

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

**«Αντιοξειδωτική ικανότητα και λιπιδαιμικό προφίλ σε παιδιά με
αποφρακτική άπνοια στον ύπνο»**

της

Βαρλάμη Βασιλικής Βαΐου

Επιβλέπων Καθηγητής

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

[1]

Υπεύθυνη δήλωση

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στη διπλωματική εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η πτυχιακή εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών Άσκηση και Υγεία του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής & Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Τρίκαλα, Φεβρουάριος 2011

Ευχαριστίες

Στην εκπόνηση αυτής της μεταπτυχιακής ερευνητικής διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κύριο Αθανάσιο Τζιαμούρτα Αναπληρωτή Καθηγητή της Βιοχημείας της Άσκησης του Τμήματος Επιστήμης, Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για το ενδιαφέρον ,την άριστη συνεργασία που είχαμε και για τις πολύτιμες συμβουλές και κατευθύνσεις που μου παρείχε σε όλη την διαδρομή για την επιτυχή ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον Δρ Ανδρέα Φλουρή Ερευνητή στο Ινστιτούτο Σωματικής Αποκατάστασης και Απόδοσης για την σημαντική βοήθεια του στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μεταπτυχιακής αυτής διατριβής.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου και υπεύθυνο εκπόνησης της ερευνητικής αυτής διατριβής τον κύριο Γουργουλιάνη Κωνσταντίνο Καθηγητή Πνευμονολογίας και Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για τις χρήσιμες συμβουλές του καθώς και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε να μελετήσω ασθενείς στο Εργαστήριο Ύπνου του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Ευχαριστώ επίσης τον Αθανάσιο Καδίτη, παιδοπνευμονολόγο Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών που με την επιστημονική του διάραση με βοήθησε στην εύρεση του θέματος της μεταπτυχιακής μου διατριβής καθώς και για τις πολύτιμες γνώσεις που μου παρείχε πάνω στο Σύνδρομο της Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κουτεντάκη Ιωάννη Καθηγητή Εργοφυσιολογίας και Πρόεδρο του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας αλλά και του μεταπτυχιακού προγράμματος Άσκηση και Υγεία για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή της μεταπτυχιακής αυτής διατριβής

καθώς και για τις πολύτιμες γνώσεις που μου παρείχε κατά τη διάρκεια του μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος.

Σίγουρα, αυτή η μεταπτυχιακή διατριβή δεν θα υπήρχε χωρίς τη συμμετοχή των μικρών ασθενών που δέχθηκαν να υπομείνουν τις μετρήσεις του ερευνητικού αυτού πρωτοκόλλου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για την αμέριστη ηθική αλλά και για την υλική στήριξη που μου παρείχαν καθ' όλη την διάρκεια των σπουδών μου, καθώς και τον σύζυγό μου για την υπομονή και πλήρη κατανόησή του κατά τη διάρκεια της ολοκλήρωσης της διατριβής αυτής.

Περίληψη

Η αποφρακτική άπνοια-υπόπνοια στον ύπνο στην παιδική ηλικία και η σύνδεση της με το οξειδωτικό στρες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Σκοπός της εργασίας ήταν να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της βαρύτητας της νυχτερινής υποξαιμίας και της απέκκρισης ουρικού οξέος στα ούρα και της χολερυθρίνης ορού παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Παράλληλα, οι αυξημένες τιμές χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, LDL ορού και οι μειωμένες τιμές HDL χοληστερόλης στην παιδική ηλικία αποτελούν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις στην ενήλικη ζωή. Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε η σχέση λιπιδαιμικού προφίλ με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Το δείγμα αποτελέσαν παιδιά 6,4 \pm 2,5ετών. Τα παιδιά υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου όπου πριν και μετά τη λήξη της λήφθηκε δείγμα ούρων, για προσδιορισμό του ουρικού οξέος, καθώς και αίμα μετά το τέλος αυτής για προσδιορισμό της χολερυθρίνης, της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL χοληστερόλης και των LDL στον ορό.

Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα του ουρικού οξέος των ούρων και της χολερυθρίνης στο αίμα ανάμεσα στα παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και στα παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια. Οι τιμές της ολικής χοληστερόλης, των LDL και των τριγλυκεριδίων του ορού δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ παιδιών με ή χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Αντίθετα οι τιμές της HDL χοληστερόλης είναι αντιστρόφως ανάλογες με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν πως η αντιοξειδωτική ικανότητα των παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο δεν διαφέρει σε σχέση με τα παιδιά με φυσιολογικό ύπνο, διαφέρει ωστόσο η συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης στις ομάδες των παιδιών αυτών.

Λέξεις κλειδιά: οξειδωτικό στρες, ουρικό οξύ, χολερυθρίνη, λιπιδαιμικό προφίλ, ύπνος

Abstract

Antioxidant capacity and lipid profile in children with obstructive sleep apnea

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and its relationship with oxidative stress have not been thoroughly examined in children. The aim of this study was to examine the relationship between the severity of nocturnal hypoxemia and the uric acid excretion in urine and serum bilirubin of children with obstructive sleep apnea. In addition increased levels in serum of total cholesterol, triglycerides, LDL and decreased levels of HDL cholesterol in childhood are established risk factors for cardiovascular disease in adulthood. In the present study we assessed the correlation between lipid profile and severity of OSAS.

Children (6, 4+/- 2,5 years) underwent an overnight polysomnography and before and after the end of the monitoring, a urine specimen and a morning blood sample were collected, in order to determine uric acid values as well for measuring the concentration of bilirubin and lipids in the serum. The results showed that there was no interaction between excreted uric acid and bilirubin in children without obstructive sleep apnea and in children with moderate to severe obstructive sleep apnea. The levels of total cholesterol, LDL and triglycerides showed no difference between children with or without OSAS, although the levels of HDL cholesterol are inversely proportional to the severity of OSAS. These results demonstrate that the antioxidant capacity has no difference between children with or without OSAS, nevertheless there was interaction between HDL cholesterol levels and severity of OSAS.

Key words: oxidative stress, uric acid, bilirubin, lipid profile, sleep

Περιεχόμενα

Υπεύθυνη δήλωση	2
Ευχαριστίες	3
Περίληψη	5
Abstract	6
Περιεχόμενα	7
Συντμήσεις	11
Εισαγωγή	12
Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας	18
1.Ορισμός αποφρακτικής άπνοιας	18
2.Επιδημιολογία συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο στην παιδική ηλικία	18
3.Παθοφυσιολογία συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	19
4.Λιπιδαιμικό προφίλ και σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας	20
5.Συμπτώματα συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	21
6.Επιπλοκές συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	23
7.Διάγνωση συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	25
8.Αντιμετώπιση συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	31

9.Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτικό σύστημα	33
10.Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα στην παιδική ηλικία	35
11.Οξειδωτικό στρες και Σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	36
12.Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί	37
13.Μέθοδοι εκτίμησης οξειδωτικού στρες	42
Μεθοδολογία	43
Συμμετέχοντες	43
Πειραματικό πρωτόκολλο	44
Στατιστική ανάλυση	48
Αποτελέσματα	49
Συζήτηση	57
Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες	60
Συμπεράσματα	61
Βιβλιογραφία	
Παραρτήματα	
Έγγραφο συναίνεσης εθελοντών	69
Απόφαση επιτροπής βιοηθικής και δεοντολογίας	70

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1 Οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος το βράδυ ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	50
Πίνακας 2 Οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος το πρωί ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	51
Πίνακας 3 Οι συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	52
Πίνακας 4 Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	53
Πίνακας 5 Οι συγκεντρώσεις της HDLχοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	54
Πίνακας 6 Οι συγκεντρώσεις της LDLχοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	55
Πίνακας 7 Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	56

Κατάλογος γραφημάτων

Γράφημα 1 Οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος το βράδυ ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	50
Γράφημα 2 Οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος το πρωί ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	51
Γράφημα 3 Οι συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	52
Γράφημα 4. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	53
Γράφημα 5. Οι συγκεντρώσεις της HDLχοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	54
Γράφημα 6. Οι συγκεντρώσεις της LDLχοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	55
Γράφημα 7. Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο	56

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1 Πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου σε παιδιά	48
---	----

Συντμήσεις

ΣΑΑΥ: Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο

ΑΤΡ: Τριφωσφορική αδενοσίνη

ΑΗΙ: Δείκτης απνοιών υποπνοιών

IGF-1: Αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης 1

CPAP: Συνεχής θετική πίεση στον αεραγωγό

ΗΕΓ: Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

ΗΟΓ: Ηλεκτροοφθαλμογράφημα

ΗΜΓ: Ηλεκτρομυογράφημα

ΚΝΣ: Κεντρικό νευρικό σύστημα

GSH: γλουταθειόνη

BMI: δείκτης μάζας σώματος

MDA: μηλονική διαλδεΰδη

Εισαγωγή

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο όπως έχει βρεθεί αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών παθήσεων (Marin JM, 2005, Shahar E., 2001;163). Η συσχέτιση αυτή βασίζεται στη σχέση μεταξύ αποφρακτικής άπνοιας και οξειδωτικού στρες (Lavie L, 2003), ενώ παράλληλα έχει βρεθεί ότι η θεραπεία με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) μειώνει τη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων (Marin JM, 2005). Τα παχύσαρκα παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχουν αυξημένες τιμές ινσουλίνης οι οποίες επανέρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από αδενοειδεκτομή (Kaditis AG A. E., 2005, de la Eva RC, 2002). Η επιτυχής θεραπεία της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, την καρδιακή διαστολική λειτουργία τη λειτουργία του ενδοθηλίου (Gozal D C. O.G., 2008, Gozal D K.G. L., 2007, Ugur MB, 2008), και μειώνει την αρτηριακή πίεση κυρίως τη διαστολική (Apostolidou MT, 2008, A, 2008). Η ακριβής αλυσίδα γεγονότων που οδηγεί από την αποφρακτική άπνοια σε καρδιαγγειακές παθήσεις δεν είναι σαφώς καθορισμένη. Μια από τις παθοφυσιολογικές υποθέσεις που έχουν προταθεί είναι ότι το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο αποτελεί μια διαταραχή οξειδωτικού στρες (Lavie L., 2003; Gozal D K.G. L., 2008) η οποία οδηγεί σε απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής, αυξημένη συγκέντρωση λευκοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μειωμένη διαθεσιμότητα νιτρικού οξέος (NO) και τέλος δυσλειτουργία ενδοθηλίου και τραυματισμό αγγείων (Dyugoskaya L, 2002, Jelic S, 2008). Μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ερευνών έχει καταφέρει να εκτιμήσει την ύπαρξη οξειδωτικού στρες σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Gozal D K.G. L., 2007, O'Brien LM, 2006, Kaditis AG A. E., 2007). Ωστόσο, η συστηματική φλεγμονή ως απάντηση στην αποφρακτική άπνοια διαφέρει ανάλογα με τον υπό

μελέτη πληθυσμό. Παιδιατρικές μελέτες από τις ΗΠΑ και την Κίνα βρήκαν θετική συσχέτιση μεταξύ της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και ενός δείκτη απνοιών-υποπνοιών (Tauman R, 2004; Li AM, 2008), κάτι το οποίο δεν αποδείχτηκε από Έλληνες και Αυστραλούς ερευνητές (Kaditis AG A. E., 2005, Tam CS, 2006).Μελέτες σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έδειξαν ότι αυτή συνδέεται με δυσλιπιδαιμία σε αυτούς τους ασθενείς. Στον παιδιατρικό πληθυσμό ωστόσο αντίστοιχα στοιχεία είναι περιορισμένα (Alexopoulos EI, 2010). Το ουρικό οξύ είναι το τελικό προϊόν καταβολισμού των πουρινών και η αποβολή του με τα ούρα αυξάνεται με την υποξαιμία, που προέρχεται από τη διάσπαση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Ορισμένες εργασίες έχουν δείξει πως το ουρικό οξύ αυξάνεται σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Glantzounis GK,2005, Sies H.,1998) ενώ υπάρχουν και αναφορές που δεν επιβεβαιώνουν την πρότερη παρατήρηση (McKeon JL, 1990). Η χολερυθρίνη είναι προϊόν καταβολισμού της αιμοσφαιρίνης και ανήκει στα μικρού μοριακού βάρους λιποδιαλυτά ενδογενή αντιοξειδωτικά μόρια του οργανισμού (K.Christou et al. 2003).

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας ήταν να εξετάσει τη σχέση μεταξύ της βαρύτητας της νυχτερινής υποξαιμίας και της απέκκρισης ουρικού οξέος στα ούρα και της χολερυθρίνης ορού παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Παράλληλα ερευνήθηκε η υπόθεση για τη συσχέτιση του λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, LDL λιπιδίων ορού) με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Σημασία της έρευνας

Ο παιδικός πληθυσμός της χώρας μας είναι εκτεθειμένος σε παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν σε αυξημένη νοσηρότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα κατά την ενήλικη ζωή. Τέτοιοι παράγοντες είναι η παχυσαρκία, η ανεπαρκής άσκηση, η εκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Εάν αποδειχθεί ότι η βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας σχετίζεται τόσο με τη μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα όσο και με το λιπιδαιμικό προφίλ, παράγοντες που εξετάζονται στην παρούσα έρευνα, κατά πάσα πιθανότητα η αποφρακτική άπνοια κατά τα πρώτα έτη της ζωής αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου.

Ερευνητικές υποθέσεις

- i) Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι μια κατάσταση οξειδωτικού στρες η οποία θα προκαλέσει μεταβολές στην αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού.
- ii) Η αποφρακτική άπνοια θα προκαλέσει μεταβολές στην συγκέντρωση του αποβαλλόμενου ουρικού οξέος στα ούρα οι οποίες είναι ανάλογες με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας
- iii) Η αποφρακτική άπνοια θα προκαλέσει μεταβολές στη συγκέντρωση της χολερυθρίνης στο αίμα οι οποίες είναι ανάλογες με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας
- iv) Η αποφρακτική άπνοια θα προκαλέσει αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ οι οποίες είναι ανάλογες με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας.

Στατιστικές υποθέσεις

Μηδενικές υποθέσεις

- i) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση του ουρικού οξέος που αποβάλλεται με τα ούρα ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.
- ii) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της ολικής χοληρυθρίνης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ηπίου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού άπνοια.
- iii) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ηπίου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού άπνοια.
- iv) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ηπίου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού άπνοια.
- v) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ηπίου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

vi) Μηδενική υπόθεση ($\mu_1 = \mu_2$): Δεν θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

Εναλλακτικές υποθέσεις

i) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση του ουρικού οξέος που αποβάλλεται με τα ούρα ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

ii) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της ολικής χοληρυθρίνης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

iii) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της ολικής χοληστερόλης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

iv) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της LDL χοληστερόλης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

v) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης του αίματος ανάμεσα σε παιδιά

χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

vi) Εναλλακτική υπόθεση ($\mu_1 \neq \mu_2$): Θα υπάρξουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων στη συγκέντρωση των τριγλυκεριδίων του αίματος ανάμεσα σε παιδιά χωρίς αποφρακτική άπνοια σε παιδιά με ήπιου βαθμού άπνοια και σε παιδιά με μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού άπνοια.

Περιορισμοί της έρευνας

Στους περιορισμούς της συγκεκριμένης έρευνας συμπεριλαμβάνονται το περιορισμένο εύρος ηλικίας των παιδιών που συμμετείχαν, η έλλειψη μέτρησης άλλων δεικτών αντιοξειδωτικής ικανότητας. Ακόμη, στη συγκεκριμένη έρευνα δεν υπάρχει ομάδα ελέγχου με ασυμπτωματικά παιδιά γιατί τα παιδιά που απευθύνονται στο εργαστήριο ύπνου είναι παιδιά με ιστορικό ροχαλητού έτσι δεν υπήρχε η δυνατότητα μιας ομάδας παιδιών χωρίς συμπτώματα διαταραχής στον ύπνο.

