

Bölüm 11: Uykuda Solunum Bozuklukları

Bölüm Editörü: Oğuz Köktürk

| | |
|---|-----------|
| Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar <i>Hüseyin Lakadamyalı</i> | 11-19 |
| Uykuda Solunum Bozukluklarında Tanı Yöntemleri ve Polisomnografi <i>Önder Öztürk</i> | 110-133 |
| Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyoloji, Fiziopatoloji ve Klinik Özellikler <i>Oğuz Köktürk</i> | 134-154 |
| Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları <i>Asiye Kanbay</i> | 155-170 |
| Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisine Genel Yaklaşım <i>Ahmet Ursavaş</i> | 171-185 |
| Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisinde Diş Hekimliği Uygulamaları <i>Filiz Keyf</i> | 186-1101 |
| Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Tedavisi <i>Duygu Özol</i> | 1102-1135 |
| Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Cerrahi Tedavi <i>Ayşe İriz</i> | 1136-1147 |
| Santral Uyku Apne Sendromu <i>Handan İnönü Köseoğlu</i> | 1148-1168 |
| Uyku İlişkili Hipoventilasyon / Uyku İlişkili Hipoksemi Bozuklukları <i>Şerife Savaş Bozbaş</i> | 1169-1194 |

Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar

Hüseyin Lakadamyalı

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeyde ortaya çıkan değişikliklerin neden olduğu morbidite ve mortalite artışına yol açan klinik tablolar “uykuda solunum bozuklukları” (USB) olarak isimlendirilmektedir (1). Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) tarafından uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık altında 19 madde halinde sınıflandırılmıştır (**Tablo 1**) (2).

USB’da altın tanı yöntemi polisomnografi’dir. Ancak elde edilen polisomnografi kaydıyla birlikte klinik özellikler, eşlik eden hastalık ve bulgular ele alınarak kesin tanı konmaktadır. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi tarafından belirlenen tanı kriterleri tablolar halinde aşağıda sunulmuştur (**Tablo 2-6**) (2).

Konu ile İlgili Tanımlar

Obstrüktif uyku apne sendromunda, uyku esnasında solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımında kısıtlanma (hipopne) veya durma (apne) ile karakterizedir. Santral uyku apne sendromunda ise, solunum çabasında kayıp ile birlikte üst solunum yollarında obstrüksiyon olmaksızın tekrarlayan apne epizotları, oksijen desatürasyonu, arousallar ve gündüz bulguları gözlenir (**Şekil 1**).

Obstrüktif Apne

Uyku esnasında solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır (**Şekil 2**).

Tablo 1: Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre uykuda solunum bozuklukları (ICSD-3)**A. Obstrüktif Uyku Apne Bozuklukları**

1. Obstrüktif uyku apne, erişkin
2. Obstrüktif uyku apne, çocuk (çocuk hastalıkları ile ilgili)

B. Santral Uyku Apne Sendromları

3. Cheyne – Stokes solunum ile beraber santral uyku apne sendromu
4. Cheyne – Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu
5. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu
6. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne sendromu
7. Primer santral uyku apne
8. Primer infant santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili)
9. Primer prematürite santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili)
10. Tedavide gelişen santral uyku apne

C. Uyku ilişkili Hipoventilasyon Bozuklukları

11. Obezite hipoventilasyon sendromu
12. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (çocuk hastalıkları ile ilgili)
13. Hipotalamik disfonksiyonun eşlik ettiği geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
14. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
15. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
16. Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

D. Uyku ilişkili Hipoksemi Bozukluğu

17. Uyku ilişkili hipoksemi

E. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

18. Horlama
19. Katatreni (uyku ilişkili inleme)

Erişkinler İçin Apne Kuralı

Erişkin bir hastada solunumsal olayın apne olarak skorlanması için aşağıda sıralanan her iki kuralın sağlanması gerekir (3):

1. Uyku sırasında solunum sinyalinin (tanısal testte oronazal termal sensörle elde edilen) başlangıç değere göre ≥ 90 düşmesi
2. ≥ 90 sinyal kaybının ≥ 10 saniye sürmesi

Hipopne

Uyku esnasında solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının kısıtlanması durumudur (**Şekil 3**).

| Tablo 2: Obstrüktif uyku apne bozuklukları tanı kriterleri |
|--|
| 1. Obstrüktif uyku apne, erişkin |
| Tanı kriteri: (A ve B) veya C varlığı |
| A. Aşağıdakilerde en az birinin varlığı: <ol style="list-style-type: none"> i. Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomnia yakınmaları ii. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma iii. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından gözlenmesi iv. Hastada hipertansiyon, duyu durum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabet varlığı |
| B. Polisomnografik (PSG) veya merkez laboratuvar dışında yapılan testte (OCST): <ol style="list-style-type: none"> i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (Obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunumsal eforla ilişkili arousallar=RERA) |
| C. Polisomnografik (PSG) veya merkez laboratuvar dışında yapılan testte (OCST): <ol style="list-style-type: none"> i. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (Obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunumsal eforla ilişkili arousallar=RERA) |
| 2. Obstrüktif uyku apne, çocuk (çocuk hastalıkları ile ilgili) |

| Tablo 3: Santral uyku apne sendromlarında tanı kriterleri |
|---|
| 3. Cheyne – Stokes solunum ile beraber santral uyku apne sendromu |
| Tanı kriterleri: (A veya B) + C + D varlığı |
| A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı: <ol style="list-style-type: none"> i. Uykululuk ii. Uykuyu başlatma veya sürdürme güçlüğü, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku iii. Nefes darlığı ile uyanma iv. Horlama v. Tanıklı apne |
| B. Atriyal fibrilasyon / flutter, konjestif kalp yetmezliği veya nörolojik bozukluk |
| C. PSG'de (tanısal veya pozitif havayolu basınç tedavisi = PAP) aşağıdakilerin hepsinin bulunması: <ol style="list-style-type: none"> i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla santral apne ve/veya hipopne gösterilmesi. ii. Toplam santral apne ve/veya hipopnelerin, toplam apne ve hipopnelerin >%50 olması iii. Solunumsal örnek Cheyne - Stokes solunumu kriterlerini karşılamalıdır |
| D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, ilaç (ör. opioidler) veya madde kullanımı ile açıklanamaması. |

Tablo 3: Santral uyku apne sendromlarında tanı kriterleri (devamı)**4. Cheyne – Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu**

Tanı kriterleri: A - C mutlaka sağlamalı

A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- i. Uykululuk
- ii. Uykuyu başlatma veya sürdürme güçlüğü, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
- iii. Nefes darlığı ile uyanma
- iv. Horlama
- v. Tanıklı apne

B. PSG'de aşağıdakilerin hepsinin bulunması:

- i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla santral apne ve/veya hipopne gösterilmesi.
- ii. Toplam santral apne ve/veya hipopnelerin, toplam apne ve hipopnelerin $> \%50$ olması
- iii. Cheyne - Stokes solunumunun olmaması.

C. Bozukluk medikal veya nörolojik bozukluklar sonucunda görülebilir ancak ilaç veya madde kullanımı ile ilgili olmamalıdır.

5. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu

Tanı kriterleri: A - D mutlaka sağlamalı

A. Yakın zamanda yüksek irtifaya çıkmış olması.

B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- i. Uykululuk
- ii. Uykuyu başlatma veya sürdürme güçlüğü, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
- iii. Nefes darlığı ile uyanma veya sabah baş ağrısı
- iv. Tanıklı apne

C. Klinik olarak semptomların yüksek irtifa ile ilişkili periyodik solunumla uyumlu olması veya PSG'de (eğer yapılmışsa) özellikle NREM uykusunda, saate 5 veya daha fazla tekrarlayan santral apne veya hipopnelerin gösterilmesi.

D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk ve ilaç (ör. narkotikler) veya madde kullanımı ile ilgili olmaması.

6. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne sendromu

Tanı kriterleri: A – E mutlaka sağlamalı

A. Hastanın opioid veya diğer solunum depresanları alıyor olması.

B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı:

- i. Uykululuk
- ii. Uykuyu başlatma veya sürdürme güçlüğü, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku
- iii. Nefes darlığı ile uyanma
- iv. Horlama
- v. Tanıklı apne

| |
|---|
| Tablo 3: Santral uyku apne sendromlarında tanı kriterleri (devamı) |
| C. PSG'de (tanısal veya pozitif havayolu basınç tedavisi = PAP) aşağıdakilerin hepsinin bulunması: <ol style="list-style-type: none"> Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla santral apne ve/veya hipopne gösterilmesi. Toplam santral apne ve/veya hipopnelerin, toplam apne ve hipopnelerin >%50 olması. Cheyne - Stokes solunumunun olmaması. |
| D. Bozukluğun opioid veya diğer solunum depresanları neticesinde gelişmesi. |
| E. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu ile açıklanamaması. |
| 7. Primer santral uyku apne sendromu |
| Tanı kriterleri: A - D mutlaka sağlamalı |
| A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı: <ol style="list-style-type: none"> Uykululuk Uykuyu başlatma veya sürdürme güçlüğü, sık uyanma veya dinlendirici olmayan uyku Nefes darlığı ile uyanma Horlama Tanımlı apne |
| B. PSG'de aşağıdakilerin hepsinin bulunması: <ol style="list-style-type: none"> Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla santral apne ve/veya hipopne gösterilmesi. Toplam santral apne ve/veya hipopnelerin, toplam apne ve hipopnelerin >%50 olması. Cheyne - Stokes solunumunun olmaması. |
| C. Gündüz veya gece hipoventilasyon bulgularının olmaması. |
| D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk ve ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması. |
| 8. Primer infant santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili) |
| 9. Primer prematürite santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili) |
| 10. Tedavide gelişen santral uyku apne |
| Tanı kriterleri: A – C mutlaka sağlamalı |
| A. Tanısal PSG'de bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (obstrüktif ve miks apne, hipopne veya solunumsal eforla ilişkili arousal = RERA) |
| B. PAP uygulaması (backup rate olmaksızın) ile birlikte alınan PSG kaydında, obstrüktif solunumsal olaylarda belirgin düzelleme gözlenirken, santral apne veya santral hipopnelerin ortaya çıkması veya persiste etmesi ile birlikte aşağıdaki tüm kriterlerin varlığı: <ol style="list-style-type: none"> Santral apne – santral hipopne indeksi ≥ 5/saat Toplam santral apne ve/veya hipopnelerin, toplam apne ve hipopnelerin >%50 olması |
| C. Bozukluğun başka bir santral uyku apne bozukluğu (ör. Cheyne – Stokes solunumu ile birlikte olan ve olmayan, ilaç veya madde kullanımı) ile ilgili olmaması. |

Tablo 4: Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları**11. Obezite hipoventilasyon sendromu**

Tanı kriterleri: A – C mutlaka sağlamalı

- A. Uyanıklık esnasında hipoventilasyonun varlığı (PCO₂ >45 mmHg) (Arteriyel CO₂, end-tidal PCO₂ veya transkütanöz PCO₂ ile ölçülmüş)
- B. Obezite varlığı (BMI >30 kg/m²; çocuklarda yaş ve cinsiyete göre >95 persantil)
- C. Hipoventilasyonun altta yatan akciğer parankimi veya havayolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı bozuklukları (obeziteye bağlı kütle yükü hariç), ilaç kullanımı, nörolojik bozukluklar, kas güçsüzlüğü veya bilinen konjenital veya idiyopatik santral alveolar hipoventilasyon sendromları gibi nedenlere primer olarak bağlı olmaması

12. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (çocuk hastalar ile ilgili)**13. Hipotalamik disfonksiyonun eşlik ettiği geç başlangıçlı santral hipoventilasyon**

Tanı kriterleri: A – E mutlaka sağlamalı

- A. Uyku ilişkili hipoventilasyon varlığı
- B. Yaşamın ilk yıllarında semptomların olmaması
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
- Obezite
 - Hipotalamik kaynaklı endokrin bozukluk
 - Ciddi emosyonel veya davranışsal bozukluk
 - Nöral kökenli tümör
- D. PHOX2B gen mutasyonunun görülmemesi
- E. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk ve ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

14. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon

Tanı kriterleri: A ve B mutlaka sağlamalı

- A. Uyku ilişkili hipoventilasyon varlığı
- B. Hipoventilasyonun altta yatan akciğer parankimi veya havayolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı bozuklukları, ilaç kullanımı, nörolojik bozukluk, kas güçsüzlüğü veya obezite veya bilinen konjenital hipoventilasyon sendromları gibi nedenlere primer olarak bağlı olmaması

15. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

Tanı kriterleri: A – C mutlaka sağlamalı

- A. Uyku ilişkili hipoventilasyon varlığı

| |
|---|
| Tablo 4: Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları (devamı) |
| B. Solunumu veya solunumsal dürtüyü inhibe eden, solunum ilişkili hipoventilasyonun esas nedeni olduğuna inanılan, ilaç veya madde kullanımı |
| C. Hipoventilasyonun altta yatan akciğer parankimi veya havayolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı bozuklukları, ilaç kullanımı, nörolojik bozukluk, kas güçsüzlüğü, obezite hipoventilasyon sendromu veya bilinen konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu gibi nedenlere primer olarak bağlı olmaması |
| 16. Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon |
| Tanı kriterleri: A – C mutlaka sağlamalı |
| A. Uyku ilişkili hipoventilasyon varlığı |
| B. Altta yatan akciğer parankimi veya havayolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı bozuklukları, nörolojik bozukluk veya kas güçsüzlüğü gibi nedenlere primer olarak bağlı hipoventilasyonun geliştiğinin düşünülmesi |
| C. Hipoventilasyonun, obezite hipoventilasyon sendromu, ilaç kullanımı veya konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu gibi nedenlere primer olarak bağlı olmaması |

| |
|---|
| Tablo 5: Uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu |
| 17. Uyku ilişkili hipoksemi |
| Tanı kriterleri: A ve B mutlaka sağlamalı |
| A. PSG, laboratuvar dışı kayıt veya noktürnal oksimetride arteriyel oksijen saturasyonunun (SpO_2) uykuda erişkinlerde ≤ 88 veya çocuklarda ≥ 5 dakika, ≤ 90 olarak gösterilmesi |
| B. Uyku ilişkili hipoventilasyonun belgelenmemiş olması |

| |
|---|
| Tablo 6: İzole semptomlar ve normal varyantlar |
| 18. Horlama |
| 19. Katatreni (uyku ilişkili inleme) |

Erişkinler için hipopne kuralı:

Erişkin bir hastada solunumsal olayın hipopne olarak skorlanması için aşağıda sıralanan tüm kuralların sağlanması gerekir (3):

1. Uyku sırasında solunum sinyalinin (tanısal testte nazal kanül ile elde edilen) başlangıç değere göre ≥ 30 düşmesi
2. ≥ 30 'luk sinyal kaybının ≥ 10 saniye sürmesi

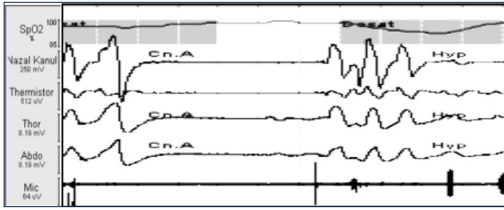
3. Olay öncesi bazal oksijen satürasyonunda $\geq\%3$ azalma veya olayın arousal ile sonlanması

Arousal

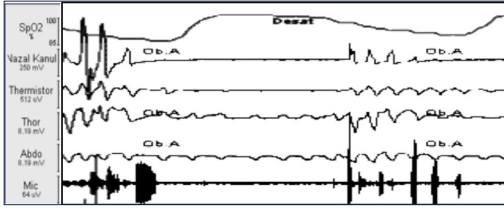
N1, N2, N3 ya da R'de arousal skorlamak için, EEG frekansında değişiklik, yani alfa, teta ve/veya 16 Hz'den daha yüksek frekansa en az 3 sn süren geçişler olması ve öncesinde en az 10 sn'lik stabil uyku olması gereklidir. R evresinde arousal skorlamak için çene EMG'sinde en az 1 sn süren yükselme gereklidir (3).

Arousal İlişkili Solunum Çabasında Artma (RERA)

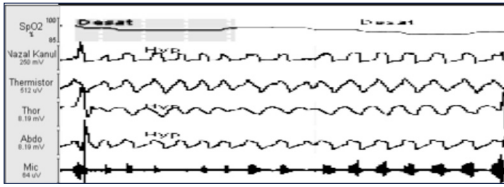
Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış veya nazal ba-



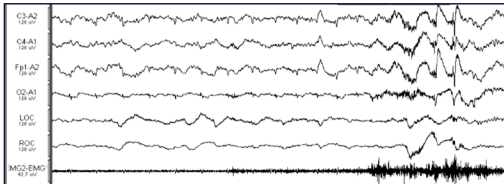
Şekil 1: Santral apne kayıt örneği.



Şekil 2: Obstrüktif apne kayıt örneği.



Şekil 3: Hipopne kayıt örneği.



Şekil 4: Arousal kayıt örneği.

sıncın inspiratuar parçasında düzleşme ile kendini gösteren, en az 10 saniye süren arousal ile sonlanan solunumsal olaydır (3).

Apne Hipopne İndeksi (AHI)

Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (SSi) (Respiratory Disturbance Index = RDI):

Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'nın toplam sayısını ifade eder.

ODİ: ≥ 3 arteriyel oksijen desatürasyonu/saat.

Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu (UARS)

Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunun direnç artışı sonucu toraks içi basınçta belirgin artışa neden olan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize klinik durumdur (4). OSAS öncesi bir geçiş evresi olduğu görüşü ağırlık kazanmıştır.

Erişkinler için güncellenen uyku ilişkili hipoventilasyon tanımı ise: Uyku esnasında en az 10 dakika süre ile arteriyel $PCO_2 > 55$ mmHg olması veya uyanıklık değerine göre uykuda en az 10 dakika süre ile PCO_2 değerinin ≥ 10 mmHg ($PCO_2 \geq 50$ mmHg olmak koşulu ile) artış göstermesi şeklindedir (2).

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd Ed. Westchester: Illinois, AASM; 2005.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Berry RB, Albertino CL, Harding SM, et al. for American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.
4. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: Consistency of daytime sleepiness. Sleep 1992; 15: 13-6.

Uykuda Solunum Bozukluklarında Tanı Yöntemleri ve Polisomnografi

Önder Öztürk

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara “uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir (1).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) uykuda solunum bozukluklarının tanısında klinik tanı ve polisomnografinin önemli olduğunu ifade etmektedir (2). Altın tanı yöntemi olarak kabul edilen “polisomnografi” ile yapılan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalar olması, ülkemizde ve dünyada yeterli sayıda uyku laboratuvarlarının olmaması sebebiyle diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirilmesi gerekliliği oluşmuştur (1). Bu bölümde uykuda solunum bozukluklarında kullanılan tanı yöntemlerine değinilecektir.

Tanı Yöntemleri

Klinik Tanı

Uykuda solunum bozukluklarının tanısında klinik ve fizik muayene bulguları önemli olup, uyku bozuklukları ile ilgilenen hekimler tarafından tanı sürecinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme sırasında hekimler anketler ile hastaların uyku-uyanıklığını, gündüz aşırı uyku halini, uyku günlüğü ile uykusuzluğu değerlendirmelidir. Klinik ve fizik muayene bulguları ile tanı için kullanılan anketler ilgili bölümlerde anlatıldığı için bu bölümde değinilmemiştir.

Uykuda solunum bozukluklarının ayırıcı tanısında klinik bulgular ile birlikte laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi de önemlidir. AASM'nin yakın zamanda

yayınlandığı klinik uygulama rehberinde OSAS'ın tanısı ve şiddetinin tahmininde kan biyomarkırları gibi doğru ve kullanıcı dostu tarama araçlarına ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (3). Optimal bir tarama testinin klinik olarak hassas, spesifik, basit, zamanında, ucuz ve hastalık şiddeti ile ilişkili olması gerektiği sonucuna varılmıştır (4).

OSA'nın neden olduğu metabolik ve endokrin sistemlerde işlev bozuklukları, kronik inflamasyon, hipoksemi, uyku fragmantasyonu ve stres, biyobelirteçlerdeki değişikliklerle ilişkilidir. Bu biyobelirteçler arasında glikozlu hemoglobin (HbA1c), C-reaktif protein (CRP), eritropoietin (EPO), interlökin-6 (IL-6) ve ürik asit bulunmaktadır. HbA1c+CRP+EPO biyomarkırların birlikte kullanılmasının tanısız olarak ESS'den daha üstün olduğu ve STOP-Bang anketine göre daha tahmin edici olduğu gösterilmiştir. OSA'yı tahmin etmede biyomarkırların BMI göre daha üstün olduğu da bildirilmiştir. Sonuç olarak bu biyobelirteçlerdeki yüksekliklerin OSA'yı şüphelen-dirmesi gerektiği belirtilmiştir (5). Guilleminault ve arkadaşları ise OSA ile CRP arasında bir bağlantı olmadığını daha az obez olan hastalarda göstermişlerdir. CRP'nin daha çok obezite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (6). Kanbay ve arkadaşları ise sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında CRP'nin OSAS'ın şiddeti ile orantılı olarak arttığını göstermişlerdir (7). hs-CRP/CRP düzeyleri ile OSA şiddeti arasındaki ilişki tartışmalı bir konudur. Li ve arkadaşları ile CRP ile ilgili yapmış oldukları metaanalizde özellikle orta ve ağır OSAS ve BMI ≥ 30 kg/m² olan hastalarda artmış hs-CRP/CRP düzeyleri ile ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bağlamda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını bildirmişlerdir (8).

Bazı hematolojik parametreler OSAS ile birlikte kardiyovasküler komorbiditenin varlığını göstermek amacıyla çalışılmıştır. Çalışılan parametreler arasında MPV, RDW, PLT ve PDW bulunmaktadır. MPV'nin OSAS hastalarında arttığı ve uygulanan PAP tedavisi sonucunda düştüğü çalışmalarda gösterilmiştir (9,10). RDW özellikle PLT ve PDW ile birlikte değerlendirildiğinde ağır OSAS hastalarında kardiyovasküler hastalığın olabileceği ifade edilmektedir (11). Hipoksi sonucu gelişen polisiteminin gösterilmesi içinde hematolojik tetkiklerin yapılması gerekmektedir.

Tiroit fonksiyonları bozuk olanlarda OSAS hastalığı görülebildiğinden tiroit hormonlarının kontrolü gerekebilir. Özellikle hipotroidizmle birlikteliği sık olup, OSAS gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Fakat Bielicki ve arkadaşları çalışmalarında OSAS hastalarında görülen tiroit fonksiyon bozukluğunun toplumdan farklı olmadığını göstermişlerdir (12).

OSAS hastalarında mikroalbuminüri ve proteinüri görülebilmektedir. Kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilen mikroalbuminüri ve böbrek yetmezliğinin gelişimin değerlendirilmesi açısından proteinürinin idrarda bakılması erken tanı açısından önemli olduğu bildirilmektedir (13,14). OSAS'lı hastalarda uyku sırasında ANP salınımının artışına bağlı olarak idrar ve sodyum atılımı da art-

maktadır. Horlayan OSAS'lı çocuklarda idrarda ürokortin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiş, kallikrein-1, üromodülün, ürokortin-3 ve orosomukoid-1'in birlikte yüksek olması çocuk hastalarda OSAS teşhisi için yeterli olduğu belirtilmektedir (15).

Solunum fonksiyon testlerinin, akciğer hastalıkları ile birlikte OSAS düşünülen hastalarda yapılması önerilmektedir. OSAS hastalarında SFT'de tespit edilen iki temel bulgu vardır. Bunlardan birincisi; FEF50/FIF50 oranının 1'in altında olması, ikincisi ise akım –hacim halkasında inspiyum ve ekspiyum bölümlerinde saptanan solunum yolu arka duvarının stabil olmadığını gösteren testere dişi görünümüdür (15). Birçok çalışmada birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacimin (FEV_1) hiperkapni ile korelasyon gösterdiği, $FEV_1 < \%40$ olan hastalarda hiperkapnin daha muhtemel olduğu ve hiperinflasyonla ilişkisi gösterilmiştir. Morbid obez hastaların SFT'sinde restriktif pattern ile birlikte azalmış VC ve FEV_1 değerleri obezite hipovekilasyon sendromu düşünülen hastalarda saptanmaktadır (16). Düşük kas kapasitesi ve artmış solunum yükü KOAH hastalarında gündüz hiperkapnisinin önemli belirteçleridir (17).

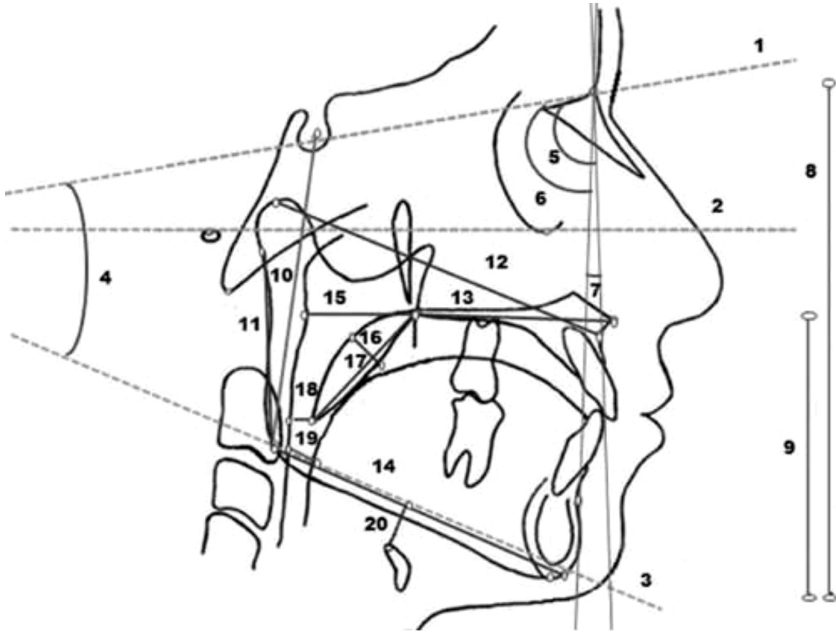
OSAS hastalarının tanısında ve hastalığın ciddiyetinin belirlenmesinde hem elektrokardiyografi hem de ekokardiyografi kullanılmaktadır. Sağlık kişilerde alveolar ventilasyonda azalmaya bağlı olarak pCO_2 : 2-8 mmHg pO_2 : 3-10 mmHg ve $satO_2$: %1-2 azalma beklenmektedir. Uyku sırasında kemoreseptörlerde CO_2 karşı oluşturan duyarsızlık sonucu hipovekilasyon ve hafif hipoksemi gelişimi doğaldır. Bazı hastalarda gündüz hipoksemi gelişmesi daha çok KOAH ile birlikteliği düşündürmelidir. Kan gazında artmış HCO_3^- bulguları kronik veya aralıklı hipovekilasyonu işaret etmektedir (16).

Radyolojik Tanı

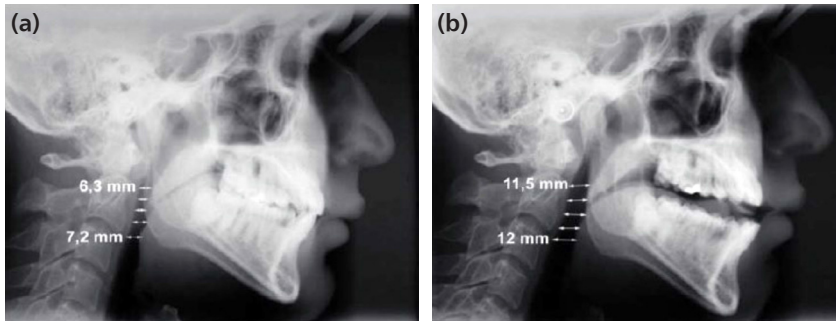
Konvansiyonel yöntemler arasında tercih edilen görüntüleme yöntemi sefalometridir.

Sefalometri: Kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği baş ve boynun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. Sefalometrik analiz ise film üzerinde kemik ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları mesafe, açı ve alan ölçümü yapılmaktadır (**Şekil 1**) (1,18). Kolay ve ucuz bir yöntem olan sefalometri OSAS etyolojisinde rol oynayan birçok karaniyofasyal anomalilikleri göstermekte, ağız içi aparey tedavisi düşünülen hastalarda aparey öncesi ve sonrası ölçümleri etkinliği değerlendirilebilmektedir (**Şekil 2**), (18). Bu bağlamda ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans: Bilgisayarlı tomografi lateral sefalometriye göre daha iyi yumuşak doku kontrastına sahiptir. Farklı seviyelerde de-



Şekil 1: Lateral sefalometri ölçüm: 1: S-N düzlemi; 2: Frankfurt horizontal düzlem; 3: Mandibular düzlem; 4: Mandibular düzlem açısı (SNGoG-n°); 5: SNA°; 6: SNB°; 7: ANB°; 8: Ön yüz yüksekliği (Na-Me); 9: Alt yüz yüksekliği (ANS-Me); 10: Arka yüz yüksekliği (S-Go); 11: Ramus yüksekliği (Ar-Go); 12: Orta yüz yüksekliği (Co-A); 13: Maksiller uzunluk (ANS-PNS); 14: Mandibular gövde uzunluğu (Go-Gn); 15: Üst hava yolu boşluğu; 16: Maksimum yumuşak damak kalınlığı (Max. spt); 17: Uvula uzunluğu (PNS-PA); 18: Orta havayolu boşluğu; 19: Alt hava yolu boşluğu; 20: Hyoid kemiğin mandibular düzleme uzaklığı (Hy-MPPerp) (18).



Şekil 2: Mandibular ilerletici apacey tedavisi (a) öncesi ve (b) sonrasındaki durumu gösteren lateral sefalometri (19).

taaylı kesitler alınabilir, supin pozisyonda, uyanık iken veya uykuda çekim yapılabilir. Üst hava yolu lümenini görüntülemeye ideal bir yöntemdir. Hava yolunun dinamik değerlendirilmesine karşın en önemli dezavantajı radyasyon maruziyetidir (**Şekil 3**), (15,18).

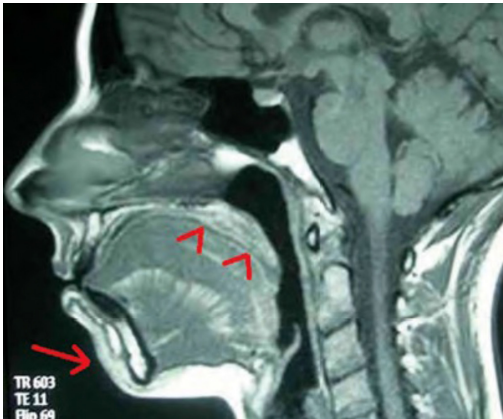
Manyetik rezonans görüntüleme ise mükemmele yakın üst hava yolu ve yumuşak doku çözünürlüğü sağlar, kesitsel alan ve hacmi doğru bir şekilde belirler. Üç boyutlu görüntüleme imkanı sunar (15). Radyasyon maruziyeti olmadan, uykuda ve uyanıkken yapılan MR üst solunum yolunu görüntüleme çalışmaları için idealdir (1). Bununla birlikte santral uyku apne sendromunun ayırıcı tanısında nörolojik değerlendirme için beyin MR istenilebilir.

Endoskopik Tanı

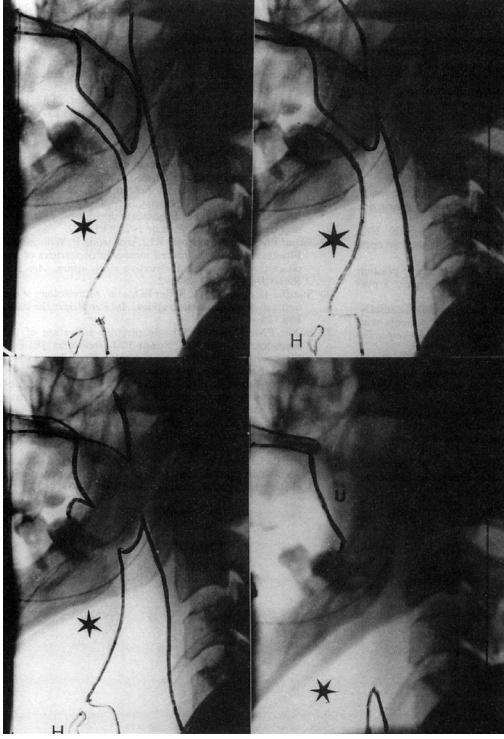
Floroskopi: Dinamik radyolojik tetkikler arasında bulunan floroskopi, üst solunum yollarındaki kollapsı göstermek için kullanılmaktadır. Uykuda ve uyanıkken üst hava yollarının dinamik değerlendirilmesine katkıda bulunması karşın, yüksek oranda radyasyona maruz kalınmasına neden olur (**Şekil 4**), (21).

Somnofloroskopi: Apne sırasında farengeal hava yolunun dışında meydana gelen servikal omurun ve aşağıya doğru hareket eden hyoid kemiğin görüntülenmesini sağlar. Apne periyodunun sonunda çene eklemi hareketi görülür. Bu hareketler üst solunum yolunun tekrar açılmasını sağlar. Floroskopi ile arasındaki fark polisomnografi ile birlikte yapılması ve OSAS'taki dinamik değişikliklerin görülmesini sağlamasıdır (21).

Nazofarengoskopi: Üst solunum yolunun dinamik değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirleme için kullanılan bir tanı yöntemidir.



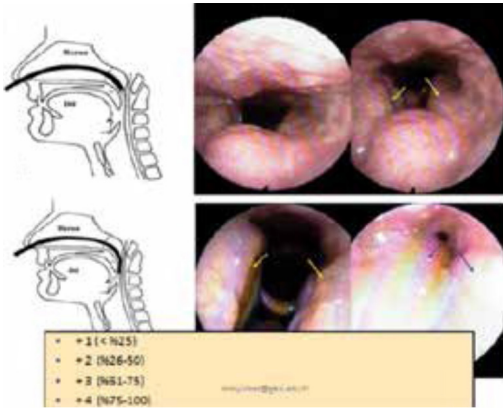
Şekil 3: Retrognatiyi (ok) gösteren MR görüntüsünün sagittal kesiti. Yumuşak damak ile ilişkili olan dilin arka kısmı (ok başları) ve nazofarengeal hava yolu pasajındaki daralma (20).



Şekil 4: Floroskopik görüntü. Üst panelde orofarengal hava yolunda yer alan büyük bir uvula alt orofarenkse doğru uzanmakta. Alt panelde obstrüksiyon durumunda uvulanın öne doğru hareketi. U-uvula; H-hyoid kemik *Hipofarengal seviye (21).

