

# Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda C-Reaktif Protein Düzeyleri

C-REACTIVE PROTEIN LEVELS IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA PATIENTS

Barış Önder PAMUK<sup>1</sup>, Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ<sup>1</sup>, İbrahim ÖZTURA<sup>2</sup>, Oya İTİL<sup>3</sup>,  
Aytaç GÜLCÜ<sup>4</sup>, Emel ALTEKİN<sup>3</sup>, Ahmet Yiğit GÖKTAY<sup>4</sup>, İsmail SARI<sup>1</sup>, Fırat BAYRAKTAR<sup>1</sup>,  
Sena YEŞİL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)'u olan hastalarda C-Reaktif Protein (CRP)'in erken ateroskleozun saptanmasında kullanılması.

**Yöntemler:** Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi uyku bozukluğu polikliniğine başvuran, yaşları 20-66 arasında olan toplam 45 obez hasta alındı. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo değerleri saptandı. Vücut kitle indeksleri, bel / kalça oranları hesaplandı. Polisomnografi tetkiki yapıldı. OUAS'ı olan hasta grubu ve OUAS'ı olmayan kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grup hastadan açlık venöz kan örneği alınarak yüksek duyarlılıklı CRP düzeyleri ve lipid profilleri çalışıldı. B-mode dopler ultrasonografiyle karotis intima media kalınlıkları ölçüldü.

**Bulgular:** Kontrol grubunda yd-CRP düzeyleri 0,22 (0,01-0,57) mg/dl, OUAS'lı hasta grubundaysa 0,30 (0,05-1,52) mg/dl olarak bulundu, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,300$ ). Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ölçümleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ). Bel / kalça oranları belirlenip, abdominal obezite açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0,01$ ). AKŞ, TK ve LDL-K düzeylerinde de anlamlı fark saptandı ( $p=0,049$ ,  $p=0,01$  ve  $p=0,03$ ).

**Sonuç:** OUAS'lı hastalarda abdominal obezite, AKŞ, TK ve LDL-K düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması OUAS metabolik sendrom ilişkisi için varolan kanıtları doğruladı. Bununla birlikte, ölçülen CRP düzeylerinin OUAS'ı hastalarında erken ateroskleozun gösterilmesinde iyi bir gösterge olmayabileceği belirlendi.

**Anahtar sözcükler:** Obezite, OUAS, CRP, KİMK

## SUMMARY

**Objective:** To determine whether CRP can detect subclinic atherosclerosis in obstructive sleep apnea patients.

**Methods:** Ages between 20-66, 45 obese patient who was have application to D.E.Ü. Medical Faculty sleep laboratory recruited to study. We determine sex, age, height and

**Barış Önder PAMUK**

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları AD

35340 İnciraltı, İZMİR

weight for all patients and calculate body mass index, waist / hip ratio. Polisomnographia was done. Patient's divided in to two group's, whose PSG detected OSA constitute patients group and whose PSG not detected OSA constitute control group. We obtained fasting venous blood sample and measure HSCRP and lipid profiles. Carotis intima media thickness measured with B-mode doppler ultrasonography.

**Results:** HSCRP found 0,22 (0,01-0,57) mg/dl in control group and 0,30 (0,05-1,52) mg/dl in OSA patients group, we didn't detect statistical significancy ( $p=0,300$ ). When Carotid İntima Media Thickness (CIMT) measurements evaluated for each group, statistical significancy find ( $p=0,01$ ). WHR determined and evaluated for abdominal obesity, statistical significancy found between two group ( $p<0,01$ ). Also significant difference detected for FBG, TK and LDL-K ( $p=0,049$ ,  $p=0,01$  and  $p=0,03$ ).

**Conclusion:** Detected significant difference for abdominal obesity, FBG, TK and LDL-K levels in OSA patients confirmed existing evidence of relation eith sleep apnea and metabolic syndrome. Although we determined, measured HSCRP levels may not be a good marker for presenting subclinic atherosclerosis in OSA patients.

**Key words:** Obesity, OSAS, CRP, CIMT

## AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizotlarıyla karakterize bir sendromdur. Otuz ile altmış yaşları arasındaki erişkin kadınların %2'sini, erkeklerin ise %4'ünü etkilemektedir. Sendrom gündüz aşırı uykululuk hali, zihinsel yetilerde ve ruhsal durumda değişiklikler ile birliktelik gösterir (1,2).