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

1. Ορισμός Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο παρουσιάζει συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα. Χαρακτηρίζεται από παρατεταμένη μερική απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού (αποφρακτική υπόπνοια) και/ή διαλείπουσα πλήρη απόφραξη (αποφρακτική άπνοια). Η διακοπή της ροής του αέρα προκαλεί υποαερισμό των πνευμόνων και υποξαιμία καθώς και αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα ενώ επηρεάζει τη φυσιολογική αρχιτεκτονική του ύπνου (American Thoracic Society, 1996, Kliegman, 2007). Ο επίσημος ορισμός που έχει επικρατήσει είναι η παρουσία επεισοδίων άπνοιας >5/ώρα διάρκειας >10sec (Stradling JR., 2004). Η βαρύτητα του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο εκτιμάται με το δείκτη απνοιών/υποπνοιών (AHI-Apnea Hypopnea Index) που αντιστοιχεί στον αριθμό των επεισοδίων άπνοιας/υπόπνοιας σε μια ώρα ύπνου, όπως προκύπτει ύστερα από πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Έτσι, ήπια θεωρείται η εμφάνιση 5-15 επεισοδίων την ώρα, μέτριας βαρύτητας 15-30/ώρα, σοβαρής >30/ώρα. Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο ορίζεται με την παρουσία 10-15 απνοιών/υποπνοιών ανά ώρα ύπνου και συνοδεύεται από ανάλογη συμπτωματολογία όπως ροχαλητό, νυκτερινό αίσθημα δύσπνοιας-πνιγμονής, πρωινή κεφαλαλγία, υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, νυχτερινή ενούρηση, μαθησιακές δυσκολίες κτλ.

2. Επιδημιολογία Συνδρόμου Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο στην παιδική ηλικία

Οι διαταραχές ύπνου στα παιδιά απαντώνται από τη νεογνική ως την εφηβική ηλικία (Brouillette RT F. S., 1982). Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο εμφανίζεται πιο συχνά στην προσχολική ηλικία λόγω ασυμμετρίας του μεγέθους των αδενοειδών

εκβλαστήσεων και των αμυγδαλών σε σχέση με τον αεραγωγό. Καθ' ἕξιν ροχαλητό (>3νύχτες/εβδομάδα) συναντάται σε ποσοστό 3,2-12,1%, ενώ η συχνότητα του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο σε ποσοστό 0,7-2,9% (Tsara V., 2010).

3.Παθοφυσιολογία ΣΑΑΥ

Το Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο οφείλεται σε ένα συνδυασμό ανατομικών και νευρομυϊκών παραγόντων. Τα τοιχώματα του φάρυγγα αποτελούνται από μαλακούς ιστούς και όχι από οστέινο ή χόνδρινο σκελετό όπως ο αεραγωγός της μύτης, του λάρυγγα ή της τραχείας. Κατά την εισπνοή το τοίχωμα του φάρυγγα έχει την τάση να συμπίπτει, η τάση αυτή αντιρροπείται από τους φάρυγγικούς μύες (γενειογλωσσικούς, γενειοϋοειδής, στερνοϋοειδής, στερνο-θυρεοειδής και θυρεοειδής), η δράση των οποίων κατά την εισπνοή βοηθά στη διατήρηση της βατότητας του φάρυγγα. Η σύσπαση του διαφράγματος κατά την εισπνοή δημιουργεί αρνητική πίεση στην περιοχή του φάρυγγα η οποία γίνεται ακόμα πιο έντονη όταν συνυπάρχει αυξημένη αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού. Με τον τρόπο αυτό δημιουργούνται δυνάμεις που προκαλούν σύμπτωση των τοιχωμάτων του φάρυγγα, με αποτέλεσμα σύμπτωση αυτών και διακοπή της ροής αέρα (αποφρακτική άπνοια) (Van de Graaff WB, 1982). Το εγκεφαλικό στέλεχος μαζί με τους εισπνευστικούς μύες, και εκείνους που διαστέλλουν τον ανώτερο αεραγωγό αντιτίθεται στην αρνητική πίεση η οποία επικρατεί εντός φάρυγγα κατά την εισπνοή. Η συγχρονισμένη σύσπαση αυτών των μυϊκών ομάδων βοηθά τη διατήρηση του αεραγωγού ανοικτού και επιτρέπει την ανεμπόδιστη είσοδο αέρα στους πνεύμονες (Remmers JE, 1978, Brouillette RT T.B., 1979). Όταν η αντίσταση του ανώτερου αεραγωγού αυξηθεί ή η τάση των μυών που διαστέλλουν τον αεραγωγό μειωθεί, λόγω της αρνητικής εισπνευστικής πίεσης που δημιουργείται προκαλεί μερική (υπόπνοια) ή

πλήρη απόφραξη (άπνοια) (Remmers JE, 1978, Brouillette RT F. S., 1982). Η άπνοια αλλά κι υπόπνοια προκαλούν υποξαιμία και υπερκαπνία που αφυπνίζουν τον ασθενή.

4.Λιπιδαιμικό προφίλ και Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο

Είναι γνωστό ότι το Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Shahar E, 2001). Δεδομένου ότι διαταραχές των λιπιδίων στην παιδική ηλικία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων, το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο στα παιδιά αποτελεί ακόμη έναν παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια στην ενήλικη ζωή (Berenson GS, 1998). Στα παιδιά με τον όρο δυσλιπιδαιμία εννοούμε τιμές HDL χοληστερόλης $\leq 40\text{mg/dL}$ και τιμές τριγλυκεριδίων $\geq 110\text{mg/dL}$ (Cook S, 2003). Η δυσλιπιδαιμία ωστόσο σχετίζεται τόσο με την παχυσαρκία όσο και με το μεταβολικό σύνδρομο καταστάσεις που συνοδεύουν συχνά το ΣΑΑΥ. Έρευνες σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια έχουν αποδείξει ότι έχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, VLDL, LDL και μειωμένα επίπεδα HDL. Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στο αίμα είναι αντιστρόφως ανάλογα με την τιμή του δείκτη απνοιών υποπνοιών (AHI) ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι ανάλογα με την τιμή του AHI (Alexopoulos EI, 2010, Msakazu Kono, 2007). Ακόμη ,έχει βρεθεί ότι ο λόγος ολικής χοληστερόλης προς HDL χοληστερόλη είναι >5 σε ενήλικες με ΣΑΑΥ. Τα δεδομένα για την σχέση μεταξύ ΣΑΑΥ και δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά είναι περιορισμένα. Τα παχύσαρκα παιδιά έχουν χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης και υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σχέση με παιδιά με φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος ($\text{BMI} = \text{σωματικό βάρος}/\text{ύψος}^2$ φ.τ ≤ 20). Σε μελέτη των Αλεξόπουλου και συν. βρέθηκε ότι παχύσαρκα παιδιά και με μέτριου ή σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια δεν διέφεραν στα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, της

ολικής χοληστερόλης, των LDL ,ενώ είχαν χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης σε σύγκριση με παιδιά με φυσιολογικό BMI και πρωτοπαθές ροχαλητό ή ήπιου βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο (Alexopoulos EI, 2010). Ακόμη, στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι ο κίνδυνος να έχουν χαμηλές τιμές HDL χοληστερόλης ($\leq 40\text{mg/dL}$) ήταν τριπλάσιος σε παιδιά με φυσιολογικό BMI και μετρίου ή σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια σε σχέση με αυτά με πρωτοπαθές ροχαλητό ή ήπιου βαθμού άπνοια. Συνοψίζοντας, οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε παχύσαρκα παιδιά ενώ οι τιμές της HDL χοληστερόλης είναι αντιστρόφως ανάλογες με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας σε παιδιά με φυσιολογικό BMI και πρωτοπαθές ροχαλητό (Alexopoulos EI, 2010).

Τέλος, η θεραπεία του ΣΑAY με συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή προκαλεί σημαντική μείωση της LDL χοληστερόλης αλλά και αύξηση της HDLχοληστερόλης η οποία είναι μεγαλύτερη σε μη παχύσαρκα παιδιά. Οι Waters και συν. έδειξαν σημαντική μείωση της ολικής χοληστερόλης σε παιδιά που υπεβλήθησαν σε συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή χωρίς μεταβολές στις τιμές των τριγλυκεριδίων ,της HDLχοληστερόλης. Ακόμη ,θεραπεία με CPAP προκαλεί μείωση της ολικής χοληστερόλης και αύξηση της HDLχοληστερόλης στο αίμα (Waters KA, 2006).

5.Συμπτώματα ΣΑAY

Το ΣΑAY στα παιδιά μπορεί να εκδηλωθεί σαν αποφρακτικός υποαερισμός χωρίς πλήρεις άπνοιες, σαν άπνοιες χωρίς υποαερισμό συχνότερα όμως εκδηλώνεται ως συνδυασμός άπνοιας και υποαερισμού.

Το ροχαλητό είναι το πιο συχνό σύμπτωμα παιδιών με ΣΑAY (Carrol JL, 1995, Wang RC, 1998, Perez IA, 2008, Carol L, 1999). Στα παιδιά που το ΣΑAY εκδηλώνεται σαν

αποφρακτικός υποαερισμός χωρίς επεισόδια άπνοιών το ροχαλητό είναι συνεχές ενώ στα παιδιά που εμφανίζονται επεισόδια άπνοιας το ροχαλητό διακόπτεται από διαστήματα σιγής που καταλήγουν σε αναστεναγμό (Potsic WP, 1986, Perez IA, 2008). Τα παιδιά με ΣΑΑΥ χαρακτηρίζονται από εργώδη αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου η οποία εκδηλώνεται με εισολκές μεσοπλευρίων διαστημάτων, του στέρνου, της υπερστερνικής περιοχής, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοση προς τα έξω κίνηση του θωρακικού κλωβού κατά την εισπνοή. Σε φυσιολογικές συνθήκες ο θώρακας και το κοιλιακό τοίχωμα κινούνται ταυτόχρονα προς τα έξω κατά την εισπνοή, σε απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού η σύσπαση του διαφράγματος είναι πιο έντονη, το κοιλιακό τοίχωμα κινείται προς τα έξω, η έντονη αρνητική πίεση όμως προκαλεί παράδοση προς τα έξω κίνηση του θωρακικού κλωβού (Carol L, 1999). Στα παιδιά εμφανίζονται δύο τύποι αποφρακτικών διαταραχών στον ύπνο : της παρατεινόμενης μερικής απόφραξης και της αποφρακτικής άπνοιας. Στην πρώτη περίπτωση η παρατεινόμενη απόφραξη συνοδεύεται από συνεχές ροχαλητό, μικρές διακυμάνσεις στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο και λιγότερες αφυπνίσεις, ενώ στην αποφρακτική άπνοια εμφανίζονται επαναλαμβανόμενα επεισόδια πλήρους απόφραξης, σημαντικές διακυμάνσεις της ενδοθωρακικής πίεσης, αφυπνίσεις και επεισόδια αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (Konno A, 1980). Άλλο ένα συχνό σύμπτωμα στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι ο ανήσυχος ύπνος. Ως ανήσυχος ύπνος ορίζονται οι παρατεταμένες ή επαναλαμβανόμενες κινήσεις και αφυπνίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου (Diagnostic Classification Steering Committee, American Sleep Disorders Association, 1990). Ο ανήσυχος ύπνος στα παιδιά θεωρήθηκε ενδεικτικό σύμπτωμα παιδιών με ΣΑΑΥ με βάση την παρατήρηση ότι αυτός υποχωρεί μετά από αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή στα παιδιά αυτά (Stradling JR, 1990). Πολύ συχνά τα παιδιά με ΣΑΑΥ λαμβάνουν ασυνήθιστες θέσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έχει παρατηρηθεί ότι το μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών με ΣΑΑΥ κοιμούνται με τον

αυχένα σε υπερέκταση, τα κάτω άκρα σε κάμψη και με τα γόνατα να ακουμπούν στο θώρακα (Phillips DE, 1988). Άλλα συμπτώματα που συνοδεύουν το ΣΑΑΥ είναι η υπερβολική εφίδρωση κατά τον ύπνο, σχεδόν στο 50% των παιδιών με ΣΑΑΥ, καθώς και η αναπνοή από το στόμα κατά τη διάρκεια της νύχτας (Brouillette R, 1984, Nieminen P, 2000). Κατά τη διάρκεια της ημέρας τα παιδιά εμφανίζουν υπνηλία σε μικρότερο ποσοστό σε σχέση με τους ενήλικες με ΣΑΑΥ (McNamara F, 1996 Charles S.Ebert, 2004). Στοματική αναπνοή κατά τη διάρκεια της ημέρας εμφανίζεται σε ποσοστό 95% των παιδιών με ΣΑΑΥ. Τέλος, άλλα συμπτώματα λιγότερο συχνά είναι έμετοι και ναυτία, κυρίως το πρωί, ελαττωμένη όρεξη, προβλήματα ακοής, ενούρηση (Brouillette R, 1984;105).

6.Επιπλοκές ΣΑΑΥ

Από την αναγνώριση του Συνδρόμου Απνοιών στον Ύπνο στα παιδιά έχουν μελετηθεί και οι συνοδές επιπλοκές του συνδρόμου όπως η καθυστερημένη σωματική αύξηση, πνευμονική καρδιά και νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Ωστόσο, οι επιπλοκές αυτές σήμερα δεν παρατηρούνται τόσο συχνά λόγω έγκαιρης διάγνωσης και αντιμετώπισης (Gozal, 2002). Η ανεπαρκής αύξηση η οποία οφείλεται στο αυξημένο έργο της αναπνοής στα παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, εμφανίζεται σε ποσοστό 25% των παιδιών αυτών. Οι πιθανοί μηχανισμοί που οδηγούν στην καθυστέρηση της ανάπτυξης περιλαμβάνουν δυσφαγία εξαιτίας υπερτροφίας των αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων, μειωμένα επίπεδα του IGF-1 (αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης 1), απελευθέρωση αυξητικής ορμόνης και αυξημένη κατανάλωση έργου λόγω αυξημένης αναπνευστικής προσπάθειας δεδομένο το οποίο βρίσκεται ακόμη υπό αμφισβήτηση (Bar A, 1999, Gozal, 2002). Η ανεπαρκής σωματική αύξηση φαίνεται να βελτιώνεται μετά από συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή (Bar A, 1999).Μετεγχειρητικά παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του IGF-

1, γεγονός που υποδηλώνει συμμετοχή και ορμονικών μηχανισμών στην αύξηση βάρους (Gozal, 2002). Σε μελέτες που έγιναν τα τελευταία χρόνια βρέθηκε ότι ο δείκτης απνοιών – υποπνοιών σχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος (de la Eva RC, 2002).

Σημαντικές είναι οι επιπλοκές του ΣΑΑΥ στο καρδιαγγειακό σύστημα. Αρχικά το ΣΑΑΥ συσχετίστηκε με αρτηριακή υπέρταση αλλά στη συνέχεια βρέθηκε να σχετίζεται με ισχαιμική νόσο του μυοκαρδίου, έμφραγμα, αρρυθμίες και καρδιακή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ασθενείς με ΣΑΑΥ εμφανίζουν υποκλινικά σημεία αθηροσκλήρυνσης όπως δημιουργία αθηρωματικών πλακών στις αρτηρίες, ασβεστοποιημένα αθηρώματα στο τοίχωμα των αγγείων και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. Η εμφάνιση αυτών των υποκλινικών σημείων υποδηλώνει ότι η αθηροσκλήρυνση ευθύνεται για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στους ασθενείς με ΣΑΑΥ. Θεραπεία με CPAP δείχνει βελτίωση των υποκλινικών σημείων αθηρωμάτωσης γεγονός που δείχνει ότι η διαδικασία της αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με ΣΑΑΥ ξεκινά αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων από το καρδιαγγειακό σύστημα (Lavie L., 2009, Stuart F., 2004). Η συστηματική αρτηριακή υπέρταση παρόλο που είναι πιο συχνή και αναγνωρίζεται συχνότερα στους ενήλικες έχει διαπιστωθεί και στα παιδιά με ΣΑΑΥ. Σε παιδιά με ΣΑΑΥ έχει βρεθεί αύξηση του πάχους του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας, ενδεικτικό σημείο αύξησης του μεταφορτίου ,και κατά συνέπεια αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα παιδιά αυτά (Amin RS, 2000, Serratto M, 1981, Kolyama J, 2003).

