

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile Lökosit ve Lökosit Alt Grupları Sayısı İlişkisinin Değerlendirilmesi

The Relationship Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome with Leukocyte and Leukocyte Subsets Counts

Dr. Doğan ATAN,¹ Dr. Kürşat Murat ÖZCAN,¹ Dr. Hüseyin DERE¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile lökosit sayısı ve lökosit alt grupları sayıları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız polisomnografi yapılan 401 hasta ile retrospektif olarak yapılmıştır. Hastalar apne hipopne indeksine (AHI) göre dört gruba ayrılmıştır. AHI<5 olanlar kontrol grubu, AHI: 5-15 olanlar hafif OUAS, AHI: 15-30 olanlar orta OUAS, AHI>30 olanlar ise ağır OUAS olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının tam kan analizleri yapılmıştır. Dört grubun lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil sayıları birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca polisomnografi parametrelerinden AHI, rem AHI, non-rem AHI, minimum oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunun <%90 geçen süre ile lökosit sayısı ve lökosit alt grupları sayısı istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Kontrol grubunda ortalama lökosit sayısı 7435.15±1691.31, ağır OUAS olan grupta ortalama lökosit sayısı 8214.90±1987.51 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.006). Kontrol grubunda ortalama lenfosit sayısı 2350.88±642.19, ağır OUAS olan grupta ortalama lenfosit sayısı 2621.02±725.53 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.009). Kontrol grubunda ortalama monosit sayısı 560.74±197.99, ağır OUAS olan grupta ortalama monosit sayısı 620.54±179.29 olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.036). Polisomnografi parametreleri ile lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarının korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: Ağır OUAS hastalarında lökosit, lenfosit ve monosit sayıları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. OUAS hastalarında polisomnografi parametreleri bozuldukça lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları artmaktadır.

Anahtar Sözcükler

Nötrofil, monosit, eozinofil, uyku apnesi

ABSTRACT

Objective: The main aim of this study was to investigate the relationship between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and leukocyte and leukocyte subset counts.

Material and Methods: This is a retrospective study that included 401 OSAS patients who underwent polysomnography. The patients were divided into four groups in relation with their apnea-hypopnea indexes (AHI). The patients with an AHI <5 were assumed as the controls, AHI: 5-15 was regarded as mild OSAS, AHI: 15-30 was regarded as moderate OSAS, AHI>30 was regarded as severe OSAS. Complete blood counts were compared between the control and OSAS groups. Leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil and basophil counts were statistically compared among four groups. Furthermore, other polysomnography parameters including AHI, REM AHI, non-REM AHI, minimum oxygen saturation and time taken under 90% oxygen saturation were statistically compared with leukocyte count and leukocyte subsets counts.

Results: The mean of leukocyte count was 7435.15±1691.31 in the control group, and it was 8214.90±1987.51 in severe OSAS group with a significant difference in between (p= 0.006). The mean of lymphocyte count in the control and severe OSAS groups were 2350.88±642.19 and 2621.02±725.53, respectively, and there was significant difference between the groups for lymphocyte count (p= 0.009). The mean of monocyte counts of the control and severe OSAS groups were 560.74±197.99 and 620.54±179.29, respectively, with a significant difference in between (p= 0.036). The leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte and eosinophil counts showed significant correlations with polysomnography parameters.

Conclusion: Leukocyte, lymphocyte and monocyte counts were significantly higher in the severe OSAS group compared to the control group. There is a relationship between severity parameters in polysomnography and increased leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte and eosinophil counts.

Keywords

Neutrophil, monocyte, eosinophil, sleep apnea

Çalışmanın Dergiyeye Ulaştığı Tarih: 10.07.2015

Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: 22.11.2015

≈

Yazışma Adresi

Dr. Doğan ATAN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara

E-posta: doganatan@gmail.com

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yolunda tekrarlayan parsiyel ya da tam obstrüksiyon gelişmesine bağlı olarak meydana gelmektedir. OUAS tanısında, hastanın horlama, gün içinde uykululuk hali ve tanıklı apne şikayetlerinin olması oldukça önemlidir. Tüm gece uyku polisomnografik (PSG) incelemesinde semptomlar ile beraber, apne-hipopne indeksinin (AHİ) >5 olması veya asemptomatik olan hastalarda AHİ>15 olması tanı koydurucudur.¹ OUAS erişkinlerde yaklaşık olarak %1 ile %5 arasında görülmektedir.²

OUAS hastalığı, etyopatogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı bir hastalıktır. OUAS'ta intermitant hipoksi inflamatuvar prosesi başlatmakta ve inflamasyon pro-inflamatuvar sitokinleri ve adezyon moleküllerini aktive etmektedir. Adezyon molekül-1, vasküler adezyon molekül-1, monosit kemoatraktan protein-1 ve C-reaktif protein gibi farklı inflamatuvar sitokinler OUAS hastalığı ile ilişkili olarak bulunmuştur.³ Lökosit ve lökosit alt grupları, inflamasyonu gösteren, basit olarak analiz edilebilen belirteçlerdir.