OUAS'nun epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda vasküler risk faktörü olarak değerlendirilen obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus ile güçlü birlikteliği gösterilmiştir. Ayrıca artmış kardiyovasküler, serebrovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkilendirilmiştir (2-10).

Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalar Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) ölçümlerinin koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığın tanısında indirekt bir gösterge olabileceğini göstermektedir. (11-13). OUAS'lu hastalarda da aterosklerotik süreci göstermede önceki çalışmalarda faydalı ve geçerli bir yöntem olduğu anlaşılmıştır (14,15).

Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu, birçok sitokinin ateroskleroz gelişiminde birarada yer aldığı anlaşılmıştır (16). Yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik hastalarda C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerinin anlamlı daha yüksek olduğu ve aterosklerozun indirekt bir göstergesi olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır (17,18).

OUAS'lu hastalarda vasküler problemlerin artmış oranda görülmesine karşın buna ilişkin mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. OUAS'lu hastalarda değişik mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan, artmış sitokin aktivasyonunun ve bununla ilişkili inflamatuvar sürecin bu hastalarda artmış sıklıkta ortaya çıktığı bilinen ateroskleroz ve ateroskleroz ile ilişkili hastalıkların gelişiminde önemli olabilir (19).

Biz de bu çalışmamızda OUAS'lu hastaların KİMK ölçümleriyle aterosklerotik durumlarını ortaya koyup; ateroskleroz gelişiminde önemli klasik risk faktörleri ve inflamasyonun bir göstergesi olarak yüksek duyarlı-CRP (yd-CRP) düzeylerini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. Hastaların Seçilmesi ve Nitelikleri

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi uyku bozukluğu polikliniğine başvuran, yaşları 20-66 arasında olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 45 olgu alındı. Hastaların cinsiyet, yaş, boy, kilo değerleri saptandı. Vücut kitle indeksleri hesaplandı. Sistemik ve nörolojik bakıları yapıldı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 30'un üzerinde olan obez hastalar çalışmaya alındı. Hastalara Nöroloji A.D. EEG-Uyku Laboratuvarında Polisomnografi (PSG) tetkiki yapıldı.

Hastalardan sigara içenler, çalışma sırasında veya çalışmadan önceki iki haftaya kadar sistemik enfeksiyonu olan hastalar, inflamatuvar hastalığı olanlar, bilinen kadri-

yovasküler hastalığı olanlar, diabetikler ve antihiperlipidemik tedavi almakta olanlar çalışmaya dahil edilmedi. OUAS'u grubunda Hipertansiyon (HT)'u olan hastaların üçü kalsiyum kanal blokeri, ikisi diüretik kullanıyordu. Kontrol grubunda ise HT'u olan hastaların ikisi kalsiyum kanal blokeri kullanıyordu. Çalışma sırasında bu hastaların tedavisine aynı şekilde devam edildi.

PSG sonucuna göre Apne Hipopne İndeksi (AHİ) >5 olanlar ve belirgin kliniği olan olgular OUAS olarak kabul edilmişlerdir. AHİ'i <5 olanlar ise kontrol grubu olarak kabul edilmişlerdir.

Tüm hastalardan PSG sonrasında saat 08:00 ve 10:00 arasında açlık venöz kan örneği alınmıştır. Açlık Kan Şeker (AKŞ), kreatinin, TK, Trigliserid (TG), HDL-K, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL-K), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), Tiroid Stimulan Hormon (TSH) çalışılmıştır. CRP çalışması için örnekler -80°'de çalışılınca dek saklanmıştır.

## 2. Biyokimyasal İncelemeler

**yd-CRP:** CRP, monoklonal anti-CRP antikolarıyla kaplı partiküllerin insan CRP'siyle aglütine olması ve oluşan presipitatın turbidimetrik olarak 552 nm'de saptanması prensibine dayalı immunoturbidimetrik yöntemle, Roche Diagnostic kiti kullanılarak Hitachi-912 otoanalizöründe çalışıldı.

