

OBSTRÜKTİF UYKU APNE ŞİDDETİ İLE DERİVED PLATELET-LENFOSİT RATIO ARASINDAKİ İLİŞKİ

RELATIONSHIP BETWEEN DERIVED PLATELET-LYMPHOCYTE RATIO AND SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

**Abakay ÖZLEM¹, Abakay ABDURRAHMAN¹, Yılmaz SÜREYYA¹,
Palancı YILMAZ², Tanrıkulu Abdullah ÇETİN¹**

¹Dicle Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Dicle Üniversitesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Anahtar sözcükler: Obstrüktif uyu apnesi, inflamasyon, platelet, lenfosit

Key words: Obstructive sleep apnea, inflammation, platelet, lymphocyte

Geliş tarihi: 20 / 09 / 2016

Kabul tarihi: 26 / 10 / 2016

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Platelet-lenfosit ratio (PLR) formülünden revize edilerek hesapladığımız derived PLR'nin (dPLR) ile Obstrüktif Uyku Apne (OUA) şiddetini yansıtmadaki olası rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya yeni teşhis almış 104 OUA hastası ve 65 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Demografik veriler çalışma formuna kaydedildi. Tüm hastalara tüm gece polisomnografi işlemi uygulandı. Hastaların tam kan sonuçları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması OUA grubunda $52,4 \pm 12,2$ yıl idi. OUA grubunda hastaların %65'i erkek, %35'ü kadın idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve sigara içimi açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). OUA grubunda ortalama apne-hipopne indeksi 32,5 adet/saat idi. OUA grubunda ortalama dPLR değeri $83,1 \pm 33,9$ iken kontrol grubunda $70,0 \pm 25,1$ olarak saptandı ve aradaki fark anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,008$). Hafif, orta ve ağır OUA grupları arasında dPLR değerleri sırasıyla 71,6, 86,2 ve 89,9 olarak saptandı ve aradaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$).

Sonuç: dPLR tam kan ölçümüyle kolayca elde edilebilen, herkesin ulaşabileceği bir hemogram parametresidir. dPLR oranının OUA hastalığının şiddetini yansıtmada potansiyel bir rol oynayabileceği düşünüldü.

SUMMARY

Aim: In this study we aimed to investigate relationship derived Platelet - lymphocyte ratio (dPLR) revised from PLR formula and its possible role in reflecting the severity of OSA.

Material and Methods: This study enrolled 104 newly diagnosed OSA patients and 65 healthy control subjects. Demographic data was recorded in the study form. All patients underwent overnight polysomnography process. Complete blood test results were recorded.

Results: The average age of the patients was 52.4 ± 12.2 years in the OSA group. In the OSA group 65% of patients were male and 35% female. Between the patient and control groups in age, gender and smoking had no significant difference ($p > 0.05$). Average apnea- hypopnea index was 32.5 units/hour in the OSA group. While average dPLR values in the OSA group was 83.1 ± 33.9 , in the control group found to be 70.0 ± 25.1 and the difference was significant ($p = 0.008$). Between mild, moderate and severe OSA groups dPLR values were found to be 71.6, 86.2 and 89.9 respectively and the difference was statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusion: dPLR is a complete blood count parameter which can be easily obtained with whole blood measurement. We thought that dPLR may a potential role in reflecting the severity of OSA.

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları (apne ve hipopne) ve tıkanmış hava yoluna karşı arttırılan solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendromdur. Tanısında ve ağırlık derecesinin belirlenmesinde, polisomnografi (PSG) ile ölçülen apne-hipopne indeksi (AHİ) kullanılmaktadır.