Τα παιδιά με ΣΑΑΥ έχει βρεθεί από μελέτες ότι εμφανίζουν και νευροαναπτυξιακές διαταραχές όπως μαθησιακές δυσκολίες, προβλήματα συμπεριφοράς και σύνδρομο ελλειμματικής προσοχής. Σε μελέτη που έγινε πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι παιδιά με ΣΑΑΥ έχουν μικρότερο δείκτη ευφυΐας (IQ) και μεγαλύτερη συχνότητα συνδρόμου

υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής σε σχέση με παιδιά χωρίς ΣΑΑΥ (Miano S, 2010).

Η νυκτερινή ενούρηση αποτελεί ακόμη μία επιπλοκή του ΣΑΑΥ. Η υπέρμετρη παραγωγή ούρων κατά τη διάρκεια του ύπνου έχει προταθεί σαν ένας από τους μηχανισμούς που συμμετέχουν στην εμφάνιση νυκτερινής ενούρησης. Η αποφρακτική άπνοια συνοδεύεται από αυξημένη αρνητική ενδοθωρακική πίεση, αυξημένη φλεβική επιστροφή, διάταση του δεξιού κόλπου και έκκριση κολπικού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου. Η υποξαιμία που χαρακτηρίζει την αποφρακτική άπνοια συμβάλλει επίσης στην έκκριση του κολπικού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου. Αυτό με τη σειρά του αυξάνει την αποβολή νατρίου από το νεφρό αυξάνοντας τον όγκο των ούρων. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία του ΣΑΑΥ μειώνει τον όγκο των ούρων, την αποβολή νατρίου και την συγκέντρωση του κολπικού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου αυξάνοντας παράλληλα τις συγκεντρώσεις της ρενίνης και της αλδοστερόνης (Krieger J, 1991, Lin CC, 1993, Rodenstein DO, 1992, Follenius M, 1991). Ακόμη πιστεύεται ότι η αποφρακτικού τύπου διαταραχές αναπνοής στον ύπνο μπορεί να οδηγήσουν σε νυκτερινή ενούρηση γιατί αυξάνουν τον ουδό αφύπνισης, πιθανώς λόγω κατακερματισμού του ύπνου (Downey R, 1987, Phillipson EA, 1980). Ένας άλλος μηχανισμός που πιθανολογείται ότι προκαλεί ενούρηση στα παιδιά με ΣΑΑΥ είναι η αύξηση της αντιδιουρητικής ορμόνης κατά τη διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα αύξηση του όγκου των ούρων μέχρι και τέσσερις φορές περισσότερο από τη λειτουργική χωρητικότητα της κύστης (Norgaard JP, 1993). Πιστεύεται ότι η εργώδης αναπνευστική προσπάθεια που παρατηρείται ενάντια σε έναν αποφραγμένο αεραγωγό προκαλεί αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση η οποία μπορεί να μεταδοθεί στην κύστη. Έχει βρεθεί με κυστεομετρία ότι η πίεση της κύστης μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου ως τα 60cmH₂O, όταν υπάρχει εργώδης αναπνοή λόγω απόφραξης του αεραγωγού σε σχέση με 5 cmH₂O που είναι η φυσιολογική τιμή πίεσης

(Yokoyama O, 1995). Τέλος ,έχει αναφερθεί υποχώρηση της νυκτερινής ενούρησης σε παιδιά με ΣΑΑΥ ύστερα από θεραπευτική αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Demain JG, 1995).

7.Διάγνωση ΣΑΑΥ

Η πρώτη εκτίμηση της ύπαρξης ΣΑΑΥ, ξεκινά με τη λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού. Παιδιά χωρίς ροχαλητό έχουν ελάχιστες πιθανότητες να έχουν ΣΑΑΥ. Το ιστορικό εκτός από τις πληροφορίες για το ροχαλητό πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία για την παρουσία εργώδους αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου, επεισοδίων άπνοιας, κυάνωσης, ανήσυχου ύπνου, νυκτερινής ενούρησης, ημερήσιας υπνηλίας, διαταραχών συμπεριφοράς και μαθησιακών δυσκολιών. Ακόμη σημαντική είναι η φυσική εξέταση του παιδιού κυρίως για μη ειδικά σημεία υπερτροφίας αμυγδαλών και αδενοειδών εκβλαστήσεων όπως η στοματική αναπνοή ,η απόφραξη της μύτης κατά τη διάρκεια της ημέρας και το αδενοειδές προσωπίο. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί στην αναγνώριση ύπαρξης επιπλοκών του ΣΑΑΥ όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, έντονος δεύτερος τόνος στην ακρόαση της καρδιάς (κλινικό σημείο πνευμονικής υπέρτασης) και ανεπαρκής σωματική ανάπτυξη. Δυστυχώς δεν είναι εύκολο από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση να διακριθούν τα παιδιά με ΣΑΑΥ από αυτά με πρωτοπαθές ροχαλητό, ωστόσο βοηθούν στη δοκιμασία διαλογής των παιδιών αυτών που θα παραπεμφθούν σε εργαστήριο ύπνου για πολυκαταγραφική μελέτη (Clinical practice guideline : diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome, 2002). Η πλήρης πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου είναι η μόνη μέθοδος που ποσοτικοποιεί τις ανωμαλίες αερισμού και του ύπνου που σχετίζονται με τις διαταραχές της αναπνοής στον ύπνο και αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ. Η πολυκαταγραφική μελέτη κατά τη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου ,είναι σχετικά απλή μέθοδος, μπορεί να

πραγματοποιηθεί σε παιδιά κάθε ηλικίας και απαιτεί μόνο την ύπαρξη κατάλληλου εξοπλισμού και εκπαιδευμένου προσωπικού. Στην πολυκαταγραφική μελέτη καταγράφονται οι ακόλουθοι παράμετροι : αναπνευστικές κινήσεις, ροή αέρα από τη μύτη και το στόμα, αερισμός, οξυγόνωση, σταδιοποίηση του ύπνου, καρδιακή λειτουργία, κινήσεις ποδιών, pH οισοφάγου –όχι πάντα. Τα δεδομένα των ανωτέρω παραμέτρων ύστερα από ανάλυση από τον ειδικό ιατρό οδηγεί σε ακριβές διαγνωστικό αποτέλεσμα.

Η σωστή εφαρμογή της πολυκαταγραφικής μελέτης επιτρέπει τη διάκριση ανάμεσα στην φυσιολογική αναπνοή, την ελαττωμένη αναπνευστική προσπάθεια όταν υπάρχει κεντρικός υποαερισμός και την αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια σε παιδιά με ΣΑΑΥ. Στα μεγαλύτερα παιδιά η παράδοξη αναπνοή αποτελεί αξιόπιστο δείκτη αυξημένης αντίστασης του ανώτερου αεραγωγού, ωστόσο στα βρέφη και κυρίως στα πρόωρα η παράδοξη αναπνοή μπορεί να παρατηρείται φυσιολογικά γεγονός που οφείλεται σε υποτονία των μεσοπλεύριων μυών κατά τη φάση REM η οποία επιτρέπει την προς τα έσω κίνηση του θωρακικού τοιχώματος κατά την εισπνοή. Κατά την πολυκαταγραφική μελέτη οι κινήσεις του θώρακα και της κοιλιάς καταγράφονται με τη βοήθεια ελαστικών ζωνών που τοποθετούνται στις αντίστοιχες περιοχές και περιέχουν πιεζοηλεκτρικούς κρυστάλλους ή καλώδιο τοποθετημένο σιγμοειδώς, που μπορεί να διαταθεί. Η διάταση αυτή του καλωδίου είναι ανάλογη της προσπάθειας και οδηγεί σε μεταβολές του ηλεκτρικού σήματος οι οποίες καταγράφονται. Με τον τρόπο αυτό διαπιστώνεται η ύπαρξη ή μη αναπνευστικής προσπάθειας και η ύπαρξη παράδοξης αναπνοής. Παρόλο που πρόκειται για ποιοτική μέθοδο καταγράφονται ικανοποιητικά οι αυξομειώσεις στην ένταση της προσπάθειας.

Η ροή του αέρα από τη μύτη και το στόμα καταγράφεται με ειδικούς αισθητήρες (θερμοαντιστάσεις), οι οποίοι καταγράφουν διαφορές θερμοκρασίας εισπνεόμενου – εκπνεόμενου αέρα και συνεπώς τη ροή του αέρα στη μύτη και το στόμα. Άλλη μία ποιοτική

μέθοδος καταγραφής είναι με καπνογράφο, κατά την οποία καταγράφεται η παρουσία CO₂ στον αέρα και κατά συνέπεια η ροή αέρα (Sweldow DB, 1986).

Η καταγραφή της ροής του αέρα με θερμοαντιστάσεις ή καπνογράφο είναι απαραίτητη στις πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου στα παιδιά (American Thoracic Society, 1996).

Η εκτίμηση του αερισμού γίνεται με μέτρηση του CO₂ στη μύτη ή το στόμα κατά τη διάρκεια του τελευταίου πέμπτου της εκπνοής και αντιπροσωπεύει την τιμή του κυψελιδικού CO₂ η οποία με τη σειρά της αντιπροσωπεύει την τιμή του αρτηριακού CO₂ κι έτσι του κυψελιδικού αερισμού (Sweldow DB, 1986 Clark JS, 1992). Η μέτρηση του τελοεκπνευστικού CO₂ προσδιορίζει αποτελεσματικά τόσο τις άπνοιες όσο και τον αποφρακτικό υποαερισμό (Clark JS, 1992). Ωστόσο, επειδή η τοποθέτηση ρινικού καθετήρα στα παιδιά δεν είναι πάντα εύκολη γεγονός που καθιστά τη μέθοδο δύσχρηστη. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χρησιμοποιηθεί η διαδερμική καταγραφή του P_{CO2} (Morielli A, 1993).

Τα επίπεδα O₂ του αίματος καταγράφονται με τη βοήθεια της παλμικής οξυμετρίας (Clark JS, 1992) (Yoshiya I, 1980, Barrington KJ, 1988). Η παλμική οξυμετρία ανταποκρίνεται άμεσα στις μεταβολές της τιμής του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης, επηρεάζεται όμως από το χρόνο που απαιτείται για την κυκλοφορία από τον πνεύμονα μέχρι το σημείο μέτρησης (λοβός του αυτιού ή δάκτυλο του χεριού). Η παρακολούθηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε O₂ είναι απαραίτητο στοιχείο στις πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου στα παιδιά (American Thoracic Society, 1996).

Κατά τη διάρκεια της πολυκαταγραφικής μελέτης χρησιμοποιείται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) και ηλεκτροοφθαλμογράφημα (HOΓ) που καταγράφει τις κινήσεις των οφθαλμών και ηλεκτρομυογράφημα της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης για να επιτυγχάνεται ταυτόχρονα σταδιοποίηση του ύπνου. Σε παιδιά μεγαλύτερα των 6 μηνών η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται όπως και στους ενήλικες, ενώ για τα μικρότερα εφαρμόζονται άλλα

κριτήρια (Rechtschaffen A, 1968, Navelet Y, 1958). Η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων βασίζεται σε διεθνές σύστημα παρόμοιο με αυτό που εφαρμόζεται στους ενήλικες (Chairman, 1958). Τα ηλεκτρόδια για το ΗΕΓ τοποθετούνται στις θέσεις A1,A2,C3 και C4 και η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται από τις μονοπολικές απαγωγές C3/A2, C3/A1, C4/A1 και O1/A2. Τα ηλεκτρόδια για το ΗΟΓ τοποθετούνται στον έξω κανθό, ένα εκατοστό επάνω από τον οριζόντιο άξονα στο δεξιό οφθαλμό, και ένα εκατοστό κάτω στον αριστερό. Για το ΗΜΓ τοποθετείται ένα ηλεκτρόδιο στο κέντρο της υπογενείου περιοχής και άλλα δύο δεξιά και αριστερά του προηγούμενου (American Thoracic Society, 1996).

Καταγράφεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα ο ρυθμός και η συχνότητα της καρδιάς, με σκοπό να ανιχνευθούν τυχόν αλλοιώσεις που προκαλούνται από τις διαταραχές αναπνοής στον ύπνο. Η καταγραφή της καρδιακής λειτουργίας είναι απαραίτητο στοιχείο στις πολυκαταγραφικές μελέτες ύπνου στα παιδιά.

Η καταγραφή των αφυπνίσεων και της υπερβολικής κινητικότητας κατά τη διάρκεια του ύπνου γίνεται με καταγραφή του τόνου των μυών της κνήμης.

Στην πολυκαταγραφική μελέτη αναγνωρίζονται τα ακόλουθα ευρήματα στα παιδιά με ΣΑΑΥ: Αποφρακτική άπνοια η οποία χαρακτηρίζεται από απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα χωρίς όμως απουσία κινήσεων του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος. Στα παιδιά , επειδή έχουν μεγαλύτερη αναπνευστική συχνότητα από τους ενήλικες, παρουσιάζουν αποκορεσμούς αιμοσφαιρίνης ακόμη και με μικρής διάρκειας άπνοιες, όλα τα επεισόδια αποφρακτικής άπνοιας διάρκειας ίσης ή μεγαλύτερης από δύο αναπνευστικούς κύκλους θεωρούνται ως κλινικά σημαντικά. Τα επεισόδια αυτά μπορεί να συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή.

Αποφρακτική υπόπνοια η οποία χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα τουλάχιστον κατά 50%,με ταυτόχρονη παρουσία κινήσεων του θωρακικού και του

κοιλιακού τοιχώματος. Η μείωση αυτή της ροής αέρα συνοδεύεται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση από 4% ή αφύπνιση. Τα επεισόδια αυτά μπορεί επίσης να συνοδεύονται από παράδοξη αναπνοή.

Κεντρική άπνοια η οποία χαρακτηρίζεται από απουσία ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα, με σύγχρονη απουσία κινήσεων του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος. Οι κεντρικές άπνοιες είναι πιο συχνές σε βρέφη και παιδιά και εμφανίζονται κυρίως κατά τη φάση REM (Carskadon MA, 1978). Οι κεντρικές άπνοιες στα παιδιά θεωρούνται σημαντικές όταν διαρκούν περισσότερο από 20 δευτερόλεπτα ή συνοδεύονται από αποκορεσμό της αιμοσφαιρίνης, βραδυκαρδία ή αφύπνιση (Weese-Mayer DE, 1990). Η κλινική σημασία των κεντρικών άπνοιών δεν είναι σαφώς αποδεδειγμένη εκτός εάν αυτές είναι πολύ συχνές, συνοδεύονται από διαταραχές ανταλλαγής αερίων ή ο ασθενής έχει διαταραχές από το ΚΝΣ.

Κεντρική υπόπνοια ονομάζεται η μείωση κατά 50% της ροής αέρα από τη μύτη και το στόμα η οποία όμως συνοδεύεται από μείωση της αναπνευστικής προσπάθειας κατά 50% επίσης.

Ως αποκορεσμός χαρακτηρίζεται κάθε πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη ή ίση με 4%. Για αποφυγή καταγραφής ψευδών αποκορεσμών γίνεται ταυτόχρονη παρακολούθηση του σφυγμικού κύματος. Επίσης υπολογίζεται ο χρόνος κατά τον οποίο ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλότερος από 95%, 90% και 85%.

Ο συνολικός χρόνος που η τιμή του τελοεκπνευστικού CO₂ παραμένει πάνω από 50mmHg αντικατοπτρίζει τη διάρκεια του υποαερισμού.

Η σταδιοποίηση του ύπνου γίνεται σύμφωνα με καθορισμένα πρότυπα και η καταγραφή των αφυπνίσεων σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Εταιρίας Διαταραχών (American Thoracic Society, 1996)

Η ποσοτικοποίηση των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης γίνεται με χρήση συγκεκριμένων παραμέτρων όπως:

- 1) ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών που αντιστοιχεί στον αριθμό αποφρακτικών και μικτών απνοιών δια το συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά πολλαπλασιασμένο επί 60
- 2) ο δείκτης αποφρακτικών απνοιών –υποπνοιών που ισούται με τον αριθμό αποφρακτικών και μικτών απνοιών και αποφρακτικών υποπνοιών στο συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά επί 60
- 3) ο δείκτης αποκορεσμών που αντιστοιχεί στον αριθμό αποκορεσμών στο συνολικό χρόνο ύπνου σε λεπτά πολλαπλασιασμένο επί 60.
- 4) Το ελάχιστο και μέγιστο ποσοστό κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο .
- 5) Το ποσοστό του ύπνου με κορεσμό αιμοσφαιρίνης σε O₂ μικρότερο από 95%, 90% και 85%.
- 6) Η τιμή του τελοεκπνευστικού CO₂ κατά την έξεση του ύπνου, η μέγιστη τιμή αυτού και η διάρκεια που η τιμή του είναι μεγαλύτερη από 50mmHg
- 7) Ο αριθμός των αφυπνίσεων και η σχέση αυτών με τα επεισόδια απόφραξης ,οι περίοδοι REM ύπνου και ο συνολικός χρόνος του ύπνου REM.

