSAS patients compared to other groups, and it may be a parameter that we can evaluate in terms of inflammation in severe OSAS patients.

Keywords: High density lipoprotein, monocytes, neutrophils, lymphocytes, CRP, obstructive sleep apnea syndrome.

¹ Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Yoğunbakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / Submitted: Nisan 2023 / April 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Kübra MEHEL METİN

Adres: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Hacettepe Mahallesi Ulu-
cañlar Caddesi No:89, Altındağ, Ankara, Türkiye

Tel: 05056104201

E-posta: kubramehel@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6478-5191

Makale kabul tarihi / Accepted: Ağustos 2024 / August 2024

Yazar bilgileri:

Selda KESKİN GÜLER: E posta: keskinselda@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1976-7319,

Seçil ÖZERCAN: E posta: secilozercan@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8439-0004,

Tahir Kurtuluş YOLDAŞ: E posta: tahiryoldas@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4950-9142,

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku boyunca üst hava yolunun tekrarlayıcı şekilde tam veya kısmen tıkanmasıyla karakterize olup horlama, uykuda nefes kesilmesi, sabah yorgun kalkma, gündüz aşırı uykululuk ana semptomlardır.^{1,2} Genel popülasyonun % 3-9'unu etkiler.³ OUAS ile sistemik inflamasyon ve oksidatif stres arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir.^{4,5} İnflamasyonun OUAS etiopatogenezinde rolü olabilir. Aynı zamanda uyku apne sendromunda kronik aralıklı hipoksi metabolik ve immün yanıtta bozulmayı, proinflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerinin aktivasyonunu tetikleyebilir. Böylece sempatik aktivasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve inflamasyon görülür.^{1,4,6,9}

Makrofajlar ve monositler inflamasyon bölgesinde proinflamatuvar ve pro-oksidan sitokinlerin salgılanmasında etkilidir.^{7,10} Monositler proinflamatuvar ve pro-oksidan etki gösterirken HDL, ters etki gösterir.⁴ OUAS hastalarında, hastalık şiddeti arttıkça monosit HDL oranı (MHR) arttığı belirtilmiştir.¹

OUAS 'da aralıklı hipoksi reaktif oksijen ürünlerinin üretimini ve lenfosit ve nötrofil gibi in-flamatuvar hücreleri artırır.⁸ Nötrofil lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamasyonun belirlenmesinde ölçülebilir parametre olarak kullanılabilir.^{8,11}

Trombositler yara iyileşmesinde, inflamatuvar ve bağışıklık yanıtlarında rol alırlar. Trombositler hasarlı ve inflamasyonun olduğu bölgelere lökositleri ve progenitor hücreleri getirebilir.^{12,13} OUAS'nin şiddetiyle trombosit lenfosit oranı (PLR) arasında ilişkili bulunmuş olup PLR OUAS hastalarında sistemik bir belirteç olabilir.¹⁴

Homosistein, diyetle metiyoninin demetilasyonu ile oluşan kükürt içeren bir aminoasittir. Orta ve yüksek homosistein düzeyleri endotelde inflamasyona yol açan oksidatif hasara neden olabilir.¹⁵

C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) yaygın kullanılan inflamatuvar belirteçlerdir.^{4,11} Tekrarlayan hipoksi yeniden oksijenlenme döngüleri CRP gibi proinflamatuvar faktörlerin aktivasyonuyla ilişkili olabilir.^{4,16,18}