Nazal girişten başlayarak nazal mukoza, konkalar, nazofarenks, yumuşak damak arka yüzü, lateral faringeal duvarlar, orofarenks, hipofarenks dil kökü, supraglottik larenks endoskopik olarak incelenir. Modifiye Müller yönteminde hastanın ağız ve burun kapalı iken zorlu inspirasyon yapması istenirken endoskopi ile retropalatal bölge ve dil kökü muayenesi yapılır. Bu muayeneyle apne taklit edilerek üst solunum yolunun kollapsa yatkın bölgelerini görmemiz mümkün olur. Endoskopik muayenenin uyanık iken yapılması ve endoskopun lümen içinde varlığından kaynaklanan kollapsa neden olması tanıda güvenilirliğini azaltmaktadır. Uyanık iken hastanın kas tonusu ve solunumu uykudan farklıdır, bu nedenle uyurken hastaların değerlendirilmesi düşünülerek "uyku endoskopisi" geliştirilmiştir (Şekil 5), (15,22,23).

Uyku endoskopisi: Bir diğer adı "ilaçla indüklenmiş uyku endoskopisi (DISE), uyku sırasında üst solunum yolunun değerlendirilmesini sağlarken, horlama ve apne durumunun gelişimi de gözlenmektedir. OSAS hastaların %90'nın da en sık obstrüksiyon üst farenks (retrovelar bölge) bölgesinde görülmektedir. Yumuşak damak (%12.5 ile %63.3) en sık etkilenen yapı olup, dil kökü ile ilişkili bulunmaktadır. Olguların %30'u ve fazlasında epiglottun etkilendiği görülmektedir. Pozisyonel OSAS hastalarında özellikle dil ve epiglot tun obstrüksiyondan etkilendiği gösterilmiştir. DISE ile



Şekil 5: Endoskopik değerlendirme esnasında velofarenks seviyesi (23).

büyük oranda obstrüksiyon yeri gösterilebilmektedir. Özellikle orofarenks bölgesi ve kısmen tonsiller bölgedeki obstrüksiyonlar daha iyi değerlendirilmektedir (15,24).

Polisomnografi

Polisomnografi (PSG), uyku sırasında birçok fizyolojik, solunumsal ve pozisyonel verinin eş zamanlı kesintisiz kaydından oluşmaktadır. Test sonucu polisomnogram olarak isimlendirilir. Kayıt edilen bilgiler tecrübeli hekimler tarafından "okunarak" veya analiz edilerek hastada uyku bozukluğunun olup olmadığına karar verilir (25).

PSG uykuda solunum bozukluklarının altın standart tanı yöntemidir. Uykuda solunum bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılan PSG'nin içermesi gereken sinyaller; elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), çene elektromyogramı (EMG), ve elektrokardiyogram (EKG)'dir (25). Standart PSG parametreleri içerisinde bulunan bu parametrelere ek olarak; oro-nazal hava akımı, torako-abdominal hareketler, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu da bulunmaktadır (1).

Hangi durumlarda PSG yapılmalıdır (25)?

- 1) Uykuda solunum bozuklukları (USB)
 - a) USB tanısında
 - b) CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
 - c) USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
 - d) CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
- 2) Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH'da) USB semptomları varsa
- 3) Narkolepsi
- 4) Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler

- 5) Huzursuz bacaklar sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı
- 6) İnsomni ile birlikte olan depresyon
- 7) Sirkadiyen ritim bozuklukları

PSG uykü laboratuvarı adı verilen merkezlerde yapılmaktadır. PSG'nin yapıldığı odanın bazı özellikleri bulunmasına karşın (**Tablo 1**), hastalar farklı bir yerde yatmış olmalarına bağlı olarak uykü yapısı değişebilir ve bu duruma "ilk gece etkisi" adı verilir. Uykü latansı uzar, sık pozisyon değiştirdiği için uykü sık bölünür ve uykü etkinliği bozulur, yavaş dalga uyküsü azalabilir (26).

Hastaya randevu verilirken testin yapılacağı mekan, yapılacak işlemin süresi-niteliği hakkında bilgi verilmesi hastanın teste uyumunu artıracaktır. Hastanın kullanmış olduğu ilaçlar sorgularak, özellikle uykü ritmini ve düzenini bozacak olan ilaçların 10 gün öncesinden kesilmesi gerekmektedir (**Tablo 2**). Test gününde alkol ve kafeinli içeceklerin alınmaması, mümkünse aynı gün içinde uyumaması önerilir. Test günü laboratuvara kaçta geleceği, gelmeden önce yapılması gereken hazırlıklar (banyo yapması, oje sürmemesi, traş olması, pijama, eşofman, terlik, diş fırçası... gibi kişisel eşyalarını alması) yazılı olarak verilmelidir (27).

PSG için tüm gece boyunca (full night) veya en az 6 saatlik kayıt yapılmalıdır. Uyküda solunum bozukluklarının değerlendirilmesi için diüurnal çalışmalar ve yarı gece (split night) çalışmalarda uygulanmıştır. AASM'nin 1997 yılında yayınlayıp 2005'te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda split night PSG yapılabilir (28);

Tablo 1: PSG yapılan odanın özellikleri

| |
|--|
| 1. Her odada tek yatak olmalıdır. |
| 2. Odalara bağlı polisomnograflar teşhis ve tedavi için gerekli tüm parametreleri kaydedebilecek kapasitede olmalıdır. |
| 3. Yatak odaları uykü bozukluklarının profesyonel olarak teşhisine ve tedavisine imkan verecek yeterlilikte olmalıdır. |
| 4. Gündüz uykuluk hali de aynı odada incelenebilir olmalıdır. |
| 5. Büyüklüğü lokal şartlara göre düzenlenebilir. Tercihen 12 m ² 'den küçük olmamalıdır. |
| 6. Özellikle sese karşı olmak üzere bina içi ve dışı uyaranlar açısından yalıtılmalı (ses yalıtımlı (25-50 db)), ısı ve ışık açısından ayarlanabilir olmalıdır. Havalandırma olmalıdır. Oda gündüz testleri için karartılabilir. |
| 7. İki yönlü ses bağlantısı, düşük ışık ya da infrared ile çalışan kayıt ekipmanı ve video cihazı bulunmalı, bunlar kontrol odası ile bağlantılı olmalıdır. |
| 8. Odalarda yada laboratuvarında lavabo, tuvalet bulunmalı, temel ihtiyaçlar (yatak, sandalye, masa, elbise dolabı gibi) hastanın evini aratmayacak konforda olmalıdır. |

Tablo 2: Kullanılmaması gereken ilaçlar.

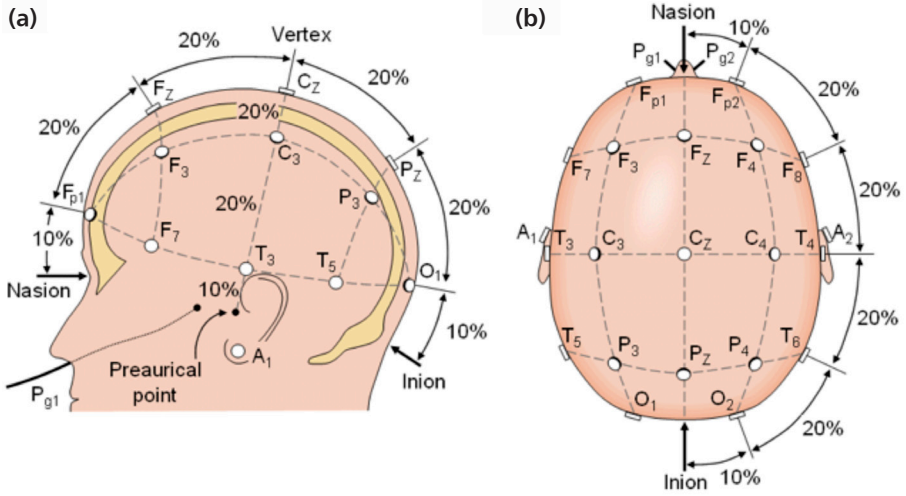
| | |
|---|--------------------------------|
| 1- Barbitüratlar | 7- Kafein içeren preparatlar |
| 2- Benzodiazepinler | 8- Trisiklik antidepressanlar* |
| 3- Zolpidem | 9- Fenotiyazinler* |
| 4- Antihistaminikler | 10- Haloperidol* |
| 5- Monoamin oksidaz inhibitörleri | 11- Öksürük kesiciler* |
| 6- Amfetaminler | 12- Psikoaktif ilaçlar(genel)* |
| *Özel durumlarda kullanılmasına izin verilebilir. | |

- 1) Tanısal amaçlı PSG en az iki saat sürmüş ve AHİ >40 bulunmuş olmalıdır. (Tekrarlayan uzun apne/hipopneler ya da derin desatürasyonlar oluyorsa AHİ'nin 20-40 olması durumunda da uygulanabilir, ancak AHİ <40 olması durumunda yarı gece yapılan CPAP titrasyonunun güvenilirliği azalır).
- 2) CPAP titrasyonu en az 3 saat sürmelidir.
- 3) PSG kayıtlarında CPAP'ın REM ve NREM dönemindeki ve supin pozisyon dahil tüm pozisyonlardaki solunumsal olayları elimine ettiği gösterilmelidir.
- 4) AHİ<20 olanlarda veya ilk yarıda OSAS tanısı konulamamış olgularda full night PSG'e geçilmelidir.

Hastanın polisomnografik izlemi: PSG ile hastalarda nörofizyolojik, solunumsal, kardiyovasküler ve vücut pozisyonu, vücut ısısı, ses kayıtları gibi parametrelerin takibi yapılmaktadır.

a) Nörofizyolojik izlem: Nörofizyolojik izlemede kullanılan temel kanallar: EEG, EOG ve EMG'dir. EEG; uykunun, uyanıklığın ve uyku esnasında gelişen elektriksel aktivitedeki değişikliklerin objektif olarak gösterilmesini sağlar. Elektrotlar **Şekil 8'**de gösterildiği gibi 10-20 sistemine göre yerleştirilerek kayıt yapılmaktadır. Oksipital bölge (O1 ve O2) alfa dalgalarının, santral bölge (C3 ve C4) ise uyku içcikleri ve K komplekslerinin, en iyi kaydedildiği bölgelerdir. Kontralateralde ise mastoid bölgeye referans elektrotlar yerleştirilir (M1 ve M2). Böylece C4-M1, O2-M1 veya F4-M1 şeklinde EEG kayıtları elde edilir. Aynı şekilde C3-M2, O1-M2 veya F3-M2 şeklinde yedek elektrotlar bağlanabilir (**Şekil 6**) (27).

EEG kaydı için kullanılacak elektrotlar altın, gümüş, teflon veya bakır kaplamalı olabilir. AC kanalda her iki uçta aynı kalitede elektrot olması (altın-altın, gümüş-gümüş) önemlidir. Elektrotlar temizlenmiş cilde, içlerine EEG pastası doldurularak kollodium yardımı ile uluslararası 10-20 standart anatomik lokalizasyonlarına göre yapıştırılır (27).



Şekil 6: Uluslararası 10-20 standart anatomik lokalizasyonlar.

EOG; NonREM (NREM) evre-1 uykusundaki yavaş dairesel göz hareketlerinin ve REM uykusundaki hızlı göz hareketlerinin tespit edilmesinde EOG elektrotları kullanılır. Sağ ve sol EOG elektrotları her iki göz dış kantusunun hafif lateraline biri 1 cm yukarıda, diğeri ise karşı tarafta 1 cm aşağıda olacak şekilde yerleştirilir (25,27).

EMG; EMG kanalı uykunun farklı evrelerinde ve istirahat halindeki kas

sırasında göğüs ve karında oluşan gerginliği kaydeden piezobantlar ucuz bir yöntemdir fakat değişiklikleri kalitatif olarak kaydeder, hacim bilgisini vermez. RİP ise toraks ve abdomendeki değişiklikleri semikantitatif olarak ölçer, fakat tidal hacim ve solunum paterni hakkında bilgi verir. Daha pahalı bir yöntemdir. En hassas yöntem özafagus basınç ölçerdir. Ancak ölçümün yapılması teknik olarak kolay değildir (25,27).

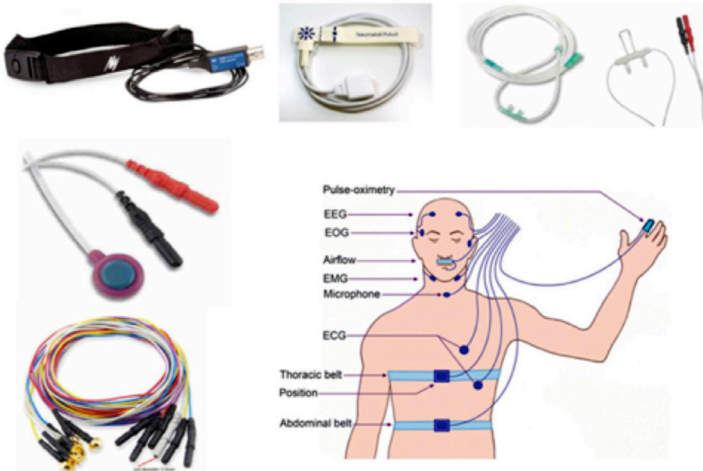
Oksijenizasyon: Pulse oksimetre ile tüm gece boyunca oksijen satürasyonu takibi yapılabilir. Kulak memesi veya parmak ucuna takılabilir. Uygulaması ve toleransı kolay bir yöntemdir (25).

Karbondioksit (CO₂) Ölçümü: Endotrakeal tüp aracılığı ile end-tidal CO₂ ölçümü, kapnograf aracılığı ile ekspire edilen havadaki PCO₂ ölçümü ve transkütanöz yolla sağlanabilir (27).

Solunum Sesi: Horlama sesi larenks düzeyinde, sternokleidomastoid kasının 1/3 orta ön kısmına yerleştirilen minyatür mikrofonlar aracılığıyla kaydedilir. Apnelerin olduğu anlarda horlamanın kesilmesi, apnenin bir diğer göstergesidir (**Şekil 7**) (27).

c) Kardiyovasküler izlem: Uyku sürence elektrokardiyografik kayıt tek kanal EKG ile yapılır. Elektrodlardan biri 5-6 veya 6-7. interkostal alana, diğerleri sağ ve sol midklaviküler hatta klaviküla üzerine yerleştirilir. Ayrıca gece boyunca arteriyel kan basıncı ve nabız takipleri yapılabilir (29).

d) Diğer ek parametreler: Hastanın göğsüne takılan pozisyon sensörü ile gece boyunca hastanın pozisyonu takip edilir. Kol-bacak hareketleri anterior tibial kas veya deltoid kasa yapıştırılan elektrotlar ile tespit edilir. Vücut ısı, ses ve video kayıtları tüm gece boyunca yapılabilir.



Şekil 7: PSG kaydında kullanılan elektrodlar ve probalar.

Elektrotlar hastaya bağlandıktan sonra kabloları hasta bağlantı kutusuna takılır. Ardından filtre ayarlamaları kontrol edilir. **Tablo 6**, PSG kaydında önerilen filtre ve örnekleme hızlarını göstermektedir.

Kalibrasyon

Kalibrasyon analog cihazlarda, cihazın kalibrasyonu ile başlar. Ancak dijital sistemlerde aygıt kalibrasyonu her hastada gerekmez. Dijital aygıtlarda elektrot bağlandıktan sonra impedans ölçülür 5 ohm altında olduğu görüldüğünde kalibrasyona geçilir (30).

Biyokalibrasyon

Biyokalibrasyon, skorlama sırasında özellikle göreceli olan verilerin (EMG, hava akımı) değerlendirilmesinde önemlidir. Montaj bitip kaydın sorunsuz olduğu anlaşıldığında hastadan aşağıda sıralanana benzer bazı hareketler yapması istenir (**Tablo 3**) (30):

1. EOG için, karşıya düz bakın (1 epok), birer kez aşağı, yukarı, sağa, sola bakın, gözlerinizi kapatın (1epok), gözler kapalı iken sağa, sola, aşağı, yukarı bakın, gözünüzü 3 kez kırıpın.
2. EMG için, dişlerinizi sıkın, gıcırdatın ve çiğneme hareketi yapın.
3. Bacak EMG'leri için, önce sol sonra sağ başparmağınızı ileri doğru uzatın

Tablo 3: Filtre ve örnekleme hızları (30)

| Kanal | Önerilen örnekleme hızı (Hz) | Kabul edilen en az örnekleme hızı (Hz) | Açık frekans filtresi (Hz) | Yüksek frekans filtresi (Hz) |
|-----------------------|------------------------------|--|----------------------------|------------------------------|
| EEG, EOG | 500 | 200 | 0.3 | 35 |
| EMG | 500 | 200 | 10 | 100 |
| EKG | 500 | 200 | 0.3 | 70 |
| Nazal kanül Termistör | 100 | 25 | 0.1 | 15 |
| Mikrofon | 500 | 200 | 10 | 100 |
| Vücut pozisyonu | 1 | 1 | – | – |
| Oksimetre | 25 | 10 | – | – |
| Efor kuşakları | 100 | 25 | – | – |

EEG:elektroensefelogram; EMG:elektromiyogram; EKG:elektrokardiyogram; EOG:elektrookülogram.

4. Sadece burundan soluyun (1 epok)
5. Sadece ağızdan soluyun (1 epok)
6. Soluğunuzu tutun (10 sn)
7. Horlama taklidi yapın

Veri Analizi (Skorlama)

Uyku Skorlaması: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından 2018 yılında uyku ilişkili olayların skorlanmasına dair kurallar yayınlanmıştır. Buna göre: uyanıklık (W), NonREM evre 1 (N1), NonREM evre 2 (N2), NonREM evre 3 (N3) REM (R) evlelerinden oluşmakta olan uykunun sırasıyla %2-5 N1, %45-55 N2, %20-25 N3, %20-25 REM 'den meydana gelmektedir. AASM'ye göre uyku evreleri değerlendirilirken bazı

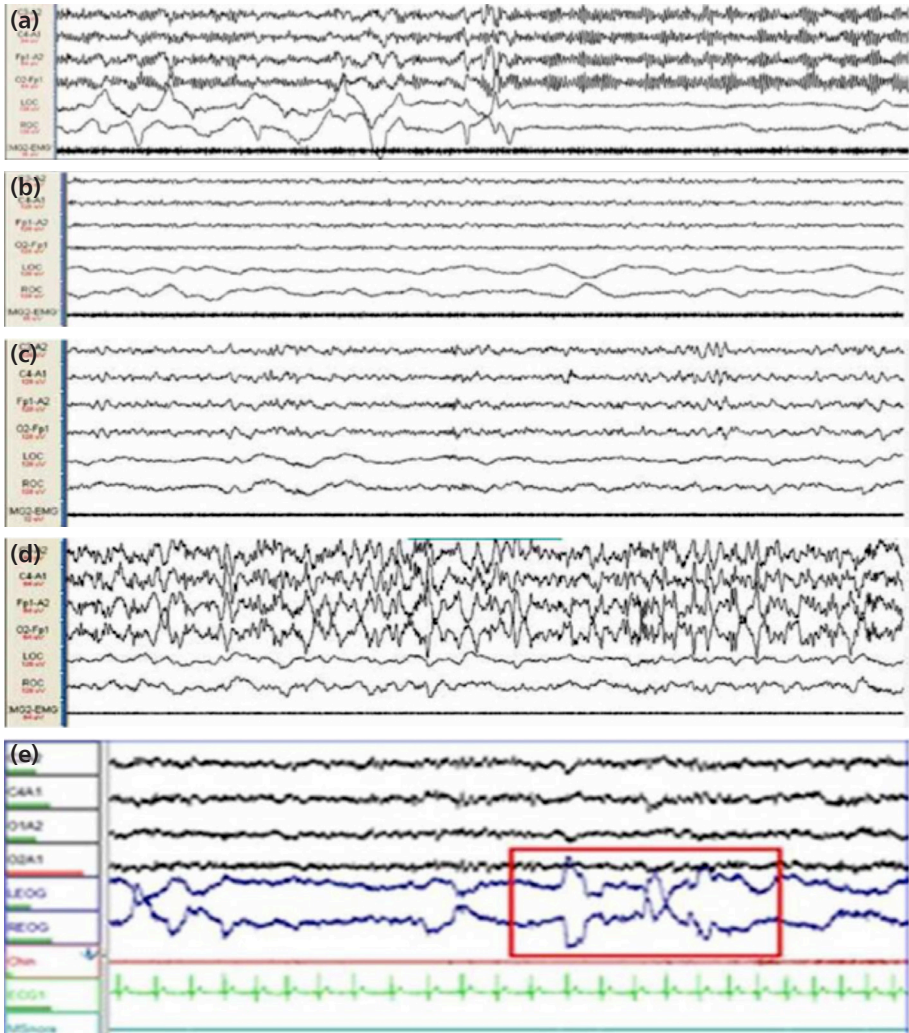
Tablo 4: Uyku evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri (32)

| UYKU EVRESİ | | BELİRTEÇLER | |
|-------------|--|--|--|
| | EEG | EOG | EMG (çene) |
| Uyanık (W) | Gözler kapalı: alfa ritmi (8-13Hz) Yavaş veya hızlı istemli Nispeten yüksek voltajdaGözler açık: düşük amplitüdü karışık | Yavaş veya hızlı istemli göz hareketleri ya da göz aktivite izlenir kırpma hareketleri | Nispeten yüksek voltajda Aktivite izlenir |
| N1 | Nispeten düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite Teta aktivitesi Gecenin başlangıcında verteks dalgaları | Yavaş göz hareketleri (SEM) (genellikle gecenin başlangıcında) | Uyanıklığa göre düşük aktivite |
| N2 | Düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite , Uyku içcikleri ve K kompleksleri | Yer yer EEG dalgalarının yansımaları | Kısmen düşük aktivite |
| N3 | Yüksek (>75 μ V) amplitüdü, düşük frekanslı (0.5-2 Hz) delta dalgaları | Yer yer EEG dalgalarının yansımaları | Kısmen düşük aktivite |
| REM | Düşük amplitüdü karışık frekanslı aktivite 2-6 Hz'lik keskin kenarlı testere dişi dalgaları | Hızlı göz hareketleri (REM) | Tüm kaydın en düşük seviyesinde aktivite Geçici kas aktiviyeleri |

EEG: Elektroensefalogram; EOG: Elektrokülogram; EMG: Elektromiyogram.

genel kurallar geçerlidir: a) uykunun skorlanması uykunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik dilimler (epok) ile yapılmalıdır, b) her epok ayrı ayrı evrelendirilmelidir, c) bir epokta iki ya da daha fazla uyku evresi varsa, epöün çoğunluğunu (%50'den fazlasını) oluşturan evreye göre skorlandırılmalıdır (31). **Tablo 4**'de uyku evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri gösterilmiştir (32). **Şekil 8**'de uyku evreleri görülmektedir.

Solunum Skorlaması: PSG'de solunumsal olayların skorlanmasında da artık AASM'nin yayınlamış olduğu uzlaşma raporu kuralları esas alınmaktadır (31). Buna



Şekil 8: Uyku evreleri (a) uyanık, (b) N1, (c) N2, (d) N3, (e) REM.

göre uykuda görülen anormal solunumsal olaylar: apne, hipopne, RERA, hipoventilasyon ve Cheyne-Stokes solunum olarak tanımlanır (1).

Büyük vücut hareketi: Epoğun yarısından fazlasında, EEG'yi karmaşıklaştıran ve uyku evresinin anlaşılmasını engelleyen hareket ya da kas artefaktıdır (32).

Arousal: Uyku sırasında, daha yüzeysel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. N1, N2, N3 ya da R'de arousal skorlamak için, EEG frekansında değişiklik, yani alfa, teta ve/veya 16 Hz'den daha yüksek frekansa en az 3 sn süren geçişler olması ve öncesinde en az 10 sn'lik stabil uyku olması gereklidir. R evresinde arousal skorlamak için çene EMG'sinde en az 1 sn süren yükselme gereklidir (32).

Polisomnografi Raporunun Hazırlanması

Gece boyunca oluşan bu verilerin değerlendirilmesi ile o geceye ait bir "polisomnografi raporu" elde edilmektedir. Fakat hastaya verilecek olan sonuç raporu hastanın merkeze ilk müracaatından itibaren elde edilen tüm verilerin değerlendirilmesi ile oluşturulmaktadır. Polisomnografi raporunda mutlaka olması gereken bölümler AASM 2012 kılavuzunda belirtilmiştir (31,33).

Polisomnografi Rapor İçeriği

Polisomnografi raporunun içeriğinde (33):

- a) Hastaya ait bilgiler,
- b) Kayıt durumu ile ilgili bilgiler,
- c) Teknik bilgiler: polisomnografik özelliklerinin kısa bir açıklaması yapılmalı, fizyolojik parametreler listelenmiş olmalıdır.
- d) Uyku raporu,
- e) Solunum kaydı ile ilgili bilgiler,
- f) Myoklonus/bacak hareketleri,
- g) Arousal,
- h) Davranışsal gözlemler: tüm gece boyunca uykuda veya uyanıkken oluşan atipik veya anormal davranışlar teknisyen tarafından kayıt edilmesi ve bunların raporda belirtilmesi gerekir. Örneğin; arousal meydana geldiğinde, oluşan arousalun apne sonucu veya myoklonus sonucu veya spontan mı meydana geldiği rapor edilmelidir.
- i) Kalp hızı/EKG kaydı,
- j) Horlama: toplam horlama süresi, uykunun yüzde kaçında horladığı, horlama şiddetinin değerlendirilmesi

k) Özet: bulguların özetlenmesi, genel izlenimler, tedavi planı /takip, laboratuvarın kullandığı evreleme kuralları ve tanımları içerir.

Polisomnografi raporunda mutlaka yer alması gereken bilgiler arasında; hastanın kimlik bilgileri (adı, soyadı, tıbbi kayıt numarası veya sosyal güvenlik numarası ya da T.C. kimlik numarası) bulunmalıdır. Bu bilgiler raporun her sayfasında yer almalıdır. Hastanın yaşı, bebekler için hem kronolojik yaşı hem de gestasyonel yaşı belirtilmelidir. Bu kısımda aynı zamanda hastanın boyu, kilosu veya vücut kitle indeksi (VKİ), aldığı ilaçlar ve testin hangi nedenle yapıldığı, skorlamayı yapan kişinin ve teknisyenin isimleri yazılmalıdır. AASM2012 kılavuzunda önerilen ve mutlaka belirtilmesi gereken bir diğer bilgi uyku kaydında kullanılan elektrotların kaç kanal olduğu ve nasıl uygulandığıdır (**Tablo 5**) (31,33).

| Tablo 5: AASM 2012 kılavuzunda solunumsal olayların skorlanması için önerilen sensörler (31) | |
|---|--|
| Önerilen sensörler | |
| Solunumsal parametreler | Sensör |
| Hava akımı (Kayıt sırasında hem termal akım sensörünü, hem de nazal akım sensörünü kullanın) | <ul style="list-style-type: none">• Oronazal termal akım sensörü (apneyi değerlendirebilmek için)• Nazal akım sensörü (hipopneyi değerlendirmek için)• PAP cihazı akım sensörü (PAP titrasyonu sırasında apne ve hipopneyi değerlendirmek için) |
| Solunumsal efor (birini tercih ediniz) | <ul style="list-style-type: none">• Özafageal monometre• Çift Torakoabdominal RIB (respiratory inductance plethysmography) kemerleri• Çift Torakoabdominal PVDF (polyvinylidene fluoride) kemerleri [yetişkinler için kabul edilebilir]. |
| Alternatif sensörler | |
| Solunumsal olay | Sensör |
| Apne (birini tercih ediniz) | <ul style="list-style-type: none">• Nazal akım sensörü• RIBsum (kalibre edilmiş veya edilmemiş)• RIBflow (kalibre edilmiş veya edilmemiş)• PVDFsum (yetişkinler için kabul edilebilir)• End-Tidal pCO₂ (çocuklar için kabul edilebilir) |
| Hipopne (birini tercih ediniz) | <ul style="list-style-type: none">• Oronazal termal akım sensörü• RIBsum (kalibre edilmiş veya edilmemiş)• RIBflow (kalibre edilmiş veya edilmemiş)• Çift torakoabdominal RIB kemerleri• PVDFsum (yetişkinler için kabul edilebilir) |

Polisomnografi raporunda uyku skorlama verileri, solunumsal olaylar, kardiyak olaylar, hareket ile ilgili olaylar, hipnogram ve arousal indeksine ait sonuç muhakkak bulunması gerekmektedir. Bu verilerin değerlendirilmesi ile hastaya ait bir polisomnografi epikriz raporu oluşturulur (33).

PSG epikriz raporu hasta ile ilgili tüm tetkikleri ve bulguları içermelidir. Sonuçlarla ilgili yorum yapılmalı ve tedavi seçenekleri ve/veya genel önlemler hakkında bilgi vermelidir. Eğer bir anormallik yoksa raporda bu da belirtmelidir.

Hastaya; yapılan tetkiklerin sonuçları (kan tetkikleri, SFT vs), uyku tetkiki ile birlikte değerlendirilmeli, hastaya hastalığı hakkında bilgi verilmelidir. Gerekirse kayıt videolarının hasta tarafından izlenmesine izin verilmelidir. İstek durumunda, PSG kayıtları PDF formatında CD/DVD ile hastaya verilebilir. Hastayı uyku merkezine sevk eden doktor ile gerekirse temasa geçilmelidir.

Rapora uluslararası sınıflama kriterlerine uygun tanı yazılmalı ve tanın ICD-10 kodu rapora eklenmelidir. Konsey sonucunda hasta ile ilgili alınan kararlara ait bir rapor düzenlenerek hastaya verilmelidir (33).

Pediyatrik Polisomnografi Raporunun Düzenlenmesi

Çocukluk çağında PSG teknik olarak erişkinle benzer özellikler göstermesine karşın, çocuklar küçük yetişkinler olarak değerlendirilmemelidir. Uyku evre tanımlamaları, evrelerin total uyku süresi içindeki yüzdeleri yaş ile değişmekte ve bazı uyku evrelerinin tipik EEG görünümleri birinci yaşın sonlarına doğru görülebilmektedir. Birkaç istisna dışında pediyatrik polisomnografide kullanılan fizyolojik parametreler yetişkinlere benzerdir. Çocuklar için PSG skorlama kuralları 18 yaş altında kullanılır ancak 13 yaş üstünde erişkin kuralları kullanılabilir. Çocukluk yaş grubunda dakikalık fizyolojik solunum sayısının erişkine göre yüksek olması nedeni ile apnenin değerlendirilmesi farklıdır. Apne indeksi (AI) bir saatlik uykuda en az iki solunum siklusu süresince oluşan obstrüktif ve mikst apne sayısıdır. Çocukluk çağı OSAS'da AI >1'dir. Fakat çocuk yaş grubunda OSAS'da apne olmaksızın parsiyel hava yolu obstrüksiyonu ve obstrüktif hipoventilasyon gözlenebileceğinden CO₂ basınç ölçümlerinin de yapılması önerilmektedir. Obstrüktif hipopne; hava akımında %50'den fazla azalma, oksijen saturasyonunda %4'den fazla azalma ya da %90'ın altına düşmesi ve/veya uyanma olarak tanımlanır. Çocukluk çağı OSAS'da AHI >1 olarak kabul edilir (33).

Diğer (Yardımcı) Tanı Yöntemleri

Çoklu Uyku Latans Testi (Multiple Sleep Latency Test (MSLT))

Gündüz aşırı uyku halinin objektif olarak ortaya konmasını ve derecesini tespit etme-

ye yarayan en değerli tanı yöntemidir. Özellikle narkolepsinin tanısında ve idiyopatik hipersomninin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bireye tek gece polisomnografi tetkiki sonrasında, saat 8:00 de başlayan ve 17:00 de biten 2 saat aralıklarla 5 kez tekrarlanan MSLT yapılır. MSLT ile kişinin uyku latansı ve uyku başlangıcı hızlı göz hareketi (SOREM) değerlendirilir. Örneğin; ortalama uyku latansı 8 dakikadan kısa ve iki veya daha fazla uyku başlangıcı hızlı göz hareketi (SOREM) olması narkolepsi tanısı için anlamlıdır. MSLT skorunun 5 dakika ve altında olması ağır uykululuk, 5-10 dakika olması orta uykuluk, 10-20 dakika olması normal olarak tanımlanır (15, 34).

Uyanıklığın Sürdürülmesi Testi ((Maintenance of Wakefulness Test (MWT))

Bireyin uykuyu engelleyebilme, uyanık kalabilme yeteneğini değerlendirmek için yapılan bir testtir. Uyanıklığı sürdürme testi, 2 saat ara ile 40 dakikalık 4 kayıt olarak uygulanır. Hasta uyandıktan 1,5-3 saat sonra (saat 9:00 veya 10:00'da) ilk kayıt yapılır. Tek gece PSG çalışması şart değildir. Bununla birlikte 1-2 haftalık uyku günlüğü takibi de şart değildir. MSLT de gibi EEG (santral, oksipital), çene EMG, EOG ve EKG kaydı alınmakta ve her kayıt öncesi önce biyokalibrasyon yapılmaktadır. Kayıt süresince hastanın kendisini uyanık tutmaya yönelik eylemlerine (yataкта hareket etmek, şarkı söylemek, kendine vurmak gibi) izin verilmemeli ve takip edilmelidir. Eğer hasta uyumaz ise 40 dakika sonunda kayıt sonlandırılır veya ardışık 3 epok evre N1 uykusu veya diğer uyku dönemlerinden bir epok gözleendiğinde kayıt tamamlanır (34).

Taşınabilir Uyku Kayıt Sistemleri

Uyku bozukluklarının tanısında standart altın yöntem PSG'dir. PSG'nin teknisyen gözetimi altında, uyku laboratuvarında yapılması hem maliyeti yükseltmekte, hem de yetişmiş personele ihtiyaç duyulmaktadır. "İlk gece etkisi" ve uykuda sırtüstü pozisyonda geçen sürenin uzun olması bazı ise bazı hastalarda AHI'yi arttırmaktadır. Bu sebep ile yardımcı kayıt yöntemleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (35).

