



OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA APNE HİPOPNE İNDEKSİ İLE NÖTROFİL LENFOSİT ORANI VE PLATELET LENFOSİT ORANININ İLİŞKİSİ

Relationship Between Apnea Hypopnea Index, Neutrophil Lymphocyte Ratio And Platelet Lymphocyte Ratio in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Ayşe KARAOĞULLARINDAN, Osman Kürşat ARIKAN, Sıdıka Deniz YALIM

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye.

Öz

Amacı: Bu çalışmanın amacı, OUAS'lı hastalarda, cinsiyetlere göre AHİ ile NLO ve PLO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve NLO ile PLO'nun PSG öncesi hastalığın şiddeti ile ilgili bir belirteç olup olmayacağını incelemesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmamız, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olup, çalışmamızda Mart 2018- Nisan 2018 tarihleri arasında Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine horlama ve uyku apnesi şikayeti ile başvurup PSG yapılan hasta kayıtları değerlendirildi. PSG yapılan hastalardan AHİ 0-4,9 olan 1. Grup, AHİ 5-14,9 olan 2. Grup, 15-29,9 olan 3. grup ve AHİ >30 olan hasta 4. Grup olarak alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan rutin olarak istenen kan sayımı sonuçlarından nötrofil, lenfosit ve platelet sonuçlarına bakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 138 hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 106'sı erkek, 32'si kadındı. Genel yaş ortalaması 45,3 (erkeklerde 43,3; kadınlarda 50,4), BMI ortalaması 30,1 (min: 19 - max: 51) bulundu. AHİ ortalaması 23,7 (min: 0, 3-max:103), PLO ortalaması 113,1 (erkeklerde 111,2; kadınlarda 119,5) ve NLO ortalaması 1,93 (erkeklerde 1,99; kadınlarda 1,72) olarak saptandı. Bizim çalışmamızda en yüksek PLO değeri grup 2 de , en yüksek NLO değeri grup 3 te saptandı. En düşük NLO ve PLO değeri diğer çalışmalardaki sonuçlardan farklı olarak grup 4 te saptandı. Fakat gruplar arası incelemede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Sonuç: OUAS'da AHİ ile NLO ve PLO ilişkisini daha net anlayabilmek için daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), Polisomnografi (PSG), nötrofil, lenfosit

Abstract

Aim: The aim of this study was to assess the association between apnea-hypopnea index (AHI) with neutrophil lymphocyte ratio (NLO) and platelet lymphocyte ratio (PLO) according to gender in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and to investigate whether PLO and NLO can be a predictor of disease severity before polysomnography.

Material and Method This study was designed as retrospective and cross-sectional, between March 2018 and April 2018, The patients who underwent PSG who were admitted to the Otorhinolaryngology outpatient clinic of Adana City Training and Research Hospital with the complaint of snoring and sleep apnea were evaluated. The study population was divided in to four groups: (i) first group described as; AHI 0-4.9 (ii) second group described as; 5-14.9 (iii) third group described as; AHI 15-29.9 and (iv) fourth group described as AHI \geq 30 according to polysomnography (PSG). Neutrophil, lymphocyte and platelet results were evaluated routinely from the blood count results.

Results: Of the patients included in the study, 106 were male and 32 were female. The mean age was 45.3 (43.3 for males and 50.4 for females), the mean body mass index (BMI) was 30.1 (min: 19 - max: 51), the mean AHI was 23.7 (min: 0,3 max: 103), the mean PLO was 113,1 (male:111.2 , female: 119.5) and the mean NLO was 1,93 (male:1.99, female:1.72) . In our study, the highest PLO value was found in group 2 and the highest NLO value was found in group 3. The lowest NLO and PLO values were found in group 4, unlike the results from other studies. However, no statistically significant difference was found between the groups.

Conclusions: In OSAS, there is a need for more comprehensive prospective and multi-centered study to better understand AHI and NLO, PLO relationship,

Key words: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), Polisomnography (PSG), neutrophil, lymphocyte

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda solunum bozuklukları içinde en sık görülen

hastalıktır. İspanya' da toplumun %3-6'sının horladığı ve bunların %24-26'sının Apne hipopne indeksi (AHİ) \geq 5 üstünde olup OUAS tanısı aldığı belirtilmiştir ¹. OUAS, uyku sırasında hipoksi-