CV (intraassay): %2

CV (interassay): %3

## 3. Antropometrik Ölçümler

Hastaların tümünün sabah aç karnına vücut ağırlıkları ve boyları ayakkabısız ve hafif giysilerle ölçülerek, VA (kg)/Boy(m) <sup>2</sup> formülü ile VKİ'leri hesaplandı. Standard mezura kullanılarak kosta yayı alt kenarı ve iliak krest arası orta noktadan bel çevresi, trokanter major hizasından kalça çevreleri ölçüldü (20).

**Obezite:** Bireyin VKİ'si 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde olması olarak tanımlandı (21).

**Abdominal Obezite (AO):** Bel-Kalça Oranı (BKO)'nın erkeklerde 1'in, kadınlarda 0,80'in üzerinde olması olarak tanımlandı (22).

## 4. Polisomnografi (PSG):

Uyku polikliniğinde değerlendirilen hastalar Nöroloji Anabilim Dalı EEG-Uyku Laboratuvarında bir gece yatırılarak, Schwarzer comlab 32 kanallı PSG cihazı ile polisomnografik incelemeleri yapıldı. PSG incelemesi esnasında 4 kanal elektroansefalografi kayıtlaması, 2 kanal elektrookulografi kayıtlaması, çene ve her iki tibialis anterior kasından elektromiyografi kayıtlaması, her iki burun deliği ve ağızdan ortak hava akımı kayıtlaması, karın ve göğüs solunum hareketleri kayıtlaması, pulse-oksimetre ile sağ el 2. parmakta oksijen saturasyonu kayıtlaması, elektrokardiyografik kayıtlama, eksternal laringeal yerleşimli mikrofon ile horlama kayıtlaması ve beden pozisyonu ile dijital ses ve görüntülerinin kayıtlaması yapıldı. PSG inceleme sonuçlarından AHİ, Minimal Oksijen Saturasyonu (MOS), ve oksijen Desaturasyon İndeksi (Dİ) değerlendirmeye alındı (23).

## 5. B-MODE Ultrasonografik İnceleme:

Hasta supine pozisyonda yatarak ve boyun hafif ekstansiyonda iken bilateral B-mode ultrasonografi incelemesi yapılmıştır. Tetkikte ATL 5000 (ATL, Brothel, USA) cihazı ve yüksek rezolüsyonlu 5-12 MHz geniş-band lineer ultrason probu kullanılmıştır. Tüm ölçümler bu konuda çalışan tek bir radyolog tarafından ve hastaların klinik bilgileri ve risk profillerine tamamen kör olarak yapılmıştır.

Ölçümlerde, Pignoli ve ark.'nın daha önceden tanımladığı ve yaygın kabul görmüş teknik kullanılmıştır (24). İntima Media Kalınlığı (İMK), lümeni sınırlayan ilk ekojenik parlak hattın kenarından, duvarın dış konturundaki ikinci ekojenik hatta dek olan ve hipoekoik orta hattı içeren mesafe ölçülerek bulunmuştur. Burada ilk tanımlanan hat lümen ile intima tabakasının birleşim yüzeyinden yansıyan ses dalgalarına bağlı olarak ekojenik izlenmektedir. İkinci hat ise media tabakası ile adventisyanın kollajenden zengin iç yüzeyinin birleşimini göstermektedir. İntima-media kalınlığı değerleri için iki tarafta da dörder farklı segmentten ölçüm yapılmıştır. Bunlar İMK'nun en kalın izlendiği düzey, ana karotid arter başlangıcı sonrası ilk iki santimetrelilik segment, karotid bifurkasyonu seviyesinin iki santimetre proksimalini içerecek şekilde ana karotid arter ve internal karotid arterin

başlangıcından sonraki ilk iki santimetrelik segmenttir. Ölçümlerde longitudinal kesitler kullanılmış ve lateral kesitler içerisinde en ideal görüntü elde edilen kesit dondurularak ölçüme geçilmiştir. Ölçüm düzeyinde cihaz elektronik odaklama fonksiyonu karotid arter anterior ve posterior duvarlarını içerecek şekilde ayarlanmış ve elektronik görüntü yaklaştırma özelliği ile en büyük kesitten ölçümler elde olunmuştur. Her iki taraftan yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak hastaya ait İMK değeri bulunmuştur.

İnceleme sırasında belirlenen aterosklerotik plaklar ve damar lümenindeki darlıklar not edilerek kalınlıkları ölçülmüş ve sonografik görünüm özellikleri ve darlık dereceleri tanımlanmıştır.

