

HABİTÜEL HORLAMASI OLAN GEBELERDE SERUM LEPTİN, TÜMÖR NEKROTİZAN FAKTÖR-ALFA VE İNTERLÖKİN-6 DÜZEYLERİ

Gülengül KÖKEN*, Figen Kır ŞAHİN*, Emine COŞAR*, İrfan ALTUNTAŞ**,
Reşit KÖKEN***, Fatma FİDAN****, Mehmet ÜNLÜ****

* Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

** Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta

*** Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

**** Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerde serum leptin, tümör nekrotizan faktör- alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (İL-6) düzeylerini ve fetal sonuçları karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Mayıs 2006 ve Haziran 2007 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine gelen 26 habitüel horlaması olan ve 54 habitüel horlaması olmayan toplam 80 gebede yapıldı. Hepsi 3.trimesterde olan gebelerden 8 saatlik açlık sonrası venöz kan alınarak serum leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri çalışıldı. Aynı gebelerin doğum sonrası bebeklerinin doğum ağırlıkları, apgar skorları kaydedildi.

Bulgular: Habitüel horlaması olan ve olmayan gebeler karşılaştırıldığında serum leptin, TNF-alfa ve İL-6 seviyeleri arasında fark saptanmadı ($P>0,05$). Obez olan gebelerde serum leptin düzeyi normal kilolu olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $15,5\pm 5,2$, $12,5\pm 5,7$, $p=0,024$). Vücut kitle indeksi ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,313$, $p=0,006$). Habitüel horlaması olan ve olmayan gebeler arasında bebeklerinin doğum ağırlıkları ve apgar skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Habitüel horlama gebeler için bir risk faktörü olarak görülmesine rağmen bizim çalışmamızda serum leptin, inflamatuvar faktör düzeyleri ve fetal sonuçlar etkilenmemiştir.

Anahtar kelimeler: gebelik, habitüel horlama, İL-6, leptin, TNF-alfa

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, 2008; Cilt: 5 Sayı: 1 Sayfa: 17- 21

SUMMARY

The serum leptin, tumor necrotising factor-alpha (TNF-alpha), interleukine-6 (IL-6) levels İn habitual snoring pregnant

Objective: Our aim was to determine the levels of leptin, tumor necrotising factor – alpha (TNF-alpha), interleukine-6 (IL-6) in habitual snoring pregnant and compare with nonsnoring pregnant. Fetal outcome of these two groups were also evaluated.

Materials and Methods: Twenty-six habitual snoring pregnant and 54 nonsnoring pregnant (totally 80) were evaluated in Afyonkarahisar Kocatepe University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology at May 2006-June 2007. All of the pregnant were in the third trimester and venous blood were taken after 8 hours fasting period. Leptin, TNF-alpha, IL-6 levels of two groups were studied. Infant birthweight, apgar scores were obtained.

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Gülengül Köken. Afyon Kocatepe Üniversitesi Ans Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 03100 Afyonkarahisar

Tel.: (0505) 266 45 20

e-posta: gulengulkoken@yahoo.com

Alındığı tarih: 05.10.2007, revizyon sonrası alınma: 28.11.2007, kabul tarihi: 10.12.2007

Results: There were no significant difference between serum leptin, TNF-alpha and IL-6 levels of the habitual snoring and non-snoring pregnant (P>0,05). Serum leptin levels were significantly higher in obese women than normal weight women (15,5±5,2, 12,5±5,7, p=0,024 respectively). There was significant positive correlation between body mass index (BMI) and serum leptin levels (r=0,313, p=0,006). Birth weight and apgar scores of the infants were comparable between groups (p>0,05). **Conclusion:** Although habitual snoring is a risk factor for pregnant, it does not effect the the serum leptin, inflamatuvar factors and fetal outcome.

Key words: habitual snoring, leptin, TNF-alfa; İL-6, pregnancy

Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2008; Vol: 5 Issue: 1 Pages: 17- 21

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) kadınlarda genel populasyonun %2'sinde görülen horlama, gün boyu uykululuk hali ve tanıklı apne semptomlarının sık görüldüğü bir hastalıktır⁽¹⁾. Uyku apnesi sendromu için çeşitli risk faktörleri tarif edilmiştir. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, sigara, alkol ve sedatif kullanımı ile eşlik eden bazı hastalıklar ileri sürülen başlıca risk faktörleridir⁽²⁾.