Literatürde OUAS hastalarında CRP, hsCRP, sedimentasyon, homosistein, PLR, NLR ve MHR değerlerinin OUAS ile ilişkisi incelenmiş olup farklı sonuçlar mevcuttur.^{14,6,9,13,15} Çalışmamızda bu parametrelerin laboratuvarımızda OUAS tanısı alan hastalarımızda incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan (01/10/2020 -376) onay alındı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'na 2016-2019 tarihleri arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Polisomnografi yapılan ve 60 OUAS saptanan hasta grubu ile 20 uyku apne sendromu saptanmayan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Apne hipopne indeksi (AHI) <5' in altında olan 20 hasta kontrol, 5-15 arası olan 20 hasta hafif, 15-30 arası 20 hasta orta ve 30'un üstü 20 hasta ağır derecede OUAS olarak gruplandırıldı. Uyku etkinliği %60'ın altında olan, kanser tanısı bulunan, akut enfeksiyon bulgusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara laboratuvara başvurularında Philips Alice 6 marka polisomnografi cihazı ile 1 gece polisomnografi kaydı yapıldı. Polisomnografi Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi kriterlerine göre elektro-ensefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG), bilateral tibialis anterior elektromiyografi (EMG) ve elektrokardiyografi kayıtları yapıldı. Hava akımı nazal kanül ve termistör ile, solunum çabası göğüs ve abdominal kemerlerle kaydedildi. Nabız ve oksijen saturasyonu parmak probu ile ölçüldü. Vücut pozisyonu göğüs kemerine eklenen bir sensörle kaydedildi. Kayıtlar uyku teknisyeni tarafından uygulanmış olup Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) 2.3 kriterlerine göre uyku hekimi tarafından skorlandı.¹⁹ AHI uyku boyunca bir saatte apne hipopne sayısı olarak belirlendi. AHI değeri 5'in üstündeyse uyku apnesi olarak belirlendi. Uyku bozuklukları laboratuvarına başvurusunda rutin olarak istenen hemogram, homosistein, CRP, hs CRP, sedimentasyon, lipid profili sabah aç karna alınan kan numunesinde incelendi. Trombosit /lenfosit oranı trombosit sayısının lenfosit sayı-

sına bölünmesi, Monosit/ HDL oranı monosit sayısının HDL değerine bölünmesiyle ve nötrofil/lenfosit oranı nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edildi.

İstatistiksel Yöntem:

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun veriler için parametrik, uygun olmayan veriler için nonparametrik testler seçildi. Gruplar arasında frekans dağılımını istatistiksel olarak incelemek amacıyla Ki-Kare testi uygulandı. İki grup karşılaştırılmasında parametrik testlerden bağımsız örneklem T test ve nonparametrik Mann Withney U testi kullanıldı. İki den çok bağımsız grup karşılaştırılmasında gruplar arasında fark olup olmadığını parametrik testlerden One-Way ANOVA ve nonparametrik testlerden Kruskal-Wallis testleri uygulandı. Korelasyon değerlendirmesi Spearman Korelasyon Analizi ile yapıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Grupların demografik özellikleri

	Kontrol	Hafif OSAS	Orta OSAS	Ağır OSAS	p
Yaş (Yıl)	39,55	46,65	42,25	55,75	0,001*
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/8	7/13	9/11	8/12	0,419

Ağır şiddette OUAS grubunun yaş ortalaması (55,75) kontrol, hafif ve orta şiddette OUAS tanıları hasta gruplarına göre anlamlı derecede daha fazlaydı (p=0.001) (Tablo 1). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından fark yoktu (p>0.05).

Ağır OUAS grubunda, diğer gruplara göre vücut kitle indeksi (VKİ) daha yüksek ve uyku etkinliği daha düşük olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Gruplar arasında trombosit lenfosit oranları (PLR), nötrofil lenfosit oranları (NLR), monosit HDL oranları (MHR) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). OUAS grupları arasında kan sedimentasyon, homosistein ve hs-CRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). OUAS grupları arasında CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.05). Ağır OUAS grubunda CRP düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksekti.

Tablo 2: Grupların laboratuvar değerleri ve klinik özellikleri

	Kontrol	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	p
Trombosit lenfosit oranı (mean ±SD)	118.25 ± 27.55	135.31 ± 72.64	118.86 ± 25.02	128.70 ± 40.91	0.586
Nötrofil lenfosit oranı (mean ±SD)	2.13 ± 0.85	2.03 ± 0.88	1.83 ± 0.73	2.02 ± 0.71	0.679
Monosit HDL oranı (mean ±SD)	0.12 ± 0.01	0.11 ± 0.01	0.14 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.249
Homosistein (mean ±SD)	16.63 ± 5.30	18.43 ± 6.56	15.31 ± 4.80	17.32 ± 6.51	0.529
Sedimentasyon (Mean Rank)	36.94	38.13	36.92	41.75	0.631
hsCRP (Mean Rank)	37.44	26.75	39.61	45.33	0.062
CRP (Mean Rank)	31.72	28.68	40.61	50.15	0.010*
Ortalama oksijen saturasyonu	56,15	47,5	38,65	19,7	<0,001
Desatürasyon indeksi	14,40	29,43	50,18	68	<0,001
Minimum oksijen saturasyonu	60,33	47,80	34,23	19,65	<0,001
%90'ın altında geçen süre	20,10	30,85	45,55	65,55	<0,001
VKI(kg/m ²) mean	29,03	36,93	43,55	49,95	0.030