Η πολυκαταγραφική μελέτη είναι μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του ΣΑΑΥ και η μόνη μέθοδος που ποσοτικοποιεί τις ανωμαλίες της αναπνοής και του ύπνου που συναντώνται στα σύνδρομα διαταραχών του ύπνου.

8. Αντιμετώπιση ΣΑΑΥ

Κύριος στόχος της θεραπείας του Συνδρόμου Αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο στα παιδιά είναι η πρόληψη ή η υποχώρηση των επιπλοκών. Η δυσκολία έγκειται στην αναγνώριση των παιδιών που πραγματικά χρήζουν θεραπείας. Παιδιά τα οποία έχουν δείκτη απνοιών/υποπνοιών ίσο με 10 στην πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία, αντίθετα παιδιά που έχουν δείκτη απνοιών/υποπνοιών 2 είναι αμφισβητήσιμη η ανάγκη αλλά και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Marcus CL, 1992) (Lipton AJ, 2003)

Για τη θεραπεία του ΣΑΑΥ εφαρμόζεται αδενοειδεκτομή σε συνδυασμό με αμυγδαλεκτομή καθώς και η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στον αεραγωγό. Προσωρινή, τέλος, ανακουφιστική μέθοδος αποτελεί η χορήγηση οξυγόνου.

Η εμφάνιση του ΣΑΑΥ στα παιδιά σχετίζεται με το σχετικό μέγεθος των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων σε συνδυασμό με την κατασκευή του ανώτερου αεραγωγού. Η χειρουργική αφαίρεση αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών στη μεγάλη πλειοψηφία των παιδιών οδηγεί σε βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων, των επιπλοκών καθώς και των ευρημάτων της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου (Montgomery-Downs H.E., 2005). Μεμονωμένη αδενοειδεκτομή απέδειξε ότι δεν είναι αποτελεσματική και στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτείται επιπλέον αμυγδαλεκτομή για εμφανή βελτίωση των συμπτωμάτων (Benzion J, 2006). Η συνδυασμένη αμυγδαλεκτομή και αδενοειδεκτομή θεραπεύει τα συμπτώματα σχεδόν στο 80% των παιδιών. Η αποτελεσματικότητα της επέμβασης σχετίζεται με τη βαρύτητα του ΣΑΑΥ και τους συνοδούς παράγοντες κινδύνου κάθε παιδιού. Παιδιά με δείκτη απνοιών/υποπνοιών μεγαλύτερο από 19 ή παχυσαρκία ή οικογενειακό ιστορικό διαταραχών της αναπνοής στον ύπνο έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν παθολογική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ακόμη και μετά την επέμβαση (Rosen CL, 2001). Η χειρουργική επέμβαση μερικές φορές μπορεί να συνοδεύεται από επιπλοκές από την αναισθησία, αιμορραγία, απόφραξη του αεραγωγού στένωση του ρινοφάρυγγα, πνευμονικό οίδημα, ναυτία, εμετούς, πόνο, φλεγμονή, αφυδάτωση, πυρετό και υπνηλία. Η θνησιμότητα και η νοσηρότητα από την επέμβαση είναι σχετικά μικρή και εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2ετών, σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες που επηρεάζουν το φάρυγγα, ανεπαρκή σωματική ανάπτυξη, υποτονία, πνευμονική καρδιά, έντονη παχυσαρκία, ιστορικό προωρότητας, συνοδές πλαστικές επεμβάσεις και βαριάς μορφής ΣΑΑΥ. Στις

περιπτώσεις αυτές απαιτείται στενή μετεγχειρητική παρακολούθηση και πρόληψη τυχόν επιπλοκών.

Σε παιδιά που η αμυγδαλεκτομή, αδενοειδεκτομή δεν αποφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα χρησιμοποιείται η συνεχής θετική πίεση στον αεραγωγό (CPAP). Το CPAP αποτελεί ικανοποιητική θεραπεία για το ΣΑΑΥ και είναι ασφαλές για τα παιδιά. Η μόνη δυσκολία έγκειται στην επιλογή της κατάλληλης προσωπίδας, η συμμόρφωση των παιδιών στην καθημερινή χρήση του και τέλος επειδή η απαραίτητη πίεση που πρέπει να εφαρμόζεται εξαρτάται από την ανάπτυξη του παιδιού πρέπει κατά διαστήματα να επαναλαμβάνονται δοκιμαστικές εφαρμογές της συσκευής στο εργαστήριο ύπνου.

Η χορήγηση οξυγόνου χρησιμοποιείται ως ανακουφιστικό μέτρο σε παιδιά με βαρύ ΣΑΑΥ μέχρι να γίνει η χειρουργική επέμβαση. Βελτιώνει τον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ σε μερικά παιδιά μειώνει τον δείκτη απνοιών/υποπνοιών.

9.Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτικό σύστημα

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο έχει συσχετισθεί με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από το καρδιαγγειακό σύστημα. Η κύρια υπόθεση η οποία διατυπώθηκε για να ερμηνεύσει την προηγούμενη συσχέτιση είναι εκείνη του οξειδωτικού στρες (Lavie,2003).

Το οξειδωτικό στρες ορίζεται ως η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προοξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών. Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια τα οποία έχουν ένα ή περισσότερα αδέσμευτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στοιβάδα.

Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να είναι ουδέτερες ή φορτισμένες. Τα αζευγάρωτα ηλεκτρόνια των ελεύθερων ριζών αποτελούν την αιτία αστάθειας των ελεύθερων ριζών καθώς είναι εξαιρετικά ανταλλάξιμα και μπορούν εύκολα να συνδεθούν με κάποια άλλη ελεύθερη ρίζα ή κάποια άλλο μόριο. Κατά τη μεταφορά ενός ηλεκτρονίου από ένα μόριο σε ένα άλλο λαμβάνουν χώρα αντιδράσεις οξειδωσης και αναγωγής. Οι ελεύθερες ρίζες είναι παραπροϊόντα του φυσιολογικού μεταβολισμού του οξυγόνου και παράγονται φυσιολογικά κατά την κυτταρική αναπνοή. Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου παράγονται από ενδογενείς και εξωγενείς πηγές. Ενδογενείς πηγές αποτελούν τα μιτοχόνδρια δεδομένου ότι σε αυτά βρίσκεται η αλυσίδα των αναπνευστικών ενζύμων ,τα οποία είναι υπεύθυνα για την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Άλλη πηγή ελεύθερων ριζών είναι η κυτταρική μεμβράνη των ουδετερόφιλων. Ελευθερες ρίζες παράγονται και από κύτταρα του καρδιακού ιστού και κυττάρων των αγγείων εξαιτίας της διαλείπουσας υποξαιμίας. Άλλες πηγές αποτελούν ενδοθηλιακά ένζυμα όπως η οξειδάση της ξανθίνης,η κυκλοοξυγενάση, η λιποξυγενάση,η συνθάση του NO, η NADH οξειδάση,το κυτόχρωμα P450 (Lavie L, 2003).

Ωστόσο υπάρχει μια σειρά μορίων ενζύμων και μη τα οποία προστατεύουν τον οργανισμό από την υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών και αποτελούν το αντιοξειδωτικό σύστημα του οργανισμού (Lavie L, 2003).

Η έλλειψη ισορροπίας μεταξύ αυτών (παραγωγή ελεύθερων ριζών , αντιοξειδωτική δράση) οδηγεί στην εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Οι δραστικές ρίζες είναι προϊόντα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού και έχουν άλλοτε ευεργετική κι άλλοτε βλαπτική δράση στον οργανισμό. Οι ευεργετικές δράσεις των ελεύθερων ριζών οξυγόνου παρατηρούνται σε χαμηλές/μέτριες συγκεντρώσεις και παίζουν ρόλο στην κυτταρική απόκριση στο στρες, στη μεταγωγή του σήματος, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη

μεταγραφή των γονιδίων, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη φλεγμονή και στην απόπτωση.

Οι βλαβερές δράσεις των δραστικών ριζών αφορούν στα βιομόρια, στις πρωτεΐνες, στα νουκλειικά οξέα, στα λιπίδια και μπορεί να προκαλέσουν κυτταρική ή ιστική βλάβη από την οποία ο οργανισμός προστατεύεται με μία σειρά αντιοξειδωτικών ουσιών (Γιαννακοπούλου, 2009).

Το αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα περιλαμβάνει ένζυμα, βιταμίνες, μικροστοιχεία κ.α. Κατανέμεται μέσα στον οργανισμό ισότιμα και διακρίνεται σε εξωκυττάριο (πλάσμα) και ενδοκυττάριο τμήμα (μεμβράνες και κυτταρόπλασμα). Στο εξωκυττάριο ανήκουν η λευκοματίνη, η χολερυθρίνη, το ουρικό οξύ και όλα τα εξωγενώς χορηγούμενα διαιτητικά ή φαρμακολογικά αντιοξειδωτικά όπως το ασκορβικό άλας, η τοκοφερόλη, τα βιοφλαβονοειδή. Στο ενδοκυττάριο αμυντικό σύστημα ανήκουν η βιταμίνη E, β-καρωτένιο, βιταμίνη C, μέλη του συμπλέγματος βιταμινών B, βιοφλαβονοειδή, αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η γλουταθειονική υπεροξειδάση και ρεδουκτάση και τα συνενζυμά τους ή τα προσθετικά στοιχεία, όπως το σελήνιο, η δισμουτάση του υπεροξειδίου και οι καταλάσες (Γερογιάννη E., 2006).

Η μέτρηση των επιπέδων των αντιοξειδωτικών ουσιών στο αίμα και στα ούρα χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού (Λυμπεράκη E., 2010).

10.Οξειδωτικό στρες και αντιοξειδωτική ικανότητα στην παιδική ηλικία

Το οξειδωτικό στρες είναι ήδη γνωστό ότι σχετίζεται με μια πληθώρα παθολογικών καταστάσεων όπως το κάπνισμα, η αθηροσκλήρωση, ο καρκίνος, φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ιογενείς λοιμώξεις, ανοσιακή απάντηση κ.α.

Στην παιδική ηλικία η οξειδωτική βλάβη σχετίζεται με την παθογένεια μιας σειράς παθολογικών καταστάσεων όπως η βρογχοπνευμονική δυσπλασία στα νεογνά, η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η περιγεννητική εγκεφαλική βλάβη και η νεογνική αιμοχρωμάτωση. Στα μεγαλύτερα παιδιά το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με άσθμα, κυστική ίνωση, νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα, αποφρακτικού τύπου ηπατοπάθειες, νοσήματα που προκαλούν διάρροιες (Granot E., 2003).

Λιγότερα ωστόσο είναι γνωστά για το οξειδωτικό στρες στα υγιή παιδιά. Έχει βρεθεί ότι σε υγιή παιδιά τα οποία τρεφόταν με μητρικό γάλα η αντιοξειδωτική ικανότητα είναι ίδια με αυτή παιδιών που τρεφόταν με ξένο γάλα (Granot E., 2003). Σε μελέτες που έχουν γίνει σε άτομα με διαφόρων ηλικιών αποδείχθηκε ότι το οξειδωτικό στρες αυξάνεται με την ηλικία (Λυμπεράκη E., 2010).

11.Οξειδωτικό στρες και Σύνδρομο Αποφρακτικής Απνοιας στον Ύπνο

Το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους κύκλους υποξαιμίας και οξυγόνωσης (διαλείπουσα υποξία) μιμούμενη το φαινόμενο υποξίας-επανοξυγόνωσης ή ισχαιμίας-επαναιμάτωσης (Chiang A., 2006). Η διαλείπουσα νυκτερινή υποξαιμία, το κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας, οδηγεί στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου ενεργοποιεί μεταγραφικούς παράγοντες που είναι ευαίσθητοι σε διεργασίες αναγωγής-οξείδωσης και μορίων προσκόλλησης στα κύτταρα του ενδοθηλίου και στα λευκοκύτταρα (Dyugoskaya L, 2002). Οι προηγούμενοι μηχανισμοί οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής και δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, δηλαδή διεργασιών που προηγούνται της ανάπτυξης αθηροσκλήρυνσης. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου έχουν ανιχνευθεί μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου λεπτά μετά την αποκατάσταση της κυκλοφορίας (McCord J.M., 1985). Έχει ακόμη αποδειχθεί μια θετική συσχέτιση ανάμεσα

στη βαρύτητα του ΣΑΑΥ (με βάση το δείκτη απνοιών-υποπνοιών) και τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου γεγονός που έχει αποδοθεί στο φαινόμενο υποξίας-επανοξυγόνωσης (Christou K., 2003).

12. Αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί

Ο οργανισμός αντιμετωπίζει τη βλαπτική δράση των ελεύθερων ριζών και των ενεργών μορφών οξυγόνου με το αντιοξειδωτικό σύστημα το οποίο αποτελείται από ενζυμικούς και μη ενζυμικούς παράγοντες (Young JV., 2001, Gutteridge J.M.C., 1986).

Το κύτταρο έχει τρεις βασικές γραμμές άμυνας για την προστασία του από το οξειδωτικό στρες:

1. η πρώτη γραμμή άμυνας αποτελείται από τα ένζυμα υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και οξειδάση της ανηγμένης γλουταθειόνης που εκκαθαρίζουν τις ενεργές μορφές οξυγόνου.
2. η δεύτερη γραμμή άμυνας περιλαμβάνει μια σειρά μη ενζυμικών συστημάτων που αποτελούνται από λιπόφιλες και υδρόφιλες αντιοξειδωτικές ουσίες όπως είναι η α-τοκοφερόλη, το ασκορβικό οξύ, το β-καροτένιο, το ουρικό οξύ, η αλβουμίνη, η τρανσφερίνη, η απτοσφαιρίνη, η αιμοπηξίνη, η γλουταθειόνη, η ουμπικινόλη, η χολερυθρίνη (Hunt S.C., F.Kronenberg, J.H. Eckfeldt, P.N. Hopkins, R.H. Myers and G. Heiss, 2001).
3. την τρίτη γραμμή άμυνας αποτελούν οι μηχανισμοί αποκατάστασης ή πλήρους αποικοδόμησης των πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων και λιπιδίων.

Ενζυμικά συστήματα

Η υπεροξειδική δισμουτάση είναι το ένζυμο που καταλύει την μετατροπή του ανιόντος του υπεροξειδίου O_2 σε H_2O_2 . Το παραγόμενο H_2O_2 με τη σειρά του θα απομακρυνθεί από την καταλάση ή την οξειδάση της γλουταθειόνης. Η καταλάση καταλύει τη μετατροπή του

υπεροξειδίου του υδρογόνου σε ύδωρ και μοριακό οξυγόνο. Η καταλάση βρίσκεται στο εσωτερικό των κυττάρων μέσα στα υπεροξεισωμάτια, τα οποία επίσης έχουν τα περισσότερα ένζυμα που παράγουν υπεροξείδιο του υδρογόνου. Πιο έντονη δραστηριότητα της καταλάσης παρατηρείται στο ήπαρ και στα ερυθρα αιμοσφαίρια, ενώ μικρότερα ποσά καταλάσης βρίσκονται σε όλους τους ιστούς. Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης καταλύουν την οξείδωση της GSH σε GSSG και ελαττώνουν τα επίπεδα των ROOH και του H₂O₂. Για να υπάρχει ισορροπία ανάμεσα στην GSH και την GSSG η οξειδωμένη μορφή ανάγεται με τη βοήθεια της αναγωγάσης της γλουταθειόνης, η οποία χρησιμοποιεί το NADPH ως συμπράγοντα. Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης που βρίσκεται στο πλάσμα προέρχεται κυρίως από τους νεφρούς. Απαντάται σε όλους τους ιστούς, σε μεγαλύτερες όμως συγκεντρώσεις στα ηπατοκύτταρα. Μέσα στα κύτταρα βρίσκεται κυρίως στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα (Brigelius-Flohe R., 1999, Roxborough HE, 1999).