## 6. İstatistiksel Çalışma:

İstatistiksel çalışmalar SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. Toplanan verilerin deskriptif analizi yapıldı. İki grup arasındaki fark parametrik olmayan yöntemler olan Mann-Whitney U ve ki-kare testleriyle araştırıldı. Korelasyon analizleri parametrik Spearman korelasyon analizi ve lojistik regresyon testleriyle değerlendirildi.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

### 1. Hastaların Genel Özellikleri ve PSG Sonuçları

Çalışmaya toplam 45 obez hasta alındı. Hastalar, yapılan PSG tetkiki ve klinik değerlendirme sonucunda OUAS'unun varlığına göre iki gruba ayrıldı. OUAS'u olmayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Diğer grup ise OUAS'lu hasta grubunu oluşturdu. Gruplardaki hastaların sayıları ve erkek / kadın oranları Tablo I'de verilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamaları kontrol grubunda  $47 \pm 11$ , OUAS'lu hasta grubundaysa  $52 \pm 7$  olarak bulundu. Aralarında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,073$ ). VKİ'leri kontrol ve OUAS'u gruplarında sırasıyla  $32 \pm 1,7$  ve  $31 \pm 2,2$  olarak saptandı ve aralarında anlamlı fark bulunmadı. ( $p=0,219$ ). Kontrol grubunda hastaların %28,6'sında ve OUAS grubunda hastaların %41,7'sinde HT tespit edildi ( $p=0,36$ ). PSG tetkikiyle saptanan AHİ'i, MOS'u, Dİ'i değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,01$ ,  $p=0,01$ ,  $p=0,01$ ).

**Tablo I.** Hastaların genel özellikleri ve PSG sonuçları

|                 | Kontrol       | OUAS          | p     |
|-----------------|---------------|---------------|-------|
| Sayı            | 21            | 24            |       |
| Cinsiyet (E/K)* | 16/5          | 18/6          | 0,926 |
| Yaş             | $47 \pm 11$   | $52 \pm 7$    | 0,073 |
| VKİ             | $32 \pm 1,7$  | $31 \pm 2,2$  | 0,219 |
| HT**            | 6 (%28,6)     | 10 (%41,7)    | 0,36  |
| AHİ             | $3,4 \pm 1,4$ | $4,3 \pm 2,6$ | 0,00  |
| MOS             | $84 \pm 6,8$  | $76 \pm 9,7$  | 0,01  |
| Dİ              | $9,5 \pm 13$  | $31 \pm 24$   | 0,01  |

\*Cinsiyet: Pearson  $\chi^2$ : 0,009 - Fischer exact: 1,0

\*\*HT: Pearson  $\chi^2$ : 0,838 - Fischer exact: 0,533

### 2. CRP Düzeyleri

Hastaların ölçülen CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,300$ ). Ortalama değerleri, kontrol grubunda  $0,24 \pm 0,15$  mg/dl ve OUAS'u grubunda da  $0,38 \pm 0,35$  mg/dl olarak saptanmıştır ( $p=0,300$ ). CRP düzeylerindeki varyasyon katsayısının yüksekliğinden dolayı istatistikler logaritmik olarak yapıldı ve Tablo II'de görüldüğü gibi median değerleri verildi.

**Tablo II.** CRP düzeyleri (mg/dl)

| CRP              | Kontrol   | OUAS      |
|------------------|-----------|-----------|
| Median           | 0,22      | 0,30      |
| Minumum-Maksimum | 0,01-0,57 | 0,05-1,52 |

### 3. KİMK ölçümü

Yapılan KİMK değerlendirilmesinde Tablo III'te görüldüğü gibi, iki grup arasında güçlü istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ).

**Tablo III.** Her iki gruptaki KİMK düzeyleri (cm)

|      | Kontrol         | OUAS            | p    |
|------|-----------------|-----------------|------|
| KİMK | $0,07 \pm 0,02$ | $0,09 \pm 0,01$ | 0,01 |

#### 4. AKŞ'nin ve lipid düzeylerinin değerlendirilmesi

Kontrol ve OUAS'u gruplarında ölçülen AKŞ değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptandı ( $p=0,049$ ). İki grubun TK düzeylerinde ve LDL-K düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ( $p=0,01$  ve  $p=0,03$ ). TG ve HDL-K düzeylerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,351$ ,  $p=0,073$ ). Tablo IV'de iki grubun lipid değerlerinin düzeyleri verilmiştir.

