

Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi

Assessment Of Mean Platelet Volume In Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea

Zafer Hasan Ali Sak¹, Funda Yalçın¹, Ayşegül Öney Kurnaz¹, Mehmet Gencer¹, İrfan Eser², Şamil Günay²¹Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.B.D. Şanlıurfa²Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.B.D. Şanlıurfa

Yazışma Adresi

Yrd.Doç. Dr. Zafer Hasan Ali Sak

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları A.B.D. Şanlıurfa

Tel: +90 414 3183000, Fax: +90 414 3183192,

E-mail: drsak19@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 29.01.2015

Kabul tarihi / Accepted: 03.02.2015

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ağır tıkaçıcı uyku apne sendromlu (OSAS) hastalarda kan koagülabilesitesiyle ilişkili Ortalama Trombosit Hacmini (MPV) ve Plateletcriti (PCT) değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Uyku ünitesinde Eylül 2013 öncesi polisomnografi yapılan 98 hastanın kayıtları retrospektif değerlendirildi. Tüm olgular apne-hipopne indeksine(AHI) göre AHI <5 / saat (s=48) A Grubu (kontrol), AHI ≥ 30 / saat ile B Grubu (s = 50) şeklinde gruplandırıldı. MPV ve PCT (plateletcrit) otomatik bir kan hücresi sayacı kullanılarak ölçüldü. Polisomnografik bulgularla, demografik ve kan parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: A ve B grupları arasında MPV (7.17±0.98 karşılık 7.54±1.21fL, p=0.66) ve PCT (0.218±0.06 karşılık 0.212±0.05, p=0.66) açısından anlamlı farklılık bulunamadı. Ağır OSAS grubunda MPV, PCT ile AHI parametreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı(r=0.37, p=0.801 ve r=0.61, p=0.624).

Sonuç: MPV ve PCT değerlerinde ağır OSAS'lı hastalarda kontrole göre anlamlı yükseklik bulunmadı. Bu bulgular yapılan ilk çalışmaların aksine MPV'nin OSAS'ın ağırlığıyla ilişkili bir parametre olmadığı ve OSAS'ın doğrudan trombosit aktivitesini etkilemediğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Tıkaçıcı Uyku Apne, Trombosit Sayısı, Trombosit aktivasyonu

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to evaluate the mean platelet volume (MPV) and Plateletcrit (PCT) associated with blood coagulability in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).

Materials And Methods: The polysomnography recordings of 98 patients admitted to the sleep laboratory before September 2013 were retrospectively evaluated. All cases were grouped according to their AHI value as AHI <5 / h (n = 48) Group A (control) and AHI ≥ 30 / hour and Group B (n = 50). MPV and PCT (plateletcrit) was measured using an automatic blood cell counter. Polysomnographic findings, demographic data and blood parameters were compared.

Results: No significant differences were found between A and B groups with respect to PCT (0.218 ± 0.06 vs. 0.212 ± 0.05 , $p=0.66$) and MPV (7.17 ± 0.98 vs. 7.54 ± 1.21 fL, $p=0.66$). In severe OSAS group, MPV and PCT were not correlated with AHI ($r=0.37$, $p=0.801$ and $r=0.61$, $p=0.624$).

Conclusion: MPV and PCT levels were not higher in severe OSAS group compared to the control group. Unlike previous studies, these findings suggest that MPV is not associated with the severity of OSAS and OSAS does not directly affect the platelet activity.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea, Platelet Count, Platelet Activation

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) Türkiye'de yetişkinlerin yaklaşık % 5'ini etkileyen yaygın bir uyku bozukluğudur. Uyku süresince tekrarlanan üst solunum yolu tıkanıklığı, uyku bölünmesi, gündüz aşırı uykululuk ve azalmış yaşam kalitesiyle kendini gösterir. OSAS'ın esas tedavisinde kullanılan sürekli pozitif havayolu basıncı sağlayan cihaz (CPAP), uyku sırasında hava yolunu açık tutan havalı atel gibidir. Tedavi edilmeyen OSAS bir sürü sebepten dolayı mortalite riskini artırır. Özellikle hipertansiyon, felç, aritmi miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi hastalıklarla kardiyovasküler mortalite artar (1-6). OSAS ve kalp-damar arasındaki güçlü ilişki olmasına rağmen patofizyolojik mekanizma tartışmalıdır. Olası bir açıklama kan koagülabilitesinin artması yönündedir. Araştırmalar apne sırasında gelişen hipoksemi inflamatuvar faktörlerin salınımını tetikleyerek kanın pıhtılaşmasını artırır (7-9). Artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu kalp ve damar hastalıklarıyla yakından ilişkilidir. Hacmi büyük trombositlerin granül miktarı küçük trombositlere göre fazladır, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve artmış trombotik aktiviteye sahiptirler (10,11). Potansiyel bir mekanizma olarak pıhtılaşmada trombosit boyutunun önemi gösterilmiştir. Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit

