

## Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda uyku parametreleri ile oksidatif stres arasındaki ilişki

### *Relationships between oxidative stress and sleep parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome*

Özlem Abakay<sup>1</sup>, Hadice Selimoğlu Şen<sup>1</sup>, Hatice Yüksel<sup>2</sup>, Yılmaz Palancı<sup>3</sup>, Süreyya Yılmaz<sup>1</sup>, Abdullah Çetin Tanrıkulu<sup>1</sup>, Abdurrahman Abakay<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Oksidatif stress reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve yıkılması arasındaki dengesizlik ile karakterizedir. Çalışmamızda Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında oksidan-antioksidan dengesi gösteren bazı biyokimyasal faktörlerle hastalığın şiddetini yansıtan uyku parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku merkezinde Polisomnografi kaydı yapılan toplam 93 hasta alındı. Her olgu tüm gece polisomnografi işlemine tabi tutuldu. Serum total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması  $47,4 \pm 7,2$  yıldır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi ve semptom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Hastaların apne hipopne indeksi (AHI) ortalaması 25,1 adet/saat idi. Hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunan parametreler; apne-hipopne indeksi, arousal indeksi, oksijen desatürasyon indeksi, serum TOS ve serum TAS idi ( $p < 0,05$ ).

Hasta grubunda TOS ve TAS ortalaması sırasıyla 34,2 mmol/L ve 1,18mmol/L olarak saptandı. Kontrol grubunda ise TOS ve TAS ortalaması sırasıyla 21,7 mmol/L ve 1,54 mmol/L olarak saptandı. Aralarındaki farklar anlamlı idi ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** OUAS hastalarında oksidatif stres düzeyi artarken antioksidan düzeyinin azaldığını saptadık.

**Anahtar kelimeler:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, oksidatif stres, TAS, TOS

#### ABSTRACT

**Objective:** Oxidative stress is characterized by an imbalance between production and destruction of reactive oxygen species. In our study, we aimed to determine the relationship between the oxidant-antioxidant balance in patients with showing some biochemical factors reflecting the severity of the disease and sleep parameters in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS).

**Methods:** 93 patients were included to the study at the sleep centre, Department of Chest Diseases, Dicle University Hospital. All patients were subjected to all night polysomnography. Serum TOS and TAS levels were measured.

**Results:** The mean age of patients was  $47.4 \pm 7.2$  years. There was not significant between patient and control groups in terms of age, gender, body mass index and frequency of symptoms ( $p > 0.05$ ). The mean apnea-hypopnea index (AHI) was 25.1 units/hour. We found these parameters significant compared with the control group; apnea-hypopnea index, arousal index, oxygen desaturation index, serum total oxidant and serum total antioxidant level ( $p < 0.05$ ).

The mean serum levels TOS and TAS in patients with OSAS were found 34.2 mmol/L and 1.18 mmol/L, respectively. The mean serum levels TOS and TAS in control group were found 21.7 mmol/L and 1.54 mmol/L, respectively. Differences between two groups were significant ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** We observed that increased level of oxidative stress and decreased antioxidant levels in patients with OSAS. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (2): 271-275

**Key words:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome, oxidative stress, TAS, TOS.

<sup>1</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Diyarbakır, Türkiye

<sup>3</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Diyarbakır, Türkiye

**Correspondence:** Abdurrahman Abakay,

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: arahmanabakay@hotmail.com

Received: 13.03.2014, Accepted: 03.04.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve arousal'lar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OUAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir [1,2].

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının üçüncü basımı (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarını ana gruplardan biri olarak almaktadır [3]. Bu hastalıklar içinde en sık görüleni OUAS'dır. OUAS'ın tanısı ve pozitif hava yolu basıncı tedavisinin seçimi ve düzenlenmesi için polisomnografi tetkiki gereklidir [4].