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Ayşe KARAOĞULLARINDAN
Adres: Adana Şehir Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Adana, Türkiye.
E-posta: draysekara01@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 24.04.2018
Date Accepted / Kabul Tarihi: 06.12.2018

reoksijenizasyon döngüsü ve arousallar ile sonuçlanan, tekrarlayıcı kısmi ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterizedir. Patogenezdaki temel faktör olan hipoksi, hiperkapni ve intratorasik basıncın azalmasına, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna, serebral kan akımında bozulmaya, kan basıncının yükselmesine ve uykunun bölünmesine sebep olur. Buna bağlı olarak yetersiz uyku, anormal motor aktivite, baş ağrısı ve yorgunluk hissi gelişir². Tüm bu metabolik değişiklikler yüzünden endotelial disfonksiyon ve hem kardiyovasküler hem de serebrovasküler olay riskinde artış görülür. Uyku sırasında çarpıntı veya ritim bozukluğu görülebilir³. OUAS tanısında polisomnografi (PSG) altın standart tetkiktir. Hemogram gibi basit bir kan sayımından elde edilen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) sistemik infamatuar yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. OUAS' lu hastalarda hipoksiye bağlı oluşan endotelial disfonksiyon sistemik inflamatuvar yanıtı arttırmakta ve platelet, lenfosit ve nötrofillerin endotelial hücreler ile etkileşimi aterosklerotik değişikliklere neden olmaktadır. Bu kronik inflamasyon ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörüdür. Yapılan bazı çalışmalarda NLO ve PLO' nın inflamasyonu gösteren önemli bir biyobelirteç olduğu belirtilmiştir⁵. Bu çalışmanın amacı, OUAS'lı hastalarda, AHİ ile NLO ve PLO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve NLO ile PLO' nın PSG öncesi hastalığın şiddeti ile ilgili bir biyobelirteç olup olmayacağını incelemesidir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Mart 2018 – Nisan 2018 tarihleri arasında, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Polikliniğine, horlama ve uyku apnesi şikâyeti ile başvuran ve

kulak burun boğaz kliniği uyku laboratuvarında PSG yapılan 138 hasta dâhil edildi. Platelet, lenfosit ve nötrofilleri etkileyecek demir eksikliği anemisi, b12 eksikliği, kronik karaciğer hastalığı, polisitemi, orak hücreli anemi vb. herhangi bir sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan rutin PSG protokolü dâhilinde istenen kan sayımı ve PSG kayıtları,

Dünden bugüne ve kesitsel olarak değerlendirildi. Uyku ve fizyolojik değişkenler, Comet-PLUS Grass® (Astro-Med Industrial Park, West Warwick, USA) PSG ile monitorize edildi. Elektroensefalografi 10 kanallı olarak (C3, C4, O1, O2, Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4), submental elektromyografi (EMG), sağ ve sol göz elektrookülografi, elektrokardiyografi, oronazal airflow (termal sensör ve nazal basınç transducer), vücut pozisyonu, torasik ve abdominal hareket ölçer (inductance plethysmograph), parmaktan pulse oksimetri ile arteriyel kan oksijen satürasyonu ölçümü, sol ve sağ bacak hareket sensörleri (EMG) ve trakeal mikrofona kullanıldı.

Apne; termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde en az 10 saniye süreyle, %90'dan fazla azalma olarak tanımlandı. Hipopne; nazal basınç sinyalinde en az 10 saniye süreyle, bazale göre %30'dan fazla düşüş ve bazale göre %3'ten fazla desatürasyon ve ya arousal ile sonuçlanması olarak tanımlandı. Çalışma popülasyonu AHİ değerlerine göre 4 gruba ayrıldı; AHİ 0-4,9 arası olan basit horlamalar. Grup, AHİ: 5-14,9 arası olan hafif OUAS 2. Grup, AHİ: 15-29,9 arası olan orta OUAS 3. Grup ve AHİ: >30 olan ağır OUAS 4. Grup olarak alındı.

PSG öncesi rutin olarak yapılan tam kan sayımından lenfosit, nötrofil ve platelet sonuçlarına bakıldı. Platelet sayısının lenfosit

sayısına bölünmesiyle PLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle NLO hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS 22,0 paket programında gerçekleştirildi. AHİ ile PLO ve NLO ilişkisi Pearson korelasyon testi ile gruplar arasındaki NLO ve PLO değeri de Anova testi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma için hastanemiz etik kurulundan izin alındı (toplantı sayısı:14, karar no:193).