reaktivitesi ile ilişkilidir ve trombosit aktivitesinin dolaylı izlenmesi için kolay ve kullanışlı bir araçtır. PCT (plateletcrit) hemotocrit gibi kandaki toplam trombositlerin kana oranıdır. $PCT = Plt \times MPV$ dir. Referans değerleri ortalama % 0.1- 0.3 arasındadır. Trombosit sayısının düşük ama çapının büyük olduğu hastalıklarda yararlı olabilir. Çünkü sayı düşük olsa bile büyük trombositler ile trombosit fonksiyonları sağlandığından bu hastalarda aslında platelet sayısından ziyade PCT'e bakmak daha yararlı olabilir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabet, akut miyokardial enfarktüs, akut iskemik inme, koroner arter kalsifikasyonunda MPV artar (12,13).

Gereç ve Yöntemler:

Harran Üniversitesi Eğitim Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Uyku Laboratuvarında gece horlama ve/veya gündüz aşırı uykululuk belirtileri bulunan ve tüm gece polisomnografi (PSG) uygulanan 98 olgunun verileri Eylül 2014'ten itibaren retrospektif değerlendirildi. Çalışmaya alınan olgular iki gruba ayrıldı. $AHI \geq 30$ / saat ağır OSAS grubu, $AHI < 5$ kontrol grubu olarak alındı. Tüm olguların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, PSG (Alice 5; Philips Respironics, Murrysville, USA) ve tam kan sayımı sonuçları kaydedildi. Tüm PSG kayıtları 30 saniyelik epoklarla AASM (American Academy of Sleep Medicine) kriterlerine göre manuel skorlandı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astımı, konjestif kalp yetmezliği, aritmileri ve koroner arter hastalığı olanlar, antikoagülan (dipiridamol, ticlopidine,

klopidogrel), antiinflamatuvar tedavi alanlar, sistemik kortikosteroid kullananlar, REM ve/veya pozisyon bağımlı OSAS'lılar, santral apne oranı ağırlıkta bulunanlar, sistemik inflamatuvar hastalığı, hematolojik hastalığı, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı bulunanlar, çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Bütün değişkenler normal dağılım yönünden One-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Nominal değişkenler arası ilişkiler ki-kare testi ile incelendi. Parametrik iki bağımsız grup arasında karşılaştırma için Independent Samples T Test kullanıldı. Pearson korelasyon katsayısı ile sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler incelendi. Tüm istatistiksel veriler için $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışma 48 kontrol, 50 ağır OSAS olmak üzere 98 olgudan oluşmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm olguların laboratuvar sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Kontrol grubunda 23 erkek (% 48) ve 25 kadın (% 52), ağır OSAS grubunda 27 erkek (% 54) ve 23 kadın (% 46) bulunmaktaydı ve gruplar cinsiyet bakımından birbirine benzer bulundu. Kontrol ve ağır OSAS gruplarında yaş ortalamaları sırasıyla $53,96 \pm 10,64$ ve $53,80 \pm 10,76$ yıldır ve gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol ve ağır OSAS grupları için sırasıyla; $31,78 \pm 5,74$ ve $32,48 \pm 5,83 \text{ kg/m}^2$ hesaplandı. Ağır OSAS grubunda kontrol grubuna göre VKİ anlamlı farklılık yoktu ($p=0,549$). Ortalama AHİ kontrol grubu için $2,82 \pm 1,30$ /saat ve ağır OSAS grubu için $58,20 \pm 23,15$ /saat idi.

Ağır OSAS grubunda MPV, PCT ile AHİ, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tartışma

Bu çalışmada MPV, ağır OSAS olgularında kontrol grubuna göre yapılan önceki çalışmaların aksine yüksek bulunmadı ve ağır OSAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Literatürde yayınlanmış çalışmalardan farklı diğer bulgumuz ağır OSAS grubunda MPV, PCT ile AHİ parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadığıydı.

Artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu OSAS, kalp ve damar hastalıklarıyla yakından ilişkilidir (10,11,14,15). Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit reaktivitesi ile ilişkilidir. Ağır OSAS'lı hastalarda MPV'nin değerlendirildiği yayınlanmış çalışmalarda ağır OSAS ile artmış MPV arasında ilişki saptanmıştır. Erden ve ark. ortalama MPV'nin, OSAS gruplarında kontrol grubuna göre yüksekliğini tespit etmişler ve ağır OSAS grubunda MPV artışı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar. MPV ile AHİ ve Toplam uyku süresi arasında pozitif, Minimum oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyonu gözlemlemişlerdir (16). Varol ve ark. ağır OSAS hastalarında kontrol grubuna göre MPV'yi anlamlı yüksek tespit etmişler ve MPV ile desaturasyon indeksi ve AHİ arasında korelasyon gözlemlemişlerdir (17). Kanbay ve ark. MPV ile OSAS ve OSAS şiddeti arasında ilişki ve MPV ile AHİ arasında korelasyon bulmuşlardır (18). Nena ve ark. MPV'yi ağır OSAS hastalarında hafif-orta OSAS ve kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı yüksek ve MPV ile AHİ, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunun % 90'ın altında olduğu

