



Obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarında miyopatinin biyokimyasal belirteçler ile değerlendirilmesi

An evaluation of myopathy with biochemical markers in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Serkan Çorakçı, Fikret Çınar, Cenk Evren, Mehmet Birol Uğur, Burhan Yıldırım

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) olan hastalarda tanı aşamasında ve tedavi sonrasında kas dokusu belirteçlerinin sağlıklı kişilerle olan farklılıklarının belirlenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntemler: Ağustos 2009 - Ocak 2010 tarihleri arasında horlama, uykuda nefes durması (tanıklı apne) ve gün içinde uykululuk gibi uyku bozukluğu yakınması ile Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve polisomnografi (PSG) testi sonucunda OUAS tanısı konulan 54 hasta (15 kadın, 39 erkek; ort. yaş 48.8±9.3 yıl; dağılım 27-60 yıl) (hasta grubu) ile OUAS'si veya horlaması olmayan ve hiçbir tedavi uygulanmayan 54 birey (17 kadın, 37 erkek; ort. yaş 44.6±10.5 yıl; dağılım 27-60 yıl) (kontrol grubu) çalışmaya alındı. İlk aşamada hasta ve sağlıklı bireylerin kan testlerinde kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz enzimi (LDH) ve miyoglobin değerleri incelendi. İkinci aşamada hasta grubu yapılan tedavi seçeneğine göre kendi içinde iki gruba ayrıldı; tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında yapılan kan testlerinde CK, LDH ve miyoglobin değerleri incelendi.

Bulgular: İlk aşamada yapılan incelemede hasta grubunda CK değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu, LDH ve miyoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. İkinci aşamada yapılan incelemede cerrahi tedavi yapılan grupta tedavi öncesi ve tedavinin üçüncü ayında yapılan incelemede CK, LDH ve miyoglobin kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Noninvaziv cihaz (CPAP) ile tedavisi yapılan grupta tedavi öncesi ve tedavinin başlangıcından üç ay sonra yapılan incelemede CK ve miyoglobin kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, LDH değerlerinin ise tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü saptandı.

Sonuç: Çalışma bulgularımız OUAS'nin belki de hafif ila orta hiper kreatin kinazemi (hiper-CKemia) nedenlerinin bir kısmını oluşturabileceğini ve açıklanamayan CK yüksekliği olan hastalarda muhtemel OUAS açısından OUAS sorgulaması yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Biyokimyasal belirteç; miyopati; obstrüktif uyku apnesi sendromu.

Objectives: This study aims to determine the differences of the muscle tissue markers between the patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and the healthy individuals in both the diagnosis and post-treatment stages.

Patients and Methods: Between August 2009 and January 2010, 54 patients (15 females, 39 males; mean age 48.8±9.3 years; range 27 to 60 years) (patient group) who were admitted to Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Ear-Nose-Throat Outpatient Department with the complaints of sleep disturbances such as snoring, sleep apnea (witnessed apnea), and daytime sleepiness and diagnosed with OSAS using polysomnography (PSG) and 54 healthy subjects (17 females, 37 males; mean age 44.6±10.5 years; range 27 to 60 years) (control group) without snoring and who were treatment naïve were included. In the first stage, we evaluated the creatinine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and myoglobin levels of the blood tests of patients and control subjects. In the second stage, we classified the patients into two groups depending on the treatment options and evaluated the CK, LDH and myoglobin levels of the blood tests before treatment and at three months of treatment.

Results: In the first stage evaluation, we detected that the CK values of the patient group was significantly higher, but no statistically significant differences were observed between either the LDH or myoglobin levels. In the second stage evaluation, we detected no statistically significant differences between the CK, LDH and myoglobin levels before and at three months of the treatment in the surgery group. In the group which underwent therapy with the non-invasive equipment (CPAP), we observed no statistically significant differences in the levels of CK, LDH and myoglobin of the pre-treatment period and at three months after the beginning of the therapy, while we found a statistically significant decrease in the levels of LDH after treatment.