Belirli bazı predispozan faktörlerin rol aldığı bu sendromda oluşan hemodinamik ve nöro-hormonal değişiklikler, yaşanan aralıklı hipoksemi ve hiperkapni atakları, arousallar, toraks içi negatif basınç artışı, sempatik aşırı aktivasyon, vazokonstrüksiyon ve periferik direnç artışı ile birlikte gelişen oksidatif stres, artmış inflamasyon ve protrombotik faktörler ile endotel disfonksiyonu kronik dönemde bu sendroma bağlı bir çok kardiyovasküler ve nörovasküler olaylara yol açabilmektedir (1,2). OUA hastalarında hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi ve koroner arter hastalıkları gibi kardiyovasküler hastalıklar sık görülen komplikasyonlardır (3).

Trombositler, vasküler duvar hücrelerince aktive edildikten sonra enflamasyona yol açan bir takım sitokin ve kemokin gibi proinflamatuvar maddeler sekrete ederler. Aterosklerotik plağın yırtılması ya da endotel hücre erozyonuna yanıt olarak aktive olan trombositler trombüs oluşumuna neden olur (4).

Platelet lenfosit oranı (PLR) kardiyak ve kardiyak olmayan hastalarda enflamasyonu gösteren bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (5). Sistemik enflamasyonla seyreden hastalıklarda, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserler ve kardiyovasküler hastalıklarda artış gösterdiği bildirilmiştir (6-8).

Platelet/Lenfosit oranı (PLR) mutlak trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Bu çalışmada kronik enflamasyonda rol almaları nedeniyle nötrofil dışındaki diğer lökosit alt tiplerinin de (lenfosit, monosit, vd.) etkilerinin olası etkilerinin saptanabilmesi

için Trombosit sayısının (Total lökosit sayısı- Nötrofil sayısı) değerine bölünmesiyle elde edilecek derived PLR dediğimiz yeni bir enflamatuvar belirteç tanımladık.

Biz bu çalışmada OUA patogenezinde yer alan enflamasyonu yansıtmada kullanılan bir parametre olarak PLR'nin yanısıra, PLR formülünden revize edilerek hesapladığımız Derived PLR [Platelet sayısı / (Total lökosit sayısı - nötrofil sayısı)] düzeyinin etkisinin araştırılmasını amaçladık. Ayrıca bu parametrelerin OUA şiddetiyle ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya XXX Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları merkezine kabul edilen ve polisomnografik incelemeleri yapılan 104'ü OUA grubunda 65'i ise sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda olmak üzere toplam 169 kişi alındı. Enfeksiyöz hastalıklar, diyabet, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, enflamatuvar bağırsak hastalığı veya akut-kronik inflamasyona yol açan diğer hastalıklardan birine sahip olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), komorbid hastalık öyküleri, PSG parametreleri oluşturulan çalışma formuna kaydedildi.

Polisomnografi parametreleri

Her olgu tüm gece polisomnografi işlemine tabi tutuldu. (E-Series, 44 channel polysomnograph; Compumedics™, Melbourne, Victoria, Australia).

Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen değere AHİ adı verilir. Bu indekse göre olgular nonapneik olgular (AHİ <5), hafif OUA (AHİ=5-15), orta OUA (AHİ=16-30) ve ağır OUA (AHİ>30) olarak sınıflandırmıştır.

Laboratuvar Analiz

Tam Kan Sayımı (CBC) analizleri Beckman Coulter LH- 750 Hematoloji Analyzer (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, USA) cihazı ile yapılmıştı. Hastane laboratuvar politikası gereği, CBC için örnek toplama bir saat içinde yapılmıştı. Toplam lökosit (WBC), trombosit, monosit, nötrofil ve lenfosit ve diğer tam kan sayımları analiz edildi.

Platelet lenfosit ratio (PLR) mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına oranı olarak hesaplanırken, derived PLR ise mutlak Platelet sayısının (Total lökosit sayısı – nötrofil sayısı) değerine bölünmesiyle hesaplandı.