Gebelikte OUAS'ın gerçek prevalansı bilinmemektedir ancak habitüel horlama sıklığını %14-52 olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır^(3,4). Haftada 5 gecedan fazla olan horlama habitüel horlama olarak tanımlanmaktadır⁽⁵⁾. Tipik olarak 2. trimesterde başlayan difüz farengeal ödem, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve kilo alımı gebeleri horlama ve üst hava yolu obstrüksiyonuna eğilimli kılabilir⁽⁶⁾. Habitüel horlama kadınlarda ve erkeklerde uyku apnesinin en iyi tahmini göstergesidir ve OUAS gelişimi için bir risk faktörü kabul edilmektedir. OUAS kardiovasküler hastalık ve diyabetes mellitus gelişiminin etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır^(6,7).

OUAS etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu hastalarda lokal ve sistemik inflamasyon artışı bulunmaktadır. Yükselmiş proinflamatuvar faktörlerle (CRP, IL-6, TNF-alfa, leptin, IL-1β) birlikte olan sistemik inflamasyon bu hastalardaki kardiovasküler komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır⁽⁸⁾. Serum leptin düzeyinin OUAS olan hastalarda ve gebelerde arttığını bildiren çalışmalar vardır^(9,10). Vücut ağırlığının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan leptin, hipotalamustaki spesifik reseptörler üzerinden etki ederek iştahı ve enerji harcanmasını azaltır⁽¹¹⁾. Ayrıca leptin tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin yağ dokusundan salınımını artırır⁽¹²⁾.

Leptin ve inflamatuvar sitokinler OUAS'da ya da

gebelikte artmaktadır, ancak gebelik ve OUAS'ın ana semptomlarından habitüel horlama birlikteliğinde nasıl değiştiği bilinmemektedir. Çalışmamızda habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerde serum leptin, TNF- alfa, İL-6 düzeylerinin nasıl değiştiğini ve habitüel horlamanın fetal sonuçlar ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2006-Haziran 2007 tarihleri arasında fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran 29-41 hafta arasında 80 (horlaması olan 39, horlaması olmayan 41) gebe alındı. Olgulara demografik verilerin (yaş, boy, kilo, boyun çevresi, sigara, alkol kullanımı), gebeliğe ait bilgilerin (gebelik haftası, gravida, parite, abortus, ek hastalık durumu [diyabet, preeklampsi, hipertansiyon], tansiyon arteryel değerleri) ve OUAS semptomlarının sorgulandığı anket formları yüzyüze görüşme tekniği ile dolduruldu. Ardışık örnekleme yöntemi ile OUAS semptomları için horlaması olan 39 hastaya Berlin uyku anketi uygulandı⁽¹³⁾. Horlama sıklığı hemen hemen her gün ve 3-4/hafta olanlar habitüel horlama olarak sınıflandırıldı⁽¹³⁾. Gebelerin boyun çevreleri ölçülüp, <38 cm normal, ≥38 cm olanlar patolojik olarak değerlendirildi⁽¹⁴⁾. Vücut kitle indeksi (VKİ) kilonun boyun karesine bölünmesiyle (kg/m²) hesaplandı ve VKİ≥30 olanlar obez, VKİ<30 olanlar normal kilolu olarak sınıflandı. Her gebeden 8 saatlik açlık sonrası, sabah 07.00-09.00 saatleri arasında venöz kan örneği alındı. Kan örnekleri 7 dk süreyle 4000 devir/dk da santrifüj edilip, serum ve plazmaları ayrıldı. Üstte kalan serumlar, ependorf tüpler içinde, -80 °C'de dondurularak saklandı. Gebelerin serumlarından leptin (AviBion, Orgenium Laboratories, Viikinkaari 6, FIN-00790 Helsinki FINLAND), TNF-alfa (Human,

RayBio[®] ELISA Kit, Inc., Norcross, catalog no:ELH-TNF-alpha-001) ve İL-6 (Human, RayBio[®] ELISA Kit, Inc., Norcross,catalog no:ELH-IL6-001) düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Doğum sonrası yenidoğan sonuçları değerlendirildi. Bebeklerin doğum haftası, doğum kilosu, 1. ve 5. dakika apgar skorları kaydedildi.