Tanısal uyku cihazlar AASM tarafından değerlendirilerek, 1994 yılında dört alt başlık altında topladılar. Tip 1 standart PSG, Tip 2 kapsamlı taşınabilir PSG, Tip 3 modifiye taşınabilir uyku apne testi, Tip 4 devamlı 1 veya 2 parametre kaydı olarak sınıflandırıldı. Uyku çalışmalarındaki birçok değişkenin bulunması sebebiyle Collop ve ark'ları uyku çalışmalarını tekrardan değerlendirerek yeni bir sınıflama yaptılar, SCOPER olarak isimlendirilen bu sınıflamada uyku, kardiyovasküler, oksimetre, pozisyon ve solunumsal efor verileri kullanıldı (35,36).

Tip 1 Standart polisomnografi: Uykuda solunum bozukluklarının (USB) değerlendirilmesinde bugün için tartışmasız kabul edilen standart yöntem uyku laboratuvarlarında uygulanan PSG'dir. Bu yöntemle uyku evreleri ve birçok fizyolojik para-

metre ayrıntılı olarak izlenmekte ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi sağlanmaktadır (35).

Tip 2 Kapsamlı taşınabilir polisomnografi: Tip 2 cihazları hem solunumdaki hem de uykudaki değişiklikleri ölçmektedir. Solunumsal değişiklikler indüktans pletismografi veya nazal veya oral termistörlerle ölçülür. Uykunun değerlendirilmesinde standart PSG'deki parametreler kullanılmaktadır. Tip 2'de kaydın güvenilirliğini ve kalitesini takip edecek tecrübeli bir personel bulunmamaktadır. Tip 2'de uyku evrelendirilmesi yapılabildiği için apne hipopne indeksi de hesaplanmakta, hatta bacak hareketleri de kaydedildiği takdirde bacak hareketleri değerlendirilebilmektedir. Uyanikken oluşan solunumsal düzensizlikler de ayırt edilebilmektedir (37).

Tip 3 Modifiye taşınabilir uyku apne testi: Okimetre, solunumsal eforu veya hareketi gösteren bir veya daha fazla kanal, kalp hızı ve genellikle hava akımı ölçümünün yapıldığı en az 4 kanalın kullanıldığı yöntemdir. Tip 3'ün özelliklerini taşımayan sistemler ise Tip 4 olarak sınıflandırılmaktadır (38).

Tip 4 Devamlı 1 veya 2 parametre kaydı: Tipik olarak oksijen satürasyonunun ölçüldüğü bir veya iki kanallı kayıt sistemleridir (38).

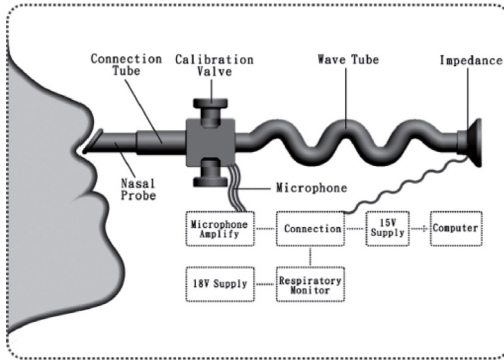
Taşınabilir kayıt sistemlerinin endikasyonları:

- 1) OSAS'ın tanısında taşınabilir kayıt sistemleri kapsamlı uyku değerlendirmesiyle birlikte uygulanmalıdır.
- 2) İlk maddedeki önerileri karşılayan, özellikle orta-ağır OSAS düşünülen hastalarda PSG'ye alternatif olarak, taşınabilir kayıt sistemleri kullanılabilir.
- 3) Orta veya ağır akciğer hastalığı, nöromüsküler hastalık veya konjestif kalp yetmezliği gibi ek hastalığı olan OSAS hastalarında kullanımı uygun değildir.
- 4) Taşınabilir kayıt sistemleri, santral uyku apnesi, periyodik bacak hareket bozukluğu, insomnia, parasomnia, sirkadiyen ritim bozuklukları veya narkolepsi gibi OSAS dışındaki uyku bozuklukları olan hastalara uygulanması önerilmektedir.
- 5) Taşınabilir kayıt sistemleri, asemptomatik toplumların taranmasında uygun değildir.
- 6) Hastanın hareket edememesi veya ciddi bir hastalığı durumunda laboratuvar ortamında OSAS tanısının konulmadığı durumlarda taşınabilir kayıt sistemlerinin kullanılması: Diğer değerlendirme yöntemlerinin kullanılmadığı durumlarda hekimin klinik değerlendirmesi sonucu taşınabilir kayıt sistemleri kullanılabilir (39).
- 7) Ağız içi aparey, üst havayolu operasyonları ve kilo verilmesi gibi CPAP tedavisi dışındaki tedavilerin etkinliklerini değerlendirmek için taşınabilir kayıt sistemleri kullanılabilir.

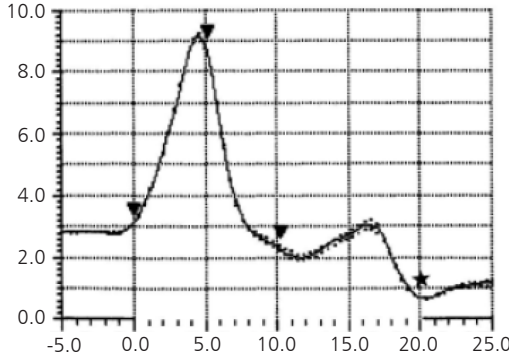
lamasını verirken, taşınabilir kayıt sistemleri ise toplam kayıt süresince gerçekleşen anormal solunum olaylarını göstermektedir. Özellikle hipopnenin değerlendirilmesinde EEG’de görülen arousallar ve oksihemoglobin desaturasyonları kullanılmaktadır. Fakat taşınabilir kayıt sistemleri arousalları değerlendiremediği için hipopnelerin birçoğu gözden kaçır ve hastalığın şiddeti hakkında doğru fikir edinilemez.

Taşınabilir kayıt sistemleri ile kadın hastalarda OSAS tanısının konulduğu çok az çalışma bulunmaktadır. Kadın hastaların daha çok hafif şiddette etkilenmeleri veya asemptomatik olmaları buna neden olabilir (35,41).

Sonuç olarak; taşınabilir kayıt sistemleri OSAS tanısını koymak için kullanılan ve çeşitli izleme cihazlarından oluşan sistemlerdir. Ek hastalığı olmayan ve OSAS düşünülen hastalarda tanısal etkinliği yüksek olmasına karşın, hafif olgularda özellikle; kadın hastalarda, etkinliği düşük yöntemlerdir. Bununla birlikte asemptomatik hastaların ve diğer uyku bozuklukların tanısında, evde CPAP kalibrasyonunda kullanılmaları önerilmemektedir. Fakat fiziksel olarak uyku bozuklukları merkezlerine gidemeyen, OSAS düşünülen hastaların tanısında kullanışlı yöntemlerdir.



Şekil 10: Akustik refleksiyonun uygulanışı (40).



Şekil 11: Valsalva veya Müller Manevrası yaptırılarak hasta glottis kapalı iken nefes alma veya vermeye çalışıldığında elde edilen farenogogramda grafik sonuna doğru elde edilen derin çökme (*) glottisi göstermektedir (43).

Akustik Refleksiyon

Fredberg ve arkadaşları tarafından geliştirilen akustik refleksiyon üst solunum yoluna gönderilen ses dalgalarının yansımaya esasına dayanan, radyasyon içermeyen, ucuz, uygulaması kolay, non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir (15,42). Bu teknik hava yolunda mesafenin bir fonksiyonu olarak kesit alanlarını hesaplayan bir yöntemdir (**Şekil 10**), (42). Akustik refleksiyon tekniğinde bir ses kaynağından gönderilen ses uyarıları bir dalga tüpünden geçerek ölçümü yapılan nesneye gönderilir, ses uyarısı ve nesneden yansıma basınca duyarlı bir alıcı ile bilgisayar sistemi tarafından kaydedilir. Yansıyan dalga formunun uygun analizi nesnenin impedans profilinin oluşturulmasını sağlar.

Ağızdan verilen akustik uyarıların yansıması, oral kavite ve larenks seviyesine kadar farengeal boşlukların kesit alanlarının öğrenilmesi için kullanılmaktadır (**Şekil 11**), (43). Burundan kullanıldığında akustik rinometri adını alır. Farengeal kesit alanını değerlendirmede yeterli bilgi sağlamaz. Uyku esnasında kullanılmamasına karşın özafagusa yerleştirilecek bir tüp aracılığı ile uykuda üst solunum yolunun daraldığı gösterilebilir (15).

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Uykuda solunum bozukluklarında tanı yöntemleri ve polisomnografi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Cilt II*. 1st ed. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd.Şti.; 2010. p. 2009-25.
2. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of Sleep Disorders*, 3rd ed. IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
3. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. *Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline*. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 479-504.
4. De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinöz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. *Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: a scoping review*. *Sleep Med Rev* 2015; 23: 28-45.
5. Fleming WE, Holty JEC, Bogan RK, Hwang D, Ferouz-Colborn AS, Budhiraja R, et al. *Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea*. *Nature and Science of Sleep* 2018; 2018: 159-67
6. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. *C-reactive protein and sleep-disordered breathing*. *Sleep* 2004; 27: 1507-11.
7. Kanbay A, Kaya E, Büyükoğlan H, Kaya MG, Şimşek ZÖ, Tutar N, et al. *Correlation between pentraxin- 3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome*. *Ann Thorac Med* 2015; 10: 199-203.
8. Li K, Peng W, Yanwen Q, Yongxiang W. *Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea? A meta-analysis*. *Medicine* 2017; 96: 19.
9. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydın M, Erdogan D, Akkaya A. *Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea*. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 497-502.

10. Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan A, Akkaya A. The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. *Platelets* 2011; 22: 552-6.
11. Saygin M, Ozturk O, Ozguner MF, Akkaya A, Varol E. Hematological Parameters as Predictors of Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Angiology* 2016; 67: 461-70.
12. Bielicki P, Przybylowski T, Kumor M, BarnaĢ M, Wiercioch M, Chazan R. Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2016; 878: 67-71.
13. Bulcun E, Ekici M, Ekici A, Cimen DA, Kisa U. Microalbuminuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2015; 19: 1191-7.
14. Iliescu EA, Lam M, Pater J, Munt PW. Do patients with obstructive sleep apnea have clinically significant proteinuria? *Clin Nephrol* 2001; 55: 196-204.
15. Yılmaz M, Kahraman S. Uykuda solunum bozukluklarında üst solunum yolunun görüntülenmesi. In: İtil O, Köktürk O, Ardiç S, ÇuhadaroĢlu Ç, Fırat H, editors. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Toraks Kitapları; 2015. p. 174-89.
16. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thoracic Dis* 2015; 7: 1273-85.
17. Hillman D, Singh B, McArdle N, Eastwood P. Relationships between ventilatory impairment, sleep hypoventilation and type 2 respiratory failure. *Respirology* 2014; 19: 1106-16.
18. Öztürk Ö, Tuna SH, Alkış H, Has M, Balcioglu HA, Türk kahraman H, Akkaya A. Comparison of Cephalometric Variables in Non-obese and Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Balkan Med J* 2011; 28: 244-51.
19. Oztürk O, Tuna SH, Akkaya A, Kılıç O, Sahin U. The treatment of severe obstructive sleep apnoea with mandibular advancement appliance. *Ann Acad Med Singapore* 2011; 40: 108-10.
20. Mello Junior CF, Guimarães Filho HA, Gomes CA, Paiva CC. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol* 2013; 39: 98-101.
21. Pepin JL, Ferretti G, Veale D, Romand P, Coulomb M, Brambilla C, et al. Somnofluoroscopy, computed tomography, and cephalometry in the assessment of the airway in obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1992; 47: 150-6.
22. Hori Y, Shizuku H, Kondo A, Nakagawa H, Kalubi B, Takeda N. Endoscopic evaluation of dynamic narrowing of the pharynx by the Bernouilli effect. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 429-32.
23. Türk Toraks DerneĢi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Üst solunum yolu muayenesi. *Toraks Dergisi* 2012; 13: 13-6.
24. Blumen M, Bequignonc E, Chabollea F. Drug-induced sleep endoscopy: A new gold standard for evaluating OSAS? Part II: Results. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases* 2017; 134: 109-15.
25. Lakadamyalı H. Polisomnografi. In: Köktürk O, Özol D, editors. *Uykuda solunum bozuklukları*. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi, Ankara: Neyir Matbaacılık Tanıtım hizmetleri; 2018. p. 43-65.
26. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.
27. Kanbay A. Genel Prensipler, Kayıt Yöntemleri, Kalibrasyon. *Solunum* 2013; 15: 10-3.
28. Türk Toraks DerneĢi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. PSG endikasyonları. *Toraks Dergisi* 2012; 13: 17-20.
29. Littner MR. Polysomnography and cardiorespiratory monitoring. In: Culebras A, Ivanenko A, Kushida CA, editors. *Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Treatment*. USA: Informa Health-

- care; 2007. p. 35-60.
30. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Hastanın hazırlanması, kayıt protokolleri ve kalibrasyon. *Toraks Dergisi* 2012; 13: 18-20.
 31. Berry RB, Albertario CL, Harding SM, et al for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.5*, www.aasmnet.org, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2018.
 32. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Uyku evrelerinin skorlanması. *Toraks Dergisi* 2012; 13: 21-6.
 33. Öztürk Ö. Polisomnografi Raporunun Hazırlanması. *Solunum* 2013; 15: 63-7.
 34. İsmailoğulları S. Çoklu Uyku Latansı Testi ve Uyanıklılığı Sürdürme Testi. *J Turk Sleep Med* 2017; 4: 115.
 35. Öztürk Ö. Taşınabilir kayıt sistemleri. In: İtil O, Köktürk O, Ardiç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H, editörs. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Miki Matbaacılık San. Tic. Ltd.Şti.; 2015. p. 208-33.
 36. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 531-48.
 37. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *ASDA standards of practice*. *Sleep* 1994; 17: 378-92.
 38. Littner MR. Evaluation of sleep disordered breathing 2: Portable sleep monitoring. In: Lee-Chiong TL Jr, editors. *Sleep*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2006. p. 317-27.
 39. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. *Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients*. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 737-47.
 40. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218-24.
 41. Le Bon O, Hoffmann G, Tecco J, Staner L, Nosedà A, Pelc I, et al. Mild to moderate sleep respiratory events: one negative night may not be enough. *Chest* 2000; 118: 353-9.
 42. Fredberg JJ, Wohl ME, Glass GM, Dorkin HL. Airway area by acoustic reflection measured at the mouth. *J Appl Physiol* 1980; 48: 749-58.
 43. Akçam MT, Karakoç Ö, Karahatay S, Birkent H, Gerek M. Akustik Farengometri İle Horlamalı Hastaların Pozisyona Bağlı Farengeal Hava Yolu Değişikliklerinin Araştırılması. *KBB-Forum* 2005; 4: 84-88.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyoloji, Fizyopatoloji ve Klinik Özellikler

Oğuz Köktürk

Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı ve sağlıklı yaşamımızın vazgeçilmez bir parçasıdır. Ancak normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler yaşanmaktadır. Bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem ise solunum sistemidir. Uyku; solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin uyanıklık durumuna göre değişim geçirdiği bir dönemdir (1).

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara da uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi'nin (AASM) 2014 yılında yeniden düzenlediği uyku bozuklukları sınıflamasına göre (ICSD-3), uykuda solunum bozuklukları spektrumu içinde en sık görülen tablo obstrüktif uyku apne sendromu'dur (OSAS) (2,3).

Tanım

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre OSAS; "Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur." şeklinde tanımlanmaktadır (2-5).

Epidemiyoloji

a) *Prevalans*: OSAS, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Prevalansı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir. Apne-hipopne indeksi (AHI) >5 ve gündüz aşırı uyku hali kriter alındığında prevalansın erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu tahmin edilmektedir. Diabetes mellitus prevalansının %3 civarında olduğu düşünülürse OSAS'ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu daha kolay anlaşılabilir.

Yeni yayınlarda OSAS prevalansının ürkütücü boyutta arttığı; K.Amerika'da erkeklerde %15-30, kadınlarda %10-15 olduğu; AHI >5 ve semptomların varlığı veya yalnızca AHI >15 kriter alındığında ise prevalansın erkeklerde %15, kadınlarda %5 olduğu ileri sürülmektedir. Dünyada 30-65 yaş grubu erişkinlerde 936 milyon hafif-ağır dereceli OSAS'lı olduğu ve bunlarında 425 milyonunu orta-ağır dereceli olguların oluşturduğu tahmin edilmektedir. OSAS prevalansı konusunda ülkemiz açısından sağlıklı değerler vermek ne yazık ki mümkün değildir. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada, toplumumuzdaki OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (2-9).

b) *Risk faktörleri*: Üst solunum yolunun (ÜSY) genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OSAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir. En yüksek prevalansın erkeklerde ve 40-65 yaş grubunda olduğu ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı, Erkek/Kadın oranının 2:1 olduğu bildirilmektedir. Postmenapozal dönemde her iki cinsten görülme sıklığı benzerdir. OSAS ile ilgili risk faktörleri **Tablo 1**'de görülmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm (17 ve 15 inç) üstü anlamlı kabul edilmektedir.

Tablo 1: OSAS'da risk faktörleri

| |
|-------------------------------------|
| 1.Yaş |
| 2. Cinsiyet |
| 3. Obezite |
| 4. Irk |
| 5. Boyun çevresi |
| 6. Sigara, alkol, sedatif kullanımı |
| 7. Genetik faktörler |
| 8. İlişkili hastalıklar |

Irksal ve etnik farklılıkların OSAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Ancak Afrika kökenli Amerikalı çocuklarda AHI'nin beyazlara kıyasla 2-3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu enflamasyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise ÜSY nöromüsküler aktivitesini azaltarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir.

Sedasyon veya uyku bölünmesine yol açan bazı ilaçlar aşırı uyku haline neden olurlar. Benzodiazepinler ve alkol ani sedatif etkileri kayb olduğunda uyku bölünmesine yol açan oldukça potent ajanlardır. Alkol hem apne sıklığını artırır, hem de apne süresini uzatır. Bu nedenle öyküde ilaçların sorgulanması doğru tanı açısından büyük önem taşır.

OSAS patogenezinde genetik faktörlerin de rol oynadığına ilişkin bulgular mevcuttur. Aynı ailenin fertleri arasında OSAS'lı hastaların yayınlanmış olması nedeniyle öykü alırken soygeçmişinde unutulmaması gerekir.

Risk faktörleri arasında bir diğer önemli grubu eşlik eden hastalıklar oluşturmaktadır. Başta ÜSY anormallikleri olmak üzere, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromüsküler birçok hastalıkta OSAS daha sık görülmektedir (2–9).

c) *İlişkili hastalıklar*: OSAS ile pek çok klinik tablo arasında büyük bir overlap vardır. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar **Tablo 2**'de görülmektedir (2–9).

Tablo 2: OSAS'la ilişkili hastalıklar

Üst solunum yolu patolojileri: Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nazal polip, makroglossi, mikro ve retrognathia, larenks hastalıkları

Kraniyofasiyal bozukluklar: Pierre-Robin, Trisomi 21, Fragile X, Prader Willi, Larsen Sendromları

Akciğer hastalıkları: KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalıkları, kifoskolyoz, pectus excavatum

Endokrin hastalıklar: Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite, testosteron tedavisi

Kardiyovasküler hastalıklar: ASKH, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler

GİS hastalıkları: Gastro-özofageal reflü

Kollajen doku hastalıkları: SLE, romatoid artrit, skleroderma, CREST sendromu

Nöropsikiyatrik hastalıklar: Nöropatiler, primer kas hast., spinal hast., M.Gravis, anksiyete, depresyon, psikozlar

Diğer: Polikistik over hastalığı, menapoz, gebelik

d) *Mortalite*: OSAS mortalitenin artmasına yol açmakta, özellikle kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel bir risk teşkil etmektedir. Yıllık mortalite oranının %2-3 arasında olduğu bildirilmiştir. Uykunun özellikle REM döneminde postapneik hipoksemi, pulmoner arter basıncında transiyen yükselmeler ve ciddi kardiak aritmiler ile hastalar kaybedilmektedir. OSAS'lıların neden oldukları trafik ve iş kazaları da mortaliteyi artıran diğer önemli bir nedendir (2–9).

Fizyopatoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) tanımından da anlaşılacağı üzere uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber, oluşum mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır.

ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. OSAS patogenezini anlayabilmek için öncelikle normal anatomi, fizyoloji ve ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörleri incelemek gerekir (**Tablo 3**) (2,6,7,10–13).

Uykuda ÜSY Obstrüksiyonu Mekanizmaları

OSAS'lı hastalarda ÜSY obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında, hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir. **Tablo 3'**de anlatılan faktörlerin hepsinin ÜSY obstrüksiyonu oluşumunda katkısı olmakla birlikte hala olayın mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ayrıca bu karmaşık tablonun tek bir mekanizma ile açıklanması da beklenemez. Bu nedenle öncelikle OSAS patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş mekanizmalar anlatılmış ve ardından bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile oluşturulmuş "birleşik teori" sunulmuştur (10–13).

a) *Subatmosferik intraluminal basınç*

Uykuda ÜSY obstrüksiyonu oluşumu için en geniş kabul görmüş teoridir. "Güçlerin Dengesi" teorisine göre torasik pompa kasları tarafından oluşturulan intraluminal basınç, ÜSY kaslarının dilatör güçlerini aşarsa ÜSY kapanır. Bu nedenle, negatif int-

Tablo 3: Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler

| | |
|--|--|
| 1- GENEL FAKTÖRLER <ul style="list-style-type: none"> - Cinsiyet - Yaş - Obezite - Horlama - İlaçlar - Genetik | 4- NÖROMÜSKÜLER FAKTÖRLER <ul style="list-style-type: none"> - ÜSY dilatör kasları - Dilatör kas/ Diafragma ilişkisi - ÜSY refleksleri |
| 2- ANATOMİK FAKTÖRLER <ul style="list-style-type: none"> - Spesifik anatomik lezyonlar - Boyun çapı - Baş ve boyun pozisyonu - Nazal obstrüksiyon | 5- SANTRAL FAKTÖRLER <ul style="list-style-type: none"> - Hipokapnik apneik eşik - Periyodik solunum - Arousal - Sitokinler |
| 3- MEKANİK FAKTÖRLER <ul style="list-style-type: none"> - Havayolu çapı ve şekli - Supin pozisyonu - ÜSY rezistansı - ÜSY kompliyansı - İntraluminal basınç - Ekstraluminal basınç - Torasik kaudal traksiyon - Mukozal adheziv etkiler - Vasküler faktörler | |

raluminal basınç hipotonik ÜSY’da emme etkisi yaparak ÜSY obstrüksiyonuna neden olur.

b) Ekspiratuar Daralma

Fiberoptik görüntüleme çalışmaları ile OSAS’lı hastalarda uykuda ÜSY obstrüksiyonunun inspirasyondan önce başladığı gösterilmiştir. Sanders’de apnelerin hemen öncesindeki solunumlarda ekspiratuar rezistansın arttığını göstermiştir. Dolayısıyla bu otörler OSAS’ın hem ekspiratuar, hem de inspiratuar bir fenomen olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Marrell ve Badr ise fiberoptik görüntüleme ile apne öncesinde ekspirasyon sırasında retropalatal havayolunda progresif bir daralmanın varlığını göstermişlerdir. Bu olay subatmosferik intraluminal basınç mekanizması ile açıklanamamaktadır.

c) Azalmış Ventilatuvar Motor Output

Spontan veya deneysel olarak oluşan periyodik solunum sırasında sıklıkla ÜSY obstrüksiyonu gelişmektedir. Ventilatuvar motor output azaldığında ÜSY obstrüksiyonu gelişmesi esas olarak ÜSY kaslarındaki aktivite azalmasına bağlıdır. Diğer bir deyişle, uyku sırasında ÜSY dilatör kas aktivitesinin azalması, muhtemelen ilgili motor nöronların santral yolla uyarılmasında ki azalma sonucu gelişmektedir. Bu uyarılma raphe hücrelerinden serotonin salınımı ile ilişkilidir. Uyku sırasında bu hücrelerin tetiklenmesindeki azalma ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalmada önemli rol oynayabilir.

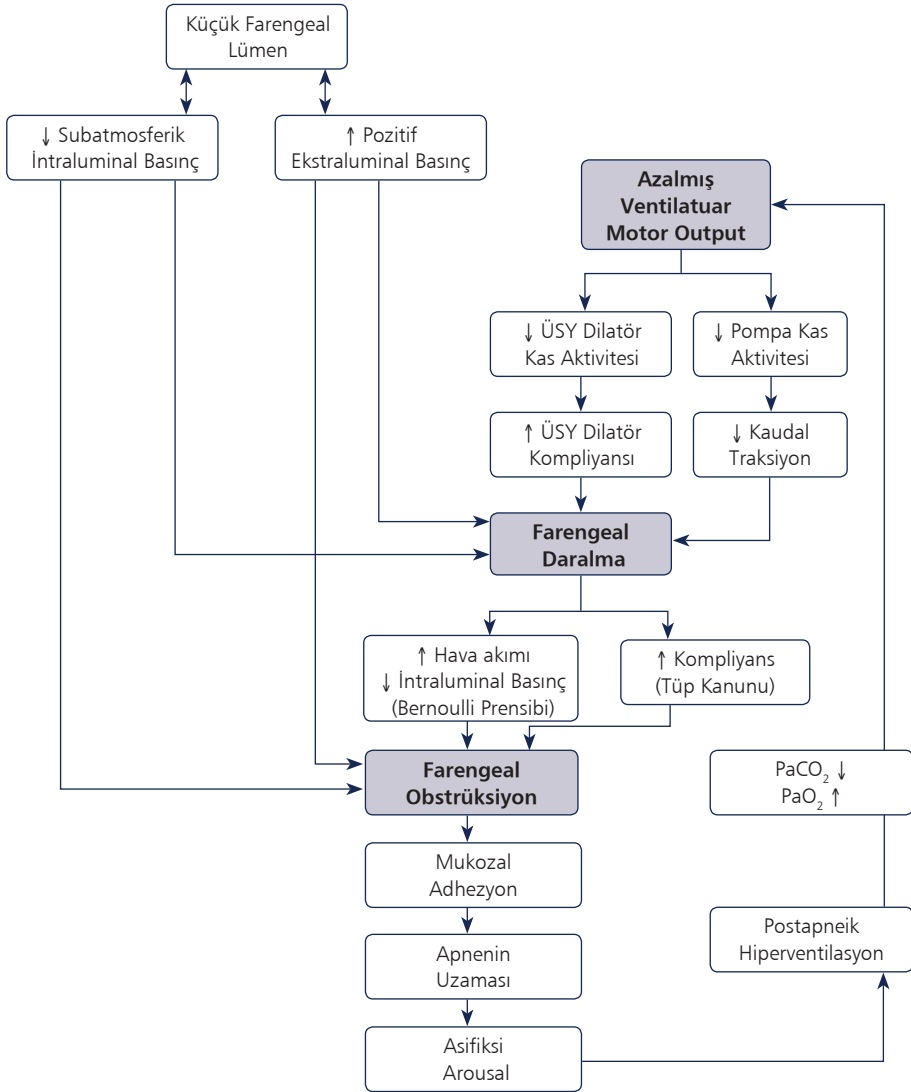
Ayrıca, trakeostomi uygulanan OSAS'lı hastalarda obstrüksiyon olmaksızın periyodik solunum devam etmektedir. Bunlar da göstermektedir ki; esas mekanizma periferik havayolundan ziyade solunumun santral kontrolündeki bir bozukluktan kaynaklanmaktadır.

d) Starling Rezistansı

“Starling Rezistansı” aslında intratorasik havayolu akımı ve pulmoner sirkülasyon için kullanılmış bir model olup, bir kap içine yerleştirilmiş ince duvarlı elastik bir tüp içerir. Bu teoriye göre; kabın içindeki basınç elastik tübün içindeki akım basıncından büyükse, elastik tüp akım yönündeki ucunda kollabe olur. Fakat tüpün akım basıncı, kabın basıncının üzerinde ise, akımı her iki basınç arasındaki basınç farkı tayin eder (Kritik açılma ve kapanma basıncı). OSAS'lı hastalarda kollabe segmentin ekstraluminal basıncın etkilerine hassas olması apne sırasındaki hipotonik farengeal havayolunun, Starling rezistansı gibi davrandığına dair güçlü delildir. Normal kişilerde ekstraluminal basınç negatiftir ve ÜSY'nun açık kalmasını sağlar. Bu kişilere negatif nazal basınç uygulandığında, akım progresif olarak azalır ve kritik kapanma basıncının altına indiğinde apne ile sonlanır. Aksine, OSAS'lı hastalarda ÜSY'nun açık kalması için kritik açılma basıncının üzerinde pozitif nazal basınç uygulamak gerekir. Çünkü, ÜSY çevre basıncı OSAS'lılarda pozitifdir ve CPAP uygulanmadıkça ÜSY obstrüksiyonları devam eder. Burada vurgulanması gereken önemli nokta, kollabe olabilen segmentte intraluminal negatif basıncın ÜSY obstrüksiyonuna değil, inspirasyon akımında azalmaya neden olacağıdır. Bu nedenlerle ekstraluminal basınç ÜSY açıklığının belirlenmesinde önemli bir faktördür ve özellikle uykuda ventilatuvar motor output'un azaldığı periyotlarda ÜSY obstrüksiyonunun direkt nedeni olabilir.

“Birleşik Teori”

ÜSY obstrüksiyonu patofizyolojisinde rol oynayan faktörler **Şekil 1**'de görülmekte olup bu faktörlerin bazıları ispatlanmış, bazıları ise muhtemel faktörlerdir. Ancak, bunlar arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni, ya da artmış ekstraluminal



Şekil 1: Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması.

basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farengistir. Görüldüğü üzere, bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor output'un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeral tonüste azalmaya neden olur.

Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur.

Farengeal havayolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyanstaki hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar.

Ancak bu şema siklusun nasıl başladığını açıklayamamaktadır. Teori olarak; azalmış ventilatuar motor output frenik motor nöronlarda geçici inhibasyona neden olan yutma işlemi gibi basit bir nedenle tetiklenebilir veya sekresyonlara sekonder geçici hipoksi veya mikroatektaziler olayı tetikleyerek hiperventilasyon, ardından hipokapni ve sonuçta apne veya hipopneye neden olabilir.

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Subatmosferik intraluminal basınç transmural basıncın artmasına katkıda bulunursa da uykuda ÜSY obstrüksiyonunun yegane olası mekanizması değildir. Ayrıca olayın ÜSY’da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır. Bu nedenle özellikle santral mekanizmalar ve refleks yollar konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (10–13).

Klinik Özellikler

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle uyku apne sendromunun kesin tanısı için altın standart olan polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir (14).

Diğer yandan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Emek ve maliyetinin yüksek oluşunun yanında, ülkemiz gibi uyku laboratuvarı imkanlarının kısıtlı olduğu ülkelerde bu merkezlere refere edilecek olguların belirlenmesinde klinik tanının önemi büyüktür. Bu nedenle hastalığın semptom ve bulgularının iyi bilinmesi gerekir. OSAS’ın semptomları **Tablo 4’de** görülmekte olup majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir (2,5–7,15).

| Tablo 4: OSAS semptomları | |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Majör Semptomlar | Kardiyopulmoner Semptomlar |
| Horlama | Uykuda boğulma hissi |
| Tanıklı apne | Atipik göğüs ağrısı |
| Gündüz aşırı uyku hali | Noktürnal aritmiler |
| Nöropsikiyatrik Semptomlar | Diğer Semptomlar |
| Uyanınca baş ağrısı | Ağız kuruluğu |
| Yetersiz ve bölünmüş uyku | Gece terlemesi |
| İnsomni | Noktürnal öksürük |
| Karar verme yeteneğinde azalma | Noktüri, enürezis |
| Hafıza zayıflaması, unutkanlık | Libido azalması, empotans |
| Karakter ve kişilik değişiklikleri | İşitme kaybı |
| Çevreye uyum güçlüğü | Gastro-özofageal reflü |
| Depresyon, anksiyete, psikoz | |
| Uykuda anormal motor aktivite | |

Majör Semptomlar

a) *Horlama*: OSAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OSAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir.

b) *Tanıklı apne*: OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir.

c) *Gündüz aşırı uyku hali*: Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OSAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku hali hafif-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktural oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir.

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem "Epworth Uykululuk Skalası"dır. Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntem ile hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında bazı durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur. 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir.

Gündüz aşırı uyku halinin objektif olarak ortaya konmasını ve derecesini tesbit etmeye yarayan en değerli tanı yöntemi ise "Multiple Sleep Latency Test (MSLT)" dir. Ayrıca OSAS' ın aynı semptomu neden olan diğer bazı hastalıklardan (narkolepsi vs.) ayırımını da sağlar.

Bu olgular sıklıkla günde 12 saatten fazla uyurlar. Olur olmaz yerde uyuya kalkan ve bu nedenle işlerinde başarısız kişilerdir. İşlerini kaybedecekleri korkusu ile genellikle bu durumu kabul etmek istemezler. TV seyretme, okuma, dinlenme veya çevresel uyaranların azalması gibi durumlarda çok çabuk uyumaya başlarlar (pasif uyuklama). Bu tablo sinema, tiyatro ve konferanslarda, konuşurken, arabada kırmızı ışıkta beklerken ve hatta cinsel ilişki sırasında bile olabilir (aktif uyuklama). Aktivitelerin uyku atakları ile bölünmesine en güzel ve en dramatik örnek ise, bu hastaların neden olduğu trafik kazalarıdır. OSAS'lı sürücülerin normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır (2,5-8,15-18).

Kardiyopulmoner Semptomlar

Sık olmasa da bir kısım hasta gecenin yarısında boğulma hissi ile uyanıp pencereye koşabilir. Bunların çoğu üst solunum yolu anomalisi olan olgulardır ve sıklıkla hafif dereceli hastalık saptanır.

OSAS'lılar uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrı genellikle kardiyak kökenli olmayıp, apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabilir.

OSAS'lı hastalar uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritm bozuklukları veya ani ölümler görülebilir (2,5-8,15,16).

Nöropsikiyatrik Semptomlar

OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle frontal veya diffüz baş ağrısından yakınırlar. Baş ağrısının özelliği hastanın uyandığında belirgin olması ve

ilerleyen saatlerde azalmasıdır.

Bu olgularda hernekadar aşırı uyku hali görülürse de, uykularının büyük kısmını yüzeysel uykuda geçirmeleri ve derin uykuya dalamamaları, apne epizodları ve sık tekrarlayan arousallar ile uykularının bölünmesi nedeniyle, uyandıklarında kendilerini hiç uyumamış gibi hissederler. Bir grup hasta ise gece ortasında uyanıp bir daha uyuyamamaktan (insomnia) yakınabilir. Bu durum daha çok hafif semptomları olanlarda veya semptomların ilk başladığı dönemlerde görülmektedir.