Tablo IV. AKŞ ve lipid düzeyleri

|       | Kontrol  | OUAS     | <i>p</i> |
|-------|----------|----------|----------|
| AKŞ   | 90 ± 11  | 95 ± 8,2 | 0,049    |
| TK    | 174 ± 26 | 210 ± 43 | 0,01     |
| TG    | 154 ± 78 | 160 ± 82 | 0,351    |
| HDL-K | 37 ± 5,1 | 41 ± 7,8 | 0,073    |
| LDL-K | 106 ± 25 | 137 ± 33 | 0,03     |

#### 5. Abdominal obezitenin değerlendirilmesi

BKO'nun erkeklerde 1'in, kadınlarda 0,80'in üzerinde olması AO olarak tanımlandı (22). Her iki grubun AO varlığı ki-kare testiyle değerlendirildi. Pearson  $\chi^2$  değeri, 6,77 olarak bulundu. Fischer'in kesin *p* değeri =0,014,  $p=0,008$  olarak bulundu. Her iki grubun BKO'ları Tablo V'de ve hastaların gruplara göre dağılımları, Tablo VI'da verilmiştir. AO ve OUAS'u arasında yapılan lojistik regresyon analizinde Tablo VII'de de görüldüğü gibi Odds Ratio (OR), %95 güven aralığında (1,46-20,30) 5,53 olarak bulundu.

Tablo V. İki gruptaki BKO değerleri

|     | Kontrol   | OUAS      | <i>p</i> |
|-----|-----------|-----------|----------|
| BKO | 0,92±0,07 | 0,97±0,06 | 0,008    |

Tablo VI. Obez hastaların her iki gruptaki dağılımları

|        | Kontrol    | OUAS       | Toplam     |
|--------|------------|------------|------------|
|        | n (%)      | n (%)      | n (%)      |
| AO(-)  | 13 (61,9)  | 5 (22,7)   | 18 (41,9)  |
| AO(+)  | 8 (38,1)   | 17 (77,3)  | 25 (58,1)  |
| Toplam | 21 (100,0) | 22 (100,0) | 43 (100,0) |

Tablo VI. Abdominal obezite ve OUAS ilişkisi

|       | OR   | %95 Güven Aralığı |
|-------|------|-------------------|
| AO(-) | 1,0  | -                 |
| AO(+) | 5,53 | (1,46-20,30)      |

#### TARTIŞMA

OUAS'lu hastalarda kardiovasküler problemlerin artmış sıklıkta görüldüğü bilinmektedir (12, 25-27). Biz de bu çalışmamızda bilinen kardiyovasküler problemi olmayan OUAS'lu hastaları subklinik ateroskleroz varlığı bakımından değerlendirdik. Bizim çalışmamızda da literatürde olduğuna benzer şekilde (16,28), OUAS'lu hastalarda KİMK OUAS'u olmayan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu (Tablo III).

OUAS'da aterosklerotik sürecin hızlandığı ve daha erken ortaya çıktığı bilinmektedir. OUAS'lu hastalarda obezite (2,3), karbonhidrat intoleransı (7,8), hiperlipidemi ve hipertansiyon (4-6) gibi risk faktörleri artmış sıklıkta bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da yaş, cins ve VKİ bakımından benzer olan kontrol hastalarına göre OUAS hastalarında, literatürdekine benzer şekilde AKŞ, TK ve LDL-K değerleri istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu ( $p<0,05$ ). Wilcox ve ark OUAS'lu hastalarda hipertansiyon, santral obezite, insulin direnci, hiperlipidemi gibi sendrom X komponentlerinin sıklıkla gözlenmesi nedeniyle OUAS ile birlikte sendrom X'i "Sendrom Z" olarak tanımlamışlardır (29). Bizim çalışmamızda da OUAS'lu hastalarda BKO, OUAS olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,008$ ). Artmış bel çevresi ve BKO hiperinsülinemi ve ona eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi gibi risk faktörlerinin artışına yol açar (30). Son yıllarda yapılan çalışmalarda visceral yağ dokusundan salınan sitokinlerin birçok metabolik problemin gelişiminde tetikleyici özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Proinflamatuvar sitokinler olarak da adlandırılan IL-1 ve TNF- $\alpha$  lokal olarak buldukları dokularda ve sistemik olarak da birçok dokuda başka sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. Söz konusu bu değişiklikler endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerozun gelişimine katkıda bulunmaktadır (18). Söz konusu proinflamatuvar sitokinlere ek olarak önemli oranda yağ

