

Aksiyal spondilartrit hastalarında gündüz uykululuk halinin araştırılması

Investigation of day-time sleepiness in patients with axial spondylarthritis

Ömer Karadağ^{1,2}, Neslihan Yılmaz², Levent Kılıç¹, Medine Çiçek Girgin², Tuğba Ünver², Dilek Nakas¹, Ali Akdoğan¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi, Ankara

²T.C. Sağlık Bakanlığı Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Diyarbakır

Özet

Amaç: Uykuda solunum bozukluğu, yorgunluk ve gündüz uykululuk haline yol açmaktadır. Aksiyal spondilartritlerde (SpA), servikal ve torakal tutulum nedeniyle, uykuda solunum bozukluğu sıklığının yüksek olduğu düşünülmektedir. Ancak bu konuda sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada SpA hastalarının gündüz uykululuk halinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi ile Diyarbakır Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniklerinde izlenmekte olan ASAS/EULAR 2009 kriterlerine göre SpA tanısı almış 143 hasta (K/E: 46/97) ile 135 sağlıklı gönüllü (K/E: 45/90) dahil edildi. Gündüz uykululuk hali Epworth uykusu indeksi ile incelendi. Hastaların rutin klinik değerlendirmelerine ek olarak metrolojik ölçümleri ve hastalık aktivite indeksleri (BASDAI ve BASFI) yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından farklılık bulunmadı (sırasıyla 36.2±11.5'e karşı 34.8±9.2 yıl, p=0.29). SpA hastalarının hastalık süresi medyan 5 (IQR: 3-10) yıl idi. SpA hastaları ile kontrol grubu arasında Epworth skoru açısından farklılık izlenmedi (sırasıyla 3 [IQR:1-7]'e karşı 3 [IQR:2-5], p=0.86). Epworth skoru >10 olan kişi sayısı açısından SpA ve kontrol grupları arasında fark yoktu (12 [%8.39]'ye karşı 8 [%5.92], p=0.41). SpA hastalarında Epworth skoru ile BASDAI ve BASFI ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla r²=0.246, p=0.003 ve r²=0.225, p=0.007).

Sonuç: Çalışmamızda SpA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında gündüz uykululuk hali açısından fark bulunmamıştır. Ancak yüksek Epworth skoru olan hastalarda hastalık aktivitesi yüksek bulunmuştur. Aktif hastalığı olan SpA hastalarında gündüz uykululuk hali probleminin gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Aksiyal spondilartrit, ankilozan spondilit, Epworth uykusu indeksi, obstrüktif uykusu apne sendromu, BASDAI

Summary

Objective: Sleep-disordered breathing causes fatigue and day-time sleepiness. Since cervical and thoracic involvement, it is suspected as sleep disordered breathing is frequent in ankylosing spondylitis (AS) and axial spondylarthritis (SpA). But there are limited studies on this subject. This study is aimed to investigate day-time sleepiness in SpA patients.

Methods: Totally 143 SpA patients (F/M: 46/97) fulfilling ASAS-EULAR 2009 criteria and 135 healthy subjects (F/M: 45/90) were included into the study. Daytime sleepiness investigated with Epworth test. In addition to routine laboratory tests, metrological measures, BASDAI and BASFI were done.

Results: There was no difference between patients and controls regarding ages (respectively 36.2±11.5 vs. 34.8±9.2 years, p=0.29). Median disease duration was 5 (IQR:3-10) years. Epworth scores were not statistically different between groups (respectively 3 [IQR:1-7] vs. 3 [IQR:2-5], p=0.86). There was no difference between the SpA group and control group regarding subjects with Epworth score >10 (12 [8.39%] vs. 8 [5.92%], p=0.41). Epworth scores were positively correlated with BASDAI and BASFI (respectively r²=0.246, p=0.003 and r²=0.225, p=0.007).

Conclusions: Day-time sleepiness was not different between SpA patients and controls. But patients with higher Epworth scores had high disease activity. Daytime sleepiness should be kept in mind especially in SpA patients with active disease.