Conclusion: Our study results suggest that OSAS may probably constitute some parts of the causes of mild to moderate hypercreatinemia (hyperCKemia) and investigation of OSAS should be performed in patients with unexplained high CK levels for the possible presence of OSAS.

Key Words: Biochemical marker; myopathy; obstructive sleep apnea syndrome.

Geliş tarihi: 05 Aralık 2013 *Kabul tarihi:* 20 Aralık 2013

İletişim adresi: Dr. Cenk Evren, Beylikdüzü Migros Kavşağı Hürriyet Cad., No: 1, 34524 Yakuplu, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0538 - 238 04 37 e-posta: drcenkkevren@yahoo.com

© 2013 İstanbul KBB-BBC Uzmanları Derneği Yayın Organı

Uykuda solunum bozuklukları (USB) içerisinde en önemli ve en sık (%90-95) görülen tablo obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS)'dur.^[1,2] Obstrüktif uyku apnesi sendromu, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.^[3] Hastalığın üç majör belirtisi horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.^[4,5] Obstrüktif uyku apnesi sendromu prevalansı yaş ve cinsiyet ile değişmekle birlikte %2-5 arasındadır.^[6]

Üst solunum yolu kas aktivitesinin niteliği uyku evresine, kemoreseptörlere ve intratorakal basınca göre değişir.^[7] Sağlıklı bireylerde çeşitli mekanizmalarla uykuda ve uykusuzlukta ÜSY açıklığı korunur.^[7] Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalar dar bir ÜSY'ye sahiptirler. Uyanıklık döneminde dar olan bu ÜSY açıklığını korumak için OUAS'li hastalarda normal bireylere göre genioglossus ve tensör palatini kasında aktivite artışı gözlenir ve havayolu açık kalır. Uyku esnasında hava yolunu açık tutan bu nöromusküler kompensasyon kaybolur ve kas aktivitesi OUAS'si olmayan kişilerdeki seviyeye döner. Sonuçta anatomik darlık ve nöromusküler kontrolün kaybının birlikte bulunması havayolu çökmesine ve hava akımının durmasına neden olur.^[8-10] Obstrüktif uyku apnesi sendromunda solunum ve iskelet kasları üzerine olan aralıklı hipoksemi ve mekanik stresin sonucunda bazı kas dokusu belirteçleri yükselebilir. Amacımız OUAS'li hastalarda tanı aşamasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerin sağlıklı kişilerle olan farklılıklarını belirlemektir. Bu amaçla yapılan kan testlerinde kreatin kinaz (CK), laktat dehidrogenaz (LDH) ve miyogloblin değerleri incelendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmamızın başlangıcında Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen kişiler deney öncesinde bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Çalışma Ağustos 2009 - Ocak 2010 tarihleri arasında horlama, uykuda nefes durması (tanıklı apne) ve gün içinde uykululuk gibi uyku bozukluğu yakınması ile Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve polisomnografi (PSG) testi sonucunda OUAS tanısı konulan ve tedavisi cerrahi veya invaziv olmayan sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) cihazı ile yapılan 54 hasta (15 kadın, 39 erkek; ort. yaş 48.8±9.3 yıl; dağılım 27-60 yıl) çalışma grubumuzu oluşturdu. Obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalığı veya horlaması olmayan ve hiç bir tedavi uygulanmayan 54 kişi (17 kadın, 37 erkek; ort. yaş 44.6±10.5 yıl; dağılım 27-60 yıl) kontrol grubu olarak belirlendi.

Vücutta kas enzimlerinin konsantrasyonlarını değiştirecek durumlar çalışmanın başında belirlendi. Çalışma ve kontrol grubundan dışlama kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. Bu kriterlerden birine sahip olan hastalar çalışma ya da kontrol grubuna dahil edilmedi. Polisomnografi testinde apne-hipopne indeksi (AHİ) <5 olan hastalar üst hava yolu direnç sendromu (UARS) veya basit horlama kabul edildi. Bu hastalar da çalışma gruplarının dışında bırakıldı.