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

OUAS grubuyla kontrol grubu karşılaştırıldığında OUAS grubunun kontrol grubuna göre yaş ve VKİ değerlerinin yüksek olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 3). Trombosit lenfosit oranı (PLR), nötrofil lenfosit oranı (NLR), monosit HDL oranı (MHR), homosistein, sedimentasyon, hs-CRP ve CRP düzeyleri arasında hasta ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p<0.05) (Tablo 3). OUAS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük ortalama oksijen saturasyonu ve minimum oksijen değeri saptandı ve oksijen desatürasyon indeksinin (ODİ) ve oksijen saturasyonu %90'nın altında geçen sürenin daha yüksek olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 3).

Tablo 3: Kontrol ve OUAS grup arasında laboratuvar ve polisomnografi değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol	OUAS	P
Yaş	39,55	49,88	0,002*
Cinsiyet (kadın/erkek)	12/8	24/36	0,130
VKI	29,03	43,48	0,017*
Trombosit lenfosit oranı	118,25±27,55	127,63 ±49,86	0,297
Nötrofil lenfosit oranı	2,13 ± 0,85	1,96 ±0,77	0,395
Monosit HDL oranı	0,012 ±0,01	0,012 ± 0,01	0,647
Homosistein	16,63 ± 5,3	17,05 ±6,08	0,805
Sedim	36,94	38,98	0,731
hsCRP	37,44	37,52	0,990
CPR	31,72	39,98	0,161
Ortalama oksijen saturasyonu	56,15	35,28	<0,001
Desatürasyon indeksi	14,40	49,20	<0,001
Minimum oksijen saturasyonu	60,33	33,89	<0,001
%90'ın altında geçen süre	20,10	47,30	<0,001

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

CRP seviyeleri AHİ, ODİ, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi (p:0,003, p: 0,000, p:0,001,p:0,00, p: 0,003, p:0,011, p: 0,01). hs-CRP ODİ, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi (p:0,002, p:0,003, p:0,001, p:0,001, p:0,014, p: 0,002). MHR ODİ ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdi (p:0,036, p:0,028). Sedimentasyon ve VKİ arasında pozitif korelasyon mevcuttu (p:0,003).

TARTIŞMA

OUAS hastalarında kronik aralıklı hipoksi, sempatik aktivasyon, inflamasyon, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu görülür. Kronik aralıklı hipoksi sonucu gelişen sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonuna ve vasküler komplikasyonlara neden olur.^{1,7,20,21}

Monositler lipitleri fagositleyerek makrofajlara dönüşür ve aterosklerozu açan metaloproteinazlar salgılar. HDL seviyelerinin azalması monosit aktivasyonuna neden olur ve ateroskleroz riskini artırır.²² Artan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MHR orta ve şiddetli OUAS hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek, hafif OSAS hastalarında MHR kontrol grubuyla benzer bulunmuş. Minimum oksijen saturasyonu azaldıkça, AHİ ve oksijen saturasyonu % 90'ın altında geçen süre arttıkça MHR'nin arttığı ve MHR'nin OSAS için belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹ Başka bir çalışmada MHR OUAS'ın şiddeti ve OUAS ve kardiyovasküler hastalık varlığıyla ilişkili olduğu ve MHR OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalığı tahmin etmede bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. MHR ile ODİ yani hipokseminin şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuş.⁷ Bizim çalışmamızda OUAS ve kontrol grubu arasında MHR açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışmamızda AHİ ile MHR arasında ilişki olmamasına rağmen, ODİ ve VKİ arttıkça MHR'nin arttığı gözlemlendi. Hasta grubumuzda ODİ'nin daha yüksek olması ve ODİ ile MHR arasında ko-relasyon olması MHR'nin hipokseminin şiddetini gösteren bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Trombositler pıhtılaşma, inflamasyon, ateroskleroz ve tromboza katkıda bulunan mediatörler salgılar.^{13,14,23} Song ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada PLR'nin OUAS şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁴ PLR'nin OUAS hastalarında arttığı, kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu ve inflamatuvar bir belirteç olabileceği belirtilmiştir.^{6,14} Bu çalışmaların aksine OUAS şiddetinin artmasıyla PLR değerinin azaldığını gösteren çalışma da mevcuttur.⁹