Tablo 1: Grupların kişi sayısı ve Vücut kitle indeksi (body mass index), AHİ: Apne hipopne indeksi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı ortalama değerleri (\pm SS)

	Kişi sayısı	BMI (kg/m ²)	AHI	NLO	PLO
Grup 1	42	27,9 (4,06)	2,1 8 (1,5)	1,8 (0,5)	110,4 (41,7)
Grup 2	35	30,3 (5,04)	9,8 (2,9)	2,0 (1,7)	123,6 (49,2)
Grup 3	25	31,2 (5,08)	21,8 (3,8)	2,09 (1,9)	120,9(47,3)
Grup 4	36	34,4 (6,1)	62,7 (20,3)	1,7(0,3)	100,8 (40,3)
Toplam	138	30,1 (5,02)	23,7(5,6)	1,9 (0,8)	113,1 (42,3)

BMI: Vücut kitle indeksi (body mass index), AHİ: Apne hipopne indeksi, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı ortalama değerleri, SS: Standart sapma

AHI ile BMI, platelet, nötrofil, lenfosit, PLO ve NLO değerleri Pearson korelasyon testi ile karşılaştırıldı. Sadece AHİ ile BMI arasında istatistiksel olarak zayıf seviyeli ve pozitif yönde bir anlamlılık saptandı ($p \leq 0,05$, korelasyon katsayısı 0,419). Hastaların AHİ değeri arttıkça BMI' de genellikle pozitif yönde olacak şekilde arttı. Diğer parametreler ile AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 2).

Tablo 2. AHİ ile BMI, platelet, nötrofil, lenfosit, PLO ve NLO karşılaştırılması ve p değerleri

	AHI
BMI (kg/m ²)	p: 0,0001(anlamlı)
Platelet	p: 0,324
Nötrofil	p: 0,563
Lenfosit	p:0,084
PLO	p: 0,051
NLO	p. 0,172

BMI: Vücut kitle indeksi (body mass index), PLO: Platelet lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı

Gruplar arasında BMI, PLO ve NLO değerleri Anova testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası BMI karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı

çıkarken, PLO ve NLO karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

TARTIŞMA

OUAS, uyku sırasında hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü ve arousallar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Hipoksi-reoksijenizasyon döngüsüne bağlı olarak endotelial disfonksiyon oluşur ve sistemik bir inflamatuvar yanıt başlar. Platelet, nötrofil ve lenfositlerin endotelial hücreler ile etkileşimi aterosklerotik değişikliklere zemin hazırlar. NLO ve PLO' nın sistemik inflamasyon göstergesi olduğunu belirten bazı çalışmalar vardır.

Yeo-jeong ve arkadaşları 2016 yılında PSG yapılan 290 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir 6. Çalışmamıza benzer şekilde, AHİ değerlerine göre hastalığı hafif, orta ve ağır olarak gruplandırmış ve AHİ \leq 5 olan hastaları kontrol gurubu olarak belirlemiştir. Gruplar arasında PLO değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış fakat AHİ değerleri arttıkça PLO ' nın arttığı görülmüş ve AHİ ile PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (0.417, $p \leq 0.001$). Çalışmanın sonucunda OUAS hastalarda, artmış PLO değerinin hastalığın şiddetini belirlemede etkili olabileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda AHİ ile PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamıştır. Bunun nedeni hasta sayımızın az olması ve gruplar arası dağılımın eşit olmaması olabilir.

Altıntaş ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada PSG yapılan 481 hastayı retrospektif olarak incelemiştir 7. Çalışmamıza benzer şekilde, AHİ değerlerine göre hastalığı hafif, orta ve ağır olarak gruplandırmış ve AHİ \leq 5 olan hastaları kontrol gurubu olarak belirlemiştir. Ağır OUAS grubunda NLO diğer gruplara göre

istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p \leq 0,001$). Fakat hafif ve orta OUAS grubu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p:0,150$). NLO' nun tam kan sayımından hesaplanabilecek kolay ve ucuz bir yöntem olduğu ve OUAS da hastalığın şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda en yüksek NLO değeri grup 3 te bulunmuş fakat gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni grup 4 ün hasta sayısının grup 1 den az olması ve en düşük NLO sayısına grup 4 ün sahip olması olabilir.

Sunbul M. ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada PSG yapılan 195 hasta değerlendirmiş, PSG sonucuna göre; $5 \leq \text{AHİ}$ olan 135 hasta OUAS olarak belirlenmiş ve $\text{AHİ} \leq 5$ olan 65 hasta kontrol grubuna alınmıştır 8. OUAS' lu hastalarda NLO değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.005$). AHİ değerleri NLO ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($r:0.228$, $p:0.001$). Bu çalışmada; NLO, OUAS' lu hastalarda yüksektir ve AHİ ile koreledir. Ayrıca; $\text{NLO} \geq 1.62$ olması OUAS için bağımsız bir risk faktörüdür sonucuna varılmıştır. Ucuz ve kolay bir yöntem olan NLO hemogram sonucundan bakılabilir ve OUAS ağırlığının belirlenmesinde kullanılabilir. Bizim çalışmamızda da grup 4 hariç grup 2 ve grup 3 de NLO değerleri grup 1 e göre yüksek saptanmıştır. Fakat gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Yenigün ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada 178 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiştir 9. Çalışmamıza benzer şekilde, AHİ değerlerine göre hastalığı hafif, orta ve ağır

olarak gruplandırmış ve $\text{AHİ} \leq 5$ olan hastaları kontrol gurubu olarak belirlemiştir