Çalışma grubu kendi içinde iki alt gruba ayrıldı. Obstrüktif uyku apnesi sendromu nedeniyle cerrahi işlem uygulanan hastalar cerrahi grubu olarak kabul edildi (grup 1; n=27). Grup 1'deki hastalara septoplasti, konka redüksiyonu ve uvulopalatal flep ameliyatları uygulandı. Solunum bozukluğu indeksi (RDI) oranı yüksek olan veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen grup 2'deki hastalara (grup 2; n=27) medikal olarak CPAP tedavisi uygulandı.

Grup 1 ve grup 2'deki hastaların tedavi öncesi ve tedaviye başlanmasından üç ay sonra kanları alındı. Kanlar çalışma ve kontrol grubunda 12 saat açlığı takiben kolun median kübital bölgesindeki yüzeysel bir vene intravenöz giriş yoluyla 10 cc miktarında alındı. Tüm kanlar sabahın erken saatlerinde alındı. Vakumlu jelli tüplere alınan kanlar, 3500 devirde beş dakika çevrildi ve elde edilen serumdan CK, LDH ve miyogloblin çalışıldı. Elde edilen serumdaki CK ve LDH aktiviteleri enzimatik yöntemle Advia 2400 (Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) otoanalizör cihazında aynı markalı kitlerle çalışıldı. Serum miyogloblin düzeyleri kemiluminesans

Tablo 1

Çalışma ve kontrol grubundan dışlama kriterleri

Polisomnografi testinde apne hipopne indeksi <5 olanlar
Aktif enfeksiyonu olanlar
Nöromusküler hastalığı olanlar
Karaciğer hastalığı olanlar
Tümöral lezyonu olanlar
Alkolizmi olanlar
Dilate kardiyomiyopatisi olanlar
Tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
Ciddi obstrüktif akciğer hastalığı olanlar
Obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısı ile cerrahi girişim geçirenler
Son zamanlarda kas travması geçirmiş olanlar
Ağır egzersiz yapanlar
Böbrek hastalığı olanlar
Ciddi kapak hastalığı olanlar
Hipertermisi olanlar
Stabil olmayan koroner arter hastalığı olanlar
Gebeliği olanlar

Tablo 2
Gruplara göre kan testi değerleri

	Kreatin kinaz (U/l)			Laktat dehidrogenaz (U/L)			Miyogloblin (ng/ml)		
	Ort.±SS	Min.-maks.	Ortanca	Ort.±SS	Min.-maks.	Ortanca	Ort.±SS	Min.-maks.	Ortanca
Çalışma grubu	140.3±161.6	41-893	94.5	186.2±38.4	126-304	182.5	42.3±62.6	16.3-349.1	27.4
Kontrol grubu	88.8±41.9	34-233	80	196.13±57.7	129-372	176	27.7±12.3	10.5-64.4	25.5

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum.

yöntemle Access II (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) cihazında aynı markalı kitler ile çalışıldı. Kreatin kinaz değerleri U/L, LDH değerleri U/L ve miyogloblin değerleri ng/ml olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirme Windows için 13.0 versiyon SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grup karşılaştırmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası laktik dehidrogenaz (LDH) ölçümlerinin arasındaki farklılık iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile CK ve miyogloblin ölçümlerinin arasındaki farklılık ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.833$). İki grubun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.031$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın grupların yaş ortalamaları birbirine yakındı.

Çalışma grubunda LDH değerleri ortalama 186.2 U/L, kontrol grubunda ise ortalama 196.13 U/L olarak bulundu, ancak aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.295$). Tedavi gruplarında yapılan incelemede ise grup 1'de LDH değeri tedavi öncesi ortalama 172.6 U/L, tedavi sonrası üçüncü ayda ise ortalama 173.8 U/L olarak bulundu, ancak aralarındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.849$). Grup 2'de LDH değeri tedavi öncesi ortalama 199.8 U/L, tedavinin üçüncü ayında ise ortalama 181.0 U/L olarak bulundu, aradaki bu fark anlamlı bulundu ($p=0.005$). Grup 2'deki hastalarda üçüncü aydaki LDH değerleri ilk yapılan tetkiklere göre daha düşüktü.