OUAS hastalarında aralıklı hipoksi ve reoksijenasyon reaktif oksijen türlerinin üretimini artırır, nötrofil ve lenfositleri aktive eder ve kardiyovasküler hastalık patogeneze katkıda bulunabilir.^{8,24,25} OUAS hastalarında NLR'nin kontrollere göre daha yüksek olduğu, kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili olduğu ve OUAS şiddeti ile NLR arasında pozitif korelasyon varlığı bildirilmiştir.⁸ 3 ay süreli pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure:CPAP) tedavisi sonrası NLR'nin anlamlı azaldığı gösterilmiştir.²⁶ Bu sonuçların aksine NLR'nin OUAS hastalarında kontrol grubuna göre fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.⁴ Ayrıca ağır OUAS hastalarında PLR değerinin azaldığını, arteriyel oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre arttıkça NLR'nin arttığını, NLR'nin kronik aralıklı hipoksiyi gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir.⁹ Dahası başka bir çalışmada OUAS hastalarında NLR ve PLR değerlerinin sağlıklı bireylerden daha düşük olabileceği saptanmıştır.¹⁵ Pek çok çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde OUAS'ta yüksek NLR ve PLR değeri olduğu belirtilmiştir.²⁷ Literatürde pek çok farklı sonuç olup bizim hasta grubumuzda OUAS şiddeti ile NLR ve PLR arasında ilişki saptanmadı.

Endotel disfonksiyonunda homosistein düzeyinde artış olabilir ve endotel disfonksiyonu görülebilen OUAS hastalarında homosisteinde artış olabilir.^{15,28} OUAS'da homosistein düzeylerinin normal aralığa göre yüksek olduğu ancak AHİ şiddeti ile korele olmadığı gösterilmiştir.¹⁶ Başka bir çalışmada üç aylık CPAP tedavisinin OUAS hastalarında homosistein veya leptin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir.²⁹ Homosistein ve CRP düzeylerinin erkeklerde OUAS şiddeti ile ilişkili olmadığını ancak CRP düzeyinin obezite ile bağımsız ilişkisi olduğunu

sap-tamıştır.³⁰ Bizim çalışmamızda da homosistein değeri açısından OUAS grubuyla kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

Serum CRP seviyelerinin, kardiyovasküler hastalığı olan OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS hastalarına ve kontrollere göre yüksek saptanmış ve AHI ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.³¹ CRP düzeyi ile AHI ve VKİ arasında korelasyon bildiren çalışmaların yanı sıra yüksek CRP seviyesinin, visseral obeziteden bağımsız olarak OUAS ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur.^{32,33} Bu çalışmaların aksine CRP düzeyi ile AHI skoru arasında korelasyon olmadığını, hasta grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.⁴ Çalışmamızda CRP seviyeleri AHI, ODI, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca, ağır OUAS hastalarında CRP düzeyi diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Ağır OUAS grubunda hem tekrarlayan hipoksi hem de %90'ın altında geçen sürenin daha fazla olmasından dolayı CRP düzeyi inflamasyon açısından gösterge olabilir. Ağır OUAS grubunda VKİ fazla olmasına ve CRP ile VKİ pozitif korelasyon göstermesine rağmen AHI, ODI, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süreyle de korelasyon göstermesi CRP yüksekliğinin sadece obeziteye bağlanamayacağını OUAS varlığıyla ilişkili olduğunu desteklemiştir. Çalışmamızda hs-CRP ODI, oksijen saturasyonu %90'ın altında geçen süre, VKİ, yaşla pozitif ve minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu ile negatif korelasyon gösterdi. Ayrıca, ağır OUAS şiddeti ile ilişkisi olmasa bile hipoksiyle ilişkili görünmektedir. Literatürde, OUAS hastalarında hs-CRP düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak arttığı, yüksek hs-CRP seviyeleriyle OUAS ve kardiyovasküler komplikasyonlar, OUAS'ın şiddeti arasında ilişki olduğu belirtilmiştir.³⁴ Başka bir çalışmada AHI ve VKİ arttıkça hs-CRP artmıştır.³⁵ Bu çalışmaların aksine OUAS olmayan obezlerde hs-CRP yüksek saptanmış ve OUAS'ın şiddetiyle hs-CRP arasında bağımsız bir ilişki bulunamamıştır.³⁶ Bir metaanalizde OUAS hastalarında serum CRP ve hs-CRP düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu, daha yüksek VKİ ve AHI olanlarda, CRP ve hs-CRP seviyelerinde daha yüksek olduğu, CRP ve hs-CRP'nin bu hastalıkta biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir. Özellikle yüksek CRP ve hs-CRP seviyeleri orta ve ağır OUAS ve VKİ'nin otuzun üstünde olmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁷ Güncel bir meta-analiz çalışmasında, OUAS'lı bireylerde hs-CRP ve CRP düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁸ Çalışmamızda hs-CRP açısından kontrol grubuyla fark bulunmadı. Bu durum kontrol grubumuzun sağlıklı kontrol olmaması veya vaka sayımızın az olmasıyla ilişkili de olabilir.