Epizodik hipoksemi ve uyku bölünmesi, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri gibi "bilişsel bozukluk" olarak nitelendirilen semptomlara neden olabilir ve sıklıkla ağır dereceli OSAS ile ilişkilidir. Bilişsel yetenek (Verileri algılama, bellektekilerle karşılaştırma, sentez yaparak karar verme ve uygulama) gerektirmeyen, otomatizma kazanmış davranış ve fonksiyonlarda genellikle önemli bir değişiklik gözlenmez. Bu durumda kişi yaşamını çok büyük aksamalar olmadan da sürdürebilir. Ancak çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete veya depresyona yol açabilir. OSAS'lıların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler. Kolay ve yersiz uyuma ve bilişsel bozukluklar hastanın veya toplumun zarar görebileceği önemli sorunlara ve kazalara neden olabilir.

Diğer Semptomlar

Sık rastlanan diğer semptomlar ağız kuruluğu ve gece terlemeleridir. Uyku sırasında anormal motor aktiviteye bağlı olarak gelişen gece terlemeleri özellikle göğüs ve ensede belirgindir. OSAS'lılarda sık olmasa da noktürnal öksürük görülebilir.

OSAS'lı hastalar geceleri sık sık idrar yapma isteği ile uyanırlar. Bu durumu sık uyandıkları için tualete gittikleri şeklinde açıklarlarsa da, aslında sık görülen ve hastalığın ileri dönemlerine ait tipik bir semptomdur. Noktüri muhtemelen apne epizodları sırasında, plevral basınçtaki büyük negatif dalgalanmalara bağlıdır. Bu sırada sağ atrial duvardaki gerilme sonucu atrial natriüretik faktörün üretimi artmaktadır.

Noktürenal enürezis esas olarak çocuklarda görülürse de, yetişkin olguların da %5'inde saptanmıştır. Bu olgularda özellikle libido azalması şeklinde cinsel problemler sıktır.

Bu hastalarda horlamanın neden olduğu gürültü şiddetinin sıklıkla 65 dB üzerinde olması nedeniyle, bu düzeyde bir gürültüye düzenli olarak maruz kalmanın işitme kayıplarına yol açabileceği ileri sürülmüştür.

ÜSY obstrüksiyonu sonucu negatif intratorasik basınç artışı özofagus ve gastrik basınçlarda da anlamlı değişikliklere ve gastroözofageal reflüya (GÖR) yol açar. GÖR sık olmasa da laringospazma neden olabilir (2,5-8,15,16).

Fizik Muayene

OSAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Ancak OSAS'ın ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromüsküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir.

OSAS'luların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır (**Şekil 2**). Ancak OSAS'luların en az %40'nın da obez olmadığı unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir.

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar ve küçük bir orofarengeal orifis'dir. Eşlik eden hastalıkların (KOAHA, hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OSAS birlikteliği (overlap sendromu) açısından tetkik edilmelidirler. Olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon vardır. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kr. kor pulmonale bulguları saptanabilir.

Uyku sırasında yatak başı gözlemleri de çok önemlidir. Özellikle sırtüstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromunun bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik



Şekil 2:

Kısa-kalın boyun ve sant-ral obezitesi ile tipik bir OSAS'lı olgu.

özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır. Bir başka deyişle; yalnızca klinik özellikler ile kesin OSAS tanısı koymak mümkün değildir. Ancak apne epizodları ile bölünmüş, düzensiz ve gürültülü horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, anormal üst solunum yolu bulguları, yaş, cinsiyet, yüksek kan basıncı ve obezite gibi klinik özellikler ile tanı olasılığı yüksek olgular belirlenebilir (2,5–8,15,16).

Klinik Tipler ve Tanı Kriterleri

Yakın zamana kadar OSAS tek bir klinik tablo gibi kabul görmüş, apne ve hipopnelelerin pozisyonla, uyku evreleri ile ilişkisi gözardı edilmiş, dolayısıyla tedavi yaklaşımları da yetersiz kalmıştır. Ancak son yıllarda farklı klinik özelliklerinin tanınması, yeni cerrahi prosedürler geliştirilmesi ve özellikle PAP tedavisindeki gelişmeler sayesinde, OSAS'ın farklı klinik tipleri tanımlanmış ve bu tablolara uygun tedavi yaklaşımları belirlenmiştir. Bugün için OSAS; standart, tek bir klinik tablo değildir. Bugüne kadar kabul gören, pozisyon ve uyku evreleri ilişkisini hesaba katmadan, yalnızca apne-hipopne indeksi (AHI) değerine bakarak tanı koyduğumuz OSAS tablosu, klasik OSAS olarak kabul edilebilir (6,8,13,19,20).

1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) (Klasik Tip)

Tanım: Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Bu tanımda apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi yer almamaktadır. ICSD-3 de farklı olarak sadece apne-hipopne değil aynı zamanda solunum ilişkili arousal-RERA önemi de vurgulanmaktadır (6,19,20).

Tanı kriterleri: OSAS'da altın standart tanı yöntemi "Polisomnografi"dir. ICSD-3'e göre klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda kesin OSAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler **Tablo 5'**de görülmektedir (3). Kliniği (+) olgu olarak kastedilen; başta horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali vb. OSAS semptom ve bulgularının bulunmasıdır. ICSD-3'de şüpheli hastalarda ev tipi uyku testleri gibi sınırlı parametrelili cihazlarla da (OCST=Out of Center Sleep Testing) değerlendirme yapılabileceği önerilmektedir. Fakat şüphe devam ediyor ise bu testler negatif olsa bile tüm gece PSG endikasyonu vardır. Riskli OSAS hastalarında da (KVS hastalığı, inme, opioid kullanım öyküsü ve gündüz hipoventilasyonu olan) tanının tüm gece PSG ile konulması önerilmektedir. Yarı gece PSG değerlendirmesi ve negatif PSG'nin tekrarı zayıf olarak önerilmektedir (21).

| Tablo 5: OSAS Tanı Kriterleri (ICSD-3) |
|--|
| Tanı için A ve B veya C varlığı gerekir |
| A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı; 1. Gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları 2. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma 3. Uyku sırasında habituel horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi 4. Hastada hipertansiyon, duygu durum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabet varlığı |
| B. PSG veya OCST ile aşağıdakilerin gösterilmesi; 1. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunum çabası ilişkili arousallar = RERA) |
| Veya |
| C. PSG veya OCST ile aşağıdakilerin gösterilmesi; 1. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunum çabası ilişkili arousallar = RERA) |
| <i>PSG: Polisomnografi; OCST: Out of Center Sleep Testing.</i> |

Yalnızca klinik bulgularla tanı koyma olasılığı %50-70 arasındadır. Tek başına AHİ değerine bakarak OSAS tanısı konulmasının ve hastalık ağırlığının belirlenmesinin de ne derece doğru olduğu tartışma konusudur. Çünkü 10 saniyelik bir apne veya hipopne ile, 110 saniyelik bir apne veya hipopne benzer kabul edilmektedir. Oysa verdikleri hasarın benzer olmadığı açıktır. Bu nedenle desatürasyon süresi ve sayısı ön plana çıkmaktadır. Aynı şekilde, bir çok raporda hastalık tanımlanırken yalnızca apne veya hipopne değil, tüm solunumsal olaylar (Solunum çabası artışına bağlı arousal-RERA vb.) tanıma dahil edilmekte, bu durumda beklenenin üstünde olgu OSAS tanısı almaktadır (5,22).

OSAS tanısı için pratik olarak; hastanın kliniği pozitif ise saat başına 5 obstrüktif solunumsal olay; kliniği negatif ise 15 obstrüktif solunumsal olay gereklidir. AHİ esas alınarak yapılan klinik sınıflama ise **Tablo 6**'da görülmektedir. Klinik olarak önemli olgular; morbidite ve mortalitenin artış gösterdiği orta ve ağır dereceli olgulardır (2,6,8).

2. Pozisyon Bağımlı OSAS (Pozisyonel OSAS) (Pozisyon İlişkili OSAS)

Tanım ve tanı kriterleri: OSAS tanısı alan (Total-AHİ >5) bir olguda, nonsupin-AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, supin-AHİ'nin nonsupin-AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur (**Tablo 7**). Tanımda tam bir görüş birliği

Tablo 6: OSAS klinik sınıflaması

| AHI | OSAS Derecesi |
|-------|---------------|
| 5< | Basit horlama |
| 5–15 | Hafif |
| 16–30 | Orta |
| >30 | Ağır |

Tablo 7: Pozisyon Bağımlı OSAS Tanı Kriterleri

| |
|--|
| • Total AHI >5 |
| • Nonsupin-AHI <5 |
| • Supin-AHI > Nonsupin-AHI (En az 2 kat veya daha fazla) |

yoktur, bazı otörlerce yalnızca iki kat farkın olması tanım için yeterli kabul edilmektedir. Örnek vermek gerekirse; nonsupin-AHI: 40, supin-AHI ise 90 olan bir hastada pozisyon bağımlı demenin bir anlamı yoktur. Çünkü hasta heriki pozisyonda da ağır dereceli OSAS olgusudur. Bu nedenle non-supin-AHI normal sınırlarda olmadan yalnızca iki kat farkın olması durumuna pozisyon bağımlı değil, pozisyonla ağırlaşan tanımının kullanılması daha uygundur (6,13,19,20,23).

3. REM Bağımlı OSAS (REM İlişkili OSAS)

Tanım ve tanı kriterleri: OSAS tanısı alan (Total-AHI >5) bir olguda, NonREM-AHI'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, REM-AHI'nin NonREM-AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur (**Tablo 8**). Tanım konusunda benzer durum burada da söz konusudur, bazı otörlerce yalnızca iki kat farkın olması tanım için yeterli kabul edilmektedir. Aynı şekilde nonREM-AHI normal sınırlarda olmadan yalnızca iki kat farkın olması durumuna REM bağımlı değil, REM'le ağırlaşan tanımının kullanılması daha uygun olacaktır (6,13,19,20).

Tablo 8: REM Bağımlı OSAS Tanı Kriterleri

| |
|--|
| • Total AHI >5 |
| • NREM-AHI <5 |
| • REM-AHI > NREM-AHI (En az 2 kat veya daha fazla) |

4. Pozisyon ve REM Bağımlı OSAS (Pozisyon ve REM ilişkili OSAS)

Tanım ve tanı kriterleri: Pozisyon ve REM bağımlı OSAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu durumda en yüksek AHİ değeri REM döneminde+supin pozisyonda (REM+Supin-AHİ) yatarken görülmektedir (**Tablo 9**) (6,13,19,20).

5. Üst Solunum Yolu Rezistansı (Direnci) Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS)

Tanım ve tanı kriterleri: Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, toraks içi basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur. ICSD-3'de ayrı bir hastalık tablosu olarak değil, OSAS'ın bir paterni olarak tanımlanmıştır (2,3,6,7,13,19,20,25). **Tablo 10**'da yer alan ilk 4 kriterin mutlaka birarada bulunması ile tanı konur ve PAP titrasyonu gecesinde yüksek basınçların saptanması ile hem tanı desteklenir, hemde tedavi basıncı titre edilmiş olur (26).

6. Kompleks Uyku Apne Sendromu (Comp-SAS)

Tanım ve tanı kriterleri: "Kompleks uyku apne sendromu (CompSAS); ilk tanımlandığı yıllarda "OSAS tanısı nedeniyle CPAP tedavisi uygulanan bazı olgularda, CPAP

Tablo 9: Pozisyon+REM Bağımlı OSAS Tanı Kriterleri

- | |
|--|
| • Total AHİ >5 |
| • Nonsupin-AHİ <5 |
| • Supin-AHİ > Nonsupin-AHİ (En az 2 kat veya daha fazla) |
| • NREM-AHİ <5 |
| • REM-AHİ > NREM-AHİ (En az 2 kat veya daha fazla) |

Tablo 10: Üst solunum Yolu Rezistansı Sendromu (UARS) Tanı Kriterleri

- | |
|------------------------|
| • GAUH (+) |
| • AHİ<5 |
| • RERA>10 |
| • ODİ3<5 |
| • PAP tedavisine yanıt |

tedavisi sonrası daha önceden olmayan santral apnelerin veya Cheyne-Stokes (periyodik) solunum paterninin meydana gelmesi veya var olan santral apnelerin artması durumu" (4-7) olarak belirtilirken daha sonra OSAS tedavisi amacıyla uygulanan trakeostomi, mandibulayı önde tutan ağız içi araçlar, maxillomandibuler ilerletme cerrahisi ve nazal cerrahi sonrasında da santral apnelerin gelişebildiği görülmüştür. Dolayısıyla ilk tanı gecesi değil, tedavi sonrası konulan bir tanıdır (6,20,27–29).

Bu nedenle CompSAS tanımı günümüzde "OSAS'da havayolu açıklığının sağlanması amacıyla uygulanan tedavilerden sonra santral apnelerin gelişmesi" şeklinde revize edilmiştir. Nitekim AASM'nin son sınıflamasında da "Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apne" şeklinde tanımlanmış; daha önceki yıllarda uyku bozuklukları sınıflamasında yer almayan CompSAS, sınıflamada yerini almıştır (3).

CompSAS'da üst solunum yolu obstrüksiyonu ile birlikte solunum kontrolunda da bozulma söz konusudur. Kompleks terimi belki de her iki bozukluğun etkileşimini ifade etmek için kullanılmıştır. CompSAS konusunda bugün için en çok kabul gören görüş prevalansın %5-15 arasında yer aldığıdır. Dolayısıyla CompSAS santral uyku apne sendromu'ndan (CSAS) çok daha fazla sıklıkta görülen bir hastalık tablosudur (29).

ICSD-3'de "Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apne sendromu" şeklinde tanımlanan CompSAS için tanı kriterleri şu şekilde belirlenmiştir. Tanı için A, B ve C'den oluşan üç kriterin birarada olması gerekmektedir (**Tablo 11**) (3).

Klinik olarak OSAS'a, solunum paterni olarak CSAS'a benzeyen CompSAS'lı olgular pratikte OSAS tanısı almaktadırlar, çünkü klinik özellikleri OSAS'a benzemektedir. Bu olgularda da erkek cinsiyet hakimdir. Beden kitle indeksi değerleri OSAS'lılar kadar olmasa da yüksektir (**Tablo 12**). CompSAS gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri; erkek cinsiyet, inme veya santral sinir sistemi hasarı yaratan diğer durumların varlığı, kardiyak hastalıkların varlığı, uzun etkili opioidlerin

Tablo 11: Tedavi ile ortaya çıkan CSAS (Comp-SAS) Tanı Kriterleri (ICSD-3)

| |
|---|
| A. Tanısal PSG'de saatte 5 ya da daha fazla çoğunlukla obstrüktif solunumsal olayların görülmesi (obstrüktif veya mikst apne, hipopne veya RERA) |
| B. PAP titrasyonu sırasında obstrüktif olaylar belirgin olarak azalsa da santral olayların devam etmesi ya da artması yanında aşağıdakilerin her ikisinin varlığı <ol style="list-style-type: none"> 1. Santral AHİ ≥ 5 2. Solunumsal olayların %50'den fazlasının santral tipte olması |
| C. Santral uyku apnesinin diğer tipte CSAS bozukluklarıyla (CSS veya ilaç-madde kullanımı) açıklanamaması |

Tablo 12: CompSAS'da klinik özellikler

| |
|---|
| • Klinik özellikleri OSAS olgularına, |
| • Solunum paternleri ise santral uyku apneli (CSA) olgulara benzemektedir |
| • Erkek predominansı |
| • Obezite (-/+) |
| • Hipokapni |
| • Yüksek kalp hastalığı prevalansı |

kronik kullanımı ve bazal PSG'de santral apnelerin varlığı şeklinde tanımlanmıştır (**Tablo 13**). Olguların tanısız PSG kayıtları incelendiğinde, pür obstrüktif veya santral apnelerden ziyade kısa süreli, tekrarlayan mikst apnelerin mevcut olduğu görülmektedir. Hipopne obstrüktif özelliktedir, osilasyonlar periyodik solunuma benzer şekilde kreşendo-dekreşendo (artan-azalan) özelliğindedir. Uykunun NREM evresindeki apne hipopne indeksi (AHI) ve total AHI değerleri, CSAS'li ve OSAS'lı olgulara göre daha yüksektir. CPAP tedavisi sonrası meydana gelen santral apneler arousallarda artışa yol açtığından, CompSAS'lı olgularda arousal indeksi (ARI) OSAS'lılara göre daha yüksektir (**Tablo 14**) (28,29).

7. Gizli OSAS (Occult OSAS)

Tanım ve tanı kriterleri: Klinik olarak OSAS düşünülen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmalarının devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan bir başka PSG'nin pozitif bulunması durumudur. OSAS tanı kriterleri bu tablo için de geçerlidir. Azımsanmayacak bir oranda olgu varlığı bildirilmektedir (6,20).

8. Overlap Sendromu (OVS)

Tanım ve tanı kriterleri: Obstrüktif uyku apne sendromunun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için ilk kez 1983 yılında Flenley kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğin KOAH'la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OSAS+KOAH birlikteliği anlaşılacaktır.

ICSD-3'de; başta KOAH olmak üzere solunum sistemi hastalıkları ve uyku ilişkisi "Medikal bozukluklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon başlığı altında yer almaktadır. İlk bakışta bu tanım overlap sendromunun karşılığı gibi görünüyorsa da, bu tanım için OSAS varlığı gerekli değildir. Dolayısıyla yeni sınıflamada overlap sendromunun tam karşılığı bulunmamaktadır.

Tablo 13: CompSAS'da risk faktörleri

- Erkek cinsiyet
- Kalp hastalıklarının varlığı
- İnme veya santral sinir sistemi hasarı yaratan diğer durumlar
- Kronik uzun etkili opioid kullanımı
- Bazal PSG'de santral apnelerin varlığı

Tablo 14: CompSAS'da polisomnografi bulguları

- Tanısal PSG'de olmayan, anlamlı düzeyde santral apne (Santral-AHI > 5) ve/veya Cheyne-Stokes solunumu (CSR)
- Tanısal PSG'de var olan santral apnelerin anlamlı düzeyde artışı
- Pür obstrüktif veya santral apnelerden ziyade kısa süreli, tekrarlayan mikst apneler
- Periyodik solunuma benzer, artan-azalan tarzda osilasyonlar
- Obstrüktif özellikle hipopneler
- CSAS ve OSAS'lı olgulara göre daha yüksek total ve NREM-AHI düzeyleri
- OSAS'lılara göre daha yüksek arousal indeksi (ARI)

Tablo 15: Overlap sendromu (OVS) - Yeni tanımlar

- Overlap sendromu (OSAS + KOAH)
- Alternatif overlap sendromu (OSAS + Astım)
- Birleşik overlap sendromu (OLDOSA Sendromu)
Obstrüktif akciğer hastalığı + OSA = OLD-OSA
OSAS + KOAH + Astım (= OSAS + AKO)

Bunun dışında diğer önemli bir sorun; overlap sendromunun tanımı yapılırken KOAH ve astım gibi obstrüktif hastalıkların, interstisyel akciğer hastalığı gibi restriktif hastalıklarla aynı tablo içinde anılmasıdır. Oysa farklı klinik tablolar oldukları aşikardır ve bu konuda yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçların çıkması da bu nedenledir. Bu karmaşayı gidermek amacıyla son yıllarda yeni tanımlamalar yapılmış ve overlap sendromu isminin yalnızca OSAS+KOAH birlikteliği için kullanılması önerilmiştir (**Tablo 15**) (2,6,7,30).

KAYNAKLAR

1. Köktürk O, Kanbay A. OSAS ve metabolik sendrom. In: İtil O, Köktürk O, Ardic S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H, editors. TTD Uykuda Solunum Bozuklukları. Ankara: Miki Matbaacılık; 2015. p. 270-84.
2. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilıca-Çeşme: 2007.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: AASM; 2014.
4. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 193-201.
5. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve klinik bulgular). Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008, 1: 40-5.
6. Türk Toraks Derneği. Obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşma raporu. Türk Toraks Dergisi 2012; 13: Ek-1.
7. Köktürk O, Kanbay A. Uykuda solunum bozuklukları. In: Dalar L, Süerdem M, Öztürk C, Saygı A, editors. TUSAD Tıp Eğitiminde Göğüs Hastalıkları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2015. p. 367-84.
8. Kline LR. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. www.uptodate.com. (Son güncelleme tarihi: 9.Ağustos.2019).
9. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50: 104-18.
10. Badr MS. Pathophysiology of obstructive sleep apnea in adults. www.uptodate.com. (Son güncelleme tarihi: 13.Mart.2019).
11. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. Nature and Science of Sleep 2018; 10: 21-34.
12. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 288-300.
13. Bosi M, De Vito A, Kotecha B, Viglietta L, Braghiroli A, Steier J, et al. Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature. Sleep Breath 2018; 22: 579-92.
14. Köktürk O. Uykuda solunum bozukluklarında tanı yöntemleri ve polisomnografi. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. Solunum sistemi ve hastalıkları. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2010. p. 2109-25.
15. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 117-26.
16. Greenberg H, Lakticova V, Scharf SM. Obstructive sleep apnea: Clinical features, evaluation, and principles of management. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1110-24.
17. Köktürk O. Gündüz aşırı uyku hali. In: Köktürk O, Özol D, editors. TUSAD Uykuda Solunum Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2019. p. 243-56.
18. Akar T, Köktürk O, Demirel B, Ulukavak Çiftçi T, Durukan E. Trafik kazası için risk faktörü: Obstrüktif uyku apne sendromu. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2009; 29: 938-45.
19. Redline S. Obstructive sleep apnea: Phenotypes and genetics. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1102-9.

20. Köktürk O, İriz A. OSAS tanı kriterleri ve tedavi algoritması. In: Köktürk O, Özol D, editors. *TÜSAD Uykuda Solunum Bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2019. p. 175-84.
21. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. *Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. *J Clin Sleep Med* 2017; 138: 479-504.
22. Sateia MJ. *International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications*. *Chest* 2014; 146: 1387-94.
23. Köseoğlu İnönü H, Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T, Etikan İ. *The importance of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome*. *Turk Toraks Derg* 2014; 15: 23-6.
24. Omobomi O, Quan SF. *Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea-a review of the current literature*. *Sleep Breath* 2018; 22: 297-304.
25. Köktürk O, Fırat Güven S. *Üst solunum yolu rezistansı sendromu*. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 216-26.
26. Köktürk O, Baha A, Kanbay A. *A new approach in the diagnosis of upper airway resistance syndrome (UARS): PAP method*. *Tuberk Toraks* 2015; 63: 31-6.
27. İnönü H, Ulukavak Çiftçi T, Köktürk O. *The clinical and polysomnographic features in complex sleep apnea syndrome*. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 693-9.
28. Köktürk O, Köseoğlu İnönü H. *Kompleks uyku apne sendromu*. In: İtil O, Köktürk O, Ardıç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H, editors. *TTD Uykuda Solunum Bozuklukları*. Ankara: Miki Matbaacılık; 2015. p. 405-20.
29. Köktürk O, Köseoğlu İnönü H. *Kompleks uyku apne sendromu*. In: Köktürk O, Özol D, editors. *TÜSAD Uykuda Solunum Bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri; 2019. p. 103-19.
30. Köktürk O, Çiftçi B. *Overlap sendromu*. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 328-44.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

Asiye Kanbay

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu [Obstructive Sleep Apnea Syndrome = (OSAS)], uyku sırasında tam veya kısmi soluk durmaları, gün içi aşırı uyku hali, horlama ile karakterize, sonuçları kardiyovasküler sistem olmak üzere, tüm sistemleri etkileyen morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorunudur (**Tablo 1**). Geçmiş yıllara göre farkındalığın artması ve uyku laboratuvarlarının göreceli olarak yaygınlaşması nedeniyle görülme sıklığı sıklığı giderek artmaktadır (1).

Uykuda üst solunum yollarında rezistans artmakta, solunum hızı ve ritmi uyku evrelerine göre değişmekte, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığı azalmakta, ventilasyon yavaşlamakta ve tüm bunların sonucu olarak kan gazları olumsuz etkilenmektedir (1).

Obstrüktif apne ve hipopneler ile karakterize OSAS'ta tekrarlayan bu epizotlar sonucu gelişen komplikasyonların nedeni:

Intratorasik Basınç Dalgalanmaları: Apne ve hipopne atakları sırasında, kapalı havayoluna karşı tekrarlayan zorlu inspirasyon (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları) toraks boşluğunda negatif basınç artışına neden olur. Göğüs kafesi adeta bir vakum gibi çalışır, artan negatif basınç kalbe venöz dönüşü hızlandırır. Böylece sağ ventrikül hacmi ve basıncı artar (2). Sağ ventriküldeki volüm ve basınç artışı ventriküller arasındaki septumun sola doğru yer değiştirmesine neden olarak sol ventrikülün doluşunu engeller ve kalbin debisi düşer (3). Sağ kalp odacıklarında basınç artışı sol odacıkların dolumunun azalmasına aynı zamanda sol ventrikülün relaksasyonu azalmasına yol açarak sol kalp fonksiyonlarını bozar. Aynı zamanda artan negatif basınçla atrium, ventrikül ve aortada transmural gradiyent artar. So-

| Tablo 1 OSAS Sonuçları | |
|--|---------------------------------------|
| 1. Kardiyovasküler Sonuçları | 5. Endokrin Sonuçları |
| Sistemik hipertansiyon | Diabetes mellitus, Glukoz intoleransı |
| Koroner arter hastalığı | Libido azalması, empotans |
| Sol kalp yetmezliği | 6. Nefrolojik Sonuçları |
| Kardiyak aritmiler | Noktüri, Noktürnal enürezis |
| Pulmoner hipertansiyon-Sağ kalp yetmezliği | 7. Gastrointestinal Sonuçları |
| Ani ölüm | Karaciğer yağlanması |
| 2. Pulmoner Sonuçları | Gastro-özofageal reflü |
| OLDOSA sendromu | 8. Hematolojik Sonuçları |
| Overlap sendromu | Sekonder polisitemi |
| Bronşial hiperreaktivite | 9. Sosyoekonomik Sonuçları |
| 3. Nörolojik Sonuçları | Trafik ve iş kazaları |
| Serebrovasküler hastalık | Ekonomik kayıplar |
| Gündüz aşırı uyku hali | İş kaybı |
| Sabah baş ağrısı | Evlilik sorunları |
| Noktürnal epilepsi | Yaşam kalitesinin azalması |
| Huzursuz ve yetersiz uyku | 10. Mortalite |
| 4. Psikiyatrik Sonuçları | 11. Diğer |
| Bilişsel bozukluk | İşitme kaybı |
| Anksiyete, depresyon | Glokom |

nuçta, havayolu obstrüksiyonu sol ventrikül fonksiyonların bozulmasına hem ön hem de ard yükün artmasına neden olur. Tekrarlayan negatif intratorasik basınç dalgalanmaları kronik dönemde ventriküler hipertrofi, koroner dolaşımda azalmaya bağlı myokardial iskemiye, ileti bozuklukları-aritmilere, torasik aortik dilatasyona ve disseksiyona eğilime, diyastolik ve sistolik disfonksiyona neden olur (4).

İntermittan Hipoksi: Tekrarlayan apne ve hipopne epizotları sırasında gelişen hipoksi atakları karotis cismindeki kemoreseptörleri uyararak solunumsal çabada artışa neden olur. Solunum çabasındaki artış ve apne epizotlarının arousal ile sonuçlanması otonom sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak başta kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm sistemleri olumsuz etkileyerek metabolik disfonksiyona yol açar. Hipoksi-reoksijenasyon döngüsünün birbirini takip etmesi reaktif oksijen radikallerinin oluşumu ve oksidatif strese neden olarak subklinik bir sistemik inflamasyon gelişimine neden olur. Hipoksi ile vasküler yatakta uyarılan adezyon moleküllerinin

(platelet endothelial cell adhesion molecule-1, intercellular adhesion molecule-1) ekspresyonunda artma ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu sağlayan nükleer faktör (NF)- κ B transkripsiyonunda artış izlenir (5–7). İnflamasyonun kronik süregelmeleriyle endotelial disfonksiyon ve metabolik bozulma daha şiddetlenir ve OSAS'ın en ağır sonuçları aşikar hale gelir (8,9).

Kronik Hiperkapni: Apne ve hipopne sonrası gelişen hipoksi ve hiperkapni asidozla sonuçlanır. OSAS'lı olguların önemli bir çoğunluğunun obez olması nedeniyle, obeziteye bağlı hipoventilasyon hiperkapniyi derinleştirir ve asidoz daha da belirgin hale gelir. Sonuçta; dokulara ulaşan kanın oksijen içeriğinin düşük olması ve asidoz nedeni ile doku kanlanması bozulur, bu da sistemik disfonksiyona neden olur. Beyin, kalp ve böbrek gibi yüksek oksijen konsantrasyonu gereksinimi olan dokularda hasar daha da ciddi olur.

Uyku Bölünmeleri: Uyku sırasında oluşan apne ve hipopne epizodları hipoksiye neden olarak kemoreseptörleri aktive eder. Faringeal dilatatör kas tonusunun ve havayolu açıklığının yeniden sağlanması için aktive olan kemoreseptörler arousal tetiklerler. Arousallar uyanıklığa geçiş ve havayolu açıklığının yeniden sağlanmasına olanak tanırken, diğer yandan sık sık tekrarlaması uyku bölünmelerine ve uyku mimarisinin bozulmasına yol açar. Kemoreseptörlerden kalkan impulslar ve tekrarlayan arousallar; düzensiz uyku, sempatik aktivasyon, otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve parasempatik sistem blokajı ile yüksek kalp atım hızına, sistemik kan basıncında artışa, hiperglisemiye neden olur. Sempatik aktivasyon gece ile sınırlı olmayıp gün boyu devam eder. OSAS'lı olgularda yapılan araştırmalarda kan ve idrarda gün içinde yapılan ölçümlerde de nörepinefrin konsantrasyonunun yüksek düzeylerde olduğu tespit edilmiştir (10). CPAP tedavisi ile kan ve idrar katekolamin düzeylerinde azalmanın tespit edilmesi de OSAS'ta kardiyovasküler sistemde gelişen olumsuz mekanizmaların ispatı olmuştur (11). Ayrıca sempatik sinir sistemi aktivasyonunun göstergesi olan mikronörografi çalışmaları da OSAS'lı olgularda gün içinde sempatik aktivasyonun devam ettiğini kanıtlamıştır (12).

Yukarıda bahsi geçen mekanizmalar birbirlerini etkilemekte ve OSAS sonuçlarının birçoğunda birlikte rol oynayarak OSAS morbidite ve mortalitesini belirlemektedirler.

OSAS'ın en ağır sonuçlarının kardiyovasküler sistem üzerine olması nedeniyle OSAS komplikasyonları; Kardiyovasküler Sonuçlar ve Kardiyovasküler Dışı Sonuçlar şeklinde iki ana başlık altında anlatılacaktır.

Kardiyovasküler Sonuçlar

OSAS'ın en ağır sonuçları kardiyovasküler sistemde görülmektedir. OSAS ile ilişkili en önemli kardiyovasküler hastalıklar (KVH); sistemik hipertansiyon (HT), koroner

arter hastalığı (KAH), sol-sağ kalp yetmezlikleri, kardiyak aritmiler, pulmoner HT ve ani kardiyak ölümdür.

Sistemik Hipertansiyon

Uyku tüm sistemlerin adeta istirahatate girdiği bir dönemdir. Sağlıklı bir bireyde uyku esnasında gece kan basıncında %10'luk bir azalma meydana gelir (Dipping fenomeni). OSAS'ta ise bu durum ya tamamen ortadan kalkmış veya tersine dönmüş durumdadır (Nondipping hipertansiyon).

Apne ve hipopneler sırasında başta sık sempatik aktivasyon olmak üzere yukarıda bahsi geçen mekanizmalar yoluyla, kan basıncı gece uykuda, uyanıklık dönemi ile aynı kalır veya sabah tespit edilir ki bu durum non-dipping profili olarak adlandırılır ve OSAS'a bağlı gelişen HT'nin özelliğidir. OSAS ve HT arasındaki sıkı ilişki birçok epidemiyolojik veri ile kanıtlanmıştır. Artık nedeni bilinmeyen HT ve dirençli HT etyolojisi araştırılırken OSAS'ın da unutulmaması gerektiği çok net olarak vurgulanmaktadır. Dirençli HT olgularında OSAS sıklığı %80 oranındadır (13). HT hastalarında OSAS sıklığı %25, OSAS'ı olan olgularda ise HT sıklığı %50 oranındadır (14,15). Her iki hastalığın gelişiminde birçok ortak risk faktörü mevcuttur. Yaş, artmış beden kitle indeksi (BKİ), aile öyküsü ve erkek cinsiyet bilinen ortak özelliklerdendir. Ancak tüm ortak risk faktörlerine rağmen OSAS, HT gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup HT oluşumunu 3 kat artırmaktadır. Bu oran OSAS ağırlığı ile körele olarak artmaktadır (16,17).

HT-OSAS arasında sebep sonuç ilişkisini inceleyen araştırmalarda, etkin CPAP tedavisi ile hem sistolik hem diyastolik kan basınçlarında belirgin gerileme olduğu saptanmıştır. Hipoksinin giderilmesi, sempatik aktivasyonun azalmasıyla katekolamin düzeylerinin ve aşırı uykululuk halinin azaldığı gösterilmiştir (18). OSAS'ın HT gelişimine doğrudan katkısı günümüzde net olarak bilinmektedir. PAP tedavisi ile kan basınçlarında düzelleme de ayrıca gösterilmiştir. Ancak, hastalığın ağırlığı, süresi ve kardiyovasküler sistemde geri dönüşümsüz hasar veya remodelling gelişimine bağlı olarak tedavi cevabı değişmektedir.