Oksidatif stress reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve yıkılması arasındaki dengesizlik ile karakterizedir. Antioksidan enzimler ve vitaminler reaktif oksijen türevleri ile etkileşime girer ve potansiyel olarak bunların hücre hasarını azaltırlar [5]. Serbest oksijen radikalleri ise kimyasal olarak reaktif moleküller olup hücrenin nükleik asit, lipid ve proteinleri ile reaksiyonu sonucu hücre hasarına neden olurlar [6]. Üst solunum yollarında tekrarlayan tıkayıcı epizodlar önemli derecede hipoksemiye neden olur. Bazı yazarlar OUAS'lı hastalarda sistemik enflamasyon ve oksidatif stresin sistemik belirteçlerinde artış olduğunu rapor etmişlerdir [7].

Tekrarlayan apne-hipopne epizodları ve kan oksijen satürasyonunun azalması, iskemi/reperfüzyon hasarına benzer bir şekilde hücre metabolizmasını değiştirir. Buna bağlı olarak bazı hücre kompartmanları kaybedilebilir. Bu şekilde lizozomlardan salınan demirserbest oksijen radikallerinin üretimine veya artışına neden olur [8].

Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik arteryel hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite aterosklerozu kolaylaştırmaktadır. OUAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/ reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonksiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybıda aterosklerozu zemin hazırlar. Oksidatif stres OUAS'da mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır [9,10].

Çalışmamızın amacı oksidan-antioksidan dengesini gösteren serum total oksidan (TOS) ve serum total antioksidan (TAS) seviyeleri ile hastalığın şiddetini yansıtan uyku parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemektir.

## YÖNTEMLER

Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku merkezinde Polisomnografi kaydı yapılan toplam 93 hasta alındı. Çalışma protokolü için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruldan izin alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), boyun çevresi, bel çevresi, Epworth Uykululuk Skalası puanı, PSG parametreleri oluşturulan çalışma formuna kaydedildi.

Epworth Uykululuk Skalası hastanın gündüz aşırı uykululuk halini subjektif olarak yansıtan sekiz sorudan oluşan bir ankettir. Anketten 0 ile 24 arasında değişen toplam puandan, hasta 10 ya da daha fazla puan almışsa bir uyku laboratuvarında incelenmesi önerilir.

### Polisomnografi parametreleri

Her olgu tüm gece polisomnografi işlemine tabi tutuldu. (E-Series, 44 channel polysomnograph; Compumedics™, Melbourne, Victoria, Australia). Polisomnografi, uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyak, respiratuvar, fizyolojik ve diğer fiziksel parametrelerin belli bir periyotta genellikle gece boyu eş zamanlı ve devamlı olarak kaydına dayalı bir testtir. Standart olarak çekilen PSG kaydında, elektroensefalogram (EEG) (4 kanal: C4A1, C3A2, O1A2, O2A1), submental ve tibial elektromyogram (EMG), elektrookülogram (EOG) (2 kanal), elektrokardiyogram (EKG), oronazal hava akımı sensörü, göğüs ve karın hareketleri sensörü, vücut pozisyonu sensörü, trakeal mikrofon ve pulse oksimetreden alınan parametreler mevcuttu.

Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen değere Apne -Hipopne İndeksi (AHI) adı verilir. Bu indekse göre olgularbasit horlama (AHI <5), hafif OUAS (AHI=5-15), orta OUAS (AHI=16-30) ve ağır OUAS (AHI>30) olarak sınıflandırılır.

Çalışmaya alınan hastalar Apne -Hipopne indeksine göre iki gruba ayrıldı: Kontrol grubu (AHI <5) ve OUAS (AHI≥5) grubu. Kan örnekleri PSG çekiminden sonraki gün sabah aç karnına alındı. Hasta vekontrol grubunda periferik venden alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar 24 saate kadar -20°C'de, daha sonra serumların çalılışılacağı zamana kadar -50°C'de korundu.

Serum TOS ve TAS düzeyleri Erel tarafından geliştirilen yeni otomatik ve kolorimetrik ölçüm yöntemi kullanılarak değerlendirildi [24,25].