Μη ενζυμικά συστήματα

Με το όρο βιταμίνη E περιγράφεται μια ομάδα οκτώ αντιοξειδωτικών, δηλαδή τις 4 τοκοφερόλες α,β,γ,δ και τις 4 τοκοτριενόλες. Σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο αίμα και στους ιστούς συναντάται η α-τοκοφερόλη (Nomenclature(CBN), 1974).

Η α-τοκοφερόλη και οι τοκοτριενόλες αποτελούν σημαντικούς εκκαθαριστές των ριζών του υπεροξυλίου στις φωσφολιπιδικές διπλοστιβάδες (Ham AJ, 1997).

Η βιταμίνη C (σκορβικό οξύ) είναι το υδατοδιαλυτό σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων στο κυτταρό-πλασμα ή στο εξωκυττάριο υγρό. Το ασκορβικό οξύ αλληλεπιδρά με την α-τοκοφερόλη και αυτή η αλληλεπίδραση αποτελεί και την κύρια αντιοξειδωτική δράση αυτού.

Η βιταμίνη C δρά ως εκκαθαριστής ελεύθερων ριζών (υπεροξειδίου, υδροξυλίου, υπεροξυλίου, νιτροξειδίου κ.α),μη ελεύθερων ριζών (υποχλωριώδες οξύ,υπεροξυνιτρώδες

οξύ,όζον). Δρα στη λιπιδική υπεροξειδωση παρεμποδίζοντας την ενώ δρα συνεργικά με τη βιταμίνη E. Τέλος,έχει προστατευτικό ρόλο στο καρδιαγγειακό σύστημα,βελτιώνοντας την αγγειακή λειτουργία ασθενών με αγγειακή νόσο, ενώ προστατεύει και το αναπνευστικό σύστημα από τα εισπνεόμενα οξειδωτικά της ατμόσφαιρας (Gutteridge M.C., 1990). Το β-καροτένιο αποτελεί το σημαντικότερο από τα καροτενοειδή.Απο το β-καροτένιο προέρχεται η ρετινόλη ή βιταμίνη A. Τα καροτενοειδή μαζί με τη ρετινόλη αποτελούν μια ομάδα αντιοξειδωτικών μορίων και είναι αποτελεσματικοί εκκαθαριστές των ριζών υπεροξυλίου και πιθανολογείται ότι σχετίζονται με την πρόληψη της λιπιδικής υπεροξειδωσης (Young JV., 2001).

Το ουρικό οξύ είναι το τελικό μεταβολικό προϊόν των πουρινών (δομικών μονάδων του RNA και του DNA), παράγεται από την οξειδάση της ξανθίνης από ξανθίνη και υποξανθίνη. Το μεγαλύτερο μέρος του παράγεται στο ήπαρ και εν συνεχεία απεκκρίνεται με τα ούρα από τους νεφρούς. Αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος στο αίμα μπορεί να προκύψουν όταν υπάρχει σημαντική καταστροφή κυττάρων που περιέχουν πουρίνες ή όταν υπάρχει πρόβλημα απέκκρισής του από τους νεφρούς. Αυξάνεται ακόμη με την υποξαιμία που προέρχεται από τη διάσπαση του ATP. Οι φυσιολογικές τιμές του στο αίμα είναι από 3,5-7mg/dl. Το ουρικό οξύ ανήκει όπως και η χολερυθρίνη στο εξωκυττάριο αντιοξειδωτικό σύστημα και αντιπροσωπεύει πάνω από το 50 % της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού. Η αλβουμίνη (λευκωματίνη) συντίθεται στο ήπαρ και ο κύριος ρόλος της είναι η μεταφορά ορμονών, λιπιδίων, χρωστικών, φαρμάκων και βιταμινών. Με την κατανομή της στο αγγειακό σύστημα η λευκωματίνη ρυθμίζει την ωσμωτική πίεση του πλάσματος και την κατανομή του νερού στο σώμα, διατηρώντας σταθερό τον όγκο του αίματος. Βρίσκεται σε σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις (50-60g/L) και έχει την ικανότητα να δεσμεύει ισχυρά τα ιόντα του μονοσθενούς χαλκού ασθενώς δε τα ιόντα του δισθενούς σιδήρου με αποτέλεσμα να

παρεμποδίζει την λιπιδική υπεροξειδωση και την παραγωγή ριζών υδροξυλίου (OH[•]) (Gutteridge J.M.C., 1986). Η αλβουμίνη μεταφέρει λιπαρά οξέα στο αίμα ενώ παράλληλα συνδέεται με τη χολερυθρίνη. Η χολερυθρίνη πιθανολογείται ότι δρα προστατευτικά στα λιπαρά οξέα που μεταφέρει η αλβουμίνη έναντι της λιπιδικής υπεροξειδωσης, αφού έχει βρεθεί ότι παρεμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση in vitro. Τέλος, η αλβουμίνη αποτελεί ισχυρό εκκαθαριστή του HOCL στο πλάσμα (Gutteridge M.C. B. H., 1990).

Η τρανσφερίνη είναι η πρωτεΐνη που δεσμεύει το σίδηρο των τροφών μετά την διέλευσή του από τον εντερικό βλεννογόνο και την είσοδό του στο αίμα αλλά και το σίδηρο που αποδεσμεύει η φερριτίνη. Η τρανσφερίνη ενσωματώνοντας το σίδηρο στο μόριο της επιβραδύνει τη συμμετοχή του σε αντιδράσεις που οδηγούν σε λιπιδική υπεροξειδωση και επαναλαμβανόμενους οξειδωτικούς κύκλους (Gutteridge J.M.C., 1986). Άλλες πρωτεΐνες με αντιοξειδωτική δράση είναι η απτοσφαιρίνη και η αιμοπηξίνη. Η απτοσφαιρίνη είναι αιμοσφαιρινοδεσμευτική πρωτεΐνη και η αιμοπηξίνη αιμοδεσμευτική. Η σύνδεση της αιμοσφαιρίνης στην απτοσφαιρίνη και της αίμης στην αιμοπηξίνη μειώνει τη δρατικότητα των συμπλόκων αυτών ως προς την ενεργοποίηση της λιπιδικής υπεροξειδωσης (Gutteridge M.C. B. H., 1990).

Η σερουλοπλασμίνη συντίθεται στο ήπαρ, είναι η πρωτεΐνη μεταφορέας του χαλκού και ανήκει στις πρωτεΐνες οξειδωτικής φάσης. Η αντιοξειδωτική της δράση οφείλεται στην αναστολή της δράσης του σιδήρου και του χαλκού στη λιπιδική υπεροξειδωση (Gutteridge J.M.C., 1986).

Η γλουταθειόνη (GSH) αποτελεί τη σημαντικότερη ένωση που περιέχει θειολικές ομάδες στα κύτταρα. Το μεγαλύτερο μέρος της ελεύθερης γλουταθειόνης είναι στην ανηγμένη μορφή παρά στη δισουλφιδική μορφή (Meister A., 1995). Η γλουταθειόνη ανήκει στους άμεσους εκκαθαριστές ελεύθερων ριζών, υπόστρωμα της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της

αναγωγής του δεϋδροασκορβικού οξέος, παράλληλα είναι προϊόν των αντιδράσεων που καταλύει η αναγωγή της γλουταθειόνης.

Η ουμπικινόλη είναι η ανηγμένη μορφή του συνενζύμου Q_{10} και αποτελεί ένα λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό μόριο. Εκκαθαρίζει ρίζες υπεροξειδίου με μεγάλη αποτελεσματικότητα συγκριτικά με την α -τοκοφερόλη παρόλο που βρίσκεται σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα από αυτή. Φαίνεται να παρεμποδίζει τη λιπιδική υπεροξειδωση στο στάδιο της διάδοσης (Young JV., 2001).

Η χολερυθρίνη παράγεται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα ως προϊόν καταβολισμού της αίμης μέσω οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων. Το 75% προέρχεται από την αιμοσφαιρίνη αλλά και η αποδομή της μυοσφαιρίνης των κυτοχρωμάτων και της καταλάσης παίζει ρόλο στην παραγωγή της.

Η αίμη, μέσω οξυγενάσης της αίμης, μετατρέπεται σε χολοπρασίνη, η οποία στη συνέχεια ανάγεται σε χολερυθρίνη που συνδέεται με τη λευκοματίνη και μετατρέπεται σε λιποδιαλυτή μορφή, τη συνδεδεμένη χολερυθρίνη ή έμμεση χολερυθρίνη. Μέσα στο ηπατοκύτταρο η χολερυθρίνη συνδέεται με μια πρωτεΐνη, τη λιγανδίνη, και σε μικρότερο ποσοστό με την πρωτεΐνη Z. Στη συνέχεια γίνεται μεταφορά του γλυκουρονιδίου και με τη δράση της γλυκουρονικής τρανσφεράσης, η έμμεση χολερυθρίνη μετατρέπεται σε άμεση. Η άμεση χολερυθρίνη απεκκρίνεται μέσω των χοληφόρων στο έντερο όπου ανάγεται από τη βακτηριακή χλωρίδα σε κοπροχολινογόνο και ουροχολινογόνο. Ένα μέρος της άμεσης χολερυθρίνης διασπάται από το ένζυμο β -γλυκουρονιδάση σε έμμεση χολερυθρίνη και γλυκουρονικό οξύ. Η έμμεση αυτή χολερυθρίνη εισέρχεται στην κυκλοφορία και επιστρέφει στο ήπαρ (εντεροηπατικός κύκλος). Οι φυσιολογικές τιμές της ολικής χολερυθρίνης στο αίμα είναι 0,3- 1 mg/dl και άμεσης: 0-0,35mg/dl. Η χολερυθρίνη ανήκει στο εξωκυττάριο αμυντικό αντιοξειδωτικό σύστημα.

Εκτός από τα ενδογενή αντιοξειδωτικά υπάρχουν και εξωγενείς μηχανισμοί εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών. Οι εξωγενείς μηχανισμοί συμπεριλαμβάνουν τα αντιοξειδωτικά της διατροφής. Τροφές πλούσιες σε φυσικά αντιοξειδωτικά όπως βιταμίνη E, C δεν ευνοούν την παραγωγή ελεύθερων ριζών και αναστέλλουν τη λιπιδική υπεροξείδωση.

13.Μέθοδοι εκτίμησης οξειδωτικού στρες

A Μέτρηση προϊόντων του οξειδωτικού στρες

Προσδιορισμός της λιπιδικής υπεροξείδωσης. Για τη μέτρηση της λιπιδικής υπεροξείδωσης υπάρχουν τρεις τεχνικές:

1. Προσδιορισμός της μηλονικής διαλδεΐδης (MDA)

Με τη μέθοδο αυτή προσδιορίζεται η μηλονική διαλδεΐδη η οποία προέρχεται από την αποσύνθεση των λιπαρών οξέων με τρεις ή περισσότερους διπλούς δεσμούς. Η μέθοδος εκτίμησης της οξειδωτικής βλάβης μέσω προσδιορισμού των ενεργών ουσιών του θειοβαρβιτουρικού οξέος είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη για την αξιολόγηση της λιπιδικής υπεροξείδωσης του πλάσματος (Granot E., 2003).

2. Προσδιορισμός των εκπνεόμενων αλκανίων.

Η μέτρηση πτητικών υδατανθράκων, κυρίως αιθανίου και πεντανίου έχει χρησιμοποιηθεί και αποτελεί αξιόπιστο δείκτη λιπιδικής υπεροξείδωσης τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* μελέτες.

3. Μέτρηση της οξειδωτικότητας του πλάσματος

Οι ενεργές ρίζες οξυγόνου φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην οξειδωτική μετατροπή των αμινοξέων των πρωτεϊνών και μπορεί να οδηγήσουν σε γρήγορο καταβολισμό των πρωτεϊνών (Granot E., 2003).

Μέτρηση των τελικών προϊόντων οξείδωσης των πρωτεϊνών

B Μέτρηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού

Κυκλική βολταμετρία

Προσδιορισμός της ικανότητας απομάκρυνσης του υπεροξειδίου του υδρογόνου

Μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκαν ως δείγμα 157 παιδιά ηλικίας 6,4+/-2,5 ετών τα οποία εμφάνιζαν ροχαλητό στον ύπνο (>3 νύχτες/εβδομάδα), τα οποία απευθύνθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου για εκτίμηση της αποφρακτικής άπνοιας. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν παιδιά με συμπτώματα λοίμωξης από το ανώτερο ή κατώτερο αναπνευστικό, παιδιά που ελάμβαναν αντιβιοτική αγωγή, παιδιά με γενετικά ή κρανιοπροσωπικά σύνδρομα, χρόνια νεφρική ή μεταβολική διαταραχή που μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απέκκριση ουρικού οξέος καθώς και άλλα χρόνια νοσήματα. Οι κηδεμόνες των παιδιών υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή των παιδιών στην έρευνα.

Το πειραματικό πρωτόκολλο προσαρμόστηκε σύμφωνα με τις διατάξεις που έχουν θεσπιστεί από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι 1975 και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Τμήματος Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού (ΤΕΦΑΑ) του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Μελετήθηκαν 157 παιδιά ηλικίας 6,4+/-2,5 ετών τα οποία εμφάνιζαν ροχαλητό στον ύπνο (>3 νύχτες/εβδομάδα), και απευθύνθηκαν στο Εργαστήριο Ύπνου για εκτίμηση της αποφρακτικής άπνοιας. Τα παιδιά αυτά χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο σύμφωνα με το δείκτη απνοιών/υποπνοιών (AHI: Apnea Hypopnea Index) ο οποίος αντιστοιχεί στον αριθμό των επεισοδίων

άπνοιας/υπόπνοιας σε μία ώρα ύπνου, όπως προκύπτει από πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Έτσι, στην πρώτη ομάδα ανήκουν παιδιά με φυσιολογική μελέτη ύπνου $AHI < 5$ τα οποία εμφανίζουν πρωτοπαθές ροχαλητό, στην δεύτερη ομάδα ανήκουν παιδιά με $AHI 5-30$ τα οποία πάσχουν από μέτριου ή σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και στην τρίτη ομάδα παιδιά με $AHI > 30$ που πάσχουν από σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Από τα παιδιά αυτά τα 38 είχαν φυσιολογική μελέτη ύπνου 87 είχαν ήπια αποφρακτική άπνοια και τα υπόλοιπα 32 είχαν μέτριου ή σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια.

Πειραματικό πρωτόκολλο

Τα παιδιά αυτά υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου στο Εργαστήριο Ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής. Οι ακόλουθες παράμετροι μετρήθηκαν και καταγράφηκαν από υπολογιστικό σύστημα (Alice 3, Healthdyne, Marietta GA) κατά την διάρκεια της μελέτης: ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEΓ) (C3/A2, C4/A1 και O1/A2), δεξιό και αριστερό ηλεκτροοφθαλμογράφημα (HOΓ), ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) της υπογενειδίου περιοχής και της κνήμης, ηλεκτροκαρδιογράφημα, κινήσεις του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος, ροή του αέρα από τη μύτη και το στόμα (με ανιχνευτή θερμότητας τριών σημείων) και κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο με παλμικό οξύμετρο (Pulsox 7, Minolta, Osaka, Japan). Με βάση τα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου εκτιμήθηκε η βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση και εκτίμηση της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.

Πριν την κατάκλιση και αμέσως μετά την αφύπνιση του παιδιού λήφθηκε δείγμα ούρων (τουλάχιστον 5ml) σε αποστειρωμένο ουροσυλλέκτη τύπου urobox για προσδιορισμό του ουρικού οξέος. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του ουρικού οξέος έγινε με ενζυματική

χρωματική δοκιμασία. Το ουρικό οξύ μετατρέπεται από την ουρική σε αλλαντοΐνη και υπεροξείδιο του υδρογόνου. Χρησιμοποιείται η αντίδραση Grinder για μέτρηση του H₂O₂. Το σχηματιζόμενο H₂O₂ αντιδρά με το 3,5-διχλωρο-2-υδροξυβενζολοσουλφονικό οξύ και 4-αμινοφαιναζόνη με παρουσία υπεροξειδάσης για την παραγωγή μιας ερυθρο-ιώδους κινονομίνης, η οποία διαβάζεται βιοχρωματικά στα 520/660 nm. Η ποσότητα χρωστικής που σχηματίζεται είναι ανάλογη προς τη συγκέντρωση ουρικού οξέος στο δείγμα. Ο προσδιορισμός της κρεατινίνης των ούρων γίνεται με χρωματομετρική μέθοδο. Η μέτρηση της κρεατινίνης είναι απαραίτητη για τον προσδιορισμό του λόγου ουρικού οξέος ούρων προς κρεατινίνη ούρων.