Koroner Arter Hastalığı

HT, Diabetes Mellitus (DM), dislipidemi ve obezite vasküler yapıyı etkileyen en önemli durumlar arasındadır. OSAS'lı olgularda ortak risk faktörlerinin bir arada olması nedeniyle KAH görülme oranları artmıştır (19–21). OSAS-KVH araştırmalarının en güçlü dayanağı olan Sleep Heart Health çalışmasının ileriye dönük incelemelerinde, KAH gelişimi için OSAS bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu araştırmadaki en dikkat çekici noktalardan birisi de 70 yaş altında (40-70 yaş) ve AHI \geq 30 olan erkeklerde KAH oranının %68 olarak tespit edilmesidir (22). Bu nedenledir ki

uyku merkezlerine başvuran ve ağır OSAS tespit edilen olgular KAH yönünden çok ayrıntılı olarak ele alınmalı ve tetkik edilmelidir. Yakın zamanda yapılan prospektif olarak dizayn edilen bir vaka kontrol çalışmasında, OSAS tanısı olan olgulara bilgisayarlı tomografi eşliğinde koroner anjiyografi yapılmıştır. Demografik, antropometrik ve klinik değişkenler açısından karşılaştırılabilen olgularda OSAS ağırlığına göre gruplandırıldığında, ağır dereceli OSAS grubunda koroner arterde saptanan plakların hacminin diğerlerine oranla daha büyük olduğu saptanmıştır (23). İleriye dönük-kontrollü olarak dizayn edilmiş farklı bir çalışmada ise horlayan ve horlamayan olgular karşılaştırıldığında, horlayan olgularda akut miyokard enfarktüsü riskinin üç kat arttığı gösterilmiştir (24).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisinin Koroner Arter Hastalığı Gelişimi Üzerine Etkisi: CPAP tedavisi veya üst solunum yollarına uygulanan cerrahi girişimlerin KAH gelişimi riski üzerine prospektif kontrollü olarak dizayn edilmiş henüz az sayıda çalışma mevcuttur. Geriye dönük 5 yılı inceleyen bir araştırmada, tedavi olan olgularda kardiyak nedenlerden dolayı ölüm oranlarında belirgin azalma olduğu vurgulanmaktadır (25). Barbé ve arkadaşlarının yapmış olduğu farklı bir çalışmada ise CPAP tedavisinin diğer tedavilerle (genel önlemler, ağız içi araç vs.) karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay gelişimini (nonfatal miyokard infarktüsü, nonfatal inme, geçici iskemik atak, instabil angina, aritmi, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler ölüm) önlemede üstünlüğü olmadığı vurgulanmıştır. Ancak aynı çalışmada alt grup analizi yapıldığında >4 saat/gece CPAP kullananlarda diğerlerine oranla kardiyovasküler olay gelişiminin belirgin olarak daha az rastlandığı tespit edilmiştir (26).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Koroner Arter Hastalığı önemli noktalar:

- Tüm araştırmalarda OSAS ve KAH yakın ilişkisi net olarak bildirilmektedir.
- OSAS olgularında KAH morbidite ve mortaliteden sorumlu en önemli sonuçlar arasındadır.
- OSAS olgularında diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH gelişme riski 5 kat artmıştır (1/106).
- <70 yaş OSAS olgularında rastlantısal KAH saptama oranı oldukça yüksektir. Bu yüzden risk grubu olgular KAH yönünden ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.
- >4 saat/gün CPAP kullanımı HT ve KAH gibi OSAS'ın ağır sonuçlarının sıklığında azalmaya neden olmaktadır.

Uykuda Solunum Bozuklukları ve Kalp Yetmezliği

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Hipertansiyon: Tekrarlayan apneler esnasında artan negatif intratorasik basıncın etkisiyle, göğüs kafe-

sindeki tüm vasküler yataktaki kanın bir vakum mekanizmasıyla (Müller manevrası) sağ kalbe çekilmesi aynı zamanda hipoksik pulmoner vazokonstüksiyon sırasında kardiyak hemodinamiklerin ağırlaştırılması kalbin kasılma gücünü olumsuz olarak etkiler. Sağ ventrikül volümünün artması, ventriküller arası septumun artan basınç nedeniyle sola yer değiştirmesi (D bulgusu) ve sol ventrikül çıkışını engellemesi hem sol kalbin dolumunu engeller (preloadda azalma) hem de sol ventrikül atım hacmini (afterloadda artma) etkilemektedir. Hipoksik pulmoner vazokonstüksiyon, pulmoner hipertansiyona (PHT)'a neden olur. Pulmoner arter basıncında ani artışlar gece boyu apnelerin tekrarlanmasıyla devam eder. PHT tespit edilen OSAS'lı olgularda hipoksi ile vazoreaktivite geliştiği tespit edilmiştir (27). Farklı çalışmalarda OSAS hastalarında PHT görülme oranı %17 ile %52 arasında değişmektedir (28,29). Aşırı gerilen miyokardın aynı zamanda gelişen hipoksi sonucunda yeterli beslenememesi, hiperkapni ve asidoz sonucunda gelişen vazokonstüksiyonla iske mi daha da belirginleşir. Subakut ve kronik dönemde miyokard dokusunda gelişen remodelling sonucunda sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. Her gece aralıklarla sempatik sistemin aktive olması, kalbin kasılma gücünün azalması, üriner sistemde renal venlerde basınç artışına neden olarak glomerüler içi basıncın artmasıyla sonuçlanır. Bunun sonucunda böbrekte renin-angiotensin sistemi aktive olarak sempatik sistemi aktive eder, organizma tam bir kısır döngü içerisine girer (30). Tüm bu patofizyolojik olaylar volüm yükünün artmasına neden olur. Özellikle yatar pozisyonunda uykuda volüm yüklenmesi farens etrafında ödeme neden olarak üst solunum yollarında kollapsı kolaylaştırır. Böylece solunumsal olaylar ve kardiyak fonksiyonlar kısır bir döngü halinde birbirlerini olumsuz şekilde etkiler.

Kardiyak Aritmiler

Uykuda gelişen solunum bozukluklarında kardiyak aritmilere oldukça sık rastlanmaktadır. Aritmilerin sağ kalım üzerine etkilerini ise genellikle altta yatan mevcut kalp hastalığı belirlemektedir (31). Gündüz ve gece yapılan incelemelerde OSAS hastalarında %35 ile %50 oranlarında çeşitli aritmiler izlenmiş ve bunların çoğunluğu da gece uykusu esnasında olduğu tespit edilmiştir (32). En sık rastlanılan aritmiler; geçici ventriküler taşikardiler, sinüs taşikardisi, A-V bloklar ve sık atriyo ventriküler prematür kontraksiyonlardır. Bradikardi ve taşikardilerin oluşumuna yol açan en önemli nedenler ise sempatik sistem aktivasyonu ve noktörsel hipoksemidir. Apne ile oluşan bradikardi, postapneik hiperventilasyon çoğu zaman taşikardi ile sonuçlanmaktadır. Neden-sonuç ilişkisine bakıldığında ise CPAP tedavisi ile kardiyak aritmilerin önemli bir bölümünün kontrol altına alınabildiği görülmektedir (32-34).

Ani Kardiyak Ölüm

Genel popülasyona oranla ani ölüm riski OSAS'lı olgularda daha yüksek orandadır. Apne dönemlerini takip eden bradikardiler postapneik hiperventilasyonla sonlanmazsa yani asistoli olarak devam ederse ölüm kaçınılmaz son olur. Apneler sırasında kalbe venöz dönüşün artması, sistemik inflamasyon sonucu endotel hasarı gelişmesi myokard liflerinin aşırı gerilmesi, hipoksi ve asidoz sonucunda koroner arterlerin yeterince dolamaması, kanlanmanın bozulması uykuda iskemiye neden olarak ani kardiyak ölümlere yol açar. Genel popülasyonda ölümler daha çok sabah ve sabahın ilerleyen saatlerinde gerçekleşirken, OSAS hastalarında gece yarısından sabah 06 00' a kadar olan zaman diliminde ani kardiyak ölümler daha sık görülmektedir (35).

Kardiyovasküler Dışı Sonuçlar

Apne-hipopne ve arousallarla birlikte sempatik sistem aktivasyonunun, hipoksi-re-oksijenasyon ve iskemi/reperfüzyon atakları sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşmasıyla oksidatif stres gelişimi doku perfüzyonunu bozarak tüm sistemlerde görülen ağır sonuçların temel nedenini oluşturmaktadır.

Pulmoner Sonuçlar

OLDOSA ve Overlap Sendromu: "Overlap" terimi, birbirleri ile ilişkili olan ve bir araya geldiklerinde farklı özellik gösteren klinik durumlar için kullanılır. Uyku bozukluklarında ise overlap sendromu (OVS), OSAS'ın kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğin KOAH'la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OSAS + KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır. Bununla birlikte KOAH ve astım gibi durumlarda uykuda gelişen solunumsal bozukluklar OSAS ile tamamen ayrı tutulmuş, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında (ICSD-3) 3. ana başlık olan 'Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon Bozuklukları' başlığında 'Medikal durumlara bağlı Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon' alt başlığı içerisinde farklı yönleriyle ele alınmaktadır (36). Son zamanlarda OVS denildiğinde akla gelen hastalıklardan farklı olarak 'Obstructive Lung Disease' kelimelerinin baş harflerinden oluşan 'OLD' ve 'Obstructive Sleep Apnea' kelimelerinin baş harfleri 'OSA' ile birleştirilerek 'OLDOSA Sendromu' tanımlanmıştır. OLDOSA Sendromunun ayrı bir tanım olarak ele alınmasının nedeni, KOAH olgularında sigara içimi ve üst solunum yollarında gelişen daralmanın, astım hastalarında ise nazofarengeal bölgede allerjik rinit ve gastroözafageal reflü sonrasında şimik reaksiyonların tetiklediği inflamasyona bağlı olarak farengeal kollaps gelişiminin OSAS oluşumuna katkı

sağladığı şeklinde düşüncelerdir. Ayrıca KOAH hastalarında ve ağır dereceli astım hastalarında nonapneik noktürnal oksijen desaturasyonunun varlığı bilinen bir gerçektir. Ancak KOAH ve OSAS birlikteliğinde hipokseminin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Tüm bu birlikteliklerin kronik hipoksemi, sempatik aktivasyon, subklinik inflamasyon, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açarak OLDOSA Sendromu OSAS'ın ağır sonuçları arasında yerini almaktadır (37). Bu durumda KOAH ve astımlı hastalarda havayolu obstrüksiyonunun yanı sıra OSAS ile birlikte komplikasyonlar daha belirgin hale gelir.

Nörolojik Sonuçlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Serebrovasküler Hastalıklar: OSAS hastalarında gördüğümüz en ağır nörolojik sonuçlar genellikle kardiyovasküler sistemin etkilenmesi ile doğrudan orantılıdır. Santral sinir sistemi hipoksiye en duyarlı sistemlerimizden neredeyse başında yer almaktadır. Doku perfüzyonunun bozulması, santral sinir sistemi hücrelerine yeterli düzeyde oksijen ve glukoz taşınmaması hücre fonksiyonlarını doğrudan etkiler. Perfüzyonun bozulması, artmış kan basıncı, ciddi kardiyak aritmilerin varlığında; kanama, trombüs gelişimi gibi serebrovasküler hastalıkların (SVH) gelişimi kaçınılmazdır. Genel popülasyona oranla OSAS'lılarda SVH oluşma riski 2 kat artmıştır. Manyetik Rezonans görüntülemelerinde OSAS hastalarında klinik olarak anlamlı nörolojik bulgular olmasa bile gri cevherde iskemik bulguların geliştiği artık çok net bilinmektedir (38).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Gündüz Aşırı Uyku Hali: Gündüz aşırı uyku hali (GAUH) ve yorgunluk uyku merkezlerine en sık başvurma nedenleri arasında yer alır. Apne, hipopne sonrasında gelişen arousallar derin uyku ve REM uykusunda azalmaya hatta bazen yokluğuna neden olur. Derin ve dinlendirici uykunun yetersiz olması, sık uyanmalar GAUH'nin en önemli sebebidir. Bunun yanı sıra OSAS'ta hipoksi ve inflamasyon sonucu dolaşımda konsantrasyonları artan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) uyku fizyolojisinde etkili olan sitokinlerdir (39). Bu sitokinlerin dışarıdan alınımının insanlarda uykululuğa ve yorgunluğa yol açtığı gösterilmiştir (40). TNF- α hem ateroskleroz, hem de antiinsülin etkisiyle kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (41). Günümüzde GAUH belirgin OSAS hastalarında, GAUH olmayanlara göre morbidite ve mortalitenin daha yüksek olması, bu klinik durumun OSAS'ın ağır sonuçları içinde yer almasına neden olmuştur.

Sabah Baş Ağrısı: Noktürnal hipoksemi OSAS'a bağlı baş ağrılarının en önemli nedenidir. Olguların yaklaşık yarısında özellikle sabah baş ağrısı yakınması vardır.

Noktürnal hipoksemi, hiperkapniye yanıt olarak serebral vazodilatasyon gelişmesi olası mekanizmalar arasındadır. Başağrısı yakınması ile gelen bir hastada neden olarak OSAS düşünebilmemiz için gerekli kriterler: AHI >5, ayda 15 günden fazla olması, bulantı ve fotofobinin eşlik etmemesi ve iki taraflı olması gereklidir. OSAS hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumların başında sabah baş ağrısı yakınması yer almaktadır.

Psikiatrik Sonuçlar

OSAS hastalarında uyku mimarisinin bozulması; sık uyku bölünmeleri, noktürnal hipoksemi, yüzeysel uykunun artıp derin ve REM uykusunun azalması, çabuk yorulma, cinsel isteksizlik, sabah baş ağrıları gibi klinik sonuçlar başta depresyon olmak üzere bellek fonksiyonlarında azalma, altta yatan psikiatrik hastalığın belirginleşmesi ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olmaktadır (42).

GAUH belirgin olan hastalarda depresyon riski yüksek olması nedeniyle depresyon tanısı olan olgular OSAS açısından sorgulanmalıdır.

Endokrinolojik Sonuçlar

Metabolik Sendrom ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Metabolik Sendrom (MS) ve OSAS, obezite zemininde gelişen toplum sağlığını olumsuz olarak etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunlarıdır. MS tanı kriterleri içinde obezite ve insülin rezistansı/diyabetes mellitus ana yapı taşlarını oluşturmaktadır (**Tablo 2**) (43). Hatta

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre MS Klinik tanımlaması

İnsülin Rezistansı ve aşağıdakilerden en az 1 tanesinin varlığı

- Tıp 2 Diyabetes Mellitus
- Artmış açlık kan glukozu
- Glukoz intoleransı

İnsülin Rezistansı ve aşağıdakilerden en az 2 tanesinin varlığı

- Antihipertansif ilaç kullanımı veya kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg
- Plazma trigliserid seviyesinin ≥ 150 mg/dl
- HDL kolesterolün erkeklerde < 35 mg/dl, kadınlarda < 39 mg/dl
- BKİ > 30 kg/m² ve/veya bel/kalça oranının erkeklerde > 0.9 , kadınlarda > 0.85
- Üriner albumin atım hızının > 20 μ g/dakika veya albümin/kreatinin oranının ≥ 30 mg/g

ATP-III'ün önerdiği 5 kriterden 3 tanesinin varlığı MS tanısını belirlerken daha çok klinik bulgulara dayanır. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerinde ise İnsülin Rezistansı tanımın temelinde yer almaktadır ve özel glukoz testlerinin yapılması gerekir.

obezite- diabet birlikteliği son araştırmalarda aynı kelime altında toplanıp 'diabetes mellitus' adı ile anılmaktadır (44). Buna karşılık obezite ve insülin direnci/ diabetes mellitus (DM) temelinde gelişen MS'in OSAS'a zemin oluşturması OSAS'ın metabolik bir hastalık olduğunu ya da MS'in bir bileşeni olduğunu desteklemektedir (45). Gazi Üniversitesi Uyku Merkezinde yapılan bir çalışmada, OSAS şiddeti arttıkça Metabolik Sendromun görülme sıklığının arttığı, aralarında lineer bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (46). Obezlerde visseral yağ dokusunun metabolik olarak aktif olması buradan salınan proinflamatuvar sitokinlerle insülin direnci sonucu gelişen hiperinsülinizm ve büyüme hormonu benzeri etkisiyle üst hava yollarının daraldığı kollapsa neden olduğu gösterilmiştir (47). Böylece MS hastalığı OSAS gelişimi için bir risk faktörü haline gelmektedir. Vücut ağırlığında %10'luk azalma ile MS kriterlerinde düzelmeye izlenirken, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo alımının OSAS gelişme riskini 6 kat artırması veya BKİ'nde her 6 kg/m²'lik artışın OSAS geliştirme riskini 4 kat artırması her iki sendromun iç içe durumlar olduğunu ortaya koymaktadır (48,49). MS tanı kriterlerinin önemli bir bileşeni olan dislipidemi OSAS tanılı hastalarda oldukça sık rastlanılan bir durumdur. OSAS ve kardiyovasküler sistem ilişkisini inceleyen temel çalışmalardan biri olan 6440 kişilik hasta grubundan oluşan the Sleep Heart Health çalışmasında total kolesterol düzeyi ile OSAS ağırlığı arasında ilişki izlenmezken, HDL kolesterol düzeyi azaldıkça OSAS'ın şiddetinde artma olduğu vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada OSAS şiddeti ve dislipidemi göstergesi olan plazma trigliserid düzeyi arasında da pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (50). Coughlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSAS'lı hastaların kontrol grubuna göre HDL kolesterol düzeyinin belirgin düşük, plazma trigliserid düzeyinin ise belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak aynı çalışmada yaş, BKİ, alkol ve sigara kullanımı özelliklerine göre regresyon analizi yapıldığında trigliserid düzeyi istatistiksel anlamlılığını kaybetmiş, fakat OSAS diğer faktörlerden bağımsız olarak düşük HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (51). Neden- sonuç ilişkisi açısından baktığımızda ise son yıllarda yapılan çalışmalarda CPAP tedavisi ile metabolik bozuklukların belirgin düzeltildiği gösterilmiştir (51). Ancak ülkemizde ve diğer dünya ülkelerinde CPAP kompliance'nin %40'lar düzeyinde olduğunu anımsarsak, OSAS'ın en korkulan sonuçlarının çoğu hastada gelişmeye devam ettiğini veya giderek kötüleştiğini unutmamalıyız.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnsülin Direnci/Diabetes Mellitus: OSAS'ta oldukça sık rastlanılan intermittan hipoksi, uyku bölünmeleri, düşük dereceli bir inflamasyon varlığı, sempatik aktivasyon ve hipotaloma-pitueter-adrenal aks fonksiyonlarında bozulma tüm endokrin sistemleri etkilemektedir. İnsülin direnci, DM gelişiminden bir önceki basamak olup visseral obezite ile yakın ilişkisi günümüzde açıkça gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu hem anatomik hem de fonksiyonel olarak diğer yağ dokularından farklıdır. Abdomendeki yağ dokusu daha büyük, insüline

dirençli ve metabolik olarak aktif yağ hücreleri içermektedir. Ayrıca burada adrenerjik reseptör yoğunluğu da daha fazladır. OSAS'ta adrenerjik uyarı ile abdominal yağ dokusunda insüline bağımlı antilipolizde azalma ile katekolaminlere bağlı lipolizde artış, dolaşımda serbest yağ asitlerinin artmasına yol açar. OSAS'ta apne ve hipopneler ile uykudan sıkça uyanma ve derin uykunun azalması sonucunda uyku süresinde azalmalar oluşmaktadır. Bu konuda Pamidi ve arkadaşları yaş, cinsiyet, etnik köken, vücut yağ dağılımından bağımsız olarak glukoz toleransının noktüral desatürasyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (52). Ayrıca DM tanılı hastalarda otonomik nöropati gelişimi üst solunum yolu kaslarının nöronal iletiminde solunum kontrol mekanizmasının yeterince uyarılamaması, OSAS ve DM ilişkisine ayrı bir boyut kazandırmaktadır.

Nefrolojik Sonuçlar

Noktüri: Kapalı havayoluna karşı tekrarlayan Müller manevraları OSAS hastalarında aşırı volüm yüküne neden olur. Sağ atrium duvarındaki gerilme sonucu atrial-natriüretik peptid salınımında artış bu kısır döngünün adeta alarmı gibidir. Atrial-natriüretik peptid salınımı, sağ kalpte artan venöz basıncın intraglomerüler basınca yansması sonucu renin- anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasını engelleyerek vücuttan sodyum ve suyun uzaklaşmasına neden olur. Ancak bu kurtarıcı mekanizma hastanın sık uyanmasına neden olarak yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemekte ve GAUH gelişimine katkıda bulunmaktadır.

Proteinüri: OSAS hastalarında genellikle nefrotik düzeyde izlenen proteinüri çoğu zaman klinik olarak anlamlı düzeylere ulaşmamaktadır (53). Noktüri konusunda bahsedildiği gibi sağ kalpte artan venöz basıncın intraglomerüler basınca yansması sonucu renin- anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olması, obeziteye bağlı glomerüllerde genişleme, fokal segmental skleroz, mezenşial proliferasyon ve minimal değişiklik gibi histopatolojik değişikliklere yol açmaktadır. Obeziteye bağlı hiperfiltrasyon albuminüriye neden olur. OSAS hastalarında albumin atılımının endotelial disfonksiyon ile ilişkisini destekleyen çalışmalar; yaş, cinsiyet, altta yatan diğer hastalıklardan bağımsız olarak OSAS'ın proteinüri açısından risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (54).

Gastrointestinal Sonuçları

Karaciğer Yağlanması: Sık tekrarlayan apneler sonucunda göğüs içi basıncın artması, sağ kalpte yüklenme, hipoksik vazokonstriksiyon neticesinde portal sistemde basınç yükselmesine neden olur. Bu durum karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek yağların yeterince süzülmemesi, yağlı karaciğere neden olur (55,56).

Gasro-Özefagial Reflü: Gasro-Özofagial Reflü (GÖR) kronik öksürük yakınması olan olguların önemli bölümünde görülen, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Apneler sırasında göğüs içi negatif basınç artışı mide içeriğinin özofagus-a doğru hareketine ve reflüye neden olur. Geceleri yer çekimi etkisinin azalması ve özefagus motilitesinin azalması nedeniyle reflü süresi daha uzun sürer (57). Mide içeriğinin şiddetli reflü ile farinkse kadar regürjitasyonu ani uyanmalara ve lokal şimik reaksiyonlara neden olur. OSAS hastalarının çoğu zaman obez olmaları nedeniyle GÖR sık olarak rastlanılan sonuçlar arasındadır.

Hematolojik Sonuçlar

OSAS hastalarında uykuda görülen desatürasyon reaktif polisiteminin en önemli nedenidir. Obez olgularda nokturnal hipokseminin daha belirgin olması nedeniyle obez olmayan olgulara göre polisitemi daha sık rastlanılmaktadır.

Sosyoekonomik Sonuçlar

Yaşamımızın üçte birini geçirdiğimiz uyku yapısı bozulduğunda yeni bir güne yeterince dinlenmeden ve enerji depolamadan başlamış oluruz. Sık uyanmalar, nokturnal hipoksemi, derin-dinlendirici uykunun yetersizliği, GAUH, depresyon, kişilik bozuklukları ve yaşam kalitesinde bozulmalara neden olmaktadır. Tüm bu durumlar dikkat eksikliği sonucunda trafik ve iş kazalarına, ekonomik kayıplara ve iş kaybına neden olmaktadır. OSAS hastalarının eşlerinin horlamadan yakınması ve hastalardaki nöropsikiyatrik sonuçlar, ciddi evlilik sorunlarına yol açabilmektedir.

Mortalite

Yukarıda kardiyovasküler sonuçlarda anlatıldığı üzere mortalitenin en önemli nedeni OSAS'ın sahip olduğu patofizyolojik olaylardır. OSAS hastalarında HT, inme, myokard infarktüsü, fatal aritmiler nedeni ile ani ölüm riski artmıştır. Genel popülasyonun aksine ölümler daha çok solunumsal olayların en şiddetli olduğu gecenin ikinci yarısında ve sabah erken saatlerde olmaktadır (58).

Diğer Sonuçlar

İşitme Kaybı: Sık tekrarlayan ve uzun süre devam eden horlama nedeniyle aşırı gürültüye maruz kalma (>65dB) işitme kaybına neden olmaktadır.

Glokom: Glokom, göz içi basınçta artma sonucu gelişen optik nöropatidir. Görme fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ile sonuçlanabilir. Görme alanı kayıpları ve optik sinir başında çukurlaşma izlenir (59). Avrupa'dan yapılan çalışmalarda genel

popülasyonda glokom sıklığı %2 oranında iken, OSAS hastalarında bu oran %7-8 düzeylerinde bulunmuştur. Glokomlu hastalarda ise OSAS oranının %20 olduğu tespit edilmiştir (60).

Sonuç olarak, OSAS mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Uyku laboratuvarlarının göreceli olarak daha öncesine göre sayıca artmasına rağmen en ağır komplikasyonları hala kardiyovasküler sistem üzerindedir. OSAS hastaları her zaman horlama, tanıklı apne veya gündüz aşırı hali yakınmaları ile sağlık merkezlerine başvurmamaktadır. Aritmiden proteinüriye, reflüden polistemiye her türlü bulgu ile bu grup hastalar farklı merkezlere başvurabilirler. Sağlık çalışanları arasında da farkındalığı artırarak bu olguların uyku merkezlerine yönlendirilmesi oldukça önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 273-89.
2. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-02.
3. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiovascular disease. *JAMA* 2003; 107: 1671-78.
4. Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Douglas Bradley T, et al. Acute and chronic effects of airway obstruction on left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1888-96.
5. Dematteis M, Julien C, Guillermet C, Sturm N, Lantuejoul S, Mallaret M, et al. Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 227-35.
6. Arnaud C, Poulain L, Lévy P, Dematteis M. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. *Atherosclerosis* 2011; 219: 425-31.
7. Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Makinodan K, et al. Evidence for activation of nuclear factor κ B in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2006; 10: 189-93.
8. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156-78.
9. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64: 631-36.
10. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-68.
11. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 318-24.
12. Brook RD, Julious S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13: 112-22.
13. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-77.

14. Schulz R, Eisele R, Weissmann N, et al. Obstructive sleep apnea-an important cardiovascular risk factor. *Deut Arzteblatt* 2006; 103: 775-83.
15. Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case- control study. *Eur Respir J* 2006; 27: 564-70.
16. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
17. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep- related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875-82.
18. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-23.
19. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2012; 9: 679-88.
20. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1797-04.
21. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
22. Berger S, Aronson D, Lavie P, Lavie L. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 90-8.
23. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaque burden: a coronary CT angiography study. *Eur Respir J* 2013; 42: 1263-70.
24. Parati G, Revera M, Giuliano A, Faini A, Bilo G, Gregorini F, et al. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure, and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J* 2013; 34: 759-66.
25. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1310-14.
26. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
27. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy R. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1518-26.
28. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-9.
29. Alchanatis M, Tourkohoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68: 566-72.
30. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-10.
31. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and heart. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 333-52.
32. Yamamoto U, Mohri M, Shimada K, Origuchi H, Miyata K, Ito K, et al. Six-month aerobic exer-

- cise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. J Cardiac Fail* 2007; 13: 825-9.
33. Scharf SM, Graver LM, Balaban K. Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 321-9.
 34. Park AM, Nagase H, Kumar SV, Suzuki YJ. Effects of intermittent hypoxia on the heart. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 723-29.
 35. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-6.
 36. American Academy of Sleep Medicine. *ICSD-3: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 3rd ed. Westchester, Illinois: AASM; 2014.*
 37. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology* 2013; 18: 421-31.
 38. Fusco G, Macina F, Macarini L, Garribba AP, Ettorre GC. Magnetic resonance imaging in simple snoring and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Radiol Med* 2004; 108: 238-54.
 39. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 5: 467-72.
 40. Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131: 1387-92.
 41. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 201: 16-27.
 42. Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2005; 6: 1115-21.
 43. World Health Organisation. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organisation; 1999.*
 44. Kalra S. Diabetes. *J Pak Med Assoc* 2013; 63: 532-4.
 45. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.
 46. Kanbay A, Çiftçi UT, Köktürk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome? *T J Med Sci* 2009; 39: 161-6.
 47. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 211-24.
 48. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-21.
 49. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
 50. Mohan A, Kumar P. Continuous positive airway pressure therapy for metabolic syndrome in obstructive sleep apnoea: where do we stand? *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2013; 55: 137-9.
 51. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: Impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-9.
 52. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration* 2008; 75: 265-71.

53. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int* 2001; 60: 1484-9.
54. Ursavas A, Karadag M, Gullulu M, Demirdogen E, Coskun F, Onart S, et al. Low- grade urinary albumin excretion in normotensive/non-diabetic obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2008; 12: 217-22.
55. Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya MG, Oymak FS, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2011; 105: 637-42.
56. Türkay C, Ozol D, Kasapoğlu B, Kirbas I, Yıldırım Z, Yiğitoğlu R. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care* 2012; 57: 244-9.
57. Valipour A, Makker HK, Hardy R, Emegbo S, Toma T, Spiro SG. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002; 121: 1748-53.
58. Tasali E, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 207-17.
59. Aptel F, Chiquet C, Tamisier R, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Association between glaucoma and sleep apnea in a large French multicenter prospective cohort. *Sleep Med* 2014; 15: 576-81.
60. Kiekens S, Veva De Groot, Coeckelbergh T, Tassignon MJ, van de Heyning P, Wilfried De Backer, et al. Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 934-50.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisine Genel Yaklaşım

Ahmet Ursavaş

Uyku Apne Sendromu Tedavisi Genel Bakış

Uyku apne sendromu toplumda sık görülen ve ciddi sistemik komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. Başta kardiyovasküler sistem olam üzere hemen tüm sistemler üzerine etkilidir. Uyku apne sendromunun tedavi edilmesi, uyku ve yaşam kalitesinde düzelmeye sağlamanın yanında, hastalığa bağlı oluşan ciddi komplikasyonların birçoğunun önlenmesini de sağlar. Temel tedavi modalitesi pozitif havayolu basıncı (Positive Airway Pressure- PAP) uygulamasıdır (1). PAP uygulaması dışında, genel önlemler, cerrahi tedavi ve ağız içi araç gibi ortodontik tedavi seçenekleri kullanılabilir. Hangi tedavi seçeneğinin tercih edileceği, hastalığın objektif ve subjektif ağırlık parametreleri ve hastanın tercihleri dikkate alınarak belirlenir. Ancak genel önlemlerin tüm uyku apne sendromlu hastalarda uygulanması gerekir.

Uyku Apne Sendromu Tedavisinde Genel Önlemler

Uyku apne sendromu tedavisinde genel önlemlerin en başında uyku hijyeni önerileri, beslenme önerileri, fizik aktivite ve pozisyon tedavisi gelir.

Uyku hijyeni önlemleri birçok uyku bozukluğunun tedavisinde olduğu gibi uyku apne sendromunda da yarar sağlar. Öncelikle uykuyu olumsuz etkileyen faktörlerin kısıtlanması önerilmelidir. Kafein, nikotin ve alkol kullanımının kısıtlanması ve özellikle uykuya yakın saatlerde alımlarının engellenmesi önemlidir. Uyku ortamının düzenlenmesi uyku kalitesini artırır. Gürültü, ışık, oda sıcaklığı, uyunan yatak, yorgan

ve yastık gibi faktörlerinin kişinin tercihlerine uygun hale getirilmesi sağlıklı bir uyku yapısı oluşmasında önemli rol oynar.

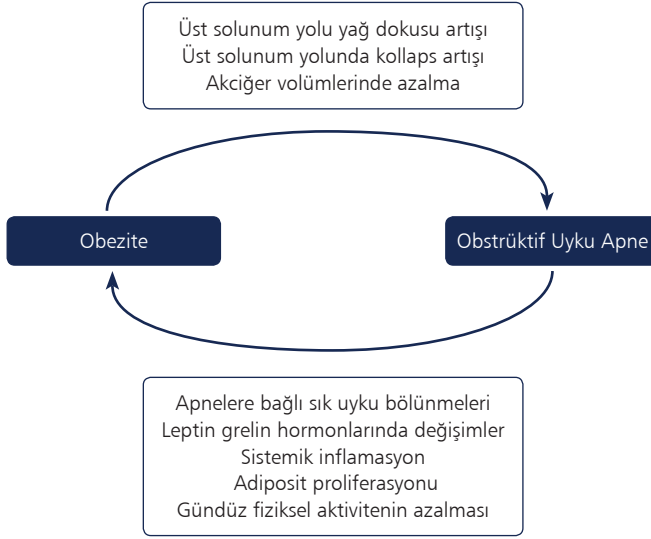
Diyet

Obezite ile uyku arasında çok güçlü ilişki mevcuttur. Obezitenin uyku kalitesi üzerine olumsuz etkileri çok sayıda kesitsel ve prospektif çalışma ile gösterilmiştir. Oksanen ve ark (2) 39.873 erkek ve bayan işçide yaptıkları araştırmada %11'inde obezite ve %23'ünde herhangi bir uyku sorunu tespit etmişlerdir. Bu geniş serili çalışmada obezite ile uyku sorunları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Madrid-Valero ve ark (3) ise olası genetik faktörlerin ekartasyonu için tek ve çift yumurta ikizlerinde obezite-uyku kalitesi ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada beden kite indekslerinde uyumsuzluk bulunan tek ve çift yumurta ikizlerinde de uyku kalitesinin farklı olduğu gösterilmiştir.

Obezitenin en güçlü ilişkisi olan uyku hastalığı ise uyku apne sendromudur. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların yaklaşık %58'inde obezite mevcuttur (4). Morbid obez olguların %50-77'si, beden kitle indeksi 60 kg/m² üzerinde olan olguların ise %90'ında obstrüktif uyku apnesi mevcuttur. Vücut ağırlığındaki 10 kg artış obstrüktif uyku apne sendromu riskini 2 kat arttırmaktadır (5). Obezitenin uyku apnesi üzerine fizyopatolojik etkilerini araştıran çalışmalarda bulunmaktadır. Bu alandaki en güçlü veri obezlerde üst solunum yolunda yağ dokusu artışının, üst solunum yolunda kollaps eğilimini arttırmasıdır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda bir çok parametre ile boyun çevresi arasında güçlü korelasyonlar bulunduğu gösterilmesi de bu veriyi desteklemektedir (6). Ayrıca obez olgularda abdominal ve torasik yağlanma akciğer volümlerinde ve oksijen rezervinde azalmaya yol açar. Supin pozisyonda uykuya dalınması ile birlikte solunum iş yükünün artması bu rezervin daha da düşmesine neden olur. Bu da diyafragmanın daha güçlü kasılmasına ve üst solunum yolunda intraluminal negatif basıncın belirginleşmesi ile üst solunum yolu kapanma eğiliminin artmasına neden olur (5,6).