toplam uyku süresi ile korele bulmuşlardır (19). Bu sonuçlar aterotrombotik vasküler hastalıklar için risk faktörü yönüyle OSAS ve MPV'nin önemini vurgulamaktadır (17,19). Yukardaki çalışmaların aksine Sökücü ve ark. tarafından MPV ve OSAS ilgili bulunan tek ilişki MPV'nin ağır OSAS grubunda AHİ ile pozitif korelasyonudur. OSAS ve hipoksi parametreleriyle MPV veya trombosit dağılım genişliği (PDW) arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada hastalardan dikkatli ve detaylı öykü alınmış ve MPV'yi etkileyecek hastalıkları bulunan olgular çalışma dışı bırakılmıştır(20). Kardiovasküler ve akciğer hastalıklarıyla birlikte MPV'yi etkileyecek hastalığı bulunan tüm hastalar çalışma dışı bırakıldığında OSAS ile MPV arasında hiçbir

ilişki kalmayabilir. Rahangdale ve ark. platelet yüzey reseptörü glikoprotein (GP) Ib ile değerlendirdiği platelet aktivasyonu ile, oksijen desaturasyonu indeksi ve AHİ arasında anlamlı ilişki bulamazken artmış oksijen desaturasyon süresiyle anlamlı ilişki saptamışlardır (21).

Sonuç:

MPV'nin OSAS'ın ağırlığıyla ilişkili bulunmaması, OSAS'ın ortaya çıkardığı farklı mekanizmalarla ilişkili platelet aktivasyonunun gerçekleştiği öne sürülebilir. Bizim çalışmamızla birlikte yapılan son çalışmalar dikkate alındığında OSAS'ın kardiyovasküler, metabolik sendrom, endokrin bozukluklar gibi hastalıklara yol açarak aterotrombotik vasküler hastalıklar için dolaylı bir risk faktörü şeklinde düşünülebilir.

Tablo 1. Kontrol ve OSAS grubunun laboratuvar bulguları

	Hasta	Kontrol	p
MPV(fl)	7.54±1.21	7.17±0.98	0.10
PCT(%)	0.212±0.05	0.218±0.06	0.66
PLT ($\times 10^3$ cell/?l)	287±88	301±98	0.46

Kaynaklar

- 1) Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31(8):1071-8.
- 2) Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108(1):9-12. Review.
- 3) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(6):612-7.
- 4) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):910-6.
- 5) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: An observational study. *Lancet* 2005;365(9464):1046-53.
- 6) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep hearthealth study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25.
- 7) Schulz R. The vascular micromilieu in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2005;25(5):780-2.
- 8) Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT, Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112(17):2660-7.
- 9) Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(5):1313-6.
- 10) Thompson CB, Eaton KA, Princiotta SM, Rushin CA, Valeri CR. Size dependent platelet subpopulations: relationship of platelet volume to ultrastructure, enzymatic activity, and function. *Br J Haematol* 1982;50(3):509-19.
- 11) Briggs C. Quality counts: new parameters in blood cell counting. *Int J Lab Hematol* 2009;31(3):277-97. Review.
- 12) Vizioli L, Muscari S, Muscari A, "The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases," *Int J Clin Pract*, 2009;63(10):1509-15.
- 13) Korkmaz L, Korkmaz AA, Akyüz AR, et al., Association between mean platelet volume and coronary artery calcification in patients without overt cardiovascular disease: an observational study. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 2012;(12)1:35-9.
- 14) Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002;69(3):229-34.
- 15) Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;125(5):1768-75.
- 16) Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Motor S, Genç S. Investigation of the relationship between mean platelet volume and obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Invest* 2013;4(4):492-6.
- 17) Varol E, Ozturk O, Gonca T, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(7):497-502.
- 18) Kanbay A, Tutar N, Kaya E, et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(5):532-6.
- 19) Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets* 2012;23(6):447-54.
- 20) Sökücü SN, Özdemir C, Dalar L, Karasulu L, Aydın F, Altın S. Is Mean Platelet Volume Really a Severity Marker for Obstructive Sleep Apnea Syndrome without Comorbidities? *Pulm Med*. 2014;2014:754839
- 21) Rahangdale S, Yeh SY, Novack V et al. "The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea," *J Clin Sleep Med*. 2011;7(2):172-8.