Για τη μέτρηση της χολερυθρίνης ελήφθηκε αμέσως μετά την αφύπνιση δείγμα φλεβικού αίματος, τουλάχιστον 1 ml, από την κεφαλική, τη βασιλική ή τη μεσοβασιλική φλέβα των άνω άκρων με τη χρήση σύριγγας (με πεταλούδα) και τα παιδιά ήταν καθιστά. Τηρήθηκαν όλοι οι κανόνες ασηψίας και αντισηψίας και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μιας χρήσης. Το δείγμα αίματος συλλέχθηκε σε vacutainer με SST II και μετά τη φυγοκέντρηση έγινε ο ποσοτικός προσδιορισμός της χολερυθρίνης. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ένα αντιδραστήριο το οποίο είναι μία παραλλαγή της κλασσικής μεθόδου των Van den Bergh και Mueller. Η ολική χολερυθρίνη, τόσο η συζευγμένη όσο και η ελεύθερη, μετράται χρησιμοποιώντας ένα σταθεροποιημένο άλας της 3,5-διχλωροανιλίνης το οποίο αντιδρά με τη χολερυθρίνη σχηματίζοντας αζοχολερυθρίνη με μέγιστη απορρόφηση στα 540nm. Τα επιφανειοδραστικά χρησιμοποιούνται ως επιταχυντές της αντίδρασης. Η συγκέντρωση της υπάρχουσας χολερυθρίνης είναι άμεσα ανάλογο με την απορρόφηση της αζοχολερυθρίνης που μετράται φασματοφωτομετρικά στα 540nm.

Αντίστοιχα, για τον προσδιορισμό του λιπιδαιμικού προφίλ ελήφθηκε αμέσως μετά την αφύπνιση δείγμα φλεβικού αίματος, τουλάχιστον 1 ml, από την κεφαλική, τη βασιλική ή τη

μεσοβασιλική φλέβα των άνω άκρων με τη χρήση σύριγγας (με πεταλούδα) και τα παιδιά ήταν καθιστά. Τηρήθηκαν όλοι οι κανόνες ασηψίας και αντισηψίας και τα υλικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν μιας χρήσης. Το δείγμα αίματος συλλέχθηκε σε vacutainer με SST II. Ο προσδιορισμός της χοληστερόλης είναι ενζυμικός φασματο-φωτομετρικός. Η μέθοδος αποτελείται από τρεις αντιδράσεις: Στην πρώτη αντίδραση, οι εστέρες της χοληστερόλης υδρολύονται με τη βοήθεια της εστεράσης της χοληστερόλης.

Εστέρας χοληστερόλης + H₂O → χοληστερόλη + λιπαρό οξύ

Στη δεύτερη αντίδραση, η χοληστερόλη αντιδρά με O₂. Η αντίδραση καταλύεται από την οξειδάση της χοληστερόλης, σχηματίζοντας χοληστερόνη και υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂).

Χοληστερόλη + O₂ → χοληστεν-3-όνη + H₂O₂

Στην τρίτη και τελευταία αντίδραση, το H₂O₂ αντιδρά με δύο οργανικές ενώσεις (4-αμινοαντιπυρίνη και φαινόλη), με τη βοήθεια της υπεροξειδάσης. Οι ενώσεις αυτές, αντιδρώντας με το H₂O₂, ενώνονται σχηματίζοντας μια έγχρωμη ουσία, της οποίας τη συγκέντρωση υπολογίζουμε, μετρώντας την απορρόφησή της στα 500 nm.

2 H₂O₂ + 4-αμινοαντιπυρίνη + φαινόλη → κινουμίνη + 4 H₂O

Η ποσότητα της έγχρωμης ουσίας που παράγεται είναι ανάλογη της ποσότητας της χοληστερόλης του δείγματος.

Η μέθοδος προσδιορισμού της HDL διαιρείται σε δύο μέρη. Στο πρώτο, πραγματοποιείται καταβύθιση των χυλομικρών, VLDL και LDL με την προσθήκη φωσφοβολφραμικού οξέος και ιόντων μαγνησίου στο

δείγμα. Μετά τη φυγοκέντρηση, μόνο οι HDL παραμένουν στο υπερκείμενο υγρό. Στο δεύτερο μέρος, γίνεται ο προσδιορισμός της HDL ενζυμικά.

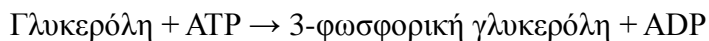
Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε με βάση τον τύπο (Friedewald et al. 1972):

$$\text{LDLC} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/5$$

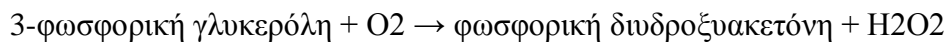
Τέλος, ο προσδιορισμός των TG έγινε με ενζυμική φασματοφωτομετρική μέθοδο. Ειδικότερα, στηρίζεται στην ενζυμική υδρόλυσή τους και την ακόλουθη μέτρηση της γλυκερόλης που απελευθερώνεται. Η μέθοδος αποτελείται από τέσσερις αντιδράσεις: Στην πρώτη αντίδραση τα TG υδρολύονται προς γλυκερόλη και 3 λιπαρά οξέα. Η αντίδραση καταλύεται από μια λιπάση.



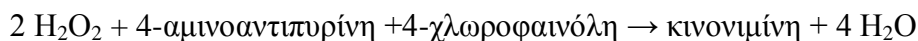
Στην δεύτερη αντίδραση, η παραγόμενη γλυκερόλη φωσφορυλιώνεται από το ATP σε 3-φωσφορική γλυκερόλη, αντίδραση που καταλύεται από την κινάση της γλυκερόλης.



Στην τρίτη αντίδραση, η 3-φωσφορική γλυκερόλη αντιδρώντας με O₂ παράγει φωσφορική διυδροξυκετόνη και H₂O₂. Η αντίδραση καταλύεται από την οξειδάση της φωσφορικής γλυκερόλης.



Στην τέταρτη και τελευταία αντίδραση, το H₂O₂, αντιδρά με δυο οργανικές ενώσεις (4-αμινοαντιπυρίνη και 4-χλωροφαινόλη) με τη βοήθεια της υπεροξειδάσης. Οι ενώσεις αυτές, αντιδρώντας με το H₂O₂, ενώνονται σχηματίζοντας μια έγχρωμη ουσία, της οποίας τη συγκέντρωση υπολογίζουμε μετρώντας την απορρόφηση της στα 500 nm.



Η ποσότητα της έγχρωμης ουσίας που παράγεται είναι ανάλογη της ποσότητας των TG του δείγματος.

Εικόνα1



Παιδιά πριν την έναρξη της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων τα παιδιά που χρησιμοποιήθηκαν χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες (group 1,2,3) η ομάδα 1 αντιστοιχεί σε παιδιά με φυσιολογική μελέτη ύπνου και τα παιδιά των ομάδων 2 και 3 σε παιδιά με ήπιου και μέτριου ή σοβαρού βαθμού αποφρακτική άπνοια. Θεωρήσαμε το ουρικό οξύ, τη χολερυθρίνη, την ολική χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια ως ανεξάρτητες συνεχείς μεταβλητές. Έγινε ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης ANOVA για να εξετασθεί εάν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της χολερυθρίνης στο αίμα και του ουρικού οξέος στα ούρα το βράδυ και το πρωί καθώς και των λιπιδίων σε σχέση με το βαθμό

της αποφρακτικής άπνοιας. Επίσης έγινε stepwise backward regression ανάλυση για να βρεθεί εάν υπάρχουν κάποιο από τις εξετασθείσες παραμέτρους που συνδέονται με το βαθμό αποφρακτικής άπνοιας. Πραγματοποιήθηκε επίσης χ^2 ανάλυση για να διαπιστωθεί εάν υπάρχουν διαφορές κοριτσιών και αγοριών όσον αφορά το βαθμό της αποφρακτικής άπνοιας.

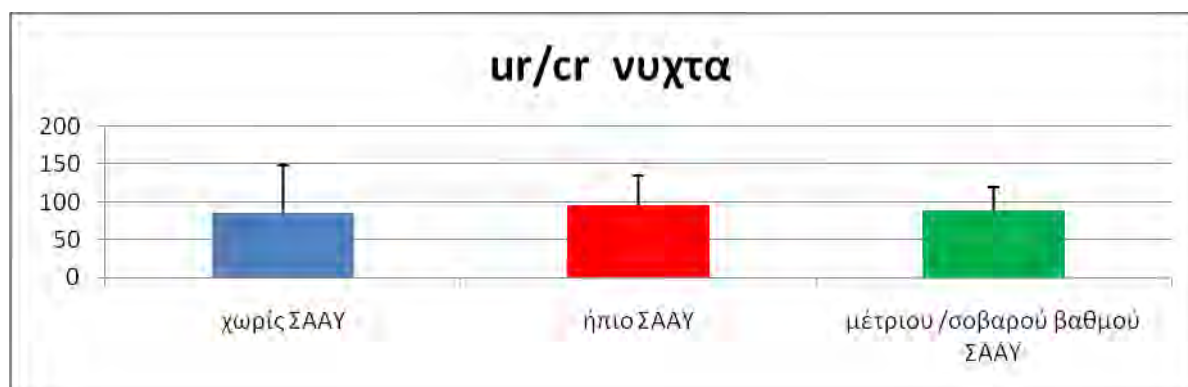
Αποτελέσματα

Από την ανάλυση προκύπτει ότι το ουρικό οξύ τόσο των πρωινών όσο και των βραδινών ούρων αλλά και η χολερυθρίνη του αίματος δεν εμφανίζουν συσχέτιση με το βαθμό της αποφρακτικής άπνοιας. Έγινε post hoc test με προσαρμογή Bonferroni, σε επίπεδο εμπιστοσύνης $p < 0,05$, από το οποίο προκύπτει ότι οι τιμές του ουρικού οξέος των ούρων το πρωί δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην πρώτη ομάδα και στην τρίτη, καθώς και ανάμεσα στην δεύτερη και την τρίτη ομάδα ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ούτε ανάμεσα στην πρώτη και στη δεύτερη ομάδα παιδιών. Ο λόγος ουρικού οξέος ούρων το βράδυ προς την κρεατινίνη των ούρων το βράδυ δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις τρεις ομάδες. Τέλος, οι τιμές της χολερυθρίνης στο αίμα δεν εμφανίζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην πρώτη και την τρίτη ομάδα καθώς και ανάμεσα στην δεύτερη και την τρίτη ομάδα, ενώ δεν προκύπτει στατικά σημαντική διαφορά ούτε ανάμεσα στην πρώτη και στη δεύτερη ομάδα.

Πίνακας 1. Ουρικό οξύ βράδυ και ΣΑΑΥ

ΟΜΑΔΑ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΒΡΑΔΥ Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ
1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	51,76	25,87
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	54,14	21,68
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	50,97	19,55

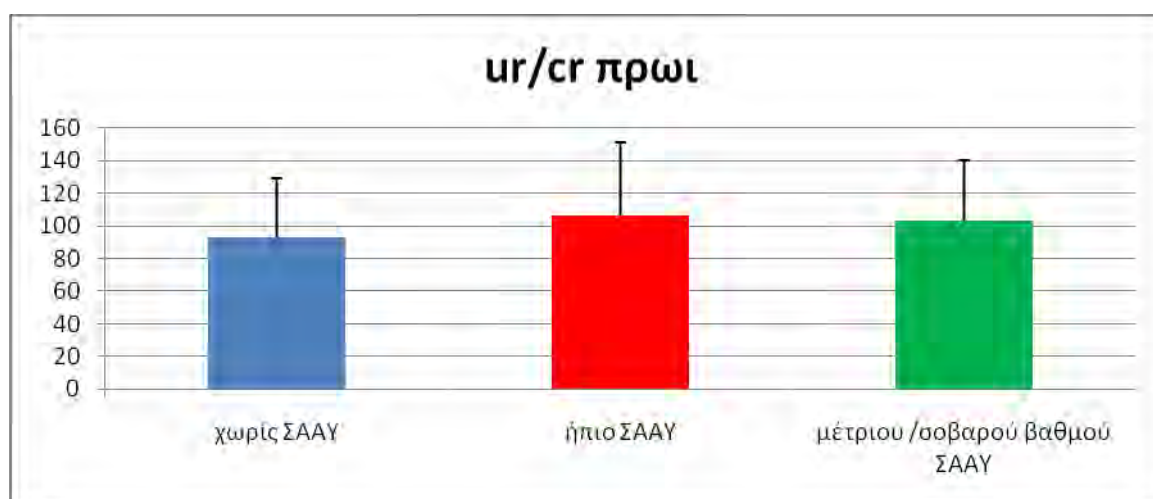
Γράφημα 1. Ουρικό οξύ προς κρεατινίνη ούρων βράδυ και ΣΑΑΥ



Πίνακας 2. Συγκεντρώσεις ουρικού οξέος το πρωί ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. (Οι συγκεντρώσεις του ουρικού οξέος είναι εκφρασμένες σε mg/dl)

ΟΜΑΔΑ	ΟΥΡΙΚΟ ΟΞΥ ΠΡΩΪ Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	52,95	18,71
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	59,59	22,22
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	56,27	22,98

Γράφημα 2. Λόγος ουρικού οξέος προς κρεατινίνη ούρων το πρωί ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.



Πίνακας 3.Οι συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι τιμές της χολερυθρίνης είναι εκφρασμένες σε mg/dL

ΟΜΑΔΑ	ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	0,49	0,7
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	0,43	0,24
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	0,34	0,23

Γράφημα 3.Οι συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας



Πίνακας 4.Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL.

ΟΜΑΔΑ	ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	172	26,58
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	169	32,62
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	163	18,54

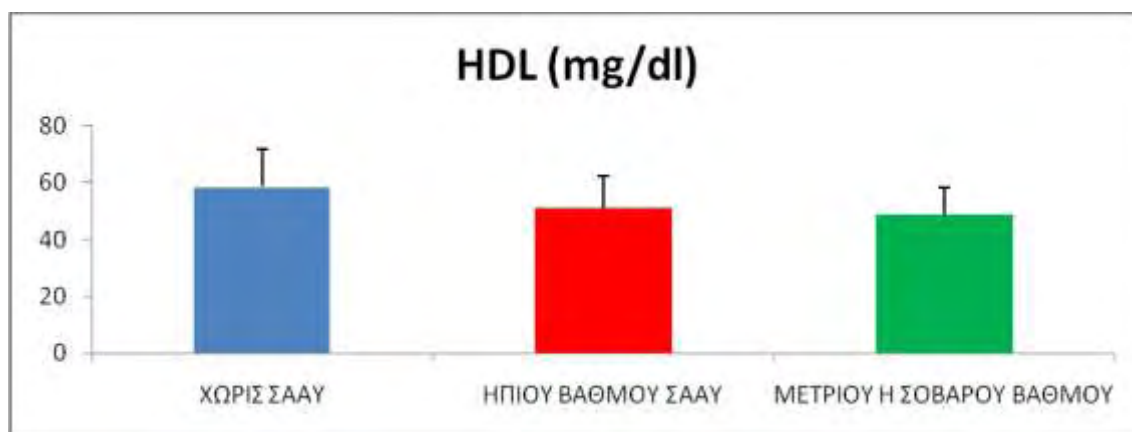
Γράφημα 4.Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL



Πίνακας 5. Οι συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL

ΟΜΑΔΑ	HDL Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ
1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	58,53	13,22
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	50,78	11,59
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	48,7	67

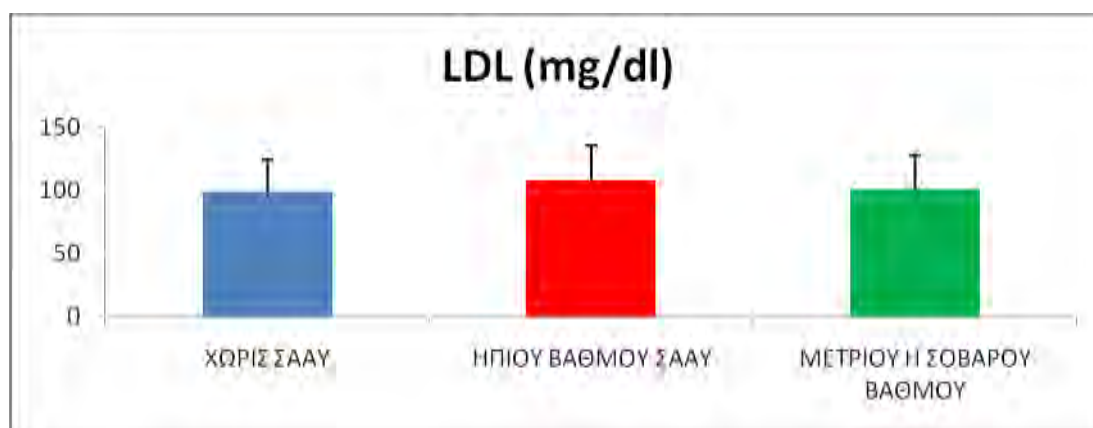
Γράφημα 5. Οι συγκεντρώσεις της HDL χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL



Πίνακας 6.Οι συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL.