Obezitenin uyku apnesi riskini arttırdığı ile ilgili verilerin yanında, uyku apnesinde kilo alımına neden olduğu ve bu iki sorun arasında bir çeşit kısır döngü oluştuğu ileri sürülmüştür. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, apnelere bağlı sık uyku bölünmeleri, leptin grelin hormonlarında değişimler, sistemik inflamasyonda artışa bağlı adiposit proliferasyonu ve gündüz fiziksel aktivitenin azalması, enerji balansının bozulmasına ve glukoz intoleransına, dolayısı ile kilo alımına yol açar (7).

Obezite ile obstrüktif uyku apne sendromu arasındaki iki yönlü ilişki **Şekil 1**'de özetlenmiştir.



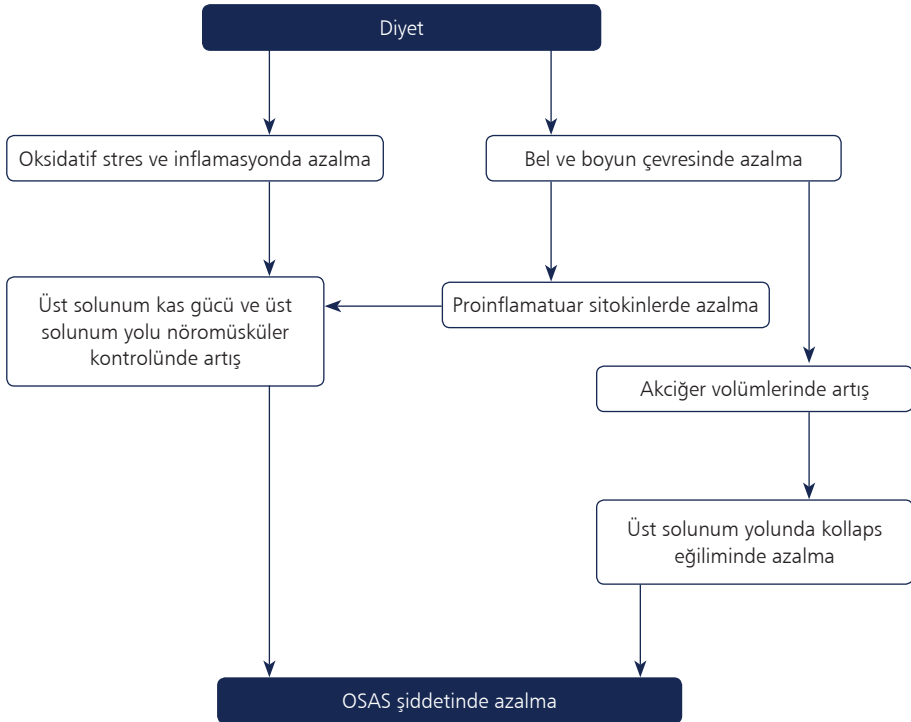
Şekil 1: Obezite ile obstrüktif uyku apne sendromu ilişkisi.

Obezitenin kontrol edilmesi yani kilo verme uyku apne sendromunda düzelmeye sağlayacağı ileri sürülmüştür. American Academy of Sleep Medicine (AASM), obez OSAS olgularında diyet ve egzersiz ile kilo vermenin, Apne Hipopne İndeksinde (AHI) düşüş sağlayan davranışsal bir yöntem olduğunu bildirmiştir (8). Diyet veya diyet - egzersizden oluşan özel programların OSAS üzerine etkisini inceleyen çok sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda diyet veya egzersiz ile kombine diyet programlarının, obez hafif OSAS (9), diabetik obez OSAS (10) ve CPAP kullanan orta-ağır OSAS (11) olgularında, AHI'ni anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada orta ve ağır OSAS tanısı olan 30 olguya diyet programı uygulanmış, 33 olgu standart tedavi ile takip edilmiştir. Dokuz hafta sonunda diyet programı uygulanan grupta vücut ağırlığı, boyun ve bel çevresi, beden kitle indeksi (BKI) ve AHI anlamlı düzeyde azalmıştır (11). Fernandes JF ve ark (12) OSAS tanılı obezitesi olan 21 olguya 16 hafta düşük enerjili diyet uygulamış, kontrollerinde vücut ağırlığı, boyun ve bel çevresi, beden kitle indeksi (BKI) ve inflamasyon belirteçlerinde CRP düzeyinde anlamlı farklılık tespit etmişlerdir. Bu veri obez OSAS olgularında diyet ve gezersiz uygulamasının kardiyovasküler riski de azaltabileceğini göstermektedir.

OSAS olgularında uygulanacak diyetin tipide önemlidir. Düşük karbonhidratlı diyetin kilo vermede etkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur (13). Düşük (total enerjinin %26–46 karbonhidrat) ve çok düşük karbonhidratlı (total enerjinin %10'dan daha azı karbonhidrat) diyetlerin kilo verme açısından, düşük kalorili yağ oranı azaltılmış diyetlerden daha etkin olduğu saptanmıştır. Düşük karbonhidratlı

diyetin, kilonun yanı sıra abdomen çevresi ve beden yağ kitlesinde de anlamlı daha fazla düşme sağladığı gösterilmiştir (14). Akdeniz diyeti olarak isimlendirilen ve bölgede sıkça tüketilen sebze, yeşillikler, zeytinyağı ve balıktan oluşan, orta düzeyde (%50) karbonhidrat içeren diyet şeklinin de kilo vermede düşük karbonhidratlı diyet kadar etkin olduğu belirlenmiştir. Diyet programlarında en büyük sorun uzun dönemde tekrar kilo alınması ve bir bakıma nüks oranının yüksek olmasıdır. Nispeten uzun takipli (median 4.8 yıl takip süreli) bir çalışmada ise orta düzeyde karbonhidrat içeren Akdeniz diyetinin, düşük yağ oranlı diyetlere nazaran kilo ve bel çevresi üzerine yararlı etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (15). Akdeniz diyetinin kilo ve vücut ölçülerinde sağladığı olumlu etkiler, uyku sırasında üst solunum yolu üzerinde oluşan mekanik yükü azaltarak, apne-hipopne indeksinde daha belirgin düşme sağlayabileceğini düşündürmektedir. Orta ve ağır OSAS'lı obez olgularda Akdeniz diyetinin etkinliğini araştıran tek çalışmada ise 6 aylık diyet uygulaması sonunda Akdeniz diyeti grubunda, düşük yağlı diyet grubuna göre REM döneminde oluşan apnelerde anlamlı azalma saptanmıştır (16).

Diyetin OSAS üzerine etkisi **Şekil 2**'de özetlenmiştir.



Şekil 2: Diyetin OSAS üzerine etkisi.

Egzersiz

Fizik aktivite ile OSAS arasında da yakın ilişki mevcuttur. Epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivitesi yüksek olan insanlarda OSAS riskinin, fizik aktivitesi az olanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (17). Wiskonsin Uyku Çalışmasında (18) 10 yıllık takipte her 4 yılda bir evde uyku çalışması yapılan ve egzersiz ile ilgili anketi tamamlayan olgular değerlendirilmiş, Bağımsız değişkenler olarak düşük beden kitle indeksi ve uzun günlük egzersiz süresi OSAS riskini azaltmakta ve egzersiz süresi kısa olan olgularda OSAS kötüleşmektedir. Deneysel çalışmalarda sadece egzersiz yapılmasının apne sıklığını azalttığı gösterilmiştir (19). Kline ve ark'nın (20) çalışmasında 43 orta OSAS olgusu egzersiz ve kontrol grubu olarak randomize edilmiş. Her iki gruba diyet uygulanmaksızın, sadece egzersiz grubuna 12 hafta süre ile haftada 4 gün germe egzersizleri uygulanmış, egzersiz grubunda AHİ'de ortalama 7/saat düşme olduğu ve NREM evre 3 uykuda oksijen saturasyonunun anlamlı düzeldiği ve daha önemlisi AHİ'deki düşmenin kilo değişimden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada kiloda değişim olmadan sadece egzersiz ile AHİ'deki düşüşün egzersiz ile vücuttaki sıvı dağılımının değişimine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotezi destekler nitelikte daha önceden hemodiyaliz olgularında diyaliz öncesi gece AHİ yüksek, diyaliz yapılan günün gecesi AHİ düşük bulunmaktadır. Bacaklarda toplanan sıvının gece yatış pozisyonu ile birlikte üst solunum yolu ve boyun çevresine yönelmesi ile apnelerin oluşabileceği bilinmektedir. Bu nedenle egzersizin bacaklarda sıvı toplanmasını azaltarak, üst solunum yolu basıncını, kollapsibilitesini ve dolayısıyla apneleri azaltması mümkün gözükmektedir. Bu hipotezi destekleyen en son çalışma ise Mendelson ve ark (21) tarafından yapılmıştır. Bu ilginç çalışmada OSAS ve santral apneli aynı zamanda koroner arter hastalığı bulunan 34 olgu, egzersiz ve kontrol grubu olarak randomize edilmiş. Egzersiz grubuna 4 hafta boyunca haftada 5 gün 30 dak. yürüyüş yaptırılmıştır. Egzersiz grubunda akşamları alt ekstremitte sıvı volümünde %20 daha fazla düşme, üst solunum solunum yolu kesitsel alanında 0.09-0.20 cm² artış saptamışlardır.

Fizik aktivitenin üst solunum çapı ve apnelere direkt etkinin yanında abdominal yağlanma ve abdominal obezite üzerine etkisi de son derece önemlidir. Çok sayıda çalışma egzersizin kilo vermeden bağımsız olarak santral yağlanmayı azalttığını göstermektedir. Egzersiz programları uzun dönemde vücut yağ dağılımı üzerine olumlu etkiler sağlayarak da OSAS'ın şiddetini azaltır (22). Egzersiz tüm obezlerde olduğu OSAS olgularında yaşam kalitesini arttırır, gündüz uykululuk üzerine olumlu etkiler sağlar.

Alkol Sigara ve İlaçlar

Alkol ve sigara kullanımı ile OSAS arasındaki ilişki son yıllarda daha fazla dikkat çekmeye başlamıştır. Alkol kullanımının uyku ve uykuda solunum bozuklukları üzerine önemli etkileri mevcuttur. Alkol kullanımı sonrası uyunduğunda uyku latansının azaldığı ancak fiziksel dinlenmeyi sağlayan NREM 3 derin uykunun baskılandığı bilinmektedir (23). Alkol kullanımı bir yandan üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesini azaltarak, diğer yandan ise nazal faringeal vazodilatasyon ile üst solunum yolunda konjesyon ve rezistans artışına ve bunların kombinasyonu ile üst solunum yolunda kollaps eğilimine neden olur. Öte yandan alkolün santral etkisi de arousal yanıtını baskılayarak apnelerin süresini uzatır. Böylece alkol alımı horlamayı, apnelerin sıklığını ve süresini uzatır (24,25). Alkol alımının uyku apnesi üzerine kısa dönem etkileri çok iyi bilinirken, uzun dönemde alkol alımının uyku ve uyku apnesi üzerine etkileri ile ilgili daha az veri bulunmaktadır. Epidemiyolojik ve kesitsel nitelikteki bazı çalışmalarda alkol kullananlarda OSAS sıklığının daha fazla olduğu ve OSAS'ın ağırlık derecesinin alkol kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (26). Habitüel alkol alımı ile metabolik sendromu ve uykuda solunum bozukluğu ilişkisini araştıran bir çalışmada ise alkol alımının uykuda solunum bozukluğu riskini 2.11 kat arttırdığı bildirilmiştir (27).

Alkol kullanımının OSAS tanısı ile PAP (pozitif Havayolu Basıncı) tedavisi uygulanan hastalarda titrasyon ile daha önce belirlenmiş olan basıncın yetersiz kalmasına neden olabilir. Jeong JI ve ark (28) çalışmasında CPAP uyumunu etkileyen faktörler değerlendirilmiş ve sık alkol kullanımının CPAP uyumunu azalttığı gösterilmiştir.

Sigaranın da uyku ve uykuda solunum bozuklukları üzerine önemli etkileri mevcuttur. Sigara kullanımı horlama ve apne riskini yaklaşık 2.5 kat arttırmaktadır (29). Sigara dumanı üst solunum yolu mukozasında ödem, hücresel hiperplazi, epitel kalınlaşması ve siliyer disfonksiyon ile üst solunum yolu rezistansında dolayısı ile horlama ve apne riskinde artışa neden olur (30). Bir çalışmada tamamı polisomnografi ile doğrulanmış OSAS tanılı 28 sigara kullanıcısı ve 29 nonsmoker, toplam 57 olgunun uvula mukozalarından biyopsi alınmış. Sigara kullanıcılarında sigara kullanım süresi ile OSAS ağırlığı arasında korelasyon saptanmış. Sigara kullanan OSAS olgularında nonsmoker OSAS'lı olgulara göre uvula mukozasında ödem, kalınlaşma ve nöroinflamatuvar belirteçler ile boyanmanın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (31). OSAS sıklıkla metabolik sendrom ile birliktelik gösterir ve metabolik parametreleri kötüleştirir. Sigara kullanımının da metabolik parametreler üzerine olumsuz etkileri vardır. OSAS ve sigaranın metabolik parametreler üzerine olumsuz etkisinin sinerjistik olduğu yani sigara kullanıcısı OSAS olgularında kan şekeri, kolesterol ve trigliserit seviyelerinin, sigara kullanıcısı olmayan OSAS olgularına göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32). OSAS olgusunda sigara bırakılmasının uyku yapısı, apneler

ve oksijen desaturasyonları üzerine olumlu etkisi olabileceği çıkarımı ve genel sağlık durumu üzerine sigaranın olumsuz etkileri de dikkate alındığında, bu hastaların sigara bırakma konusunda mutlaka teşvik edilmesi gereklidir.

Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda önemli bir konu ise sedatif-hipnotik ve narkotik ilaçların kullanımıdır. Özellikle cerrahi girişimler sırasında OSAS olgularının dikkatle değerlendirilmesi gerekir. İnsanlarda üst solunum yolu birçok canlıdan farklı olarak epiglot ile uvula arasında kemik destekten yoksun bir yüzey alanı içerir. İnspiryum sırasında oluşan intraluminal negatif basınca rağmen bu alanın açık tutulması, üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesi ile sağlanır. Uykunun başlaması özellikle REM dönemine girilmesi üst solunum yolu direncini artırır. Sedatif, hipnotik ve narkotik ilaçların kullanımı, üst solunum yolu dilatatör kas tonusunun azalması ile üst solunum yolunda direnç artışına ve apnelerin artmasına neden olur. Bu ilaçlar merkezi solunum kontrolünün azalması ve arousal yanıtının baskılanması ile oluşan apnelerinin süresinde de artmaya neden olurlar. Bu nedenle OSAS olgularında bu tip tedavilerin kullanımından kaçınılmalı ve özellikle sedasyon-anestezi ve analjezi gereken hallerde özel önlemler alınmalıdır (33,34).

Pozisyon Tedavisi

OSAS olgularının %50'den fazlasında belli bir vücut pozisyonunda apnelerin arttığı bildirilmiştir. Sıklıkla sırtüstü yatış pozisyonunda yer çekimi etkisi ile üst solunum yolu konfigürasyonunun değişimi horlama ve apnelerin artmasına neden olur (35). Pozisyonel uyku apne sendromunun tanımı dahi tartışmalıdır. Supin pozisyonda AHİ'nin, Nonsupin AHİ'den 2 kat veya daha fazla olması sıklıkla pozisyonel OSAS olarak tanımlanmaktadır. Ancak tedavi olarak yalnızca pozisyon tedavisi kullanımı düşünüldüğünde, yukarıdaki pozisyonel OSAS olarak tanımlanan grubun bir alt grubu olarak nonsupin AHİ <5 olan olgular aday olmaktadır. Bu nedenle bir kısım yazar, pozisyonel apne için supin/nonsupin AHİ ≥ 2 ve nonsupin AHİ <5 tanımını kabul etmektedir (36). Pozisyonel apne tanımı ile ilgili en yeni çalışma ise Ravesloot ve ark (37) tarafından Hollanda'da yapılmıştır. Bu çalışmada Amsterdam Positional Obstructive Sleep Apnoea Classification (APOC) geliştirilmiştir. AHİ'nin en iyi ve en kötü olduğu pozisyonda total uyku süresinin en az %10'unu geçirmesi şartı ile en iyi uyku pozisyonunda AHİ <5 ise APOC-1, en iyi uyku pozisyonunda uyku apnesinin ağırlık derecesi en az bir alt kategoriye düşüyorsa APOC-2, en iyi uyku pozisyonunda AHİ %25 veya daha fazla azalıyorsa APOC-3 olarak sınıflanmıştır. Bu kriterlerin hiçbirisi yoksa nonpozisyonel OSAS olarak tanımlanmıştır. Tanımı ile bu karmaşık duruma rağmen, uykuda solunum bozuklukları içinde pozisyonel OSAS oldukça önemli yer tutar. Tüm OSAS olgularının yaklaşık dörtte birinin, hafif OSAS olgularının ise yarıya yakınının pozisyonel OSAS

tanımına uyduğu bildirilmiştir (38). Pozisyonel apnelerin patofizyolojisi ile ilgilide çok az veri bulunmaktadır. Uyku endoskopisi yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada sedasyon altında sırtüstü ve yan pozisyonda üst solunum yolu konfigürasyonundaki değişim incelenmiş, yan pozisyona geçildiğinde yumuşak damak, dil ve larinks düzeyinde obstrüksiyunun azaldığı, lateral duvarda ise değişim olmadığı görülmüştür (39).

Pozisyonel OSAS tanılı olgularda yan yatış pozisyonu horlama ve apnelerin sıklığında azalma sağlar. Özellikle hafif pozisyonel OSAS olup gündüz uyku hali olmayan ve ek kardiyovasküler risk faktörü taşımayan olgularda yalnızca pozisyon önerisinde bulunmak veya hastanın sırtüstü yatmasını engelleyen tenis topu, sırtta çanta veya yastık bağlamak gibi önlemler, tedavi için yeterli olabilir. Bu tip olguların OSAS'ın temel tedavi modalitesi olan PAP cihazlarına uyumlarının iyi olmadığı da bilinmektedir (40). Pozisyon tedavisindeki en önemli sorun ise sırtüstü pozisyonu engellemek için kullanılan malzemenin uyku örüntüsü üzerine olumsuz etkisi ve uzun dönemde uyum sorunlarıdır. Hastanın sırtına bağlanan tenis topunun da uyku yapısını bozması mümkündür. Bu riski en aza indirmek için sırtüstü pozisyona geçildiğinde vücuda küçük bir vibrasyon uyarısı vererek, uyku yapısını nispeten az etkileyebilecek cihazlar geliştirilmiştir. Hafif pozisyonel OSAS olgularında vibrasyon veren cihazlar ile yapılan pozisyon tedavisinin uyku kalitesini, yaşam kalitesini ve gündüz uyku halini düzelttiği gösterilmiştir (41). Tenis topu ile vibrasyon cihazını karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada ise polisomnografi ile total uyku süresi, uyku etkinliği ve uyku kalitesi açısından fark saptanmazken, tenis topu grubunda uyku başladıktan sonra uyanma sayısının anlamlı düzeyde fazla olduğu gösterilmiştir (42). **Şekil 3**'de pozisyonel OSAS tedavisinde kullanılan bazı yöntemler görülmektedir.



Şekil 3: Pozisyonel OSAS tedavisi.

Uyku Apne Sendromu Medikal Tedavi

OSAS tedavisinde kullanılabilir gerçek bir medikal tedavi yöntemi yoktur. Belli durumlarda PAP tedavisine ek olarak uygulanabilecek bazı medikal yöntemler bulunmakla beraber, 25 ayrı ilaç ile yapılan 300 civarında çalışmada, OSAS'ın gerçek tedavisinde etkili olabilecek herhangi bir ilaç bulunmadığı bildirilmiştir (43). OSAS'da bazı özel durumlarda destek olarak kullanılabilir bazı farmakolojik ajanlar ve oksijenden bahsedilebilir.

OSAS tedavisinde farmakolojik olarak antidepresanlar, REM süpresyonu, solunum merkezi stimülasyonu ve bazı hormonlar denenmiştir. Antidepresan olarak kullanılan serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) başlangıçta çok ciddi umut oluşturmuştur. Çünkü serotonin ile uyku ve uykuda solunum bozukluklarının ilişkisi olduğu ve uyku sırasında özellikle REM döneminde azalan serotonin düzeylerinin, üst solunum yolunda kas tonusunun azalmasına ve apnelere yol açtığı bildirilmiştir. Ancak SSRI ilaçlar ile yapılan çalışmalarda, OSAS'lı olgularda apnelere kısmen düzelmeye sağladığı ancak tek başına tedavi için yeterli olmadığı gösterilmiştir (44). Protriptilin ise antikolinergik özellikleri de olan bir trisiklik antidepresandır. Protriptilin REM uykusunu baskılaması ve üst solunum yolu dilatör kaslarını uyarıcı etkileri nedeni ile OSAS'da denenmiş ise de AHI üzerine etkisi saptanmamıştır (43). Farmakolojik tedavide bir dönem ısrar ile araştırılan bir grup ise solunum stimülanlarıdır. Metilksantinler, almitrin, asetolozamid, nikotin ve naloksen ile ilgili çalışmalar, özellikle OSAS'a eşlik eden hipoventilasyon ve santral apnelere yoğunlaşmıştır. Solunum stimülanlarının OSAS tedavisinde belirgin bir etkisi yoktur. Sadece yüksek rakıma bağlı santral apnelere tedavisinde asetolozamid etkili bulunmuştur (45). Progesteron ve östrojen üzerinde çalışmalar ise hastalığın kadınlarda daha az görülmesi ve postmenopozal dönemde artış göstermesi nedeni ile yapılmıştır. Ancak maalesef progesteron ve östrojen çalışmaları da yüz güldürücü olmamıştır (43).

Modafinil ve Armodafinil

Uyku apne sendromlu olgularda, gündüz uyku hali trafik ve iş kazalarının en önemli nedeni olup evlilik sorunlarına da neden olur. CPAP tedavisi uyku apne sendromlu hastaların çoğunda gündüz uyku halinin düzelmesini sağlar. Ancak, olguların en az %4-6'da CPAP ile solunumsal olayların düzelmesine rağmen, rezidüel uyku halinin devam ettiği bildirilmiştir (46). Solunumsal olayların ve oksijenizasyonun düzelmesine rağmen gündüz uyku halinin devam etmesinin nedeni ise tam belli değildir. OSAS olgularında CPAP tedavisi uygulanmadan önceki dönemde, kronik hipoksinin irreversible nöronal hasar, dopaminerjik disfonksiyon ve gliozise neden olmasıdır (47).

CPAP tedavisini etkin bir biçimde kullanmasına rağmen rezidüel uyku hali saptanan OSAS olgularında, öncelikle uykuluğa neden olabilecek; OSAS dışı uyku hastalıklarının, uyku hastalığı dışındaki medikal nedenlerin, nöropsikiyatrik hastalıkların, uykululuğa neden olabilecek ilaç kullanımının ekarte edilmesi, hastanın cihaz uyumunun gözden geçirilmesi ve evde kullandığı PAP cihazı ile polisomnografi yapılarak olası solunumsal olayların saptanması gereklidir. CPAP tedavisi uygulanmakta olan bir hastada gündüz uykululuğun diğer olası nedenleri ekarte edilmiş ve kendi cihazı ile yapılan polisomnografide solunumsal olayların elimine edildiği kesin olarak gösterilmişse, PAP cihazı ile birlikte farmakolojik tedavi düşünülmelidir.

Modafinil ve armodafinil, narkolepsi ve vardiyalı çalışmaya bağlı gündüz uykululuğun yanı sıra OSAS'da PAP tedavisine rağmen devam eden rezidü uyku halinin tedavisinde de FDA tarafından onaylanmıştır (47). İki ayrı metaanalizde OSAS'da rezidü uyku halinin tedavisinde modafinil ve armodafinilin etkili olduğu bildirilmiştir (48,49). En geniş metanalizde modafinil/armodafinil uygulamasının Epworth skorunu 2.2 puan düşürdüğü, MWT testinde 3 dakika ve uyku ile ilişkili yaşam kalitesinde (FOSQ) 1 puan düzelme sağladığı gösterilmiştir (49).

Yeni Geliştirilen Tedaviler

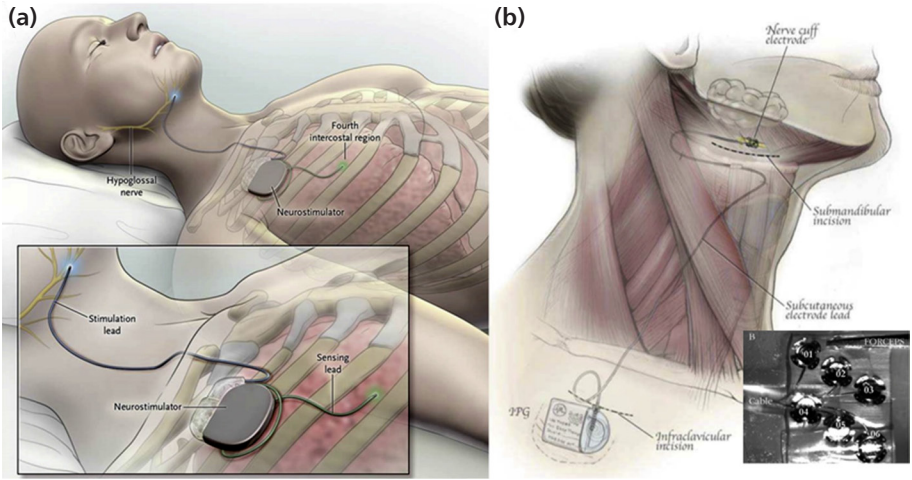
Hipoglossal Sinir Stimülasyonu

OSAS tedavisinde CPAP ana tedavi yöntemi olmakla beraber, hastaların %5-50'si ilk 1 hafta içinde, geriye kalanların ise %12-25'i 3 yıl içerisinde CPAP kullanımını bırakmaktadır (50). Son 25 yıl içerisinde hipoglossal sinir uyarımı bu hastalar için önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Bu yöntemin amacı gece boyunca tekrar eden hipoglossal sinir uyarımı ile üst solunum yolu dilatör kaslarını harekete geçirerek, üst solunum yolu açıklığını sağlamaktır (51). Lingual ve faringeal nöromusküler bozukluklar OSAS patogeneğinde önemli bir yere sahiptir. OSAS olgularında majör faringeal dilatör kas olan genioglossus aktivitesinin bozulduğu ve apnelerin sonlanması sırasında ise bu kasın aktivitesinin anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir (52). Yine erişkin apneiklerde gündüz uyanıklıkta genioglossus aktivitesinin nonapneiklere göre daha yüksek olduğu ve gündüz şartlarında üst solunum yollarını ancak bu şekilde açık tutabildikleri bildirilmiştir. Faringeal nöromusküler kontrolün bozulması uyku sırasında üst solunum yolunda oluşan negatif intraluminal basınca, refleks yanıt verilememesine yol açmaktadır (53).

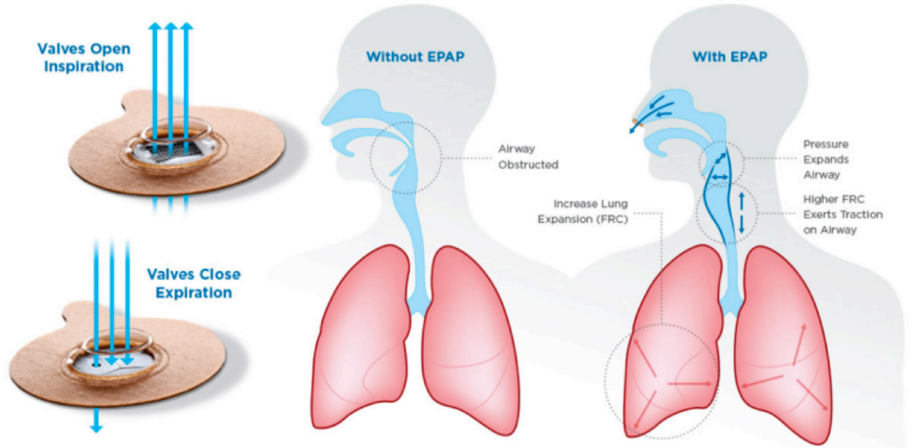
Hayvan deneyleri ile hipoglossal sinir uyarımının üst solunum yolu açıklığını sağladığı gösterilmiştir. Sonrasında yapılan OSAS olgularındaki ilk çalışmalarda AHİ değerlerinde düşme ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır. Hipoglossal sinire yer-

leştirilen cihazın (**Şekil 4**) teknik sorunları çözüldükten sonra yapılan çalışmalarda ise alt grup analizlerinde BKI <35 kg/m², AHI <50 ve uyku endoskopisinde konstriktik faringeal kollaps bulunmayan olgularda yöntemin daha başarılı olduğu ileri sürülmüştür (54). Çalışmalarda hastaların %66'sında semptomlar ve polisomnografik verilerde tam olarak veya anlamlı düzelmeye sağlarken, OSAS olgularının yaklaşık üçte birinde ise anlamlı düzelmeye sağlamamıştır (55).

Genel olarak iyi tolare edilen bir yöntem olmakla beraber, hipoglossal sinir uyarımının bir takım komplikasyonları da tanımlanmıştır. Lokal enfeksiyon, yerleştirilen



Şekil 4: (a, b) Hipoglossal sinir stimülasyonu (Kaynak 54).



Şekil 5: EPAP Cihazı.

cihazın yer değiştirmesi, insizyon yerinde ağrı, dilde geçici paralizi veya abrazyon görülebilir (54,55). Yan etkileri nadir görölse de yüksek maliyeti ve uzun dönem etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmaması yöntemin kullanımını sınırlamaktadır.

EPAP Cihazları

EPAP (Expiratory positive airway pressure) cihazı tek yönlü çalışan basit bir burun rezistörüdür. Provent (Ventus Medical, Inc., San Jose, CA) cihazın ilk geliştirilen tipi olup burun deliklerine yapıştırılır ve tek kullanımlıktır. Cihazın üzerinde yalnız ekspiryum sırasında devreye giren küçük hava kanalları bulunur. İnspiryumda bu kanallar herhangi bir direnç oluşturmada havayı geçirirken, ekspiryum sırasında burunda direnç artışı ile faringeal bölgede pozitif basıncı arttırarak, apnelerin oluşmasını engeller (**Şekil 5**) (56). EPAP cihazı ilgili çalışmalarda, hafif ve orta OSAS olgularında (AHİ 5-30) horlamada, gündüz uykululukta, polisomnografik verilerde ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (57,58).

KAYNAKLAR

1. Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, Kjellberg J. Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality. *Sleep Med* 2017; 36: 62-6.
2. Oksanen T, Kawachi I, Subramanian S, Kim D, Shirai K, Kouvonen A, et al. Do obesity and sleep problems cluster in the workplace? A multivariate, multilevel study. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39: 276-83.
3. Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ordoñana JR. Sleep quality and body mass index: a twin study. *J Sleep Res* 2017; 26: 461-7.
4. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 460-3.
5. Akinnusi ME, Saliba R, Porhomayon J, El-Solh AA. Sleep disorders in morbid obesity. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 219-26.
6. Fan S, Yang B, Zhi X, He J, Ma P, Yu L, Zheng Q, Sun G. Neck circumference associated with arterial blood pressures and hypertension: A cross-sectional community-based study in northern Han Chinese. *Sci Rep* 2017; 7: 2620.
7. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek CA, Dyken ME, Narkiewicz K, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 1999; 17: 1297-300.
8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-76.
9. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 320-7.
10. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1619-26.

11. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rössner S, Granath F, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b4609.
12. Fernandes JF, Araújo Lda S, Kaiser SE, Sanjuliani AF, Klein MR. The effects of moderate energy restriction on apnoea severity and CVD risk factors in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Br J Nutr* 2015; 114: 2022-31.
13. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285-93.
14. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS Jr, Nunes JP. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev* 2012; 13: 1048-66.
15. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229-41.
16. Papandreou C, Schiza SE, Bouloukaki I, Hatzis CM, Kafatos AG, Sifakas NM, et al. Effect of Mediterranean diet versus prudent diet combined with physical activity on OSAS: a randomised trial. *Eur Respir J* 2012; 39: 1398-404.
17. Quan SF, O'Connor GT, Quan JS, Redline S, Resnick HE, Shahar E, et al. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007; 11: 149-57.
18. Awad KM, Malhotra A, Barnett JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med* 2012; 125: 485-90.
19. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2013; 36: 1553-62.
20. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011; 34: 1631-40.
21. Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, Inami T, Oh P, Bradley TD. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J* 2016; 48: 142-50.
22. Giannopoulou I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Goulopoulou S, et al. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1511-8.
23. Tsutsumi W, Miyazaki S, Itasaka Y, Togawa K. Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 54: 332-3.
24. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 353-9.
25. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12: 801-5.
26. Stelmach-Mardas M, Mardas M, Iqbal K, Kostrzewska M, Piorunek T. Dietary and cardio-metabolic risk factors in patients with Obstructive Sleep Apnea: cross-sectional study. *PeerJ* 2017; 5: e3259.
27. Choi SJ, Lee SJ, Joo EY. Habitual Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome in Patients with Sleep Disordered Breathing. *PLoS One* 2016; 11: e0161276.
28. Jeong JI, Kim HY, Hong SD, Ryu G, Kim SJ, Lee KE, et al. Upper Airway Variation and Frequent Alcohol Consumption Can Affect Compliance With Continuous Positive Airway Pressure. *Clini-*

- cal and Experimental Otorhinolaryngology 2016; 9: 346-51.
29. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001; 5: 167-72.
 30. Hadar T, Yaniv E, Shvili Y, Koren R, Shvero J. Histopathological changes of the nasal mucosa induced by smoking. *Inhal Toxicol* 2009; 21: 1119.
 31. Kim KS, Kim JH, Park SY, Won HR, Lee HJ, Yang HS, Kim HJ. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 367-74.
 32. Zhu H, Xu H, Chen R, Liu S, Xia Y, Fu Y, et al. Smoking, obstructive sleep apnea syndrome and their combined effects on metabolic parameters: Evidence from a large cross-sectional study. *Sci Rep* 2017; 7: 8851.
 33. Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Anesth Analg* 2016; 123: 452-73.
 34. Hillman DR, Chung F. Anaesthetic management of sleep-disordered breathing in adults. *Respirology* 2017; 22: 230-9.
 35. Cartwright RD, Diaz F, Lloyd S. The effect of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep* 1991; 14: 351-3.
 36. Omobomi O, Quan SF. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea—a review of the current literature. *Sleep Breath* 2018; 22: 297-304.
 37. Ravesloot MJ, Frank MH, van Maanen JP, Verhagen EA, de Lange J, de Vries N. Positional OSA part 2: retrospective cohort analysis with a new classification system (APOC). *Sleep Breath* 2016; 20: 881-8.
 38. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 2005; 128: 2130-7.
 39. Lee CH, Kim DK, Kim SY, Rhee CS, Won TB. Changes in site of obstruction in obstructive sleep apnea patients according to sleep position: a DISE study. *Laryngoscope* 2015; 125: 248-54.
 40. Calik W. Treatments for obstructive sleep apnea. *J Clin Outcomes Manag* 2016; 23: 181-92.
 41. van Maanen JP, de Vries N. Long-term effectiveness and compliance of positional therapy with the sleep position trainer in the treatment of positional obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2014; 37: 1209-15.
 42. Eijsvogel MM, Ubbink R, Dekker J, Oppersma E, de Jongh FH, van der Palen J, et al. Sleep position trainer versus tennis ball technique in positional obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 139-47.
 43. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD003002.
 44. Prasad B, Radulovacki M, Olopade C, Herdegen JJ, Logan T, Carley DW. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2010; 33: 982-9.
 45. Liu HM, Chiang IJ, Kuo KN, Liou CM, Chen C. The effect of acetazolamide on sleep apnea at high altitude: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11: 20-9.
 46. Pépin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Lévy P, et al. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1062e7.
 47. Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803-39.