Key words: Axial spondylarthritis, ankylosing spondylitis, Epworth sleep index, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), BASDAI

İletişim / Correspondence:

Dr. Ömer Karadağ, Zafertepe Mahallesi İncesu Caddesi No: 72/2, 06670 Çankaya, Ankara.
Tel: 0532 632 13 19 • e-posta: omerk@hacettepe.edu.tr

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.010
Karekod / QR code:



Ankilozan spondilit (AS) ve aksiyal spondilartroz (SpA) hastalarının yaşam kalitesi; ağrı, halsizlik, yorgunluk, sabah tutukluğu ve fonksiyonel kısıtlılık gibi birçok faktör tarafından etkilenmektedir.^[1,2] Hastaların üçte ikisinde bulunabilen halsizlik şikayetini oluşturan nedenler arasında ağrı ve tutukluk nedeniyle gelişen uyku bozukluklarının da rol oynayabileceği düşünülmektedir.^[3-5]

Obstrüktif uyku apne sendromu sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve glukoz metabolizması bozuklukları gibi birçok durumla ilişkilidir ve en sık bulgusu gündüz uykululuk halidir.^[6] Bu durum kognitif ve psikososyal fonksiyonları etkilemekte ve tedavi edilmezse motorlu araç ve iş kazaları ile sosyal problemlere yol açabilmektedir.

Literatürde AS hastalarında, uyku kalitesinde bozukluk, uyanmada güçlük ve obstrüktif uyku apnesi gibi uyku bozukluklarının gelişebileceğine ilişkin çeşitli yayınlar bulunmaktadır.^[1,7-9] Hasta sayısının 17 ve 31 olduğu 2 çalışmada AS hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu sıklığının %12'lere kadar varabildiği bildirilmiştir.^[4,8]

Bu çalışmada SpA hastalarında gündüz uykululuk hali sıklığının araştırılması ve klinik bulgularla olası ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Diyarbakır Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniklerinde, Haziran-Kasım 2011 tarihleri arasında görülen ve ASAS/EULAR 2009 kriterlerine göre SpA tanısı almış ardışık 143 hasta ile kontrol grubu olarak nöbet sisteminde çalışmayan 135 hastane personeli dahil edildi.^[10] On sekiz yaşın altında olanlar (n=6), önceden bilinen psikiyatrik hastalığı olanlar (n=4) ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen kişiler (n=12) çalışma harici bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, hastalık süresi ve almakta oldukları tedavi bilgileri kaydedildi. Boyun çevresi, oksiput-duvar mesafesi, modifiye

Schober testi, göğüs ekspansiyonu ölçümleri yapıldı. Hastalık aktivitesi ile fonksiyonel durumları BASDAI ve BASFI indeksleri kullanılarak değerlendirildi.^[11]

Gündüz uykululuk hali tarama testi

Gündüz uykululuk hali, tüm hasta ve sağlıklı kontrollere Epworth uykululuk indeksi (EUI) anketi uygulanarak araştırıldı.^[12] EUI, hastanın gün içerisinde sekiz farklı durumda uykululuk derecesini sorgulayan bir ankettir (**Tablo 1**). Her soruya son iki haftadaki sıklık durumuna göre 0 ile 3 arasında değer verilmesi istenmektedir. Toplam skorun normal bireylerde ≤ 10 olması beklenir. Skoru >10 olan bireylerin polisomnografi ile uyku bozukluğu açısından ileri tetkik edilmesi önerilmektedir. Epworth uykululuk indeksinin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması da yapılmıştır.^[13]

Örneklem büyüklüğü olarak, obstrüktif uyku apne sıklığını AS'de %12, genel popülasyonda %3 olarak hesapladığımızda, %80 güç ve 0.05 tip 1 hata varlığı kabul edilerek, her grupta en az 134 kişi olması gerektiği belirlendi.^[4]