Çalışmamızda OUAS ile lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil kan elemanlarının ilişkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca PSG parametrelerinden AHİ, rem AHİ, non-rem AHİ, minimum oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunun <%90 geçen süre ile lökosit ve lökosit alt gruplarının ilişkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Haziran 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğinde yapılmıştır. Tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali ve horlama şikayetleri olan hastalara tüm gece boyunca PSG yapılmıştır. Çalışmaya PSG testi yapılan 401 hasta dahil edilmiştir ve hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubu AHİ skoruna göre öncelikle iki gruba ayrılmıştır. AHİ <5 olanlar kontrol grubu, AHİ skoru >5 olan ve şikayeti olanlar OUAS olarak kabul edilmiştir. Daha sonra OUAS grubu hastalık derecesine göre üç gruba ayrılmıştır. AHİ: 5-15 olanlar hafif OUAS, AHİ: 15-30 olanlar orta OUAS ve AHİ: >30 olanlar ağır OUAS olarak gruplandırılmıştır. PSG öncesinde sabah aç karnına hastaların venöz kanları alınarak Sysmex WE-2100 America cihazı ile incelenerek lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve

bazofil değerlerine bakılmıştır. Bilinen aktif kardiyovasküler hastalık, kronik kardiyovasküler hastalık, aktif akciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hematolojik hastalık, onkolojik hastalık, otoimmün hastalık ve aktif enfeksiyon hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

AHİ skoruna göre kontrol grubu ile AHİ skoruna göre orta OUAS saptanan ve ağır OUAS saptanan hastaların ayrı ayrı lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil değerleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

AHİ skoruna göre kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS saptanan hastaların lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

OUAS hasta grubunda lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil ve bazofil değerleri ayrı ayrı; AHİ, rem AHİ, non-rem AHİ, minimum oksijen saturasyonu ve oksijen saturasyonunun <%90 geçen süre ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

Polisomnografi

Hastalara Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Merkezinde, tek kişilik odada teknisyen gözetiminde ve hastaların spontan uykusunda PSG yapıldı. Tüm gece boyunca ses ve görüntü kaydı alındı. Çalışmada Alice 5 Model PSG cihazı kullanıldı. PSG'de dört kanallı Elektroensefalogram (EEG), Elektromyogram (EMG-submental), Elektromyogram (EMG-sağ-sol tibialis), iki kanallı Elektrokülogram (sağ-sol EOG), Elektrokardiyografi (EKG), nazal hava akımı, toraks ve abdominal solunum hareketleri, pulse oksimetri ile kan oksijen saturasyonu ve vücut pozisyonu verileri tüm gece boyunca kaydedildi. Veriler manuel olarak skorlandı AHİ, rem AHİ, non-rem AHİ, minimum oksijen saturasyonu ve <%90 geçen süre değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenler ortalama \pm SD olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler yüzde ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılımları için Student's t test, normal olmayan dağılımları için Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Pearson korelasyonu istatistiksel analiz ilişkilerini değerlendirmek için kullanılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel değişimleri değerlendirmek için Kruskal-Wallis test kullanılmıştır. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS statistical software (SPSS for Windows, version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 401 hastadan PSG'ye göre 68 hasta AHİ<5 (kontrol grubu), 333 hasta OUAS olarak bulunmuştur. OUAS olan grupta 93 hasta hafif OUAS, 93 hasta orta OUAS ve 147 hasta ağır OUAS olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda 39 erkek (%57.3), 29 kadın (%42.7) bulunmaktaydı. Hafif OUAS olan grupta 57 erkek (%61), 36 kadın (%39), orta OUAS grubunda 64 erkek (%69), 27 kadın (%31), ağır OUAS grubunda 112 erkek (%76), 35 kadın (%24) hasta bulunmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 43.63±9.07, hafif OUAS hasta grubunun yaş ortalaması 48.23±9.07, orta OUAS hasta grubunun yaş ortalaması 46.95±11.36, ağır OUAS hasta grubunun yaş ortalaması ise 50.09±9.30 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama değeri 29.07±4.70 olarak hesaplanmıştır. Hafif OUAS olan grupta VKİ ortalama değeri 29.20±5.25, orta OUAS olan grupta 30.32±4.43, ağır OUAS olan grupta ise 32.61±6.74 olarak hesaplanmıştır (Tablo 1).