Çalışmamız için etik kurul onayı alındı. İstatistiksel analiz için SPSS 13.0 paket programı kullanıldı. Analizler için uygun yerlerde Ki-kare, Fischer's Exact test, Mann Whitney U test kullanıldı. Ortalamalar ortalama±standart sapma olarak verildi. Sonuçlardan p<0,05 olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Gebelerin 26 (%32,5)'sında habitüel horlama mevcutken 54 (%67,5)'ünde habitüel horlama saptanmadı. Habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerin demografik verileri Tablo I'de görülmektedir. Habitüel horlaması olan gebelerde olmayanlara göre yaş ve vücut kitle indeksinin istatistiksel olarak anlamlı daha fazla olduğu saptandı. Boyun çevresi, gebelik haftası, gravida ve parite açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Obez gebe oranı, habitüel horlaması olan gebeler arasında horlaması olmayan gebelere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tablo I: Habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerin demografik özellikleri

	Habitüel Horlama(+) (n=26)	Habitüel Horlama (-) (n=54)	p değeri
Yaş (mean±SD)	30,2±5,8	27,3±4,6	0,033
VKI (mean±SD)	31,3±6,9	27,1±5,0	0,001
Bç (cm; mean±SD)	34,4±2,6	33,2±2,3	0,057
Gebelik haftası (mean±SD)	32,8±3,7	33,2±3,2	0,623
Gravida*	3 (1-7)	2 (1-7)	0,203
Parite*	1 (0-4)	1 (0-4)	0,208
Obez / Normal (n)	14/12	11/43	0,002

* Ortanca (alt sınır-üst sınır) değerleri, VKI= Vucut kitle indeksi, Bç = Boyun çevresi

Tablo III: Obez ve normal gebelerde habitüel horlama durumuna göre leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri

	Obez Gebeler			Normal Gebeler		
	Horlama (+) (n=14,Ort±SD)	Horlama (-) (n=11,Ort±SD)	p değeri	Horlama (+) (n=12,Ort±SD)	Horlama (-) n=43,Ort±SD	p değeri
Leptin	14,0(5,2)	17,4(4,7)	0,139	11,2(4,0)	12,8(6,0)	0,691
TNF-alfa	31,1(68,0)	12,4(3,7)	0,640	12,2(1,7)	17,3(12,5)	0,640
İL-6	14,0(17,6)	3,9(1,3)q	0,052	6,4(4,6)	10,9(20,0)	0,547

Tablo II'de habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerin leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri görülmektedir. Gruplar arasında leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (P>0,05). Vücut kitle indeksine göre gebelerin 55 (%68,8)'i normal kilolu, 25 (%31,3)'i obezdi. Obez olanlarda leptin düzeyi normal kilolu olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 15,5±5,2, 12,5±5,7, p=0,024). Ayrıca vücut kitle indeksi ile serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptandı (r=0,313, p=0,006).

Tablo II: Habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerin Leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri

	Habitüel Horlama(+) (n=26, Ort±SD)	Habitüel Horlama (-) (n=54, Ort±SD)	p değeri	Power (%)
Leptin (ng/mL)	12,8±4,9	13,8±6,1	0,862	99,5
TNF-alfa (pg/mL)	22,4±50,0	16,3±11,5	0,154	100,0
İL-6 (pg/mL)	10,5±13,6	9,4±17,9	0,079	99,8

TNF-alfa= Tümör nekrotizan faktör alfa, İL-6= İnterlökin 6

Obez ve normal gebeler kendi aralarında habitüel horlama durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arasında leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (P>0,05) (Tablo III). Ortalama gebelik yaşı 38,5 ±1,7 hafta (34-41) bulundu. Gebelerin %10,2'si erken doğum (<37 hafta) yaptı. Düşük doğum ağırlıklı (<2500gr) bebeklerin oranı %8,2 idi. 1. ve 5. dakika apgar skorları 8'in altında takdir edilen bebek oranları sırasıyla %10,2 ve %2 olarak saptandı. Bebeklerin doğum ağırlığı, 1.ve 5. dakika apgar skorları, habitüel horlaması olan ve olmayan gebeler arasında istatistiksel olarak farklı saptanmadı (P>0,05).

TARTIŞMA

Çalışmamızda horlaması olan gebelerde leptin, TNF-alfa ve İL-6 düzeylerinin değişmediği ve leptin

düzeylerindeki farklılığın VKİ ile ilişkili olduğu bulundu. Gebelikte meydana gelen horlama bu dönemde gelişen fizyolojik mekanik sebeplere dayanmakta olup, gebe olmayan ve habitüel horlaması olanlarda leptin, TNF-alfa ve IL-6 ile olması beklenen bağımsız ilişki çalışma grubumuzda gözlenmemiştir.