Miyogloblin değerleri çalışma grubunda ortalama 42.26 ng/mL, kontrol grubunda ise ortalama 27.73 ng/mL olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.254$). Tedavi gruplarında yapılan incelemede ise grup 1'de miyogloblin değerleri tedavi öncesi ortalama 31.7 ng/mL iken, tedavi sonrası üçüncü ayda 32.8 ng/mL olarak bulundu, aradaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0.710$). Grup 2'de miyogloblin değerleri tedavi öncesi ortalama 52.8 ng/mL iken, tedavinin üçüncü ayında 34.1 ng/mL olarak bulundu, aradaki fark anlamlı bulunmadı. ($p=0.073$). Çalışmamızda miyogloblin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma grubu ile kontrol grubu CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.041$). Çalışma grubu ile kontrol grubu LDH ve miyogloblin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.295$, $p=0.254$). Çalışma grubunda CK kontrol grubuna göre daha yüksekti. Gruplara göre kan testi değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 2'de verilmiştir.

Grup 1 ve grup 2 arasında RDI değerleri arasında yapılan incelemede anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Grup 2'de RDI değerleri daha yüksek bulundu. Çalışma grubu RDI değerleri Tablo 3'de verilmiştir.

Laktik dehidrogenaz değerleri arasında yapılan incelemede; Grup 1'de tedavi öncesi ve sonrası 3. ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.849$). Grup 2'de LDH değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Grup 2'deki hastalarda üçüncü aydaki LDH değerleri ilk yapılan incelemelere göre daha düşüktü.

Tablo 3
Çalışma grupları solunum bozukluğu indeksi değerleri

	Solunum bozukluğu indeksi		
	Ort.±SS	Min.-maks.	Ortanca
Grup 1	15.4±16.3	0.3-63.5	8.1
Grup 2	50.5±19.7	13.3-90.7	46.7

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum.

Tablo 4

Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası laktat dehidrogenaz test değerleri

	Kreatin kinaz (U/l)		Laktat dehidrogenaz (U/L)		Miyogloblin (ng/ml)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra	Önce	Sonra
Grup 1						
Ort.±SS	150.4±218.3	113.6±67.8	172.6±31.9	173.8±31.4	31.7±18.4	32.8±27.4
Min.-maks.	41-893	42-304	126-267	123-247	16.3-107.7	13.7-151.6
Ortanca	83.0	92.0	165.0	174.0	27.3	26.0
Grup 2						
Ort.±SS	130.2±73.3	107.0±49.5	199.8±40.0	181.0±29.4	52.8±86.2	34.1±16.7
Min.-maks.	46-324	43-262	135-304	130-248	16.5-349.1	14.3-83.8
Ortanca	106.0	85.0	194.0	175.0	27.8	31.0

Ort.±SS: Ortalama ±standart sapma; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum.

Kreatin kinaz değerleri arasında yapılan incelemede; grup 1'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.367$). Grup 2'de CK değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.139$). Miyogloblin değerleri arasında yapılan incelemede; Grup 1'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası üçüncü ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.710$). Grup 2'de miyogloblin değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.073$). Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası LDH, CK, miyogloblin test değerleri Tablo 4'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Yaptığımız literatür araştırmasına göre çalışmamız OSAS'li hastalarda LDH ve miyogloblin değerlerine bakılan ve hem cerrahi hem de medikal tedavi sonrasında değişiklikleri inceleyen ilk çalışmadır.

Hipoksiye kronik maruziyet kas yapısında (lif boyutu ve türü) ve biyoenerji enzimlerinin aktivitelerinde değişikliğe neden olur. Bu değişiklikler yüksek rakımlı yerlerde yaşayan sağlıklı insanlarda veya kronik kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı gibi hastalıkları olup kronik hipoksiye maruz kalanlarda karakteristik olarak görünür.^[11-17] Bu ikinci gruptaki hastalarda kaslarda atrofi (kas lifi çapında azalma), tip 2 kas yapısına doğru kayma ve fosfofruktokinaz enzim aktivitesinde, hız sınırlayıcı glikolitik enzimde, mitokondriyal elektron transport sisteminin terminal enzimi olan sitokrom oksidazda da artış görünür.^[17,18]

Sauleda ve ark.^[17] CPAP tedavisi almayan 12 OUAS hastası ve altı gönüllü sağlıklı kişide kuadriseps femoris kasından perkütan iğne biyopsisi yapmış, taze dokuda fosfofruktokinaz ve sitokrom oksidaz enzim aktivitesini ölçmüş, ardından da kas tipi analiz yapmışlardır.