## İstatistiksel Analiz

Hastalara ait verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 21 bilgisayar programı kullanıldı. Hastalara ait ölçülebilir değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı. Ölçülebilen parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's t testi, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ile kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  olan farklar anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması  $47,4 \pm 7,2$  yılı. Hastaların %63'ü erkek, %37'si kadındı. Hastaların AHİ ortalaması 25,1 adet/saat idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cins, VKİ ve semptom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1) ( $p > 0,05$ ).

Hastaların PSG kayıtları ile elde edilen parametreler karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunan parametreler AHİ, arousal indeksi, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ), serum TAS ve TOS seviyesi idi ( $p < 0,05$ ). Hasta grubunda TOS ve TAS ortalaması sırasıyla 34,2 mmol/L ve 1,18mmol/L olarak saptandı. Kontrol grubunda ise TOS ve TAS ortalaması sırasıyla 21,7 mmol/L ve 1,54 mmol/L olarak saptandı.

Hastaların PSG parametreleri ve laboratuvar verileri Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 1.** Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve kontrol gruplarındaki hastaların demografik verileri

Özellik	OUAS Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=49)	p
Yaş (yıl)	47,4	44,9	AD
Cinsiyet (%)			
Erkek	63	53	AD
Kadın	37	47	
Epworth Skala puanı	12,6	10,9	0,08
Vücut kitle indeksi	28,1	25,8	AD
Boyun Çevresi (cm)	42,1	40,0	0,006
Bel Çevresi (cm)	113,2	105,4	0,014
Semptom Varlığı (%)			
Horlama	90	89	AD
Gündüz Aşırı Uykululuk	40	31	AD
Tanıklı Apne	43	40	AD

AD= Anlamlı Değil ( $p > 0,05$ )

**Tablo 2.** Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve kontrol gruplarındaki hastaların polisomnografik ve laboratuvar verileri

Değişken	OUAS Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=49)	p
AHİ (adet/saat)	25,1	2,06	<0,001
PLM İndeksi	40,7	21,4	0,011
Arousal İndeksi (adet/saat)	14,9	8,3	<0,001
Oksijen Desatürasyon İndeksi (%)	22,2	7,2	<0,001
TAS (mmol /L)	1,18	1,54	<0,001
TOS (mmol /L)	34,2	21,7	0,027

AHİ: Apne-Hipopne İndeksi, PLM: Periyodik Bacak Hareketi

## TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu ürettiği reaktif oksijen türevleri ile iskemi/reperfüzyon hasarına benzer bir hasarla hücre hasarına yol açmaktadır [8]. Endotelial disfonksiyona neden olan bütün süreçlerde oksidatif stres temel rol oynamaktadır.

Bir çalışmada intermittan hipoksinin pro-enflamatuvar faktörleri aktive ederek tümör nekroz faktör alfa, interlökin-6, interlökin-8 gibi sitokinlerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir [11].

Apne hipopne indeksi OUAS patolojisinde hastalığın şiddetini belirlemede en önemli indikatördür [12,13]. Christou ve ark. yaptıkları bir çalışmada OUAS'lı hastalardaki antioksidan kapasite ile sağlıklı bireylerdeki antioksidan kapasite düzeylerini birbirine yakın bulmuşlardır. Bununla birlikte aşırı oksidatif stresin bir yansıması olarak ağır derecede OUAS tanısı olan hastalarda antioksidan kapasite düşük saptanmıştır [14]. Bizim çalışmamızda da, OUAS semptomlarını taşıdıkları halde AHİ <5 olan olgulardan farklı olarak AHİ'nin yüksek olduğu olgularda total antioksidan kapasite düzeylerini düşük saptadık. Bu sonuçta bize OUAS'nun ağırlığı ile hipoksi derecesinin de ağır seyrettiğini ve antioksidan mekanizmaları tükettiğini destekler niteliktedir.