Orta OUAS olan hastalarda, kontrol grubuna göre lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları yüksek olarak bulunmuştur ancak değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ağır OUAS hastalarında lökosit ortalama sayısı 8214.90±1987.51, kontrol grubunda lö-

kosit ortalama sayısı 7435.15±1691.31 olarak hesaplanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.006). Ağır OUAS hastalarında lenfosit ortalama sayısı 2621.02±725.53, kontrol grubunda lenfosit ortalama sayısı 2350.88±642.19 olarak hesaplanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.009). Ağır OUAS hastalarında monosit ortalama sayısı 620.54±179.29, kontrol grubunda monosit ortalama sayısı 560.74±197.99 olarak hesaplanmıştır ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.036). Ayrıca Ağır OUAS hastalarında nötrofil, eozinofil ve bazofil ortalama sayıları da kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmuştur ancak değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 2).

Kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS gruplarında yapılan istatistiksel incelemede lökosit sayısı orta ve ağır OUAS hastalarında belirgin olarak yüksektir ve gruplar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001). Nötrofil sayısı ve lenfosit sayısının gruplar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p= 0.030, 0.022). Monosit sayısı orta ve ağır OUAS hastalarında belirgin olarak yüksektir ve gruplar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (<0.001). Eozinofil sayısı hastalık ağırlaştıkça artmaktadır ve gruplar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.034). Bazofil sayısının gruplar arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildir (p= 0.905) (Tablo 3).

PSG parametrelerinden AHİ, rem AHİ, non-rem AHİ ve oksijen saturasyonunun <%90 geçen süre arttıkça ve minimum oksijen saturasyonu azaldıkça lökosit, nötrofil ve monosit sayısı artmaktadır. İstatistiksel incelemede PSG parametreleriyle lökosit, nötrofil ve monosit

Tablo 1. Kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının yaş, cinsiyet ve VKİ dağılımı.

	Kontrol grubu mean±SD	Hafif OUAS mean±SD	Orta OUAS mean±SD	Ağır OUAS mean±SD
Cinsiyet Erkek	39	57	64	112
Kadın	29	36	27	35
Yaş	43.63±9.07	48.23±9.07	46.95±11.36	50.09±9.30
VKİ	29.07±4.70	29.20±5.25	30.32±4.43	32.61±6.74

VKİ: Vücut Kitle İndeksi.

Tablo 2. Orta OUAS ve ağır OUAS hastalarının kontrol grubu ile ve birbirleri ile lökosit ve alt gruplarının istatistiksel incelemesi.

	Kontrol-Orta OUAS p değeri	Kontrol-Ağır OUAS p değeri	Orta-Ağır OUAS p değeri
Lökosit	0.527	0.006	0.033
Nötrofil	0.835	0.071	0.096
Lenfosit	0.559	0.009	0.046
Monosit	0.343	0.036	0.201
Eozinofil	0.556	0.103	0.133
Bazofil	0.756	0.650	0.394

Tablo 3. Kontrol grubu ve OUAS gruplarında lökosit ve lökosit alt grupları değerlerinin dağılımı, istatistiksel inceleme.

	Kontrol grubu	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	p değeri
Lökosit	7435,15±1691,31	7406,56±1917,11	7630,75±2090,45	8214,90±1987,51	<0,001
Nötrofil	4320,29±1231,19	4214,95±1360,33	4366,02±1471,98	4691,09±1463,06	0,030
Lenfosit	2350,88±642,19	2429,25±883,91	2418,82±783,18	2621,02±725,53	0,022
Monosit	560,74±197,99	539,57±186,41	589,57±184,06	620,54±179,29	<0,001
Eosinofil	172,50±136,28	179,35±127,44	185,91±146,56	240,34±328,23	0,034
Bazofil	30,74±34,26	43,62±90,27	29,02±34,45	33,20±38,10	0,905

sayılarının korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıdır. PSG parametrelerinden AHİ, rem AHİ ve non-rem AHİ arttıkça ve minimum oksijen saturasyonu azaldıkça lenfosit sayısı artmaktadır. Lenfosit sayısının PSG parametreleri ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıdır. PSG parametrelerinden AHİ, non-rem AHİ ve oksijen saturasyonun <%90 geçen süre arttıkça ve minimum oksijen saturasyonu azaldıkça eozinofil sayısı artmaktadır. Eozinofil sayısının PSG parametreleri ile korelasyonu istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4).