Sonuçta kas lifi tipi dağılımlarını hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulmuşlardır. Buna karşın çalışmada kas lifi çapı özellikle tip 2 kas lifi ve protein içeriği OUAS'li hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Obstrüktif uyku apnesi sendromlu hastalarda fosfofruktokinaz ve sitokrom oksidaz enzim aktivitesi daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar OUAS'li hastaların sistemik kas yapısında hipoksiye maruz kalan hastalar gibi değişiklikler olduğunu göstermiştir. Sitokrom oksidaz enzim aktivitesindeki düzey yüksekliğini açıklayan birçok neden olabilir. Bunlar hipoksi, obezite, fiziksel aktivite, yaşlanma, sigara, ilaç etkileri, oksidatif stres ve sistemik enflamasyondur.^[14,17,19-27]

Sériès ve ark.^[28] OUAS'li hastalarda uvula kasında total kas lifi sayısı, protein içeriği, anaerobik enzim aktivitesine bakmışlar; sadece horlaması olanlara göre, OUAS'de anlamlı yükseklik saptamışlardır.

Çalışmamızda uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eden AHİ değerleri açısından grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Grup 2'de AHİ değerleri daha yüksek bulundu. Bunun nedeni bu grubun zaten daha yüksek AHİ oranına sahip ve cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalardan oluşmasıydı.

Çalışmamızın ilk bölümünde tedaviye başlamadan önce tüm çalışma ve kontrol grubunun CK, LDH, miyogloblin değerleri incelendi. Ortalama CK değeri çalışma grubunda 140.3 U/L, kontrol grubunda ise 88.8 U/L olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.041$). Çalışma grubunda CK değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Çalışma grubu ile kontrol grubu LDH ve miyogloblin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.295$, $p=0.254$).

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda CK yükselmesinin olası nedenleri; ÜSY açıklığını korumak için üst solunum yolu dilatatör kaslarının hiperaktivasyonu,^[8,9] inspirasyon kaslarında aktivite artışı (özellikle diyafraam), apneyle ilişkili olarak intratorasik basınç azalması,^[29] hipoksiyle kas fonksiyon bozukluğu ve lokal veya sistemik enflamatuvar süreçler olabilir.^[30]

Lentini ve ark.^[31] tarafından CK değeri yüksekliği ile OUAS arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan çalışmanın birinci bölümünde USB şüphesi olan hastalara PSG yapıldı; ardından serum CK değerlerine bakılan toplam 201 hasta incelenmiş, bunlardan 89'u ağır, 93'ü hafif-orta OUAS, 19'u ise basit horlama olarak bulunmuştur. Basit horlaması olan 19 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Ağır OUAS'li 89 hastanın 43'ünde (%48), 93 hafif-orta OUAS'li hastanın 23'ünde (%25) CK seviyeleri referans aralığa göre yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sadece bir hastada CK düzeyi referans aralığa göre yüksek bulunmuştur. Ağır OUAS'li hastalarda CK değerleri, hafif-orta OUAS'li hastalara ($p<0.01$) ve kontrol grubuna ($p<0.01$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki CK yüksekliği de bu çalışmayı doğrular nitelikteydi.