Veriler SPSS 11.0 ile analiz edildi ve ortalama±standart deviasyon (SD) veya medyan (IQR 25-75) olarak ifade edildi. Sayısal verilerin karşılaştırılmasında dağılım eşitse student t-testi, eşit değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler ise χ^2 testi ile karşılaştırıldı. Epworth skoru ile klinik parametreler arasındaki korelasyon değerlendirmelerinde Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya toplam 143 SpA (K/E: 46/97) hastası ve 135 sağlıklı kontrol (K/E: 45/90) alındı. Ortalama yaş SpA hastalarında 36.2 ± 11.5 yıl, kontrol grubunda 34.8 ± 9.2 yıl idi. Ortalama hastalık süresi 7.5 ± 6.8 yıl iken hastaların %57.3'ünün 5 yıldan daha uzun süreli hastalığa sahip olduğu görüldü. Hastaların %69'u biyolojik te-

Tablo 1. Epworth uykululuk indeksi.

	Hiçbir zaman (0)	Nadiren (1)	Sıklıkla (2)	Her zaman (3)
Oturur durumda gazete ve kitap okurken uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Televizyon seyrederken uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pasif olarak toplum içinde otururken, sinema ya da tiyatrodaki uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Öğleden sonra uzanınca uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Birisi ile oturup konuşurken uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alkol almamış, öğlen yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uykular mısınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

davi kullanıyordu. SpA hastalarının demografik ve klinik özellikleri **Tablo 2**'de yer almaktadır.

Hasta ve kontrol grupları yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer idi (**Tablo 2**). SpA hastaları kontrol grubu ile Epworth skoru yönünden karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi [sırasıyla 3 (IQR:1-7) ile 3 (IQR:2-5), U= 8543, p=0.86]. Epworth skoru ≥ 10 olması nedeniyle polisomnografi ile ileri tetkik edilmesi gereken kişi sayısında gruplar arasında yoktu [12 (%8.4) ile 8 (%5.9), $\chi^2=0.667$, p=0.41].

Epworth skoru >10 olan SpA hastalarının BASDAI, BASFI skorları diğer hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulundu (**Tablo 3**). Bu grubun yaşı, hastalık süresi hafif yüksek, ölçümleri kısıtlı olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlılık saptanmadı.

SpA hastalarının alt grup analizinde anti-TNF kullanan hastalar ve kullanmayanlar arasında Epworth skoru açısından farklılık saptanmadı [sırasıyla 3 (IQR: 1-7) ile 3 (IQR:1-7), U=1956, p=0.809]. BASDAI skoruna göre aktif olan hastaların (n=54) Epworth skoru, inaktif hastalardan (n=89) daha yüksek bulundu [sırasıyla 4 (IQR:2-8) ile 3 (IQR:1-6), U=1838, p=0.027]. Epworth skoru ile BASDAI ve BASFI ölçümleri arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r^2=0.24$, p=0.003 ve $r^2=0.22$, p=0.007).

Yaş, hastalık süresi ve metrolojik ölçümler ile Epworth skorları arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05). SpA hastaları hastalık süresine göre 5 yıl ve 10 yıl olarak ayrı ayrı gruplandırıldığında gruplar arasında Epworth skoru açısından fark görülmedi (p>0.05).

Tartışma

Çalışmamızda SpA hastalarında gündüz uyku hali sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Ancak alt grup analizinde Epworth skoru yüksek SpA hastalarının hastalıklarının daha aktif olduğu ve Epworth skorunun BASDAI ile BASFI ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu sonuç SpA hastalarında hastalık aktivitesi kaynaklı gündüz uyku hali gelişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda SpA hastalarının %8.4'ünde, kontrol grubunun ise %5.9'unda Epworth skoru >10 saptanmıştır. Gündüz uyku hali araştırılması için ise gerek maliyet ve gerekse uygulanma kolaylığı nedeniyle en yaygın kullanılan test Epworth skalasıdır.^[12] Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında altın standart ise polisomnografi'dir. Literatürde genel popülasyonda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı %1-5 olarak belirtilmektedir.^[4,6] Epworth skalasının kullanıldığı 17 AS hastasını içeren bir çalışmada 2 (%12) hastada obstrüktif uyku apne sendromu saptandığı bildirilmiştir.^[4] AS hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu sıklığının polisomnografi ile araştırıldığı başka bir çalışmada ise 31 hastanın 7'sinde (%22.6)

Tablo 2. Aksiyal spondilartit hastalarının ve kontrol grubunun karakteristik özellikleri.