TARTIŞMA

OUAS'da gece uykuda apne atakları nedeniyle sempatik sistem aktivesi artar, oksidatif stres oluşur, sistemik kan basıncında ani yükselmeler olur, hipoksi ve hiperkapni meydana gelmektedir.⁴ OUAS hastalarında tekrarlayan hipoksi ve hiperkapni nedeniyle inflamatuvar süreç meydana gelmektedir. Literatürde daha önce OUAS ve inflamasyon birlikteliği farklı çalışmalarda gösterilmiştir.^{5,6}

Shen ve ark. yaptıkları çalışmada, uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda bazı inflamatuvar belirteçleri sağlıklı çocuklara göre yüksek olarak bulmuşlardır. Uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda nötrofil sayısı ve C-reaktif protein düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve hastalık ağırlaştıkça bu inflamatuvar belirteçlerin daha da yükseldiği belirtilmiştir.⁷ Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda uykuda solunum bozukluğu PSG ile belirlenmemiştir. Çalışmamız erişkin hastalarda yapılmıştır.

Hasta grubu ve hastalık şiddeti PSG ile belirlenmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde nötrofil sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak nötrofil sayısı, kontrol grubu, hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ağır OUAS hastalarında nötrofil sayısının belirgin şekilde yüksek olduğu görülmektedir. Ayrıca PSG parametreleriyle yapılan korelasyonda hastalık şiddetlendikçe nötrofil sayısı anlamlı derecede yükselmektedir.

Hauber ve ark. OUAS tanısı olan, ağır horlaması ya da pozisyonel OUAS'ı olan ve sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada; her üç grupta farengal lavajda inflamatuvar hücre sayılarını karşılaştırılmışlardır. Çalışma sonucuna göre OUAS hastalarında lenfosit sayısı diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca orta ve ağır OUAS bulunan hastalarda farengal lavajdaki lenfosit sayısı hafif OUAS hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur.⁸ Çalışmamızda lenfosit sayısı tam kan sayımı sonucunda belirlenmiştir ve ağır OUAS hastalarında kontrol grubuna göre lenfosit sayısı anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca OUAS grupları incelendiğinde lenfosit sayısının gruplar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tamaki ve ark. 21 OUAS hastasında yaptıkları çalışmada monosit sayısını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulmuşlardır.⁹ Çalışmamız daha geniş hasta sayısı ile yapılmıştır ve ağır OUAS hastalarında monosit sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Bunun yanında

Tablo 4. PSG parametreleri ile lökosit sayısı ve lökosit alt gruplarının sayılarının korelasyonu.

P değeri	Lökosit	Nötrofil	Lenfosit	Monosit	Eosinofil	Bazofil
AHİ	<0,001	0,002	0,009	0,001	0,013	0,708
Rem AHİ	0,001	0,010	0,003	0,006	0,420	0,746
Non-rem AHİ	<0,001	0,002	0,014	0,002	0,009	0,769
Min, Oksijen sat,	<0,001	0,001	0,025	0,004	0,023	0,571
<%90 geçen süre	<0,001	<0,001	0,203	0,002	0,002	0,992

monosit sayısının PSG parametreleriyle yapılan korelasyonunda, hastalık şiddetlendikçe monosit sayısının anlamlı derecede yükseldiği görülmektedir.

Güncel ingilizce literatürde eozinofil sayısı ile OUAS ilişkisini gösteren çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda OUAS şiddetlendikçe eozinofil sayısı artmaktadır ve gruplar arasındaki eozinofil sayısı değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır. Ayrıca PSG parametrelerine göre hastalık şiddetlendikçe eozinofil sayısı artmaktadır.

SONUÇ

Ağır OUAS hastalarında lökosit, lenfosit ve monosit sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayıları polisomnografi parametreleriyle ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca OUAS'ta hastalık şiddetlendikçe lökosit ve lökosit alt grupları sayısı artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(5):597-619.
2. Köktürk O, Tatlıcioglu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1997;45(1): 7-11.
3. Al Lawati N, Mulgrew A, Cheema R, vanEeden S, Butt A, Fleetham J, et al. Pro-atherogenic cytokine profile of patients with suspected obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009;13(4):391-5.
4. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea; implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290(14):1906-14.
5. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord* 2015;16(1):25-34.
6. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation--is NF-kappaB the key? *Sleep Breath* 2007;11(2) 69-76.
7. Shen Y, Qin Q, Xu Z, Shen K. Serum leukotrienes, circulating neutrophils, and high sensitivity C-reactive protein in Chinese children with sleep-disordered breathing. *Int Immunopharmacol* 2014;22(1):120-5.
8. Hauber HP, Rüller S, Müller E, Hansen E, Zabel P. Pharyngeal lavage lymphocytosis in patients with obstructive sleep apnea: a preliminary observation. *PLoS One* 2011;6(1): e16277.
9. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, et al. Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2009;14(5):689-94.