5. grup olarak CPAP kullanan hastaları almıştır. AHİ ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde pozitif bir korelasyon saptamıştır ($r:0,758$; $p:0,034$). Ayrıca hastaların minimum oksijen saturasyonu ile AHİ arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. OUAS lu hastalarda NLO değerinin hastalığın ağırlığını ölçmede bir belirteç olarak kullanabileceğimiz sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise AHİ ile NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Köseoğlu ve arkadaşları 2015 yılında yaptığı bir çalışmada horlama ve uyku apnesi şikâyetiyle gelen ve PSG yapılan 284 hasta değerlendirmiştir 10. Çalışmamıza benzer şekilde, AHİ değerlerine göre hastalığı hafif, orta ve ağır olarak gruplandırmış ve $\text{AHİ} \leq 5$ olan hastaları kontrol gurubu olarak belirlemiştir. OUAS hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında NLO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p:0,611$). PLO değerinin AHİ ile ilişkisi Kruskal-Walls testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p 0,019$). AHİ değerleri non-REM ve REM olarak ayrıldığında non-REM ile PLO arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise; AHİ ile PLO ve NLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece AHİ ile BMI arasında istatistiksel olarak zayıf seviyeli ve pozitif yönde bir fark saptanmıştır ($p: 0,00 01$, korelasyon katsayısı $0,419$). AHİ arttıkça BMI anlamlı bir şekilde artmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada en düşük PLO değeri grup 4 de, en yüksek PLO değeri grup 2 de saptanmıştır. Gruplar arası PLO

değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplar arasında en düşük NLO değeri grup 4 te, en yüksek NLO değeri grup 3 te saptanmıştır. Fakat gruplar arası karşılaştırmada NLO değerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalığın şiddeti ile PLO ve NLO arasında bir ilişki görülmemiştir. Bu durumun sebebi, hasta popülasyonunun görece az olması ya da gruplar arası dağılımın eşit olmaması olabilir.

Sonuç olarak; OUAS'lı hastalarda AHİ ile PLO ve NLO ilişkisinin görüldüğünü belirten çalışmalar vardır. Fakat bizim çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamamıştır. AHİ ile PLO ve NLO ilişkisini daha iyi anlayabilmek ve OUAS' lu hastalarda NLO ve PLO 'yu hastalığın şiddetini belirlemede bir biyo belirteç olarak kullanabilmek için çok merkezli ve geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. León Subías E, Gómara de la Cal S, Marin Trigo JM. Red Cell Distribution Width in Obstructive Sleep Apnea. Arch Bronconeumol. 2017;53(3):114-9.
2. Feliciano A, Linhas R, Marçôa R, Cysneiros A, Martinho C, Reis RP, et al. Hematological evaluation in males with obstructive sleep apnea before and after positive airway pressure. Rev Port Pneumol. 2017; 23(2):71-8.
3. Shen CX, Tan M, Song XL, Xie SS, Zhang GL, Wang CH. Evaluation of the predictive value of red blood cell distribution width for onset of cerebral infarction in the patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Medicine (Baltimore). 2017;96(29):e7320.
4. Erdim I, Erdur O, Oghan F, Mete F, Celik M. Blood count values and ratios for predicting sleep apnea in obese children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017;98:85-90.
5. Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Seyhan EC, Altın S, Sökücü S. Can Red blood Cell Distribution Width Predict Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome? J Clin Sleep Med. 2012;8(5):521-5.
6. 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. Clinic Hypertens. 2016;22:1.
7. Altıntaş N, Çetinoğlu E, Yuçeege M, Acet AN, Ursavas A, Firat H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(17):3234-40.
8. Sunbul M, Sunbul EA, Kanar B, Yanartas O, Aydın S, Bacak A. et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of obstructive sleep apnea. Bratisl Lek Listy. 2015;116(11):654-8.
9. Yenigün A, Karaman H. Investigation of the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnoea syndrome. J Laryngol Otol. 2015;129(9):887-92.
10. Koseoglu S, Ozcan KM, İkinciogullari A, Cetin MA, Yildirim E, Dere HS. Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Adv Clin Exp Med. 2015;24(4):623-7.