Obesite OUAS için tanımlanmış en önemli risk faktörlerinden biridir [15]. Vücut kitle indeksi ve abdominal yağ kalınlığının artmış olması sadece yağ depolanmasını yansıtmaz. Yağ dokusu aynı zamanda metabolik bir doku olarakta işlev görmektedir. Yağ dokusundan salınan sitokinler ve hormonlar enflamatuvar reaksiyona neden olmak-

ta ve hipertansiyon, dislipidemi, glukoz intoleransı ve prooksidan-antioksidan dengenin de bozulmasına neden olmaktadır [16,17]. Bizim olgularımızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında VKİ ve major semptomlar açısından anlamlı bir farklılık mevcut değildi. Bazı çalışmalarda enflamatuvar belirteçlerin artması, oksidatif stresin varlığı ve anjiogenik aktivite OUAS hastalarının kanlarında tespit edilmiştir [16,18,19]. Lam ve ark. yayınladıkları bir derlemede abdominal olarak obes hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olarak OUAS'ın bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir [20]. Çalışmamızda OUAS hastalarında boyun çevresi ile bel çevresinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması hem bu hastalarda OUAS gelişimi ve hem de ilgili morbiditeler açısından önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Bir çalışmada obes OUAS hastalarında solunum bozukluğu indeksi ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon izlenirken aşırı kilolu OUAS hastalarında VKİ ile uyku parametreleri arasında bir ilişki saptanmamıştır [21]. Bazı çalışmalarda sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında OUAS hastalarının kanlarında azalmış plazma antioksidan düzeylerine karşılık lipid peroksidasyon ürünlerinde artış izlenmiştir [22,23]. Biz de çalışmamızda uyku ve solunum parametrelerine baktığımızda, bel çevresi ve boyun çevresi normalin üzerindeki hastalarda ODİ, AHİ, arousal indeksi, periyodik bacak hareketi indeksi gibi parametrelerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseklik tespit ettik ve bu sonuçlar oksidan- antioksidan dengenin bozulmasında OUAS'ın yanısıra lokalize yağ dağılımının da ek bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, OUAS hastalarında oksidan düzeyi artarken antioksidan düzeyi azalmaktadır. Özellikle bel ve boyun çevresi yüksek olan OUAS hastalarında aynı zamanda solunum ve uyku parametreleri de kötü etkilenmekte ve başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok sistemlerde morbiditeye neden olmaktadır. Bu da bize OUAS ile ilişkili pek çok morbiditenin esas patogenezinde enflamasyonla birlikte lokalize yağ birikimi ve oksidatif stres gibi faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

## KAYNAKLAR

- Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
- Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of Sleep Medicine*. 3rd edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:840-58.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-3). American Academy of Sleep Medicine. Available at <http://www.aasmnet.org>. Accessed on 04 April 2014.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
- Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003;108:1912-1916.
- Lena L. Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7:35-51.
- Cofta S, Wysocka E, Piorunek T, et al. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2008;59 (Suppl 6):183-190.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002;82:47-95.
- Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-663.
- Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:541-545.
- McNicholas WT. Sleep apnea syndrome. *Breathe* 2005;1:219-227.
- Klawe JJ, Laudenska A, Miskowicz I, Tafil-Klawe M. Occurrence of obstructive sleep apnea in a group of shift worked police officers. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:115-117.
- Tafil-Klawe M, Laudenska A, Klawe JJ, Miskowicz I. Does night work favor sleep-related accidents in police officers? *J Physiol Pharmacol* 2005;56:223-226.
- Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulis K. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4:225-228.
- Banerjee D, Brendon J, Yee J, et al. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Chest* 2007;131: 1678-1684.
- Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all proinflammatory states. *Obes Rev* 2006;8:119-127.
- Knutson K, Spiegel K, Penev P et al. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2007;11:163-178.
- Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-570.
- Chorostowska-Wynimko J, Radomska D, Plywaczewski R, et al. Disturbed angiogenic activity in sera from obstructive sleep apnea patients. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:71-77.

20. Lam J. An Update on Obstructive Sleep Apnea and the Metabolic Syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:484-489.
21. Namyslowski G, Scierski W, Mrowka-Kata K, et al. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol* 2005;56:59-65.
22. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2006;27:756-760.
23. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004; 27:123-128.
24. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38:1103-1111.
25. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004;37:277-285.