Lentini ve ark.nın^[31] çalışmalarının ikinci bölümünde OUAS'li hastaların içinden ardışık olarak 77 kişi seçilmiştir. Otuz sekizi hafif-orta, 39'u ağır OUAS'li olan bu hastalara CPAP titrasyonu için ikinci tam gece PSG'si uygulanmıştır. Ertesi sabah kanları tekrar alındığında hafif-orta OUAS'li hastalarda ilk CK değerleri ortalama 129.7 ± 13.4 U/L iken CPAP titrasyonu sonrası 96.7 ± 7.6 U/L olarak bulunmuş, bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ağır OUAS'li hastalarda ilk CK değerleri ortalama 187.7 ± 18.9 U/L iken CPAP titrasyonu sonrası 132.2 ± 12.9 U/L olarak bulunmuş, bu iki değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bizim çalışmamızda OUAS'li hastalara cerrahi veya CPAP tedavisi uygulandı. Çalışma ölçütlerine göre hasta seçimi yapıldıktan sonra, hastaların ilk kanları alındı. Grup 1'de tedavi sonrası üçüncü ayda, grup 2'de ise başlanıp devam eden CPAP tedavisinin üçüncü ayında hastaların ikinci kanları alındı. Grup 1'de ortalama CK değerleri tedavi öncesi 150.4 U/L, tedavi sonrası ise 113.6 U/L olarak bulundu. Aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.367$). Grup 2'de ortalama CK değerleri tedavi öncesi 130.2 U/L, tedavi sonrası ise 107.0 U/L olarak bulundu. Aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.139$). Lentini ve ark.^[31] kanları CPAP titrasyonu yaptıkları gecenin sabahında almışlardır. Aldıkları kanlarda CK değerlerinde anlamlı fark bulmaları; bizim ise üçüncü ayda aldığımız kanlarda anlamlı bir fark bulamamız bize CK değerlerinin

CPAP tedavisiyle ilk aşamada azaldığını daha sonra yaklaşık eski değerlerine geldiğini düşündürdü. İkinci bir neden olarak, CPAP cihazının kullanım zorluğu veya hasta uyumsuzluğu olabileceğini de düşünmekteyiz.

Serum CK'nin kronik yükselmesine bazen sağlıklı görünen kişilerde de rastlanmaktadır. Klinik ve histopatolojik nöromusküler hastalık kanıtı olmayan bu tip hastalardaki CK yüksekliğine "idiyopatik hyperCKemia" denilmektedir.^[32] Prella ve ark.^[33] yaptıkları retrospektif bir çalışmada serum CK düzeyleri sürekli yüksek olan asemptomatik olgularda subklinik miyopati veya idiyopatik hyperCKemia varlığını incelemişlerdir. Prella ve ark.^[33] 114 hiperCKemia'lı hastaya kas biyopsileri ve genetik çalışmalar yapmışlardır. Çalışmada hastaların %18.4'ünde bir hastalık, %38.6'sında iskelet kas anormallikleri tespit edilmiş, %31.6'sında ise kasların tamamen sağlıklı olduğu saptanmıştır.

Kas yıkım ürünleri vücutta birçok durumda yükselmektedir.^[34-37] Bu yüzden iskemik veya non-iskemik dilate kardiyomyopati, stabil olmayan koroner arter hastalığı, ciddi kapak hastalığı, alkolizmi, gebeliği, ciddi obstrüktif akciğer hastalığı, nöromusküler hastalığı, hipertermisi, tiroid fonksiyon bozukluğu, son zamanlarda kas travması geçiren, tümöral lezyonu, aktif enfeksiyonu, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı ve ağır egzersiz yapan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Lentini ve ark.nın^[31] çalışmalarında da bu kriterler kullanılmıştır.

Literatürde daha önce LDH ile yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisiyle LDH düzeyinin düşmesinin; cerrahi tedaviyle ise anlamlı değişiklik olmamasının daha ileri inceleme gerektirdiğini düşünmekteyiz.