1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	98,6	25,53
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	107,42	27,6
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	101,24	26,22
ΟΜΑΔΑ	LDL Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ

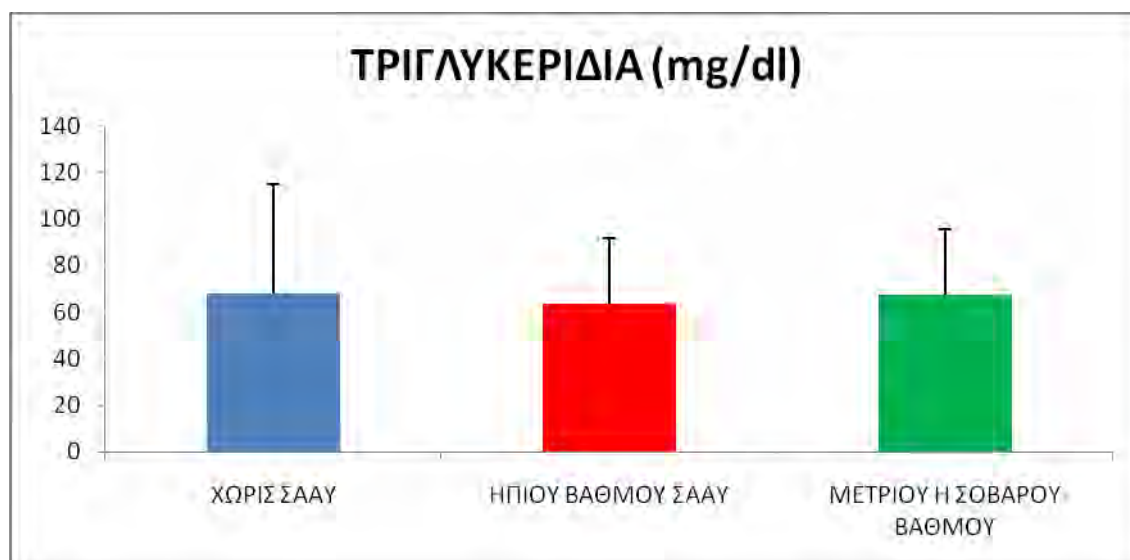
Γράφημα 6.Οι συγκεντρώσεις της LDL χοληστερόλης ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL



Πίνακας 7.Οι συγκεντρώσεις της τριγλυκερίδια ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL

1 ΧΩΡΙΣ ΣΑΑΥ	68	46,81
2 ΗΠΙΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	63,69	28,01
3 ΜΕΤΡΙΟΥ Η ΣΟΒΑΡΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΣΑΑΥ	67,33	28,33
ΟΜΑΔΑ	ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΙΑ Μ.Ο.	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ

Γράφημα 7.Οι συγκεντρώσεις των τριγλυκεριδίων ανάλογα με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης είναι εκφρασμένες σε mg/dL



Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη εξέτασε τις τιμές του ουρικού οξέος στα ούρα και της χολερυθρίνης, της χοληστερόλης, των HDL, LDL και των τριγλυκεριδίων στο αίμα σε σχέση με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της χολερυθρίνης στο αίμα και στο ουρικό οξύ των ούρων ανάμεσα σε παιδιά με ή χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της άπνοιας. Επίσης, δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις τιμές της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL ανάμεσα στις τρεις ομάδες παιδιών. Αντίθετα, βρέθηκε ότι οι τιμές της HDL χοληστερόλης είναι αντιστρόφως ανάλογες με το βαθμό της αποφρακτικής άπνοιας.

Είναι περιορισμένος ο αριθμός μελετών που ασχολείται με το οξειδωτικό στρες και η αντιοξειδωτική ικανότητα στην παιδική ηλικία και γι αυτό είναι δύσκολο να εκτιμηθούν στην ομάδα αυτή του πληθυσμού. Η σχέση οξειδωτικού στρες και ΣΑΑΥ είναι ήδη αποδεδειγμένη από πληθώρα μελετών, ωστόσο λίγες είναι αυτές που έχουν μελετήσει το οξειδωτικό στρες και τις συνέπειές του σε παιδιά με ΣΑΑΥ (L.Lavie, 2003, Gozal D, 2007, O'Brien LM, 2006, Kaditis AG, 2007). Μελέτες που έχουν γίνει σε ενήλικες έδειξαν ότι η υποξαιμία που υπάρχει στην αποφρακτική άπνοια στον ύπνο οδηγεί σε καταβολισμό της τριφο-σφορικής αδενοσίνης σε αδενοσίνη (ATP). Κατά τη φάση της υποξαιμίας η αδενοσίνη με τη σειρά της μετατρέπεται σε ιοσίνη και στη συνέχεια σε υποξανθίνη, ενώ κατά τη φάση της επανοξυγόνωσης η υποξανθίνη οξειδώνεται σε ξανθίνη και ακολούθως σε ουρικό οξύ. Η παραγωγή ουρικού οξέος κατά την επανοξυγόνωση συνοδεύεται από παραγωγή ελεύθερων ριζών, και άρα έμμεσα αποδεικνύεται ότι αυξημένο οξειδωτικό στρες υπάρχει στο ΣΑΑΥ (Lavie L, 2003).

Επιπλέον, οι περισσότερες σχετικές μελέτες έδειξαν ότι η συγκέντρωση του ουρικού οξέος ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο σε σχέση με υγιείς, επιβεβαιώνοντας έτσι την παρουσία οξειδωτικού στρες (Kaditis AG G. D.-G., 2010).

Στην παρούσα έρευνα ελήφθησαν δείγματα ούρων για προσδιορισμό ουρικού οξέος δύο φορές, μία το βράδυ πριν τον ύπνο και μία το πρωί μετά την αφύπνιση στο τέλος της πολυκαταγραφικής μελέτης. Η συγκέντρωση του ουρικού οξέος στο πρωινό δείγμα ούρων αντικατοπτρίζει την παραγωγή του ουρικού οξέος κατά τη διάρκεια της νύχτας καθώς και το αποτέλεσμα της υποξαιμίας στον καταβολισμό των πουρινών (Σχήμα 4). Μελέτη που έγινε σε 47 παιδιά έδειξε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση του μεταβολίτη των ούρων F2-ισοπροστανίου σε σχέση με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας. Το F2-ισοπροστανίο παράγεται από την υπεροξείδωση των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης ή των χαμηλής πυκνότητας κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών (Morrow JD, 1990). Αντίθετα σε μελέτη που έγινε από τους Verhulst και συν., βρέθηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης ουρικού οξέος στο αίμα (όχι όμως στα ούρα) και της βαρύτητας της υποξαιμίας σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Έρευνες που έγιναν σε ενήλικες με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο βρέθηκε θετική συσχέτιση της συγκέντρωσης του ουρικού οξέος στο αίμα και της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού και αρνητική συσχέτιση με την αντιπονεκτίνη. Είναι επιβεβαιωμένο ότι το ουρικό οξύ και η χολερυθρίνη αποτελούν δείκτες της αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού και αντιπροσωπεύουν πάνω από 50% αυτής (Niki, 2010).

Οι Hasday and Grum έδειξαν ότι ο λόγος ουρικού οξέος ούρων προς κρεατινίνη είναι αυξημένος σε ασθενείς με ΣΑΑΥ γεγονός που οφείλεται σε αυξημένο καταβολισμό του ATP εξαιτίας της υποξαιμίας που υπάρχει στο ΣΑΑΥ (Hasday JD, 1987). Ακόμη σε μελέτη των Sahebajani και συνεργατών τεκμηριώθηκε ότι η απέκκριση του ουρικού οξέος παρουσιάζει

θετική συσχέτιση με το δείκτη απνοιών-υποπνοιών, ο οποίος με τη σειρά του σχετίζεται με το βαθμό υποξίας (Sahebjaní, 1998). Τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιώνονται από μελέτες που δείχνουν ότι θεραπεία με nCPAP προκαλεί μείωση στο λόγο ουρικού οξέος ούρων και κρεατινίνης (Mc Keon JL, 1990).

Μελέτες έχουν δείξει ότι η χολερυθρίνη έχει δυνητικά αντιοξειδωτική ικανότητα, ενώ έχουν περιγραφεί μικρότερες συγκεντρώσεις χολερυθρίνης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (Hunt SC, 2001). Η χολερυθρίνη προέρχεται από την αίμη που καταβολίζεται σε χλωροπρασίνη, η οποία με τη σειρά της ανάγεται σε χολερυθρίνη από την αναγωγή της χλωροπρασίνης. Αυτός ο οξειδοαναγωγικός κύκλος περιγράφει τον τρόπο δράσης της χολερυθρίνης ως αντιοξειδωτικού. Η αντιοξειδωτική δράση της χολερυθρίνης έχει επιβεβαιωθεί από χημικές και βιοχημικές μελέτες *in vitro*. Ωστόσο, οι ίδιες αυτές μελέτες έχουν δείξει ότι η χολερυθρίνη δεν οξειδώνεται από όλες τις ενεργές ρίζες και όταν οξειδώνεται παράγει ελάχιστες μόνο ποσότητες χλωροπρασίνης. Σε μία πρόσφατη μελέτη, αναφέρθηκε ότι η χολερυθρίνη δρα ως ενδογενές αντιοξειδωτικό για τα λιπίδια των κυττάρων. Η δράση αυτή επιτυγχάνεται με τον καταβολισμό της χλωροπρασίνης σε κυτταρικές σειρές αυξάνοντας την μέσω H_2O_2 –λιπιδική υπεροξείδωση. Η χολερυθρίνη έχει ήδη αποδειχθεί ότι παίζει προστατευτικό ρόλο στην οξείδωση των λιπιδίων (Ghassan J. Maghzal, 2009). Στην παρούσα μελέτη δεν επιβεβαιώθηκε η αντιοξειδωτική ικανότητα της χολερυθρίνης, αφού δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις τιμές της σε παιδιά με ή χωρίς αποφρακτική άπνοια ανεξάρτητα από το βαθμό της άπνοιας. Η σχέση λιπιδαιμικού προφίλ με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο έχει μελετηθεί σε ενήλικες, ωστόσο τα στοιχεία είναι περιορισμένα για τον παιδικό πληθυσμό. Μελέτη των Kono και συν. όπου μελετήθηκε η σχέση της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας και της υπεργλυκαιμίας σε δύο ομάδες ανδρών με ΣΑΑΥ και χωρίς έδειξε ότι οι τιμές των τριγλυκεριδίων, της HDL χοληστερόλης

του ορού και της αρτηριακής πίεσης δεν εμφάνιζαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες (Msakazu Kono, 2007). Σε άλλη μελέτη του Αλεξόπουλου και συν. σε παιδιά βρέθηκε ότι οι τιμές της HDL χοληστερόλης είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας σε μη παχύσαρκα παιδιά, ενώ αντίθετα σε παχύσαρκα παιδιά οι συγκεντρώσεις των λιπιδίων στο αίμα δεν σχετιζόταν με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας (Alexopoulos EI, 2010).

Συμπερασματικά, η βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας δεν σχετίζεται με την απέκκριση του ουρικού οξέος ή με τις συγκεντρώσεις της χολερυθρίνης στο αίμα και κατά συνέπεια με την αντιοξειδωτική ικανότητα. Το ίδιο ισχύει και τις συγκεντρώσεις της ολικής χοληστερόλης των τριγλυκεριδίων και της LDL, ενώ αντίθετα οι τιμές της HDL είναι αντιστρόφως ανάλογες με τη βαρύτητα της άπνοιας.

Προτάσεις για μελλοντικές έρευνες

Στη παρούσα μελέτη εκτιμήθηκε η αντιοξειδωτική ικανότητα σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο, χρησιμοποιώντας δύο μόνο δείκτες, το ουρικό οξύ ούρων και τη χολερυθρίνη του ορού. Ένα μειονέκτημα της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο προσδιορισμός του ουρικού οξέος στα ούρα και όχι στο αίμα κάτι που θα μπορούσε να γίνει στο μέλλον. Θα ήταν σκόπιμο να επιβεβαιωθεί η αντιοξειδωτική ικανότητα με τη μέτρηση και άλλων δεικτών όπως: η τρανσφερίνη η αλβουμίνη, η α-τοκοφερόλη, το ασκορβικό οξύ κ.α. Επιπλέον, η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο είναι μία μόνο από τις παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από οξειδωτικό στρες. Θα ήταν σημαντικό να τεκμηριωθεί η αντιοξειδωτική ικανότητα των παιδιών και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που συνοδεύονται από οξειδωτικό στρες. Ακόμη, μια συγκριτική μελέτη ενηλίκων και παιδιών με αποφρακτική

άπνοια στον ύπνο θα ήταν σημαντική ώστε να βρεθούν διαφορές και να συγκριθούν η μηχανισμοί προσαρμογής σε συνθήκες μακροχρόνιου οξειδωτικό στρες.

Συμπεράσματα

Οι περισσότερες μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και το οξειδωτικό στρες αφορούν σε ενήλικες. Η παρούσα μελέτη είναι μια από τις λίγες συγκριτικά μελέτες που έχουν γίνει σε παιδικό πληθυσμό. Μια ακόμη πρωτοπορία αποτελεί η αξιολόγηση των μεταβολών της χολερυθρίνης με τη βαρύτητα της αποφρακτικής άπνοιας.

Η αποφρακτική άπνοια στον ύπνο προκαλεί την δημιουργία ελεύθερων ριζών και εμφάνιση οξειδωτικού στρες. Το ουρικό οξύ και η χολερυθρίνη αποτελούν αντιοξειδωτικά μόρια και συνεπώς θα έπρεπε έχουν μειωμένες συγκεντρώσεις σε παιδιά με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο. Αυτό δεν επιβεβαιώνεται με τα αποτελέσματα μας σύμφωνα με τα οποία οι τιμές του ουρικού οξέος στα ούρα και της χολερυθρίνης στον ορό δεν παρουσιάζουν διαφορές ανάμεσα σε παιδιά με ή χωρίς αποφρακτική άπνοια στον ύπνο.

Βιβλιογραφία

- Alexopoulos EI, G. E. (2010, sept 18). Effects of obstructive sleep apnea severity on serum levels in Greek children with snoring. *Sleep Breathing* .
- American Thoracic Society. (1996, 153(2)). Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children . *Am J Respir Crit Care Med* , σσ. 866-78.
- Amin RS, D. S. (2000). Echocardiographic changes in children with obstructive sleep apnea. *Sleep* , σ. 23:A99.
- Bakkeheim E, M. P. (2010, july 13). Altered oxidative state in schoolchildren with asthma and allergic rhinitis. *Pediatric Allergy and Immunology* .
- Bar A, T. A. (1999). The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth in children with obstructive sleep apnea syndrome . *J Pediatr* , σσ. 135(1):76-80.
- Barrington KJ, F. N. (1988). Evaluation of pulse oximetry as a continuous monitoring technique in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Med* , σσ. 16(11):1147-53.
- Benzion J, M. G. (2006). Adenoidectomy:Long-term follow-up. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* , σσ. 135:576-580.
- Berenson GS, S. S. (1998). Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults.The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* , σσ. 338:1650-1656.
- Brigelius-Flohe R. (1999, 27). Tissue specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical and Biology Medicine* , σσ. 951-965.
- Brouillette R, H. D. (1984;105). A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* , σσ. 10-4.
- Brouillette RT, F. S. (1982). Obstructive sleep apnea in infants and children. *Journal of Pediatrics* , σσ. 100:31-40.
- Brouillette RT, T. B. (1979). Aneuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol* , σσ. 46(6):772-9.
- Carol L, R. (1999). Clinical Features of Obstructive Sleep Apnea Hypoventilation Syndrome in Otherwise Healthy Children. *Pediatric Pulmonology* , σσ. 27:403-409.
- Carroll JL, M. S. (1995). Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest* , σσ. 108(3):610-8.