dokusundan salınan IL-6 düşük düzeyde sistemik infalamasyona yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmaların meta-analizinde CRP'nin bu inflamatuvar durumu ve ileride olası gelişebilecek kardiyovasküler sorunları tahmin etmede faydalı bir inceleme olduğu anlaşılmıştır (31).

OUAS'ı tekrarlayan, ciddi nokturnal hipoksemiye ve uyku bozukluklarına neden olur (1). Tekrarlayan apneyle ilişkili hipoksi, nötrofiller ve monositler tarafından süperoksit üretimini anlamlı şekilde arttırmaktadır (32). Ayrıca OUAS'lı hastalarda dolaşımdaki ICAM-1 ve VCAM-1 gibi solubl adezyon moleküllerinin ve proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$ , IL-6'nın plazma düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (33). L-arjinin'den NO biyosentezi oksijen bağımlı bir süreçtir, bu nedenle hipoksi vasküler yataktaki NO oluşumunu direk olarak etkileyebilir. Böylece tekrarlayan apnelerin meydana getirdiği hipoksemi endotelial hasara katkıda bulunabilir (34). Hipoksemi nükleer faktör kapa beta (NF- $\kappa$ B) aktivasyonu ile IL-6 üretimini arttırmaktadır. IL-6 da CRP sentezini indüklemektedir (35). Normal insanlarda da yüksek irtifada hipoksemi sonucunda IL-6 ve CRP düzeylerinde yükselme olduğu saptanmıştır (36).

Biz de OUAS'lı hastalarda obezite, olumsuz yönde değişmiş vücut yağ dağılımı tekrarlayan apnelere ve bunların sonucu gelişebilecek hipersitokineminin yol açabileceği potansiyel inflamatuvar durumu saptamada yd-CRP düzeylerinin incelenmesinin önemini araştırdık. OUAS'lı hastalarda medyan yd-CRP 0,30 (0,05-1,52) mg/dl, kontrol grubundaysa 0,22 (0,01-0,57) mg/dl olarak saptandı (Tablo II). İki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,300$ ).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezitenin düşük derecede sistemik inflamasyondan sorumlu olduğu gösterilmiştir (37). Yağ dokusu eski dönemlerde pasif yapıda depo özelliğinde bir doku olarak düşünülürken, son yıllarda metabolizmada aktif rol oynayan özellikleri keşfedilmiştir (38). Yağ dokusunun IL-6'nın sistemik düzeylerinin yaklaşık %25'nin oluşumundan sorumlu olduğu anlaşılmıştır (39). Abdominal obezitenin CRP düzeylerini bağımsız olarak arttıran bir parametre olduğu bilinmesine karşın, total vücut yağ dokusunun önemi hala korun-

maktadır (40,41). Obez bireylerin değişik tedavi yöntemleriyle kilo vermeleriyle CRP düzeylerinin düştüğü bilinmektedir (42). Çalışmamızda OUAS olan obez hastaları benzer VKİ olan hastalarla karşılaştırarak yaptığımız değerlendirmede OUAS olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızdaki obez kontrol grubu normal toplum verilerini yansıtmamaktadır. Sonraki çalışmalarımızda toplum normalleri ile yapılacak karşılaştırmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Son yıllarda yapılan klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik bireylerde inflamatuvar sürecin bir göstergesi olarak yd-CRP düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (43,44). KİMK ile CRP düzeyleri arasında ilişkiyi irdeleyen az sayıdaki çalışmalarda tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Folsom ve ark. subklinik ateroskleroza tanımda CRP düzeylerinin yeterli güvenilirlikte olmadığını bildirmektedir (45). Buna karşın Festa ve ark. yaptıkları çalışmada CRP ve KİMK arasında anlamlı anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmektedir (46). Bizim verilerimiz subklinik ateroskleroza olan hastalarda CRP'nin yanlış negatif sonuçlar verebileceğini destekler niteliktedir.