Serum leptin seviyeleri ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif korelasyon olduğu ve leptinin vücut yağ kitlesini yansıttığı gösterilmiştir. Vücut ağırlığı arttıkça leptin üretimi artmaktadır⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak obez olan gebelerde leptin düzeyi normal kilolu olan gebelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak horlaması olan ve olmayan gebeler arasında muhtemelen gruplar arasında VKİ farklılığının yeterince olmamasından leptin düzeyinde fark saptanmadı. Leptin düzeyleri ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Çeşitli çalışmalarda gebeliğinde horlaması olan kadınlarda IUGG ve doğumda düşük apgar skorlarının fazla olduğu saptanmıştır^(6,16). Çalışmamızda habitüel horlaması olan ve olmayan gebelerde IUGG ve düşük apgar skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızın örneklem büyüklüğü kısıtlı olmakla birlikte literatürde vaka sunumlarına bakıldığında sağlıklı yenidoğana sahip OUAS gebeleri saptanmıştır⁽¹⁷⁾. Habitüel horlaması olan gebelerde gece kan oksihemoglobin düzeylerinin normal olması ve fetal hemoglobin disosiyasyon eğrisinin düşük oksijen seviyelerinde bile kolayca oksijeni yakalayabilmesi ve fetal yüksek hemoglobin düzeylerinin sağlıklı bebeklere sahip olmada etkili olduğu ileri sürülmüştür⁽¹⁷⁾. Gebelikte OUAS mevcudiyeti maternal ve fetal açıdan önemlidir. Gebelikte artan serum leptin, TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri gebelik prognozunu etkileyebilecek parametrelerdir. Bu nedenle özellikle leptinin rutin obstetrik takip kapsamında 2.trimesterde preeklamsi, DM ve IUGG erken tanısında bir marker olabileceği üzerinde durulmaktadır⁽¹⁸⁾. Gebelikte OUAS varlığında preeklamsi, DM, IUGG daha sık görülür^(16,19,20). Özellikle obez, horlaması olan gebeler OUAS semptomları yönünden sorgulanmalıdır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları habitüel horlaması olan gebe sayısının az olması ve Berlin uyku anketinin kesin OUAS tanısı koydurulmamasıdır. Bu nedenle polisomnografi ile OUAS varlığı kesinleştirilmiş gebelerde leptin ve inflamatuvar belirteçlerin nasıl etkilendiğini anlayabilmek için daha geniş serili ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalöglü Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45: 7- 11.
2. Ursavaş A, Göktaş K, Sütçigil L, Özgen F. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu olan hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004; 5: 79- 83.
3. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 117: 137- 41.
4. Guilleminault C, Querra –Salva M, Chowdhuri S, Poyares D. Normal pregnancy, daytime sleeping, snoring and blood pressure. *Sleep Med* 2000; 1: 289- 92.
5. Svensson M, Lindberg E, Naessen T, Janson C. Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. *Chest* 2006; 129: 933- 41.
6. Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock, MD, Mitler MM. Self-reported snoring in pregnancy association with fetal outcome. *Chest* 1996; 109: 885- 9.
7. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Pathogenesis: A Working Hypothesis. *Respiration* 2003; 70: 665- 71.
8. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678- 83.
9. Yüksel H, Odabaşı RA, Kafkas S, Attila H, Demircan Sezer S, Karul A, Başak O, Onur E. Maternal Ve Fetal Leptinin Fetal Büyümeye Etkisi. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2006; 3(4): 242- 48.
10. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J.* 2003; 22(2): 251- 7.
11. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, chistoffersen CT, Englaro P, Heinze E, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45: 1435- 8.
12. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C, et al. Leptin-deficient (ob/ob)mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumour necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 2367- 72.
13. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the

- Sleep Apnea Syndrome *Ann Intern Med* 1999; 131: 485- 91.
14. Ceylan E, Ege E. Obstruktif uyku apnesi sendromu etyolojisi ve risk faktörleri: Obezite ve diğer risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(23): 28- 33.
 15. Shimizu H, Shimomura Y, Hayashi R, Ohtani K, Sato N, Futawatari T. Serum leptin concentration is associated with total body fat mass, but not abdominal fat distribution. *Int J Obes* 1997; 21: 536- 41.
 16. Franklin KA, Holmgren PA, Jonsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E: Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 117: 137-41.
 17. Hoffstein V. Snoring and nocturnal oxygenation: is there a relationship? *Chest* 1995; 108: 370- 4.
 18. Schubring C, Englaro P, Siebler T, Blum WF, Demirakca T, Kratzsch J, Kiess W. Longitudinal Analysis of Maternal Serum Leptin Levels during Pregnancy, at Birth and Up To Six Steroids and Umbilical Cord Blood Leptin Levels. *Horm Res* 1998; 50: 276- 83.
 19. Edwards N, Middleton PG, Bylton DM, Sullivan CE. Sleep Disordered breathing and pregnancy. *Thorax* 2002; 57: 555- 8.
 20. İzci B, Riha RL, Martin SE, vennelle M, Liston WA, Dundas KC, et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 137- 40.