	AS (n=143)	Sağlıklı kontrol (n=135)	p
Yaş (yıl)	36.2±11.5	34.8±9.2	0.29
Cinsiyet (K/E)	46/97	45/90	0.87
Vücut kitle indeksi, (kg/m ²)	24.1±4.6	25.7±4.3	0.28
Hastalık süresi (yıl)	7.5±6.8		
<5 yıl	%42.7		
≥ 5 yıl	%57.3		
BASDAI	3.29±2.31		
BASFI	2.24±2.24		
Schober (cm)	3.7±1.7		
Göğüs ekspansiyonu (cm)	4.1±1.9		
Oksiput-duvar mesafesi (cm)	4.8±5.8		
Boyun çevresi (cm)	36.1±3.7		
Tedavi n (%)			
NSAİ / SLZ	40 (31)		
Biyolojik	89 (69)		
Infliksımab	47 (36.5)		
Etanersept	24 (18.6)		
Adalimumab	18 (14)		

*Değerler ortalama±SD olarak belirtilmiştir. NSAİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, SLZ: Sülfasalazin.

obstrüktif uyku apne sendromu tespit edilmiştir.^[8] Ancak, bu çalışmalardaki hasta sayısı sınırlıdır ve kontrol grubu yerine genel popülasyon sonuçları ile karşılaştırma yapılmıştır. Çalışmamızda ek olarak kontrol grubu oluşturulmuştur. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından benzer olan hasta ve kontrol grupları arasında gündüz uyku hali açısından istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Hastalık aktivitesi anti-TNF ilaçlarla etkin şekilde kontrol altına alınan hastalarda uyku problemlerinin azal-

Tablo 3. SpA hastalarının Epworth skoruna göre alt grup analizleri .

	Epworth >10 olan hastalar (n:12)	Epworth ≤ 10 olan hastalar (n:131)	p
Yaş, yıl	42.5 (28-48)	34 (29-43)	0.34
Cinsiyet, (K/E)	46/97	27/73	0.38
Vücut-kitle indeksi, (kg/m ²)	25.3±5.5	23.1±4.5	0.15
Hastalık süresi (yıl)	8 (3-10)	5 (2.75-10.5)	0.71
BASDAI	5.60 (4.1-6.75)	2.75 (1.20-4.9)	0.001
BASFI	4.25 (2.05-6.53)	1.3 (1.3-3.07)	0.001
Modifiye Schober (cm)	2 (1.5-4.5)	4 (2.1-5.5)	0.32
Göğüs ekspansiyonu (cm)	3 (3-3.5)	4 (2.5-5.3)	0.23
Oksiput duvar mesafesi (cm)	5.7 (3.5-10.6)	4.1 (2.4-6.7)	0.36
Boyun çevresi (cm)	38.7 (35.7-39.8)	36.1 (34.6-37.8)	0.10

*Değerler ortalama± SD veya medyan (IQR) olarak belirtilmiştir.