#### KAYNAKLAR

1. Kales A, Vela-Bueno A, and Kales JD. Sleep disorders: sleep apnea and narcolepsy. *Ann Intern Med*, 1987; 106: 434-443.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1230-1235.
3. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, Eveloff SE, Herbert PN, Millman RP. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*, 1993;103: 1336-1342.
4. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 150: 72-77.
5. Lavie P, Silverberg D, Oksenberg A, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea and hypertension: from correlative to causative relationship. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2001; 3: 296-301.
6. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T,

- Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 1875-1882.
7. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79: 1681-1685.
  8. Strohl KP, Novak RD, Singer W, et al. Insulin levels, blood pressure and sleep apnea. *Sleep*, 1994; 17: 614-618.
  9. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*, 1988; 94: 9-14.
  10. Partinen M and Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest*, 1990; 97: 27-32.
  11. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*, 1990; 336: 261-264.
  12. Koskenvuo M, Kaprio J, Heikkilä K, Sarna S, Telakivi T, Partinen M. Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1987; 294: 643.
  13. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*, 1992; 23: 1752-1760.
  14. Bots ML, Breslau PJ, Briët E, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension*, 1992; 19: 717-720.
  15. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 1995; 26: 386-391.
  16. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedes M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*, 2002; 33: 1782-1785.
  17. Zucconi M. Obstructive sleep apnea represents a risk factor for carotid arteries atherosclerosis. *Sleep Med*, 2002; 3: 539-540.
  18. Blake GJ and Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*, 2002; 252: 283-294.
  19. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001; 103:1813-1818.
  20. McArdle W. *Sports & Exercise Nutrition* 1999, Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins.
  21. WHO, Prevention and management of the global epidemic obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity, Geneva 1997.
  22. Bjorntorp P. Regional patterns of fat distribution. *Ann Intern Med*, 1985;103: 994-995.
  23. Keenan SA. *Polisomnographic Technic an Overview*. 2nd ed. *Sleep Disorders Medicine*, ed. S. Chocroerty, Boston: Butterworth Heinemann, 1999;151-169.
  24. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986; 74: 1399-1406.
  25. Guilleminault C, Tilkian A, and Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 1976; 27: 465-484.
  26. Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Brignani F. [Effects of tracheotomy in hypersomnia with periodic respiration]. *Rev Neurol (Paris)*, 1970; 123: 267-268.
  27. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1981; 89: 923-934.
  28. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1981; 1: 862-865.
  29. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*, 1998; 53: 25-28.
  30. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study. *J Clin Epidemiol*, 1988; 41: 571-576.
  31. Stradling JR. and Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle

- aged men. *Thorax*, 1991; 46: 85-90.
32. Gislason T, Benediktsdóttir B, Björnsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest*, 1993; 103: 1147-1151.
  33. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1998; 46: 193-201.
  34. Schwab RJ, Goldberg A, and Pack A. Sleep apnea syndromes, in *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, Fishman, Editor, McGraw Hill Book: New York. 1998;1617-1637.
  35. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 2000; 894: i-xii, 1-253.
  36. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chronic Dis*, 1985; 38: 419-425.
  37. Tchernof A and Despres J-P. Obesity and Lipoprotein Metabolism. *Clinical Obesity*, ed. P. Kopelman. and M. Stock. 1998, London: Blackwell Science. 176-204.
  38. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157: 280-283.
  39. Grunstein R. Pulmonary Function, Sleep Apnoea and Obesity. *Clinical Obesity*, ed. P. Kopelman and M. Stock., London: Blackwell Science 1998;248-289.
  40. Douglas NJ and Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*, 1994; 344: 653-655.
  41. Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med*, 1998; 19:33-54.
  42. Bassiri A and Guilleminault C. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome, in *Kryger Principles and Practise of Sleep Medicine*, W.B.Sounders 2000; 869-878.
  43. Bradley TD and Phillipson EA. *Textbook of Respiratory Medicine Sleep Disorders* 2000: Sounders Company.
  44. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, 1993; 328: 303-307.
  45. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W, Wesseling KH, van Montfrans GA. Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension*, 1995;26: 55-59.
  46. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)*, 1972; 8: 1159-1172.