Literatürde daha önce miyogloblin ile yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Yapılan çalışmalara göre miyogloblin ağır travma sonrasında bile kanda altıncı saate tamamen kaybolmaktadır.^[38] Bu nedenle hastaların kanları sabah erken saatlerde alındı. Çalışmamızda miyogloblin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Miyogloblin yarılanma ömrünün çok kısa olmasının bu sonuçların elde edilmesinde önemli bir neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, OUAS belki de hafif-orta hiperCKemia nedenlerinin bir kısmını oluşturmaktadır. Bu yüzden açıklanamayan CK yüksekliği olan hastalarda OUAS olabileceği mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Bu hastalar uygun tanı ve tedavi yöntemleri ile kolaylıkla tedavi edilebilir. Böylece nöromusküler hastalık araştırılmasına yönelik maliyet ve zaman israfı ortadan kalkabilir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımları, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:187-92.
- Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apne syndromes. In: Fishman AP, editor. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: Mc Graw-Hill; 1998. p. 1617-37.
- ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manuel. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Pres Inc; 1997. p. 29-31.
- 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;328:1230-5.
- Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46:193-201.
- Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-89.
- Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, Edwards JK, Ayas N, Akaoshi T, et al. Pharyngeal pressure and flow effects on genioglossus activation in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:71-7.
- Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2025-30.
- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-9.
- Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978;44:931-8.
- Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effect of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. *Int J Sports Med* 1990;11 Suppl 1:S10-4.
- Reynafarje B. Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. *J Appl Physiol* 1962;17:301-5.
- Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990;81:518-27.
- Lundgren F, Dahllöf AG, Scherstén T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral arterial insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatments and consequences on walking performance. *Clin Sci (Lond)* 1989;77:485-93.
- Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:374-7.
- Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:288-93.
- Sauleda J, García-Palmer F, Wiesner RJ, Tarraga S, Harting I, Tomás P, et al. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1413-7.
- Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990;3:192-6.
- Rush EC, Plank LD, Coward WA. Energy expenditure of young Polynesian and European women in New Zealand and relations to body composition. *Am J Clin Nutr* 1999;69:43-8.
- Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet* 1989;1:637-9.
- Brown GC. Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and cell functions by inhibiting cytochrome oxidase. *FEBS Lett* 1995;369:136-9.
- Capitanio N, Capitanio G, Minuto M, De Nitto E, Palese LL, Nicholls P, et al. Coupling of electron transfer with proton transfer at heme a and Cu(A) (redox Bohr effects) in cytochrome c oxidase. Studies with the carbon monoxide inhibited enzyme. *Biochemistry* 2000;39:6373-9.
- Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 1993;48:882-5.
- Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
- Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1080-6.
- Nieminen AL, Byrne AM, Herman B, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in hepatocytes induced by t-BuOOH: NAD(P)H and reactive oxygen species. *Am J Physiol* 1997;272:C1286-94.
- Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:32-5.
- Sériès F, Côté C, Simoneau JA, Gélinas Y, St Pierre S, Leclerc J, et al. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type

- characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 1995;95:20-5.
29. Sharpey-Schafer EP. Effect of respiratory acts on the circulation. In: Dow P, editor. *Handbook of physiology: Circulation (section 2)*. Volume III. Washington, DC: American Physiological Society 1965. p. 1875-86.
30. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-4.
31. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B, Tasci S. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? *Chest* 2006;129:88-94.
32. Rowland LP, Willner J, DiMauro S, Miranda A. Approaches to the membrane theory of Duchenne muscular dystrophy. In: Angelini C, Danieli GA, Fontanari D, editors. *Muscular dystrophy: advances and new trends*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1980. p. 3-13.
33. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 2002;249:305-11.
34. Doran GR, Wilkinson JH. The origin of the elevated activities of creatine kinase and other enzymes in the sera of patients with myxoedema. *Clin Chim Acta* 1975;62:203-11.
35. Hagberg M, Michaelson G, Ortelius A. Serum creatine kinase as an indicator of local muscular strain in experimental and occupational work. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;50:377-86.
36. Nicholson GA, Morgan GJ, Meerkin M, Strauss ER, McLeod JG. The effect of aerobic exercise on serum creatine kinase activities. *Muscle Nerve* 1986;9:820-4.
37. Olivier LR, de Waal A, Retief FJ, Marx JD, Kriel JR, Human GP, et al. Electrocardiographic and biochemical studies on marathon runners. *S Afr Med J* 1978;53:783-7.
38. Honda N. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 1983;23:888-98.