48. Sukhal S, Khalid M, Tulaimat A. Effect of wakefulnesspromoting agents on sleepiness in patients with sleep apnea treated with CPAP: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1179-86.
49. Chapman JL, Vakulin A, Hedner J, Yee BJ, Marshall NS. Modafinil/ armodafinil in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2016; 47: 1420-8.
50. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003; 7: 81-99.
51. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-49.
52. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
53. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Investig* 1992; 89: 1571-9.
54. Fleury Curado T, Oliven A, Sennes LU, Polotsky VY, Eisele D, Schwartz AR. Neurostimulation treatment of OSA. *Chest* 2018; 154: 1435-47.
55. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-49.
56. Wu H, Yuan X, Zhan X, Li L, Wei Y. A review of EPAP nasal device therapy for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2015; 19: 769-74.
57. Colrain IM, Brooks S, Black J. A pilot evaluation of a nasal expiratory resistance device for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 426-33.
58. Walsh JK, Griffin KS, Forst EH, Ahmed HH, Eisenstein RD, Curry DT, et al. A convenient expiratory positive airway pressure nasal device for the treatment of sleep apnea in patients non-adherent with continuous positive airway pressure. *Sleep Med* 2011; 12: 147-52.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisinde Diş Hekimliği Uygulamaları

Filiz Keyf

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OSAS) tedavisinde ağız içi apareylerin (AIA) daha konforlu ve etkili olduğu gösterildikçe, başarısı kanıtlandıkça, kullanımına olan ilgi son yıllarda artmıştır. Bu sendroma sahip bireylerin takip edildiği kliniklerde, konu ile ilgilenen diş hekimlerinin, özellikle de protez ve ortodonti uzmanlarının tıp doktorları ile birlikte çalışmaları artık rutin hale gelmiş, diş hekimleri tanı ve tedavinin bir parçası olmuşlardır.

OSAS'da etyolojik faktörlerin çeşitliliği ve bireysel farklılıklar göstermesi, tedavi yöntemlerinin de farklı olmasına neden olmaktadır. Bireyin durumuna göre, konservatif yaklaşımlardan, nazal maske (CPAP) uygulaması, ağız içi aparey kullanılması gibi yöntemlere ve ortognatik cerrahi, maksillomandibular ilerletme gibi daha radikal tedavilere kadar, farklı yaklaşımlar söz konusu olabilir (1,2).

Bu süreçte diş hekiminin rolü şöyle özetlenebilir (3):

1. Muayenede anamnez alırken uyku düzensizliğinden şüphelendiği durumda hastayı uygun bir merkeze yönlendirmelidir.
2. Horlama ve uyku apnesinin ağız içi göstergelerini gözlemlemelidir. Bunun için de dentisyonun dışında dil, uvula, yumuşak damak ve tonsilleri içeren faringeal alanları değerlendirmelidir.
3. Lateral kafa filmleri üzerinde gerçekleştirilen sefalometrik analizler ile hastalığa ilişkin kraniyofasiyal risk faktörlerini belirleyebilir.
4. Ağız içi apareylerin yapımı ve uygulanması yoluyla hastanın tedavi sürecinde yer alabilir.

Ağız İçi Muayene

AİA tedavisi öncesi mutlaka polisomnografi (PSG) uygulanmış olmalıdır. AİA tedavisinin uygun olup olmadığının değerlendirilmesi ve yapılması için ilgili tıp doktoru tarafından PSG'sinin rapor edildiği hasta, ilgili diş hekimine gönderilir. Diş hekimisi tarafından medikal ve dental anamnez alınır, ağız içi ve kraniyomandibuler sistemin muayenesi yapılır. Panoramik, periapikal röntgenler alınır, gerek görülürse sefalometrik ölçümler yapılır. AİA yapımına karar verilirse çalışma modeli hazırlamak üzere ölçüler ve protruziv kayıt alınır.

Ağız içi muayenede özellikle yumuşak damak ve dilin boyut ve postürüne dikkat edilmeli, okluzyon, dişler ve periodontal yapılar incelenmelidir. Aparey yapımına engel olan çürükler, kırık dişler, kalmış kökler, kötü restorasyonlar varsa tespit edilmeli ve apareyin yapımından önce tedavi edilmelidir. Bu hastalarda görülen genel morfolojik özellikler geniş, büyümüş ödemli uvula ve tonsiller, sarkık yumuşak damak, retrognati, makroglossi, yumuşak damak hipertrofisi, geniş bir dil kökü, dar mandibular ark ve mandibular yetersizliktir. Apareyin başarılı kullanılabilmesi için burun solunumunun yeterince iyi olması gerekir. Hastanın çenesini açıp, kapaması ve öne kaydırması istenerek mandibulanın konum değişikliğinin etkileri değerlendirilmelidir. Hastanın mandibulasını öne kaydırıp kaydıramadığı, ne kadar öne aldığı kontrol edilmelidir. Mandibulasını öne doğru en az 5 mm hareket ettirebilmelidir. Bu pozisyonda Temporomandibular Eklem (TME) hassasiyeti olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Özetle;

1. Diş hastalıklarına yönelik anamnez alma
2. Yumuşak damak, sert damak, dil ve diğer ağız içi yapılarının muayenesi
3. Periodontal yapının incelenmesi
4. TME ve okluzyon muayenesi
5. Dişlerin muayenesi
6. Panoramik radyografi
7. Sefalometrik radyografi
8. Çalışma modeli ve protrüziv kayıt oluşturulması

Tanı

OSAS tanısında "altın standart" olan PSG'nin yeri tartışmasızdır. Diş hekimliğinde en çok başvurulan tanı yöntemi sefalometrik filmlerdir. Fizik muayene sırasında

maksillo-mandibular ilişkide sorun saptanması durumunda kullanılır. Sefalometrik film analizi, hava yolu ile ilgili kemiksel yapıların ve yumuşak dokuların değerlendirilebildiği, düşük maliyeti, kolay uygulanabilirliği nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Avantajlarından biri de standardize edilebilmesidir. Kraniyofasiyal anormalliklerin tespit edilmesi de mümkündür. OSAS etyolojisini ve tedavi sonunda oluşan değişimleri, apareyin solunum yolunda meydana getirdiği gelişme ve iyileşmeleri incelemek açısından önem taşıyan bir yöntemdir (4–7).

Sefalometrik filmler üzerinde yapılan analizler:

1. İskeletsel ve dental analizler: Kafa kaidesi, maksilla, mandibula, maksillo-mandibular ilişkiler, dental yapılar, hyoid kemiğin konumu, doğal baş postürü incelenir.
2. Yumuşak doku ve hava yoluna ilişkin doğrusal analizler:
 - I. Dil ile ilgili: Dilin uzunluğu ve dilin yüksekliği ölçülür.
 - II. Yumuşak damak ile ilgili: Yumuşak damak uzunluğu ve kalınlığı ölçülür.
3. Hava yolu boyutları ile ilgili ölçümler: Nazofaringeal, orofaringeal ve hipofaringeal hava yolu boyutları incelenir.
4. Yumuşak doku ve hyoid kemiğe ilişkin doğrusal analizler:
 - I. Vallecula ile ilgili: Valleculanın vertikal ve horizontal konumu incelenir.
 - II. Hyoid kemik ile ilgili: Hyoid kemiğin vertikal ve horizontal konumu, hyoid kemiğin mandibulaya göre vertikal, horizontal ve superoinferior konumu ölçülür.
5. Yumuşak dokulara ilişkin alan analizleri: Dil alanı, rezidüel oral alan, oral alan, yumuşak damak alanı, orofaringeal alan, nazoorofaringeal alan ölçülür.

OSAS'lı bireylerde görülen tipik sefalometrik bulgular (4–7):

1. Mandibula ve/veya maksilla geride ve aşağıda konumlanmıştır
2. Mandibular gövde kısadır
3. Alt ön yüz yüksekliği artmıştır
4. Yumuşak damak uzun ve kalındır
5. Dil hacimli ve geri pozisyondadır, dil kökü daha aşağıdadır
6. Hyoid kemik aşağıda konumlanmıştır
7. Hyoid kemikle mandibula arası mesafe kısadır
8. Posterior hava yolu boyutları daralmıştır
9. Baş servikal kolona göre ekstansiyon pozisyondadır
10. Orofarinks, post-palatal ve post-lingual sulunum yolu dardır

Aparey Tedavisinin Endikasyonları

1. Basit horlamada
2. Kilo verme ve uyku pozisyonunda değişim gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OSAS'lı hastalarda
3. CPAP tedavisini reddeden ya da tolere edemediği için yarım bırakan orta ve ağır dereceli OSAS'lı hastalarda
4. Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda
5. Üst solunum yolu rezistansı sendromunda (özellikle horlamayı engellemek için)
6. Başarısız uvulopalatofaringoplasti (UPPP) operasyonu sonrasında

Aparey Tedavisinin Kontrendikasyonları

1. TME rahatsızlığında ve artiritinde
2. Nazal obstrüksiyonda
3. Santral uyku apne sendromunda
4. Ağır nokturnal hipoksemide

Apareylerin Avantajları

1. Hastanın kullanması kolaydır, hastalar tarafından kolay benimsenir
2. Yan etkileri yok ya da minimum düzeydedir
3. Dişli veya dişsiz hastalarda uygun tipi kullanılabilir
4. Kolayca taşınabilir
5. Kullanımı hastanın günlük yaşantısını etkilemez
6. Fizyolojik olarak zararsızdır, suda çözünmezler, kokusuzdurlar
7. Ekonomiktir
8. Tedaviden geri dönüş mümkündür
9. İnvaziv bir yöntem değildir
10. Lokal tedavidir

Apareylerin Dezavantajları

1. Kullanım sırasında erken dönemlerde aşırı salivasyon, ağız kuruluğu ve rahatsızlık gibi yan etkiler görülebilir

2. TME rahatsızlıkları görülebilir
3. Hayat boyu kullanım gerektirir
4. Hastanın tedaviye uyumunu kontrol etmek zordur

Aparey Tedavisinin Diğer Tedavi Yöntemlerine Göre Avantajları

1. Cerrahi müdahale içermeden uygulanması
2. Cerrahi müdahaleyi reddeden hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olması
3. Diğer tedavi seçeneklerine göre iyileşme belirtilerinin daha çabuk görülmesi
4. Etkinliğinin kanıtlanmış olması
5. Kısa sürede hazırlanması
6. Hastalar tarafından kolayca tolere edilmesi

Apareylerin Etki Mekanizmaları

1. Mandibulayı dolayısıyla da hiyoid kemiği ve dili önde konumlandırarak üst hava yolu boyutlarını arttırır
2. Üst hava yolu ve çevre kaslarının tonusunu artırır, böylece daralmayı azaltır, oro-faringeal hava yolunu genişletir
3. Genioglossus kas aktivitesini artırarak bu kasın dili öne çekme etkinliğini artırır, zorunlu ve kaçınılmaz olarak genioglossus kası üzerinde sürekli egzersiz etkisi yaratılarak kasın kaybetmiş olduğu tonus ve fonksiyonun geri kazanımı sağlanır
4. Ağızın uyku sırasında aşırı açılmasını, hipofaringeal kollapsa yol açmasını engeller
5. Hava kanalının hacmi arttığı için, içinden geçen havanın hızı düşer ve yumuşak dokuların vibrasyonu (horlama) önlenir
6. Hyoid kemik ile mandibular düzlem arası mesafeyi azaltarak geniohyoid kas açısını değiştirir, böylece bu kasın hyoid kemiği, dolayısıyla da dili öne çekmesini sağlar
7. Apareyin aktive ettiği ikinci kas olan palatoglossus kası, palatoglossal arkların gerilmesiyle yumuşak damağın kollaps eğilimini azaltır

Sonuçta horlama, apne sayısı, yorgun uyanma, gece uyanmaları ve gün boyu uykusuzluk hissi azalır, uyku kalitesi artar, ciddi komplikasyon veya yan etkiye neden olmaz.

Bu etkileri sağlamak için iki ana tip aparey kullanılabilir: Dil kökünün geriye hareketini azaltmak veya engellemek için ya dili önde tutan aparey ya da mandibulayı önde konumlandıran aparey tercih edilir. Üçüncü bir tip aparey ise yumuşak damağı yükseltmek veya uvulayı yeniden konumlandırmak için tasarlanmıştır. Bu apareyin

temel hedefi horlama sesine neden olan yumuşak damak vibrasyonunu azaltmak ve yumuşak damak ve/veya dilin konumunu modifiye etmektir (8–10).

Apareylerin Sınıflandırılması

1. Dili Önde Tutan Apareyler

Uykuda dili önde tutmak için tasarlanmıştır. Yumuşak polivinilden ya da akrilik rezinden üretilen bu grup apareyler dilin uykuda ve özellikle sırt üstü pozisyonda arkaya doğru kaçmasını engeller (**Şekil 1, 2**). Dudaklar ve dişler arasına yerleşen içi boş, plastik baloncuktaki negatif basınç yardımıyla dil ağız boşluğunun önünde tutulur. Hastalar baloncuk içine dillerini yerleştirdiklerinde, emme etkisiyle dilin geriye kayması önlenir, dilin anterior dişlerin önüne çekilmesiyle üst hava yolu hacmi genişler ve genioglossus kas aktivitesi artar, üst hava yolu rezistansı ve hava akışı direnci azalır. Ağız içi tutuculuğu kroşeler yardımıyla olmadığından mevcut restorasyonlara zarar vermez. TME’de hafif hassasiyet oluşturabilir.

Bu tip apareyler büyük dili olan, alt çenesini ileri doğru kaydıramayan, kronik çene eklemi ağrısı olan, daha çok pozisyona bağlı apne-hipopneleri olan, dişleri veya diş sağlığı yerinde olmayan, mandibulayı önde konumlandıran apareyin yapamadığı hastalarda yararlıdır. İdeal ağırlığının %50’sinden fazla kilosu olanlarda (dilinin hareketinin kısıtlanması nedeniyle), kronik burun tıkanıklığı olanlarda kullanılmamalıdır (9,10).

Apareyin aktive edilemeyişi, dilde iritasyon yapması, kullanımlarının zor olması ve hastaların görünümlelerinden hoşnut kalmamaları gibi dezavantajları vardır.



Şekil 1: Dili önde tutan hazır aparey (AveoTSD).



Şekil 2: Alt-üst tam dişsiz hastada dili önde tutan aparey.

Bu apareyleri kullanan hastalarda en sık görülen şikayet dil ucunda, ağrılı labial tahriştir. Hastaların yeni yutkunma modeline de alışmaları gerekir, çünkü aparey takılı iken dillerini normal şekilde hareket ettiremezler. Ayrıca, bu apareyler hastaları burun yoluyla solunuma zorlar. Bu nedenle burun tıkanıklığı veya nazal alerjisi olanlarda kullanımı zordur.

Başarıyla tedavi edilen olgularda öncelikli obstrüksiyon alanının dil kökü olduğu ifade edilmiştir. Bu tür aparey ile horlama tedavisinde de başarılı sonuçlar alındığı ama hasta uyumunun düşük olduğu belirtilmektedir. Bu apareylerin obez hastalarda kullanılması tavsiye edilmemektedir (11,12).

2. Mandibulayı Önde Konumlandırın Apareyler

Mandibulayı öne alarak, yapışık yumuşak dokuları ve dili gererek orofaringeal ve hipofaringeal hava yollarını genişletmeyi ve stabilize etmeyi amaçlayan bir aparey türüdür. Mandibulayı öne alma ve vertikal yükseltme kombinasyonu ile velofaringeal hava yolu, velofaringeal duvarın gerilmesiyle genişler. Apareylerin hava yollarının şekil ve çapını değiştirdiği, üst hava yolu alanında değişik seviyelerde artış olduğu saptanmıştır. Bu apareylerle yumuşak damakla farinks arka duvarı arası mesafenin, ayrıca dil kökü ile orofarinksin arka bölümü arasındaki boşluğun genişlediği gösterilmiştir (13).

Bu tip apareylerin başarılı olabilmesi için hastaya ait kriterler önem taşımaktadır. Hafif ya da orta dereceli OSAS'da, mikrognatide, normal veya azalmış fasyal yüksekliğe sahip, mandibulanın kraniyal kaideye göre konumunun normal olduğu, intermaksiller alan uzunluğu normal olan, yumuşak damak ve dilin fonksiyonel alana olan oranlarının küçük olduğu hastalarda ve ideal ağırlığının %50'sinden fazla kilosu olanlarda uygundur. Diş eti hastalığı, ciddi eklem problemi, TME'de hareket kısıtlılığı, ağır dereceli OSAS ve buna bağlı kardiyak problemi olan hastalarda, nazal yolla solunum yapamayanlar da kullanılmamalıdır. Bu tip apareyler OSAS nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan ve başarısız olan, normal dil ve yumuşak damak yapısına sahip hastalarda başarılı olmaktadır. Uzun yüz yapısına sahip bireylerde başarı şansının düşük olduğu belirtilmiştir (4).

Bu aparey tasarımının temel hedefi belirli ölçülerde mandibulanın ileri, açma-kapama ve yan hareketlerine izin verirken retrüziv yani geri hareketine engel olmaktır. Mandibulanın ileri alınma miktarı genellikle maksimum protrüzyon miktarının %70-75'i kadardır. Ölçü aşamasında kullanılabilen özel ölçü kaşıkları, %70-75'lik protrüzyon miktarını kolayca sağlamak için önerilebilir (14). Mandibulanın öne hareketi hyoid kemiği de öne taşır, böylece dil kökünün aşağısında kalan alt hava yolu mesafesi artar.

Günümüzde birçok farklı tasarımı bulunmakla birlikte genel olarak maksiller ve mandibular dişler üzerine sıkıca oturan plaklardan oluşan tipleri tercih edilmektedir. Hastanın dişli ya da dişsiz olmasının önemi yoktur (15) (Şekil 3–12). Günümüzde dişsiz hastalara implant destekli apareylerde yapılabilmektedir (16).



Şekil 3: Tam dişli hastada %75 protruziyonda yapılan apareyin yan görünümü.



Şekil 4: Tam dişli hastada apareyin önden görünümü.



Şekil 5: Üst parsiyel dişli hastada kapanış.



Şekil 6: Üst parsiyel dişli hastada protrüviziv pozisyon.



Şekil 7: Üst parsiyel dişli hastada apareyin önden görünümü.



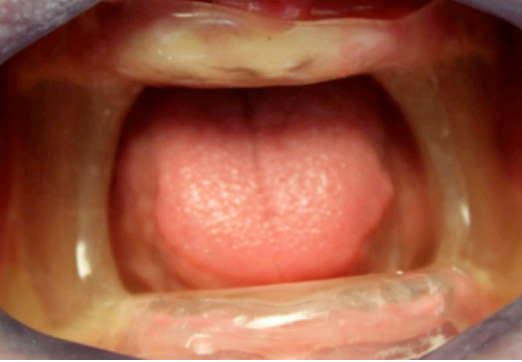
Şekil 8: Üst tam dişsiz hastada aparey.



Şekil 9: Alt tam dişsiz hastada aparey.



Şekil 10: Protrüzyon miktarının alt-üst tam dişsiz hastada tespit edilmesi.



Şekil 11: Alt-üst tam dişsiz hastada apareyin ağızda görüntüsü.



Şekil 12: Alt-üst tam dişsiz hastada apareyin ağız dışı görüntüsü.

Faringeal solunum yolunun boyutlarını artırmak ve tıkanma potansiyelini azaltmak amacıyla yapılan bu apareylerin literatürde bahsedilen birçok farklı tipi bulunmaktadır.

1. Tek parça yapılanlar: Monoblok tarzında tek parça, yeniden aktivasyon imkanı olmayan apareyler şeklindedir. Maksilla ve mandibulayı bir arada tutan bu apareylerde retansiyon kroşeler veya akril yüzeyler ile sağlanır (**Şekil 3, 4**).

2. İki parça yapılanlar: Alt ve üst çene plaklarından oluşan çift parçalı ve aktive edilebilen apareylerdir. Maksiller ve mandibular yüzeylerin birbirinden ayrı olduğu bu tasarımda iki parça birbiriyle tüp, piston, menteşeler, interark elastikler, miknatıslar veya vidalar aracılığı ile birleştirilir. Ayarlanabilir mekanizmalı apareyler hasta

için uygun protrüziv pozisyonu sağlamada kolaylık sağlayabilir. TME'in hassasiyeti kontrol edilerek hasta tarafından en ön pozisyon tolere edilene kadar her gece 0.25 mm öne alınacak şekilde ayarlanabilir (17).

3. Fabrikasyon olanlar: Diş hekimi tarafından laboratuarda hastadan alınan ölçü üzerinde hazırlanabildiği gibi, hazır satılan fabrikasyon apareylerde vardır ve hastanın dişlerine adapte edilir. Fabrikasyon olanlar termoplastik materyalden yapılmaktadır. Kısa sürede hazırlanabilmektedir ama etkinliği tartışmalıdır.

Apareylerin yapımında sert, yumuşak akril veya silikon bazlı materyaller kullanılmakta, apareyin yapıldığı materyallerde önem taşımaktadır. Yumuşak akriliktan yapılan apareylerde kooperasyonun daha iyi olduğu ve daha az yan etki görüldüğü belirtilmesine rağmen, bakteri birikimi, renk değişimi, koku gibi istenmeyen durumlara neden olduğu için tercih edilmemektedir.

Bloch ve ark. (18) tek ve iki parçalı aparey tasarımını karşılaştırdıkları çalışmalarında farklı tipteki apareylerin apne-hipopne indeksinde (AHI) benzer şekilde anlamlı düzelme sağladığını bildirmişlerdir. Tek parça olan apareyin daha iyi semptomatik iyileşme sağladığını ve kullanımının daha kolay olduğunu, bunun için hastalar tarafından daha fazla tercih edildiğini belirtmişlerdir.

Çalışmalarda mandibulayı önde konumlandıran apareylerin kullanıldığı hafif ile orta şiddette OSAS'lı bireylerde AHI'nin belirgin olarak azaldığı, orta ile şiddetli vakalarda ise indeksin belirgin olmasa da hafiflediği rapor edilmiştir. Ancak apareyin kullanımına son verildiğinde tedavi öncesine dönülmektedir (15,19–21). Aparey tedavisinin başarısını etkileyen bir diğer faktörde hastanın yatış pozisyonudur. Sırt üstü yatış pozisyonunda tedavi başarısının yan pozisyona kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır (22).

Başarılı bir tedavi için apareyin yapımında tasarım ilkelerine dikkat edilmesi gerekmektedir.

Apareylerin Tasarım İlkeleri

1. Protrüzyon: Mandibulanın öne alınma mesafesi apareyin başarısını etkileyen bir faktördür. Protrüzyon arttıkça etki artmakta, ancak hastada rahatsızlık hissi ve yan etkiler de artmaktadır. Protrüziv pozisyonun TME veya çiğneme kaslarını rahatsız ederek ağrıya yol açmamasına özen gösterilmesi gerekmektedir. Maksimum protrüzyon miktarının %70-75'i ayarlanmalıdır. Bu konuda yapılmış pek çok çalışma vardır ve farklı protrüziv hareket miktarları önerilmektedir.

Aarab ve ark. (23) dört farklı protrüzyon miktarını (%0, %25, %50 ve %75) karşılaştırdıkları çalışmalarında, protrüzyon miktarı ile AHI arasında önemli derecede iliş-

ki olduğunu bulmuşlardır. %25 ve üstü protrüzyon yapılan vakalarda AHI değerleri azalmış, %50 ve üstü protrüzyon yapıldığında ise yan etkiler görülmüştür.

Başka bir çalışmada apareyin başlangıç seviyesi olarak maksimum protrüzyon seviyesinin %67'sinin uygun bir seviye olduğu belirtilmiştir. Bu seviye apnede düşüş sağlarken yan etkiler daha az oranda görülmüştür (24).

%75 protrüzyonda aparey kullanımı ile %50 protrüzyonda aparey kullanımı karşılaştırıldığında, iki seviyede de AHI'de belirgin düşme gözlenmiştir. Bununla beraber %75 protrüzyon uygulanan hastalarda normal değerlere daha fazla ulaşılmıştır. Yan etkiler açısından ise iki grup arasında fark bulunmamıştır (25).

2. Vertikal yükseltme: Apareyler protrüzyonun yanında ağız açıklığına da neden olmaktadır. Ağız açılmasının OSAS'ı olumsuz etkilediği düşünüldüğünde, daha iyi bir sonuç için ağız açıklığının minimal olması gerekmektedir. Dikey boyutun kesici dişler arasında ortalama 5-7 mm açıklık olacak şekilde yükseltilmesi gerekir. Yeterince vertikal boyutu artırma dilin orofarinkse çökmemesi için gerekli olup, dil ve mandibulayı öne alan kasların kaybolmuş veya azalmış tonusunun tekrar kazanılıp artması için de gereklidir

6-8 mm vertikal yükseltme yapılmasını önerenler olduğu gibi (1), 15-18 mm gibi daha fazla yükseltme yapılmasını gerekli bulanlar da vardır (26). Vertikal yükseltme gerekenden fazla miktarda artırılırsa, mandibulanın aşağı geri rotasyonu ile dil ve hyoid kemik arka ve aşağı yönde kayar. Bu durum solunum yolu açıklığında protrüzyondan elde edilen kazancı yok ederek, faringeal solunum yolunun özellikle hipofarinks ve orofarinksin daralmasına sebep olur (1,27).

3. Okluzal örtücülük: Apareyin bütün diş yüzeylerine tam uyumu ve okluzal yüzeyleri tam örtmesi gerekir. Böylece okluzal değişikliklerin, diş hareketlerinin olması engellenir.

4. Tutuculuk: Aparey uykuda kolay çıkarılmaması ya da düşmemesi için yeterince tutucu olmalı, ortodontik kuvvet uygulamadan dişlere tam oturmalıdır. Ağızdan kolay çıkacak kadar gevşek olmamalı, dişlerde ağrı yapmayacak kadar da sıkıca oturmalıdır.

5. Ön açıklık: Anterior dişler arasında hava yolu için ortalama 3 mm'lik açıklık olacak şekilde yapılması önerilmektedir (1).

Yumuşak Damağı Kaldırıcı Aparey

Literatürde nadir bahsedilmektedir. Kullanımı kısıtlıdır, horlama tedavisinde kullanılır. Uykuda solunum yolu boşluğunun orofaringeal bölgesindeki yumuşak dokuların gevşemesi nedeniyle meydana gelen hava yolu daralması, hava akımı hızını artırır.

Dar bir pasajdan hızla geçen hava, üst solunum yolunun desteksiz dokularını titreterek gürültülü sesler ortaya çıkarır. Bu aparey üst dişlere takılır ve arkaya doğru olan uzantısı yardımıyla yumuşak damağı yukarı kaldırır ve uvulanın pozisyonunu değiştirir. Horlama sesine neden olan yumuşak damağın vibrasyonunu azaltır (**Şekil 13, 14**).

Vakaya göre farklı kombinasyonlarda aparey uygulanabilir. Bazı vakalarda mandibulayı önde konumlandıran ve yumuşak damağı kaldıran apareylerin kombinasyonu yapılabilir.

Kurtulmuş ve ark. (28) tam dişsiz hastada mandibulayı önde konumlandıran ve dili önde tutan apareylerin kombinasyonunu yaparak AHI'deki azalmaya, oksijen saturasyonundaki artmaya dikkat çekmektedirler.

Bazen de ayarlanabilir ve/veya ayarlanamayan apareylerle CPAP uygulaması birlikte uygulanır (CPAP/PRO, OPAP gibi).

Literatürde farklı tipteki apareyleri karşılaştıran çok sayıda çalışma vardır. Barthlen ve ark. (29) üç tip apareyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, sekiz OSAS'lı hastayı değerlendirmişlerdir. Mandibulayı önde konumlandıran aparey %100 hasta uyumu gösterirken, hastaların %62.5'unda AHI 15'in altına inmiştir. Hastaların %62.5'u dili önde tutan apareyi kullanabilmiş, ancak %25 hastada AHI 15'in altına inmiştir. Yumuşak damağı kaldırıcı aparey ise sadece 2 hasta (%25) tarafından kullanılabilmiş ve indekste düşme gözlenmemiştir.

Başka çalışmalarda mandibulayı önde konumlandıran aparey OSAS'lı hastalarda AHI'yi azaltmanın yanı sıra, horlamada azalma (%70), uyku kalitesinde artma (%91), gündüz uykuluğunda düzelme, oksijen saturasyonunda artma gibi diğer parametrelerde de etkili bulunmuştur (30,31).



Şekil 13: Model üzerinde yumuşak damağı kaldıran aparey.



Şekil 14: Ağızda yumuşak damağı kaldıran aparey.

Aparey Tedavisinin Yan Etkileri

Çalışmalar aparey tedavisinde %7-70 oranında bazı yan etkilerin ortaya çıktığını göstermiştir (32,33).

Kısa dönem yan etkileri: Bulantı, tükürük artışı, ağız kuruluğu, diş ağrısı, diş eti iritasyonu, baş ağrıları, TME ve çiğneme kaslarında rahatsızlık hissi ve ağrı.

Uzun dönem yan etkileri: Overjet ve overbite'da azalma, fasiyal yükseklikte artma, ağız açma derecesinde artma, kesici dişlerin eğiminde değişiklik, mandibular düzlem açısında artma, dişlerde mobilite, yer değiştirme, diş ya da restorasyon kaybı, hastanın subjektif uyku kalitesinin bozulması, uyuma güçlüğü, dudaklarda ve boğazda kuruluk, kas ağrısı, posterior okluzyon kaybı, molar ilişkisinin bozulması, üst keserlerin retrüzyonu, alt keserlerin protrüzyonu, aparey ağızdan çıkartıldığında okluzyonda değişiklik hissi (34).

Tedavinin etkili olabilmesi için apareyin her gece ve en az 6-8 saat arasında kullanılması gerektiği belirtilmektedir (35).

Tedavide başarı için öncelikle doğru endikasyon gereklidir. Klinik, dental ve kraniofasial özellikler de başarıyı etkileyen önemli faktörlerdir (36,37).

Dikkat edilmesi gereken klinik özellikler:

Yaş (18-45)

Düşük beden kütle indeksi (BMI)

Düşük boyun çevresi

Pozisyonel OSAS varlığı

Düşük AHI

Dikkat edilmesi gereken dental ve kroniyofasiyal özellikler:

Küçük, dar orofarinks

Normal uzunlukta mandibula

Kısa mandibular düzlem ile hiyoid kemik arası

Kısa yumuşak damak uzunluğu

Küçük dil

Aparey tedavisinin başarısının değerlendirilmesi için aparey ile birlikte PSG yapılması gerekmektedir. Kontrol PSG'de AHI <5 ve semptomların düzelmesi izleniyorsa tedaviye tam yanıt alındığını gösterir. AHI'de %50'nin üstünde azalma ve semptomların düzelmesi söz konusu ise kısmi yanıt alındığını, AHI'de %50'den daha az düzelleme ya da semptomların devam etmesi izleniyorsa yanıt alınmadığını gösterir (18,38).

Apareyin Etkinliğini Etkileyen Faktörler

1. Uyku apnesinin şiddeti
2. Apareyin protrüzyon miktarı
3. Pozisyonel uyku apnesi varlığı
4. Vücut kütle indeksi
OSAS'da AİA tedavisinin başarısızlığı;
 1. Yanlış endikasyon
 - a. Klinik bulgular ve AHI
 - b. Kraniyofasiyal özellikler
 2. Başarı tanımında farklılıklar
 3. Yanlış aparey tipi seçimi ve yapılması
 4. Kontrendikasyonların göz ardı edilmesi
 5. Komplikasyonların giderilememesi ile ilişkilidir

Uygun pozisyonda yapılmayan, tasarım ilkelerine dikkat edilmeyen apareylerde mandibula aşağı ve geriye alındığı için bulgular kötüleşebilir. Tedavi sürecinin izlenmesi, gerekli düzeltmelerin yapılabilmesi ve gözlenen yan etkilerin giderilebilmesi açısından hastaların düzenli periyodik kontrolleri yapılmalıdır.

Apareyin kullanılması ile birlikte OSAS'ın diğer subjektif semptomlarında düzelme olunca, hastanın ilgili tıp doktoruna yeniden değerlendirilmek üzere gönderilmesi gerekir. Doktorundan gelecek değerlendirme sonucuna göre tedavi gözden geçirilir.

OSAS'ın kanıtlanmış en etkin tedavisinin CPAP olduğu unutulmamalı, aparey tedavisinin etkinliği PSG ile gösterilmelidir. Aparey tedavisi ile birlikte mutlaka genel önlemler de uygulanmalıdır.

Literatürde CPAP ve mandibulayı önde konumlandıran apareyleri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen ortak sonuç CPAP'ın apareylerden daha etkili olduğudur. Ancak hastalar apareyleri CPAP'a göre daha rahat kullanabilmekte ve aparey uyumu daha yüksek olmaktadır. Bu apareyler mekanik bir prensibe dayanarak hava yollarını genişlettiği ve semptomatik tedavi alternatifi oldukları için ömür boyu kullanılmaları gerekmektedir. Fakat çalışmalarda bu apareylerin kullanımlarının bir yıldan sonra %75 oranında, beş yıldan sonra ise yarı yarıya azaldığı belirtilmektedir. Zamanla kilo alan, antihipertansif ilaç kullanmaya başlayan, horlama ve gündüz uyku hali yakınmaları yeniden ortaya çıkan hastalarda aparey tedavisinde ısrar edilmemeli, daha etkin tedavi yöntemine geçilmelidir.