Bizim çalışmamızda sedimentasyon değerlerinde kontrol ve OUAS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ arttıkça sedimentasyonun arttığı gözlemlendi. Literatürde benzer şekilde OUAS hastalarında kontrollere göre eritrosit sedimentasyon hızında artış olmadığını gösteren çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda hasta grubunda PLR, NLR, MHR, homosistein, sedimentasyon ve hs-CRP düzeylerinin kontrol grubu ile benzer olması vaka sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. OUAS hastalarında NLR, PLR, MHR, sedimentasyon, hs-CRP ve homosistein inflamasyon açısından kesin bir gösterge olmayabilir. Serum HDL kolesterol seviyesi ve hemogram tek seferlik ölçümle incelenen parametreler olduğu için gerçek değerini tam olarak yansıtmayabilir. Diğer taraftan inflamasyonun aşikar hale gelmediği, OUAS kliniği görece yeni başlamış hasta grubuna sahip olduğumuz için de inflamasyon belirteçlerimiz yüksek saptanamamış olabilir. Ayrıca inflamasyon değerlendirmek için kullanılabilecek parametrelerin başında proinflamatuar sitokinlerin (özellikle IL-6) bulunmasına rağmen çalışmamızda bu parametrelerin değerlendirilememiş olması büyük bir kısıtlılık olarak göze çarpmaktadır. CRP hipoksiyle ilişkili görünmektedir. Çalışmanın bir kısıtlılığı olarak gördüğümüz kontrol grubuna göre daha yaşlı olan hasta grubumuzda CRP dışında diğer inflamatuvar parametrelerin yüksek olmayışı oldukça dikkat çekicidir.

SONUÇ

OUAS olanlar ile kontrol grubu arasında trombosit/lenfosit oranları, nötrofil/lenfosit oranları, monosit/HDL oranları, sedimentasyon, homosistein ve hsCRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ağır OUAS hastalarında diğer gruplara göre CRP oranları yüksek saptandı. Ağır şiddette OUAS hastalarında CRP inflamasyon göstergesi olarak değerlendirilebileceğimiz bir parametre olabilir.

Yazarlık Katkıları:

Konsept ve tasarım: K.M.M.

Veri toplama: K.M.M., S.Ö., T.K.Y.

Analiz: S.K.G., K.M.M.

Literatür derleme, araştırma: K.M.M.

Makalenin yazımı: K.M.M.

Gözden geçirme, değerlendirme: K.M.M., S.K.G., S.Ö., T.K.Y.