- Carskadon MA, H. K. (1978). Respiration during sleep in children. *West J Med* , σσ. 128(6):477-81.
- Chairman, J. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol* , σσ. 10:371-5.
- Charles S.Ebert, J. A. (2004, December). The impact of sleep-disordered breathing on cognition and behavior in children:A review and meta-synthesis of the literature. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* , σσ. 131(6):814-826.
- Chiang A. (2006). Obstructive Sleep Apnea and Chronic Intermittent Hypoxia:a Review. *Chinese Journal of Physiology* , σσ. 49(5):234-243.
- Christou K., e. a. (2003). Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* , σσ. 7(3)105-10.
- Clark JS, V. B. (1992). Noninvasive assessment of blood gases. *Am Rev Respir Dis* , σσ. 145(1):220-32.
- Conner, E. a. (1996, 12(4)). Inflammation,free radicals, and antioxidants. *Nutrition* , σσ. 247-7.
- Cook S, W. M. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents:findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey,1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* , σσ. 157:821-827.
- de la Eva RC, B. L. (2002). Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr* , σσ. 140(6):654-9.
- Demain JG, G. D. (1995). Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airway obstruction:reduction with aqueous nasal beclomethasone . *Pediatrics* , σσ. 95(3):355-64.
- Diagnostic Classification Steering Committee,American Sleep Disorders Association. (1990). *The International Classification of Sleep Disorders:Diagnostic and Coding Manual*. Rochester,Minnesota: American Sleep Disorders Association.
- Downey R, B. M. (1987). Performance during frequent sleep disruption . *Sleep* , σσ. 10(4):354-63.
- Dyugoskaya L, L. P. (2002). Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* (165:934-9).

- Farber JM. (2002). Clinical practice guideline :diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* , σσ. 109(4):704-12.
- Follenius M, K. J. (1991). Obstructive sleep apnea treatment :peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* , σσ. 14(3):211-7.
- Ghassan J. Maghzal, M.-C. L. (2009, October 23). Limited Role for the Bilirubin-Biliverdin Redox Amplification Cycle in the Cellular Antioxidant Protection by Biliverdin Reductase. *The journal of biological chemistry* , σσ. 284(43):29251-29259.
- Gozal D, K.-G. L. (2007). Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children:effects of adenotonsillectomy . *Circulation* , σσ. 116:2307-14.
- Gozal, L. M. (2002). Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnoea in children:facts and theory. *Pediatric Respiratory Reviews* , σσ. 3;3-9.
- Granot E., R. (2003, May 27). Oxidative stress in childhood-in health and disease states. *Clinical nutrition* , σσ. 3-11.
- Gutteridge J.M.C. (1986, 869). Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin,albumin and transferrin.A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim.Biophys. Acta* , σσ. 119-127.
- Gutteridge M.C., B. H. (1990, July). The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics* , σσ. 280;1:1-8.
- Gutteridge M.C., B. H. (1990, July 280;1). The antioxidants of human extracellular fluids. *Archives of biochemistry and biophysics* , σσ. 1-8.
- Halliwell B. (2000, 355). The antioxidant paradox. *Lancet* , σσ. 1179-1180.
- Ham AJ, a. L. (1997, 339). Antioxidant reactions of vitamin E in the perfused rat liver;product distribution and effect of dietary vitamin E supplementation. *Arch Biochem Biophys* , σσ. 157-164.
- Hasday JD, G. C. (1987). Nocturnal increase of urinary acid:creatinine ratio.A biochemical correlate of sleep-associated hypoxaemia. *Am Rev Respir Dis* , σσ. 135;534-538.
- Hunt S.C.,F.Kronenberg,J.H. Eckfeldt,P.N. Hopkins,R.H. Myers and G. Heiss. (2001, 154). Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin as a major gene trait:the NHLBL family heart study. *Atherosclerosis* , σσ. 747-754.

- Hunt SC, K. F. (2001). Association of plasma bilirubin with coronary heart disease and segregation of bilirubin as a major gene trait:the NHLBI family heart study . *Atherosclerosis* , σσ. 154:747-754.
- Jelic S, P. M. (2008). Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive apnea. *Circulation* , σσ. 117:2270-8.
- Kaditis AG, A. E. (2007). Nocturnal change of circulating intercellular adhesion molecule 1 levels in children with snoring. *Sleep breath* , σσ. 11:267-74.
- Kaditis AG, G. D.-G. (2010, January 28). Uric acid excretion in North American and Southeast European children with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* .
- Kliegman, B. (2007). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders.
- Kolyama J, O. J. (2003). Blood pressure in sleep disordered breathing. *Arch Dis Child* , σσ. 88(2):139-42.
- Konno A, T. K. (1980). The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation. *Laryngoscope* , σσ. 90(4):699-707.
- krieger J, F. M. (1991). Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* , σσ. 80(5):443-9.
- Lavie L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* (7:35-51).
- Lena Lavie, V. P. (2009). Cardiovascular aspects in obstructive sleep apnea syndrome-molecular issues, hypoxia and cytokines profiles. *Respiration* , σσ. 78(4):361-370.
- Lin CC, T. K. (1993). Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* , σσ. 16(1):37-9.
- Lipton AJ, G. D. (2003). Treatment of obstructive sleep apnea in children:do we really know how? *Sleep Med Rev* , σσ. 7(1):61-80.
- Marcus CL, O. K. (1992). Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* , σσ. 146(5Pt 1):1235-9.
- Mayne, S. T. (2003, March;133:3 1). Antioxidant Nutrients and Chronic Disease: Use of Biomarkers of Exposure and Oxidative Stress Status in Epidemiologic Research. *Journal of nutrition* , σσ. 933S-940S.

- Mc Keon JL, S. N.-A. (1990). Urinary acid:creatinine ratio,serum erythropoietin, and blood 2,3-diphosphoglycerate in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* , σσ. 142;8-13.
- McCord J.M. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New Engl J Med* , σσ. 312(3):159-63.
- McNamara F, I. F. (1996). Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J Appl Physiol* , σσ. 81(6):2651-7.
- Meister A. (1995, 251). Glutathione metabolism. *Meth Enzymol* , σσ. 3-8.
- Miano S, P. M. (2010, July;14). Neurocognitive assessment and sleep analysis in children with sleep-disordered breathing. *Clin Neurophysiol* .
- Montgomery-Downs H.E., C. V. (2005). Cognition,slepp and respiration in at-risk children treated for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* , σσ. 25:336-342.
- Morielli A, D. D. (1993). Transcutaneous and end-tidal carbon dioxade pressurew should be measured during pediatric polysomnography. *Am Rev Respir Dis* , σσ. 148(6 Pt 1):1599-604.
- Morrow JD, H. K. (1990). A series of prostaglandin F2-like compounds are produced in vivo in humans by a non cyclooxygenase free radical-catalyzed mechanism . *Proc Natl Acad Sci USA* , σσ. 87:9383-7.
- Msakazu Kono, M. T. (2007, May). Obstructive Sleep Apnea Syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* , σσ. 131(5):1387-1392.
- Navelet Y, B. O. (1958). Nocturnal sleep organisation during the first monthw of life. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol* , σσ. 10:371-5.
- Nieminen P, T. U. (2000;126(4)). Snoring and obstructive sleep apnea in children:a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* , σσ. 481-6.
- Niki, E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and vivo. *Free Radical Biology and Medicine* , σσ. 49:503-515.
- Nomenclature(CBN), I.-I. C. (1974, 165). Nomenclature of quinones with isoprenoid side-chains. *Arch Biochem Biophys* , σσ. 1-5.
- Norgaard JP, D. J. (1993). The pathophysiology of enuresis in children and young adults. *Clin Pediatr* , σσ. 5-9.
- O'Brien LM, S. L. (2006). Plasma adhesion molecules in children with sleep diisordered breathing. *Chest* , σσ. 129:947-53.

- Perez IA, W. S. (2008, July). The snoring child. *Pediatr Ann* , σσ. 37(7):465-70.
- Phillips DE, R. J. (1988). Down's syndrome with lingual tonsil hypertrophy producing sleep apnoea. *J Laryngol Otol* , σσ. 102(11):1054-5.
- Phillipson EA, B. G. (1980). The influence of sleep fragmentation on arousal and ventilatory responses to respiratory stimuli. *Sleep* , σσ. 3(3-4):281-8.
- Potsic WP, P. P. (1986). Relief of upper airway obstruction by adenotonsillectomy. *Otolangol Head Neck Surg* , σσ. 94(4):476-480.
- Rechtschaffen A, K. A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring Systems for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles: CA:UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.
- Remmers JE, d. W. (1978). Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiology* , σσ. 44(6):931-8.
- Rodenstein DO, D. J.-T. (1992). Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* , σσ. 145(6):1367-71.
- Rosen CL, M. S. (2001). Persistence of sleep disordered breathing in children post-tonsillectomy. *Am J Respir Crit Care Med* , σ. 163:A 184.
- Roxborough HE, M. C. (1999, 81). Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron* , σσ. 278-283.
- Sahebani, H. (1998). Changes in urinary acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* , σσ. 133:1604-1608.
- Serratto M, H. V. (1981). Upper airways obstruction. Presentation with systemic hypertension . *Arch Dis Child* , σσ. 56(2):153-5.
- Shahar E, W. C. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* , σσ. 163:19-25.
- Sies H., (1985). Oxidative stress: introductory remarks. Στο S. H., *Oxidative stress* (σσ. 1-2). London: Academic Press.
- Stradling JR, T. G. (1990). Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children. *Lancet* , σσ. 335(8684):249-53.
- Stradling JR., R. D. (2004). Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome : definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* , σσ. 59:73-78.

- Stuart F., Q. a. (2004). Cardiovascular Consequences of :Sleep-Disordered Breathing:Past,Present and Future:Report of a Workshop From the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart,Lung,and Blood Institute. *Circulation* , σσ. 190:951-957.
- Swedlow DB. (1986). Capnometry and capnography :the anesthesia disaster warning system. *Seminars in anesthesia* , σσ. 5:194-205.
- Tsara V., A. A. (2010). Guidelines for diagnosing and treating sleep related breathing disorders in adults and children(part 3:Obstructive sleep apnea in children,diagnosis and treatment). *Hippokratia* , σσ. 14(1):57-62.
- Van de Graaff WB, M. J. (1982). Respiratory Activity and reflexes of hyoid muscles in the dog. *Fed Proc* , σ. 41:1507.
- Wang RC, E. T. (1998). Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea . *Otolaryngol Head Neck Surg* , σσ. 118(1):69-73.
- Waters KA, S. S. (2006). Follow-up on metabolic markrers in children treated for obstructive sleep apnea. *Am Respir Crit Care Med* , σσ. 174:455-460.
- Weese-Mayer DE, M. A. (1990). Assessing clinical significance of apnea exceeding fifteen seconds with event recording. *J Pediatr* , σσ. 117(4):568-74.
- Yokoyama O, L. S. (1995). Enuresis in an adult female with obsrtuctive sleep apnea. *Urology* , σσ. 45(1):150-4.
- Yoshiya I, S. Y. (1980). Spectrophotometric monitoring of arterial oxygen saturation in the fingertip. *Med Biol Eng Comput* , σσ. 18(1):27-32.
- Young JV., I. a. (2001, 54). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology* , σσ. 176-186.
- Γερογιάννη Ε., Κ. (2006). Οξειδωτικό stress και παθήσεις του πνεύμονα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* , σσ. 23(5):444-454.
- Γιαννακοπούλου, Ε. (2009;26(1)). Οξειδωτικό stress –αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί Κλινική σημασία. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* , σσ. 23-35.
- Λυμπεράκη Ε., Φ. (2010, 3 10). Συσχέτιση επιπέδων αντιοξειδωτικών ουσιών στο αίμα και στα ούρα με την ηλικία. *ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ* , σσ. 956-962.

Έγγραφο συναίνεσης εθελοντών

ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΓΙΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥΣ ΣΚΟΠΟΥΣ

Η αποφρακτική άπνοια του ύπνου στα παιδιά είναι πιθανό-εφόσον δεν αντιμετωπισθεί θεραπευτικά-να προδιαθέτει σε ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά την ενήλικη ζωή. Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιούνται σε διεθνές επίπεδο ερευνητικές μελέτες που προσπαθούν να διαπιστώσουν σε ποια άτομα είναι δυνατό η αποφρακτική άπνοια του ύπνου να δημιουργήσει προβλήματα από την καρδιά και τα αγγεία τους.

Με το παρόν έντυπο ζητάμε τη συγκατάθεσή σας ώστε τα στοιχεία που αφορούν τα συμπτώματα του παιδιού και τα ευρήματα της μελέτης ύπνου να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς. Επίσης ζητάμε να χρησιμοποιήσουμε μέρος του αίματος και των ούρων που συλλέχθηκαν από το παιδί σας για την πραγματοποίηση εξετάσεων που είναι δυνατόν να βοηθήσουν να προσδιορισθεί σε ερευνητική μελέτη εάν τα άτομα με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο σαν ομάδα έχουν κληρονομική προδιάθεση(γονιδιακούς πολυμορφισμούς)για την ανάπτυξη νοσημάτων από την καρδιά και τα αγγεία. Αναλαμβάνουμε την υποχρέωση εφόσον τελικά τα προηγούμενα στοιχεία χρησιμοποιηθούν σε ερευνητική εργασία να διαφυλάξουμε την πλήρη ανωνυμία του παιδιού σας. Σας ευχαριστούμε για τη βοήθειά σας.

Ο/ηπατέρας/μητέρα
του/τηςπαρέχω τη

Συγκατάθεσή μου για τη χρήση δεδομένων από το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τη μελέτη ύπνου του παιδιού καθώς και τις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος και ούρων για ερευνητικούς σκοπούς. Επίσης παρέχω τη συγκατάθεσή μου για ανίχνευση στο δείγμα αίματος γονιδιακών πολυμορφισμών (κληρονομικών χαρακτηριστικών) που μπορεί να σχετίζονται με την αποφρακτική άπνοια στον ύπνο και την ανάπτυξη επιπλοκών από τη διαταραχή αυτή.

Ο γονέας

Λάρισα,.....



Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

Τρίκαλα: 21/ 10/2010
Αριθμ. Πρωτ.: 23

Αίτηση Εξέτασης της πρότασης για διεξαγωγή Έρευνας με τίτλο:

«Ουρικό οξύ σύρων και χολερυθρίνη ορού ως δείκτες αντιοξειδωτικής ικανότητας παιδιών με αποφρακτική άπνοια στον ύπνο».

Επιστημονικώς υπεύθυνος/η – επιβλέπων/πουσα: ... Κωνσταντίνος Γουργουλιάνης

Κύριος/α ερευνητής/τρια - φοιτητής/τρια: ... Βασιλική Βαρλάμη ...

Ίδρυμα & Τμήμα: ΤΕΦΑΑ,
Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.....

Η προτεινόμενη έρευνα θα είναι:

Ερευνητικό πρόγραμμα Μεταπτυχιακή διατριβή Διπλωματική εργασία Ανεξάρτητη έρευνα

Τηλ. επικοινωνίας: 2421027367.....

Email επικοινωνίας: bettyvarlami@gmail.com

Η Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του Τ.Ε.Φ.Α.Α., Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μετά την υπ. Αριθμ.2-4/12-10-2010.....συνεδρίαση της εγκρίνει τη διεξαγωγή της προτεινόμενης έρευνας.

Η πρόεδρος της
Εσωτερικής Επιτροπής
Δεοντολογίας - ΤΕΦΑΑ

Χριστίνα Καρατσαφέρη
Επίκουρη Καθηγήτρια