diğının gösterilmesi, AS hastalarında görülen uyku problemlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir.^[1,9-11] Çalışmamızın alt grup analizinde anti-TNF kullanan ve kullanmayan hastaların Epworth skorları benzer bulunmuştur. Diğer taraftan BASDAI'ye göre aktif hastalarda Epworth skorunun daha yüksek olduğu, Epworth skorunun ile BASDAI ve BASFI ölçümleri ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Erb ve ark.'nın çalışmasında yüksek Epworth skoru olan hastaların BASDAI'nin özellikle birinci sorusu olan yorgunluk bileşeninin de yüksek olduğu belirtilmiştir. AS hastalarında uyku bozukluklarının MOS uyku indeksleri ile araştırılan çalışmada anti-TNF ilaçlarla hastalık aktivitesi kontrol altına alınan hastalarda uyku bozukluklarının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı ortaya konulmuştur.^[11] Önemli olan kullanılan ilaçtan ziyade hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasıdır. Aksiyal spondilartirit hastalarında olarak gündüz uykululuk halinin hastalık aktivitesi paralel gittiği söylenebilir.

Önceki çalışmalarda obstrüktif uyku apnesi sıklığının 5 yıldan uzun hastalık süresi ve 35 yaşından büyük hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmesine rağmen çalışmamızda gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.^[8] Ancak önceki çalışmalarda hastaların aldığı tedaviler belirtilmemiştir. Hastalarımızın %69'unun biyolojik tedavi alması ve hastalık aktivitesinin çoğu hastada kontrol altına alınması bu farklılığın azalmasında rol oynamış olabilir.

Vücuttaki postür bozukluklarının noktürnal solunum problemlerine yol açarak gündüz uykululuk haline yol açabileceği düşünülebilir. Epworth skoru yüksek hastalarda metrolojik ölçümlerde istatistiksel anlamlı olmayan hafif kısıtlılık olsa da Epworth skoru ile boyun çevresi, modifiye Schober, göğüs ekspansiyonu ve oksiput duvar mesafesi ile arasında korelasyon bulunmamıştır. Solak ve ark.'nın çalışmasında da benzer bulgular elde edilmiştir.^[8] Bu konuda hastaların radyolojik değerlendirmelerinin de yer aldığı kapsamlı ileri çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılığı; Epworth skoru yüksek olan hastaların polisomnografi ile değerlendirmesinin yapılamamış olmasıdır. Maliyet ve erişim zorluğu nedeniyle, tarama testi olarak Epworth gündüz uykululuk hali indeksini kullanılmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromunda altın standart olarak kabul edilen polisomnografinin uygulanmamış olması nedeniyle bu çalışmanın sonucu olarak SpA hastalarındaki obstrüktif uyku apne sendromu sıklığı bildi-

rilememektedir. Diğer en önemli eksikliklerden birisi de başka hastalıklı kontrol gruplarının olmamasıdır.

Sonuç olarak SpA hastalarında hastalık aktivitesinin temel rol oynadığı gündüz uykululuk hali olabilir. Özellikle hastalığı aktif olan hastalara bu açıdan dikkat edilmesi ve gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Karadağ O, Nakas D, Kalyoncu U, Akdoğan A, Kiraz S, Ertenli I. Effect of anti-TNF treatment on sleep problems in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2012;32:2313-9.
2. Ward MM. Health-related quality of life in ankylosing spondylitis: a survey of 175 patients. *Arthritis Care Res* 12:247-55.
3. Jones SD, Koh WH, Steiner A, Garrett SL, Calin A. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J Rheumatol* 1996;23:487-90.
4. Erb N, Karokis D, Delamere JP, Cushley MJ, Kitas GD. Obstructive sleep apnoea as a cause of fatigue in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:183-4.
5. Calin A, Edmunds L, Kennedy LG. Fatigue in ankylosing spondylitis – why is it ignored? *J Rheumatol* 1993;20:991-5.
6. Jennum P, Riha LR. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009;33:907-14.
7. Abad VC, Sarinas PSA, Guilleminault G. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev* 2008;12:211-28.
8. Solak Ö, Fidan F, Dündar Ü, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:433-5.
9. Hultgren S, Broman JE, Gudbjörnsson B, Hetta J, Lindqvist U. Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis- a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol* 2000;29:365-9.
10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
11. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazlı Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int* 200;25:280-4.
12. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
13. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.