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. Çoklu değişkenlerde One Way Anova veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ile kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ olan farklar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması OUA grubunda $52,4 \pm 12,2$ (Yaş aralığı: 29-70) yıl ve kontrol grubunda $49,2 \pm 9,4$ (Yaş aralığı: 22-61) yıl idi.

OUA grubunda hastaların %65'i erkek, %35'ü kadın idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). OUA grubunda ortalama AHİ $32,5$ adet/saat ve ortalama VKİ $31,4$ idi.

OUA grubunun %28,8'i hafif OUA, %28,8'i orta OUA ve %42,4'ü ağır OUA olarak saptandı.

Sigara içiciliği OUA grubunda %31,7 iken, kontrol grubunda ise %33,8 olarak saptandı ($p > 0.05$).

Hasta grubunda Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ) %29,7 olarak saptandı ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,001$).

Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

AD: Anlamlı Değil, AHİ: Apne hipopne İndeksi, dPLR: Derived Platelet Lenfosit Ratio, E/K: Erkek/Kadın, ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi, OUA: Obstrüktif Uyku Apne, PLR: Platelet Lenfosit Ratio, VKİ: Vücut kitle indeksi,

Hasta grubunda ortalama PLR değeri $116,0 \pm 58,8$ iken kontrol grubunda $93,9 \pm 38,3$ olarak saptandı. Hasta grubunda ortalama dPLR değeri $83,1 \pm 33,9$ iken kontrol grubunda $70,0 \pm 25,1$ olarak saptandı ve aradaki fark anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0.008$). Hafif, orta ve ağır OUA alt grupları arasında dPLR değerleri sırasıyla $71,6$, $86,2$ ve $89,9$ olarak saptandı ve aradaki fark anlamlıydı ($p < 0,05$). Hafif, orta ve ağır OUA alt grupları arasında PLR değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Parametre	OUA grup (n=104)	Kontrol grup (n=65)	p
Cins (E/K)	68/36	36/29	AD
Yaş (yıl)	$52,4 \pm 12,2$	$49,2 \pm 9,4$	AD
VKİ (kg/m ²)	$31,4 \pm 5,5$	$30,5 \pm 5,9$	AD
AHİ (adet/saat)	$32,5 \pm 28,0$	$2,0 \pm 1,6$	<0,001
ODİ (%)	$29,7 \pm 21,0$	$6,9 \pm 7,8$	<0,001
PLR	$116,07 \pm 58,8$	$93,9 \pm 38,3$	0,008
dPLR	$83,1 \pm 33,9$	$70,0 \pm 25,1$	0,008

Tablo 2. Hafif, orta ve ağır OUA gruplarının PLR ve dPLR verileri

Parametre	Hafif OUA grubu (n=30)	Orta OUA Grubu (n=30)	Ağır OUA Grubu (n=44)	p
PLR	101,4±42,7	119,9±41,9	123,3±75,1	0,211
dPLR	71,6±25,9	86,2±39,0	89,9±31,0	0,013

dPLR: Derived Platelet Lenfosit Ratio, OUA: Obstrüktif Uyku Apne, PLR: Platelet Lenfosit Ratio

TARTIŞMA

Bu çalışmadan elde ettiğimiz iki önemli sonuç mevcuttur. Bunlardan biri PLR oranı ile dPLR oranları kontrol grubuna göre OUA hastalarında anlamlı derecede yüksek bulundu. İkinci önemli sonuç ise PLR ve dPLR oranları arasında OUA alt gruplarını incelediğimizde hastalığın ağırlık dercesine bağlı olarak derived PLR oranları anlamlı derecede yüksek çıkmaktaydı. Bu nedenle dPLR'nin hastalığın prognostik değerini daha iyi yansıtabileceğini düşündük.

Köseoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada OUA'lı hastalarda platelet lenfosit oranı ile hastalığın şiddetini gösteren AHİ ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda PLR'nin OUA ve kardiyovasküler hastalığın şiddeti ile güçlü bir ilişkisi olduğunu belirtip PLR'nin bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır (9). Nötrofil lenfosit oranı (NLR) ve PLR değerleri ile OUA arasındaki ilişkinin araştırıldıkları diğer bir çalışmada ise OUA grubunda PLR değerini kontrol grubuna göre daha düşük bulurken bunu non REM AHİ değerinin yüksek olmasına bağlamışlardır. Yine aynı çalışmada noktörmal arteriyel oksijen saturasyonunun <%90 olduğu zaman artışına bağlı olarak NLR düzeyini de yüksek saptadıklarını belirtmişlerdir (10).

Günbatır ve ark. PLR ve NLR arasındaki ilişkiyi ve bunun OUA şiddeti, polisomnografik parametreler ve PLR ile etkileşimini araştırdıkları bir çalışmada, PLR ile OUA şiddeti arasında güçlü bir ilişki olduğu ve PLR'nin OUA hastalarında kardiyovasküler hastalığın varlığını belirlemede bir belirteç olarak kullanılabilirliği görüşüne varmışlardır (11). Bizde bu çalış-

mada PLR değerini kontrol grubuna göre OUA grubunda anlamlı derecede yüksek bulduk fakat OUA alt grupları arasında anlamlı bulamadık. Ancak bu PLR formülünden revize ettiğimiz dPLR oranını OUA hasta alt gruplarına uyguladığımızda hastalığın şiddetini ve prognostik değerini göstermede daha etkili olabileceği sonucuna vardık.

Belaj ve ark. Periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda bacak iskemisi ile nötrofil-lenfosit oranından türetilmiş olan derived nötrofil-lenfosit oranı (dNLR) arasındaki olası ilişkiyi araştırmışlar ve yüksek dNLR oranının periferik arter hastalığı olan bireylerde bacak iskemisi ile yakın ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuç olarak bu hastaları belirlemede dNLR oranının yararlı bir parametre olabileceği görüşüne varmışlardır (12).

Bu çalışmada kronik enflamasyonun patogeneizde önemli rol oynadığı OUA hastalarında hastalığın şiddetini göstermede kullanılabilircek tam kan parametrelerinden platelet ve nötrofil dışındaki diğer lökosit hücrelerinden hesaplanan yeni bir formülün (dPLR) değerini araştırıldı. Platelet lenfosit ratio (PLR) ile kıyaslandığında dPLR oranının enflamasyonun şiddetini göstermede dolayısıyla hastalığın prognostik önemini belirlemede daha faydalı olabileceği sonucuna vardık.

Tam kan ölçümüyle kolayca elde edilebilen, ucuz ve pratik bir yaklaşımla OUA hastalarında hastalığın şiddetini göstermede bu yeni dPLR formülünün daha kullanışlı olabileceği sonucuna vardık. Bunun yaygın klinik kullanıma girmesi bakımından daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcow I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
2. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 38-96.
3. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS, Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2450-7.
4. Jennings LK. Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2009; 102:248-57.
5. Dotsenko O, Chaturvedi N, Thom SA, et al. Platelet and leukocyte activation, atherosclerosis and inflammation in European and South Asian men. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2036-42.
6. Wang D, Yang JX, Cao DY. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 211-6.
7. Bhat T, Teli S, Rijal J. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 55-9.
8. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 695-9.
9. Koseoglu HI, Altunkas F, Kanbay A, Doruk S, Etikan I, Osman Demir. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39: 179-85.
10. Koseoglu S, Ozcan KM, İkinciogullari A, et al. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 623-7.
11. Günbatar H, Ekin S, Sünnetçioğlu A, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42: 289-93.
12. Belaj K, Pichler M, Hackl G, et al. Association of the Derived Neutrophil-Lymphocyte Ratio With Critical Limb Ischemia. *Angiology* 2016; 67:350-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Abakay Abdurrahman
Dicle Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Diyarbakır, Türkiye
arahmanabakay@hotmail.com