KAYNAKLAR

1. Atan D, Kundi FCS, Özcan KM, Dere H. A New Predictor for Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Monocyte to HDL Ratio. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 69(2): 142-146.
2. Bozkuş F, Dikmen N, Samur A, Bilal N, Atilla N, Arpağ H. Does the neutrophil-to-lymphocyte ratio have any importance between subjects with obstructive sleep apnea syndrome with obesity and without obesity? *Tuberk Toraks.* 2018; 66(1): 8-15.
3. Rha MS, Kim CH, Yoon JH, Cho HJ. Association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 10862.
4. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçükler F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Med Sci Monit.* 2015; 21: 477-81.
5. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev.* 2012; 16(2): 137-49.
6. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Demir O. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2015; 39(2): 179-85.
7. Inonu Koseoglu H, Pazarlı AC, Kanbay A, Demir O. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(1): 139-144.
8. Uygur F, Tanriverdi H, Aktop Z, Erboy F, Altınsoy B, Damar M, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease. *Heart Lung.* 2016 ; 45(2): 121-5.
9. Koseoglu S, Ozcan KM, İkinciogulları A, Cetin MA, Yildirim E, Dere H. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Clin Exp Med.* 2015; 24(4): 623-7.
10. Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16b monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metallo-proteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells. *J Leukoc Biol.* 2006; 80(5): 1156-64.
11. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001; 102(1): 5-14.
12. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2009; 7(11): 1759-66.
13. Ulusoy B, Oğuzhan T, Akyol M, Bozdemir K, Çiftçi B, Korkmaz MH. Insufficiency of positive airway pressure treatment on increased mean platelet volume: a prospective controlled study in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath.* 2020; 24(3): 885-91.
14. Song YJ, Kwon JH, Kim JY, Kim BY, Cho KI. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension. *Clin Hypertens.* 2016; 22: 1.
15. Sarıman N, Levent E, Aksungar FB, Soylu AC, Bektaş O. Homo-

- cysteine levels and echocar-diographic findings in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2010; 79(1): 38-45.
16. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121(5): 1096-102.
 17. Tam CS, Wong M, Tam K, Aouad L, Waters KA. The effect of acute intermittent hypercapnic hypoxia treatment on IL-6, TNF-alpha, and CRP levels in piglets. *Sleep*. 2007; 30(6): 723-27.
 18. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007; 30(1): 29-34.
 19. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
 20. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea; implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290(14): 1906-14.
 21. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7(12): 677-85.
 22. Takahashi K, Takeya M, Sakashita N . Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals. *Med Electron Microsc*. 2002; 35(4): 179-203.
 23. Archontogeorgis K, Voulgaris A, Papanas N, Nena E, Froudarakis M, Mikhailidis DP, et al . Mean Platelet volume and platelet distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome and concurrent chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018; 24(8): 1216-22.
 24. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112(17): 2660-67.
 25. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009; 64(7): 631-36.
 26. Oyama J, Nagatomo D, Yoshioka G, Yamasaki A, Kodama K, Sato M, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiol*. 2016; 67(3): 295-302.
 27. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai Tianwen, Chen Z, Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018;10(2): 6509-21.
 28. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2006; 100(3): 536-41.
 29. Kumor M, Bielicki P, Przybyłowski T, Rubinsztajn R, Zielinski J, Chazan R. Three month continuous positive airway pressure (CPAP) therapy decreases serum total and LDL cholesterol, but not homocysteine and leptin concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Pneumonol Alergol Pol*. 2011; 79(3): 173-83.
 30. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*. 2007; 62(6): 509-14.
 31. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated Creactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J*. 2005; 46(5): 801-9.
 32. Panoutsopoulos A, Kallianos A, Kostopoulos K, Seretis C, Koufogiorga E, Protogerou A, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea. *Med Sci Monit*. 2012; 18(12): 747-51.
 33. Lui MM, Lam JC, Mak HK, Xu A, Ooi C, Lam DC, et al. C-reactive protein is associated with obstructive sleep apnea independent of visceral obesity. *Chest*. 2009; 135(4): 950-56.
 34. Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, Ciftci TU, Erdoğan Y. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16(1): 217-21.
 35. Lee LA, Chen NH, Huang CG, Lin SW, Fang TJ, Li HY. Patients with severe obstructive sleep apnea syndrome and elevated high-sensitivity C-reactive protein need priority treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 143: 72-7.
 36. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Gulati V, 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(2): 149-56.
 37. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? A meta-analysis. *Medicine*. 2017; 96(19): e6850.
 38. Imani MM, Sadeghi M, Farokhzadeh F, Khazaie H, Brand S, Dürsteler KM, et al. Evaluation of blood levels of C-Reactive protein marker in Obstructive Sleep Apnea: A systematic review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Life (Basel)* . 2021;11(4): 362.