Apareyler yapımlarının ve kullanımlarının basit olması, tedavinin geri dönüşümlü olması, taşınmalarının kolay olması, ses yapmamaları ve fiyatları gibi avantajların-

dan dolayı seçilmiş hastalarda iyi bir alternatif tedavi metodudur. Amerikan Uyku Rahatsızlıkları Birliği, apareylerin CPAP tedavisini reddeden ya da tolere edemeyen, hafiften ciddi seviyeye kadar olan OSAS hastalarında ya da primer horlaması olanlarda kullanılmasını tavsiye etmektedir. Yapılan araştırmalar da apareylerin bu tip OSAS hastalarında kullanımının yararlarını kanıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grisius RJ, Moore DJ. *Miscellaneous prostheses*. In: Beumer III J, Curtis TA, Marunick MT, editors. *Maxillofacial Rehabilitation. Prosthodontic and Surgical Considerations*. Missouri: Ishiyaku EuroAmerica, Inc.; 1996. p. 511-30.
2. Ivonhoe JR. *Treatment of upper airway sleep disorder patients with dental devices*. In: Taylor TD, editor. *Clinical Maxillofacial Prosthetics*. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc.; 2000. p. 215-31.
3. Kikuchi M, Higurashi N, Miyazaki S. *The roles of dentistry in obstructive sleep apnea syndrome Oto-Rhino-Laryngo Tokyo 2008*; 50: 249-55.
4. Üçüncü N. 1. *Uyku Bozuklukları Kongresi Kongre Kitabı 2008*. p. 156-61.
5. İşeri H. 1. *Uyku Bozuklukları Kongresi Kongre Kitabı 2008*. p. 165-67.
6. Battagel JM, Johal A, Smith AM, Kotecha B. *Postural variation in oropharyngeal dimensions in subjects with sleep disordered breathing: A cephalometric study*. *Eur J Orthod* 2002; 24: 263-76.
7. Baik UB, Suzuki M, Ikeda K, Sugawara J, Mitani H. *Relationship between cephalometric characters and obstructive sites in obstructive sleep apnea syndrome*. *Angle Orthod* 2002; 72: 124-34.
8. Özmen ÖA. *Obstrüktif uyku apnesi sendromunda tedavi: Oral apareyler*. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3: 81-5.
9. Köktürk O. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: 2007.
10. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. *Obstrüktif uyku apne sendromu ağız içi araç tedavisi*. *Tüberk Toraks* 2002; 50: 307-16.
11. Lazard DS, Blumen M, Lévy P, Chauvin P, Fragny D, Buchet I, et al. *The tongue-retaining device: Efficacy and side effects in obstructive sleep apnea syndrome*. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 431-38.
12. Dort L, Brant R. *A randomized, controlled, crossover study of a noncustomized tongue retaining device for sleep disordered breathing*. *Sleep Breath* 2008; 12: 369-73.
13. Doff MH, Hoekema A, Pruim GJ. *Effects of a mandibular advancement device on the upper airway morphology: A cephalometric analysis*. *J Oral Rehabil* 2009; 36: 330-7.
14. Keyf F, Burduroğlu D, Fırat S, Çiftçi B. *Alternative technique to transfer jaw relations for custom mandibular advancement devices: A case report*. *CRANIO* 2018; 1-5.
15. Keyf F, Çiftçi B, Fırat Güven S. *Management of obstructive sleep apnea in an edentulous lower jaw patient with a mandibular advancement device*. *Case Reports in Dentistry* 2014; 1-4.
16. Hoekema A, Vries F, Heydenrij K, Stegenga B. *Implant-retained oral appliances: a novel treatment for edentulous patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome*. *Clin Oral Implants Res* 2007; 18: 383-7.
17. Krishnan V, Collop NA, Scherr SC. *An evaluation of a titration strategy for prescription of oral appliances for obstructive sleep apnea*. *Chest* 2008; 133: 1135-41.
18. Bloch KE, Iseli A, Zhang JN, Xie X, Kaplan V, Stoeckli PW et al. *A randomized, controlled crossover trial of two oral appliances for sleep apnea treatment*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 246-51.
19. Keyf F, Aktas G, Keyf IA. *Efficacy of mandibular advancement devices in two patients with*

- moderate obstructive sleep apnea: Case reports. CDJ 2015; 18: 79-85.*
20. Keyf F, Fırat S, Çiftçi B. Efficiency of mandibular advancement device and bilevel positive airway pressure treatment for severe obstructive sleep apnea: A case report. *Int J Experiment Dent Sci 2017; 6: 35-8.*
 21. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath 2007; 11: 1-22.*
 22. Yoshida K. Influence of sleep posture on response to oral appliance therapy for sleep apnea syndrome. *Sleep 2001; 24: 538-44.*
 23. Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, Naeije M. Effects of an oral appliance with different mandibular protrusion positions at a constant vertical dimension on obstructive sleep apnea. *Clin Oral Investig 2010; 14: 339-45.*
 24. Okawara Y, Tsuki S, Hiyama S, Hashimoto K, Ono T, Ohyama K. Oral appliance titration and nasal resistance in nonapneic subjects. *Am J Orthod Dentofacial Orthop 2004; 126: 620-2.*
 25. Walker-Engstrom ML, Ringqvist I, Vestling O, Wilhelmsson B, Tegelberg A. A prospective randomized study comparing two different degrees of mandibular advancement with a dental appliance in treatment of severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath 2003; 7: 119-30.*
 26. Pitsis AJ, Darendeliler MA, Gotsopoulos H, Petocz P, Cistulli PA. Effect of vertical dimension on efficacy of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 860-64.*
 27. Almeida FR, Lowe AA. Principles of oral appliance therapy for the management of snoring and sleep disordered breathing. *Oral Maxillofacial Surg Clinics North America 2009; 21: 413-20.*
 28. Kurtulmuş H, Çötört HS. Management of obstructive sleep apnea in an edentulous patient with a combination of mandibular advancement splint and tonque-retaining device: A clinical report. *Sleep Breath 2009; 13: 97-102.*
 29. Barthlen GM, Brown LK, Willand MR, Sadeh JS, Patwari J, Zimmerman M. Comparison of three oral appliances for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med 2000; 1: 299-305.*
 30. Aarab G, Lobbezoo F, Wicks DJ, Hamburger HL, Naeije M. Short-term effects of a mandibular advancement device on obstructive sleep apnoea: An open-label pilot trial. *J Oral Rehabil 2005; 32: 564-70.*
 31. Mehta A, Qian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA. A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1457-61.*
 32. Nakamura S, Sato M, Matakı S, Kurosaki N, Hasegawa M. Subjective and objective assessments of short-term adverse effects induced by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: A preliminary study. *J Med Dent Sci 2009; 56: 37-48.*
 33. Fritsch KM, Iseli A, Russi EW, Bloch KE. Side effects of mandibular advancement devices for sleep apnea treatment. *Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 813-8.*
 34. Robertson C, Herbison P, Harkness M. Dental and occlusal changes during mandibular advancement splint therapy in sleep disordered patients. *Eur J Orthod 2003; 25: 371-6.*
 35. Clark GT, Sohn JW, Hong CN. Treating obstructive sleep apnea and snoring: Assessment of an anterior mandibular positioning device. *J Am Dent Assoc 2000; 131: 765-71.*
 36. Ferguson KA. The role of oral appliance therapy in the treatment of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med 2003; 24: 355-6.*
 37. Mohsenin N, Mostofi MT, Mohsenin V. The role of oral appliances in treating obstructive sleep apnea. *JADA 2003; 134: 442-9.*
 38. Lowe AA, Sjöholm TT, Ryan CF, Fleetham JA, Ferguson KA, Remmers JE. Treatment, airway and compliance effects of a titratable oral appliance. *Sleep 2000; 23: S172-8.*

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Tedavisi

Duygu Özol

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında üst solunum yolları (ÜH-Y)'nın tam (apne) yada kısmi (hipopne) tekrarlayan tıkanmaları, gece boyunca kan oksijen satürasyonunun azalma ile karakterize bir sendromdur. Obstrüktif uyku-apne sendromu toplumda %2-5 oranında görülmektedir (1). Sabah uykusunu alamadan yorgun kalkma, horlama ve gündüz aşırı uyku hali en belirgin semptomlardır. Dirençli hipertansiyon, ölümcül olan-olmayan kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, trafik kazaları için ciddi bir risk faktörüdür.

OSAS tedavisinde Sullivan ve ark ilk defa 1981 yılında Pozitif Hava Yolu Basıncı – Positive Airway Pressure (PAP) tedavisini geliştirerek önemli bir başarıya imza attılar ve halen günümüzde OSAS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve bu konuda uzlaşmış sağlanmış altın standart tedavi yöntem PAP olarak kabul edilmektedir (2). OSAS tedavisinin amacı, uyku süresince hava yolunu açık tutarak apne – hiponeleri ortadan kaldırmak, yeterli oksijenizasyonu sağlayarak gelişecek kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonları önlemek, arousalları yok ederek uyku kalitesini ve devamlılığını düzelterek semptomları azaltmak, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve gündüz uyku halini azaltıp kazaları engelleyerek morbidite ve mortaliteye azaltmaktır (3). Uygun ve devamlı kullanıldığında PAP cihazları bu hedefleri gerçekleştiren en önemli tedavi seçeneğidir. PAP cihazları; yüksek devirli motoru sayesinde oda havasını toz filtresinden geçirerek emen ve emdiği havayı önceden belirlenmiş pozitif basınçla hastaya ileten makinalardır. PAP cihazları özel silikon yumuşak kullanımlı bir maske, maskeyi sabitleyen bant, bu maskeye hava gelmesini sağlayan düşük dirençli, esnek uzunlukta hortum ve pozitif basınç üreten bir tür hava kompresöründen oluşur. Havanın ısıtılması ve nemlendirilmesini sağlayan ilave ek üniteler takılabilir (**Şekil 1**).

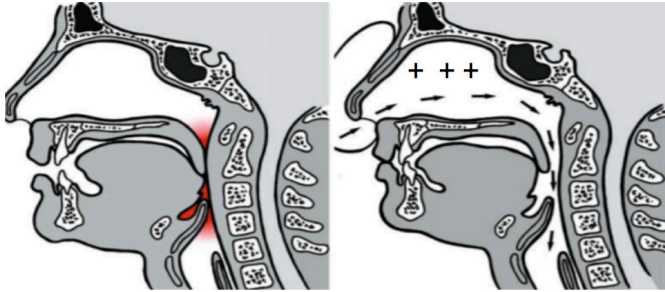


Şekil 1: PAP cihazı ve maske çeşitleri.

İlk üretildiklerinde oldukça büyük hacimli ve gürültülü iken, PAP cihaz teknolojisindeki hızlı gelişim sayesinde şimdi oldukça sessiz, hafif, bir çantaya girebilecek, kolay taşınabilir boyutlara inmişlerdir. Küçük boyutları sayesinde kamyon-tır şoförleri tarafından araç içi kullanımları, tatil-yolculuğa giderken el valizi şeklinde taşınmaları mümkün hale gelmiştir (4).

A-PAP Tedavisinin Etkileri

PAP tedavisi temel olarak üst hava yolunu pozitif basınç ile açık tutup lümenin kollabe olmasını tüm gece boyunca engelleyerek etki eder. Akciğer volümlerini (fonksiyonel rezidüel kapasiteyi) artırmak yoluyla üst hava yolları kaslarının refleks dilatasyonunu sağlayarak ve üst solunum yollarındaki ödemi giderir. PAP tedavisi ile burun ve/veya ağız yolu ile verilen pozitif basınç sayesinde, en önemli kollaps yapma gücü olan negatif basıncı yok edilerek apne, hipopne, horlama ve akım kısıtlanması önlenir (**Şekil 2**). PAP tedavisi ile gece boyunca solunumun düzenli ritmik olması sağlanarak, desatürasyonlar engellenir, arousalları yok edip uyku devamlılığını ve kalitesi artmış olur.



Şekil 2: Üst hava yollarında nefes alırken oluşan retropalatal obstrüksiyon ve tıkanmalar, maske ile uygulanan Pozitif havayolu basıncı sayesinde kollaps önlenerek, hava yollarının açık kalması.

Semptomlar Üzerine Olan Etkileri

OSAS hastalarında horlama, tanıklı apne ve gündüz uyku hali üç majör semptomu oluşturmaktadır. CPAP kullanan hastalarda maske kaçağı olmaz, basınçlar iyi ayarlanırsa horlamalar kaybolmakta ve apneler ciddi olarak azalmaktadır. Yorgun uyanma, dinlenmeden kalkma, gündüz uyku hali ve bitkinlik gibi yakınmalar kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Çok merkezli, randomize kontrollü, apne-hipopne indeks ≥ 10 olay/saat olan 1105 hastayı kapsayan "The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES)" çalışmasında altı aylık CPAP tedavisinin çeşitli parametreler üzerine etkisi araştırılmıştı. Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) skalası ile yaşam kalitesi ölçülmüş ve APPLES çalışmasında genel olarak CPAP tedavisinin anlamlı bir etki göstermediği ancak bazı subgrup analizlerinde özellikle OSAS ciddiyetinin ağır olduğu olgularda bir miktar iyileşme tespit edilmişti (5). Aynı hasta grubunda CPAP tedavisinin ağır dereceli OSAS olanlarda hem subjektif hem objektif olarak uykululuk halini düzelttiği bulunmuştu (6). CPAP'ın semptomlar üzerine olan etkisini araştıran bir meta-analizin sonuçlarına göre; özellikle orta ve ağır dereceli OSAS'lılarda; CPAP ile epworth uykululuk ölçeği puanının düştüğü, subjektif gündüz aşırı uyku hali, kognitif fonksiyonlar ve yaşam kalitesi düzelmeye başlamıştır (7).

Sistemik İnflamasyon, Oksidatif Stres ve Katekolaminler Üzerine Olan Etkileri

OSAS'lı hastalarda bölünmüş uyku, apneler ve gece boyunca kapalı üst havayollarına karşı sürdürülmeye çalışılan nefes çabası sonucu intratorasik basınçta değişiklikler, intermitant hipoksemi, oksidatif stres, kronik sistemik inflamasyon ve sempatik aktivitede düzensizlik meydana gelmektedir. Tüm bu mekanizmalar sonucu hem kanda hem de akciğerlerde inflamatuvar ve protrombotik mediyatörler, sitokinler ve nitrik oksit seviyesindeki artışlar ve bunun OSA ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Ancak CPAP tedavisinin oksidatif stres, katekolaminler ve inflamasyon üzerine etkisi ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bu konunun araştırıldığı 8 meta-analizin 5'inde idrar ve plazma norepinefrin seviyelerinde CPAP ile anlamlı azalma gösterilmiştir (9). Bunlara karşın 6 randomize kontrollü çalışmada, CPAP tedavisinin CRP, IL-6, adiponektin, TNF-alfa gibi inflamatuvar mediyatörler üzerine etkisi olmamıştır (10). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak 3 aylık CPAP tedavisi ile orta-ağır dereceli OSAS hastalarının özellikle ekhale nefes kondansatlarında oksidatif stres belirteçlerinde anlamlı düzelmeye olduğu, ama inflamatuvar mediyatörleri düzeltmediğini göstermiştik (11).

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Olan Etkileri

OSAS'ın en ciddi komplikasyonları, akut miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği (KY), sol/sağ ventrikül disfonksiyonu, aritmiler, inme, sistemik ve pulmoner hipertansiyonu

içeren ve morbidite ve mortalitesini arttıran kardiyovasküler (KV) olanlardır. Apne hiponeler sonucu gece boyunca ortaya çıkan intermitant hipoksi, bölünmüş uyku sonucu artmış kronik inflamasyon, intratorasik basınç değişkenliği sonucu bozulmuş sempatik sinir sistemi aktivitesi endotel disfonksiyonuna, ateroskleroza, damarların genişleme kapasitesinde azalmaya yol açarak kardiyak komplikasyonları meydana getirir (12). OSAS olan hastalarda sol ventrikül hipertrofinin daha sık görüldüğü ve OSAS'ın Kalp yetmezliği ve hipertansiyon için ciddi bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. On yıllık izlemde CPAP ile, OSAS'ın kardiyovasküler sonuçlarının engellendiğini gösteren kohort çalışma mevcuttur (13). CPAP'ın kalp fonksiyonları, kardiyak ritim ve tansiyon üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. CPAP tedavisi alan ve almayan gruplar 7 yıl boyunca izlendiğinde CPAP'ın mortaliteyi azaltmada belirgin etkisi olduğu saptanmıştır (14).

Endokrin ve Metabolik Sistem Üzerine Etkileri

OSAS yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile benzer olarak glukoz metabolizmasında etkilemektedir. Obezite sonucu boyun çevresindeki yağ doku artışı, havayolları çapında daralmaya ve lümen içi basınç artışına yol açarak OSAS gelişimini kolaylaştırır. OSAS'ın kendisi diyabete yol açabileceği gibi, diyabetik hastalarda gelişen nöropati sonucu farinks gibi çizgili kaslarda sinir ve kasların uyarılabilirlik eşliğinin azalması, sinirlerin ileti hızlarının yavaşlaması, hızlı kasılan kasların yavaş kasılan kaslara değişmesi apnelerin ortaya çıkışını kolaylaştırabilmektedir (15,16). Kliniğimizde yapılan obezite ile ilişkili bulunan ve insülin direncinden tip2 DM'a kadar uzanan glikoz metabolizma bozuklukları, hipertansiyon ve metabolik sendrom ardışık 125 hastanın dahil edildiği çalışmamızda OSAS ciddiyeti ile ilişkili bulunmuştu (17). CPAP tedavisinin, öncelikle obezitenin primer etken olması nedeni ile lipid ve glukoz metabolizması üzerine etkisinin sınırlı olduğu düşünülmektedir (18). Kilo vermenin önemini belirten bir araştırma, tek başına CPAP kullanımına göre, kilo verdiren diyet programı ile beraber CPAP kullanımı ya da tek başına kilo vermenin CRP, insülin direnci ve trigliserid seviyelerini çok daha etkili olduğunu vurgulamıştır (19). Hecht ve ark, 296 hastayı kapsayan, 5 çalışmanın meta analiz sonuçlarına göre, 4-12 haftalık CPAP tedavisinin insülin seviyesi, HOMA-indeks, adiponektin veya HbA1c değerlerine etkisiz olduğu göstermişlerdir (20). Çok heterojen bir hasta grubunun olması, CPAP tedavi uyumu ve gecelik kullanım sürelerindeki değişkenlik gibi birçok faktörün olması bu sonucu yorumlarken göz önünde tutulmalıdır. Bir diğer çalışmada ise sadece ağır dereceli OSAS olan olgularda insülin direncinin CPAP ile gerilediği tespit edilmiştir (21).

Nörolojik-Kognitif Fonksiyon Üzerine Etkileri

Hafıza, gelişmiş veya günlük işleri idame ettirmek için gereken zeka, duygu - durum davranışları üzerine OSAS'ın olumsuz etkisi bilinmektedir. OSAS'lı hastaların en sık

bildirdiği nörolojik yakınmalar dikkat eksikliği, unutkanlık, öğrenme güçlüğü, uyanıklıkta ve motor becerilerde azalma olmaktadır (22). CPAP tedavisi özellikle dikkati toplamada, uyanıklığın sağlanmasında başarılı bulunmuştur. Üç aylık CPAP tedavisi ile Antic ve ark. sözel hafızada ve yönetici fonksiyonlarda, Monasterio ve ark ise görsel hafızada ve dikkat üzerine anlamlı düzelme göstermiştir (23,24). Buna karşın Lojander ve ark 12 aylık CPAP kullanımı ile ilave bir nörokognitif fonksiyonlarda düzelme bulmamışlardır (25). Engleman ve ark CPAP kullanım süresinin önemini vurgulayarak, gecede 3.5 saat CPAP kullanan hastalarda mental esneklik, dikkat ve bilginin işleme süreç hızının 2.8 saat kullananlar göre anlamlı düzeldiği ve daha iyi olduğunu saptamıştır (26). Kushida ve ark ise yukarda bahsettiğimiz APPLES çalışmasındaki hasta grubunda OSAS ciddiyetinin etkili olduğunu, özellikle ağır dereceli OSAS olanlarda yönetici ve frontal lob fonksiyonlarında CPAP kullanımı ile iyileşme olduğunu göstermiştir (27).

B-Temel PAP Modları ve Endikasyonları

Gelişen teknoloji ve yazılım programları ile beraber PAP cihazlarının çeşitliliği artmış ve otoCPAP (APAP), BİPAP (bilevel positive airway pressure), spontan zaman ayarlı bi-level PAP (BPAP-ST), AVAPS (average assured pressure support), ASV (Adaptive servo ventilasyon), ACMV (anticyclic modüle ventilator) gibi birçok model kullanıma girmiştir (3,28).

PAP Tedavi Endikasyonu

Polisomnografi ile geçerli uyku apnesi tanısı konulmalı ve

→ Apne-hipopne indeksi ≥ 15 üstünde olan

→ Apne –hipopne indeksi ≥ 5 ile < 15 arasında olup eşlik eden aşırı gündüz uyku hali, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma, kardiyak ek hastalık ya da inme öyküsü varsa PAP endikasyonu vardır.

CPAP (Continous Positive Airway Pressure)

OSAS hastalarında ilk seçilen ve en çok kullanılan tedavi modu CPAP'dır. Önceden ayarlanmış sabit ve sürekli basıncı hastaya veren cihazlardır. Cihaz tarafından hem inspirasyon hem ekspirasyonda belirlenen tek sabit basınç üretilmektedir (**Şekil 3**). CPAP cihazları, 4-20 cmH₂O arasında basınç sağlayabilir. Bu cihazı kullanan hastanın mutlaka spontan solunumu olmalı ve inspiyum-ekspiryum tetiklemesi hasta tarafından yapılmalıdır. Marka özelliklerine göre cihazlarda 0.1, 0.5 veya 1 cm H₂O basınç artışları yapılarak apneler önleneceği basınç belirlenir.



Şekil 3: CPAP cihazı ile hastaya tüm gece boyunca uygulanan devamlı sabit basınç grafiği.

American Academy of Sleep Medicine" (AASM)'ye göre CPAP tedavisi endikasyonları (29):

- 1- AHİ > 15/saat olması,
- 2- AHİ > 5/saat ve buna ilave olarak
 - a- gündüz aşırı uyku hali
 - b- yaşam kalitesinde düşüklük
 - c- ek hastalık (hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı vs...) bulunmasıdır.

Ülkemizde CPAP tedavi endikasyonları, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) "Sağlık Uygulama

Tebliği"ne göre belirlenmiştir. Tebliğe göre CPAP tedavisi endikasyonları (30):

- 1- Apne indeksi (AI) en az 15/saat veya AHİ en az 30/saat veya apne, hipopne ve solunum eforu sonucu uyanma sayısını gösteren solunum sıkıntı indeksi (RDI) en az 30/saat olarak tespit edilmesi,
- 2- AHİ veya RDI 5-30/saat arasında olmakla birlikte artmış gündüz uykululuk, bilişsel etkilenme, duyu durum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme veya uykuyla ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromlarından birinin olması olarak bildirilmiştir.

APAP (Auto PAP)

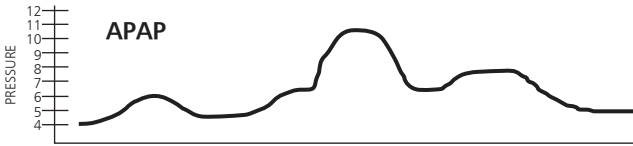
APAP cihazları hava yolu açıklığını sağlayan devamlı basıncı, otomatik olarak kendisi ayarlayan cihazlar olarak tasarlanmıştır. Gece boyunca hastanın pozisyonu, uyku evresi ve başka değişiklere karşı basıncı düzenleyerek hava yollarını stabilize eder. Algoritma, olaylar artığında basıncı arttırmak ve belirli bir süre için olaylar meydana gelmezse basıncı azaltmak için tasarlanmıştır. APAP cihazları daha etkili olan yüksek basıncı en az oranda uygulayarak hasta uyumunu ve cihaz kullanım süresini artırabileceği hipotezinden yola çıkarak üretilmiştir. APAP cihazı, anlık olarak hastayı takip ederek gerekli olan en doğru basıncı vermeye çalışır. Bunun içinde APAP cihazları hava akımı (apne ve hipopne), hava yolu vibrasyon (horlama), hava akımı sınırlaması ve impedans gibi solunum değişkenlerini algılayarak basıncı belirlerler (28,31). Böylece gece boyunca etkili minimum basıncı bulmaya çalışmaktadır. Genellikle supin pozisyonda ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunda havayollarını açık tutmak için

gereken pozitif basınç miktarı fazla olmaktadır. Eğer hiçbir solunum olayı kalmaz ise basınç kademeli olarak yeni olaylar ortaya çıkıncaya kadar azaltılması gece boyunca hastaya verilen ortalama basıncı azaltarak hastanın konforunun artması hedeflenmiştir (**Şekil 4**).

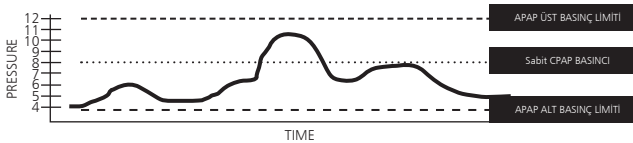
Cihazın basınç uygulama aralığı önceden ayarlanan başlangıç alt limiti ve maksimum üst limiti arasında olur. Çok sık hızlı ve fazla basınç değişiklikleri, hastayı uyandırabilir veya arousala neden olabilir. Eğer APAP cihazı ile titrasyon yapılarak hastanın evde kullanacağı sabit CPAP basıncı belirlenecek ise, gecenin %90 veya %95'inde uygulanan ortalama basınç genel olarak tedavi basıncı olarak belirlenebilir (**Şekil 5**).

APAP cihazları sıklıkla pozisyonel veya REM ile ilişkili OSAS hastalarında, sabit basınçlı CPAP cihazını tolere edemeyenlerde, sık kilo alıp veren hastalarda kullanılmaktadır. Ayrıca alkol alımı, sedatif kullanımı nedeni ile ihtiyaç duyulan basınçların değişken olabildiği durumlarda APAP kullanımı sabit basınçlı CPAP kullanımına göre avantajlı olabilir. Bu konuda yapılan dört meta analizde (1136 hastanın ele alındığı 30 araştırmanın derlemesi) AHİ'yi düzeltmede sabit basınçlı CPAP ile APAP arasında fark bulunmamıştır (32). Seçilmemiş hasta gruplarında APAP kullanımı ile CPAP arasında klinik olarak anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır.

Konjestif kalp yetmezliği olanlarla, uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromlularında, santral uyku apnelilerde ve KOAH gibi ciddi ek hastalığı olanlarda (Overlap Sendrom) APAP cihazlarının hem titrasyonda hem de tedavide kullanımı uygun değildir. Yalnızca horlama (vibrasyon) tetikleme prensibiyle çalışan APAP cihazlarının uvula operasyonu geçirmiş veya horlamayan hastalarda kullanılmamalıdır (33).



Şekil 4: APAP cihazı ile hastanın uyku pozisyonu, uyku evresine göre değişkenlik gösteren basınç grafiği.



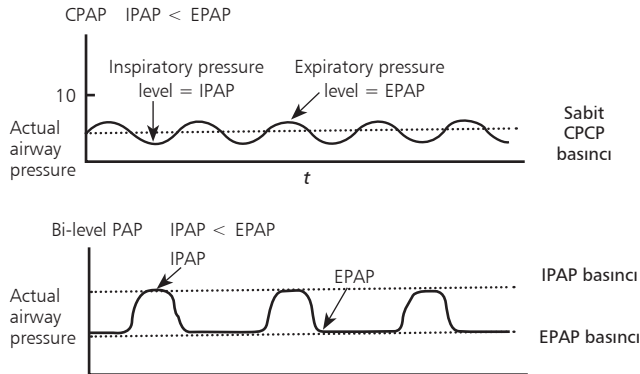
Şekil 5: Alt ve üst basınç limiti ayarlanarak yapılan APAP titrasyonu sonrası, sabit CPAP basıncı ile tedavinin idame ettirilmesi.

BİPAP

Bi-level PAP (BİPAP) soluk alma sırasında yüksek inspiratuvar basınç (IPAP) ve soluk verme esnasında daha düşük ekspiratuvar basınç (EPAP) basınç ayarlarını yapılmasına olanak sağlayarak isminden de anlaşılacağı gibi hastaya iki seviyeli basınç veren cihazlardır. Genellikle 4-25 cmH₂O basınç arasında çalışmakla beraber bazı markalar 30 cmH₂O basınca çıkabilmektedir. İhtiyaç duyulan CPAP basıncının 12 cmH₂O ve daha yüksek olması durumunda da BİPAP tedavisinin önerilmesi, hastanın tedaviye olan uyumunu kolaylaştırmaktadır. BİPAP tedavisi ile hastanın üst solunum yolunun açık kalması sağlanmakla birlikte aynı zamanda IPAP ve EPAP basınçları arasındaki fark (delta pressure) kadar solunum desteği de (ventilatory support- pressure support) sağlamaktadır. İnspirasyon-EPAP farkı, hastanın tidal volumunu destekleyen pressure support (PS) modu gibi çalışır. BİPAP titrasyonunda başlangıç basıncının IPAP: 8 cmH₂O, EPAP ise 4 cmH₂O olarak ayarlanması, IPAP-EPAP farkının ise minimum 4 cmH₂O maksimum 10 cmH₂O olması önerilmiştir. Tüm solukları hasta başlatır ve hastanın eforu triger ayarını geçtiğinde ayarlanan IPAP basıncını verir. Ayarlanan basınca ulaştıktan sonra, ekspiryum ile EPAP basıncına düşürür (**Şekil 6**). İnspirasyon süresi, sıklığı ve hacmi hastanın aktivitesine bağlıdır (33,34).

BİPAP cihazları solunum iş yükünü azaltır, solunum kaslarının dinlenmesini sağlar, mikroatektazileri açar, akciğer kompliyansı iyileştirir ve solunum merkezinin hiperkapnik eşikini düzeltir.

Genel olarak BİPAP, CPAP cihazı ile sürekli yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen, CPAP cihazı ile maske hava kaçağı fazla olan veya pozitif basınca karşı nefes verme güçlüğü yaşayan OSAS hastalarında, veya OSAS ile beraber eşlik eden morbid obezite, hiperkapninin olduğu noktürnal hipoventilasyon, özellikle



Şekil 6: BİPAP cihazı ile uygulanan iki seviyeli basınç noktali çizgide gösterilmektedir.

KOAH veya ağır astım gibi obstrüktif Akciğer hastalığı gibi komorbid durumların varlığında ilk tercih olarak kullanılmaktadır. BİPAP ve BİPAP-S cihazları solunum tetiklemesi zayıf olan özellikle eşlik eden nöromusküler bozukluğu olan hastalarda başarısız olabilir (33).

BİPAP cihazı bazı uyku hastalıklarında yeterli desteği sağlayamadığı için ve tedaviye uyumu arttırmak amacıyla yeni modlar cihaza eklenmiştir. Yeni geliştirilen BİPAP cihazlarında inspiyum ve ekspiyum süresini ve oranını ayarlama imkanı bulunmaktadır. Ancak bu gibi durumlar dışında seçilmemiş hasta gruplarında BİPAP tedavisine uyumun CPAP uyumuna üstünlüğü gösterilememiştir.

American Academy of Sleep Medicine" (AASM)'ye göre BİPAP tedavisi endikasyonları (29):

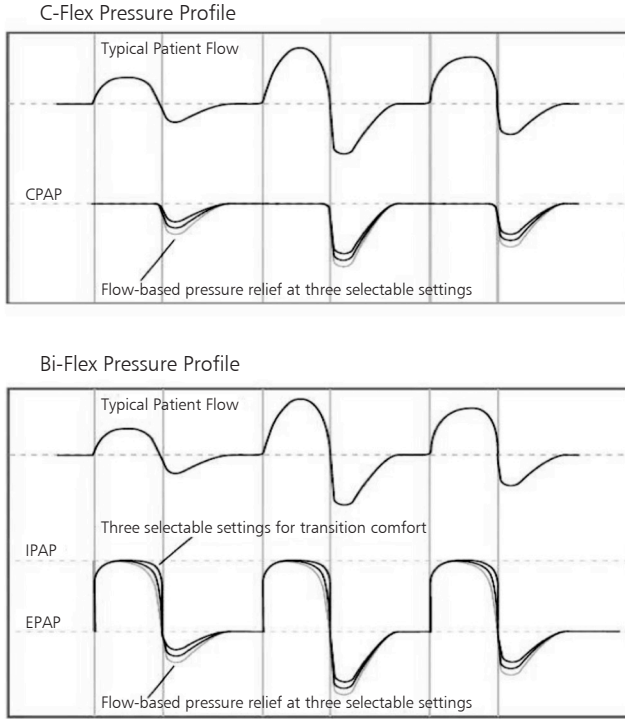
- 1- CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar,
- 2- OSAS ile birlikte alveoler hipoventilasyona yol açan hastalıkların olması (KOAH, obezite hipoventilasyon sendromu, restriktif akci_er hastalıkları, vb.),
- 3- 15 cmH₂O üzerinde CPAP basıncı uygulanması gereken hastalardır.

Sosyal Güvenlik Kurumu, "Sağlık Uygulama Tebliği"ne göre BİPAP tedavisi endikasyonları:

- 1- CPAP cihazı verilme endikasyonu olup; yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen,
- 2- CPAP maskesinde önemli düzeyde hava kaçağı olan veya pozitif basınca karşı nefes verme gücünü yitiren OSAS hastaları,
- 3- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromu (restriktif akciğer hastalığı, KOAH, obezite-hipoventilasyon sendromu, pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı hipoventilasyon-hipoksemi sendromu, vb) olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Esnek Basıncı PAP

C-Flex ve A-flex Philips Respironics tarafından, EPR (Ekspiylum Pressure Relief) ise Resmed tarafından geliştirilen modlardır. Ekspiylum başında basıncı düşük tutup, ekspiylumu ortasında ve inspiyasyonda basıncı kademeli olarak artırarak ekspiylumu rahatlatan ve mümkün olduğunca hastanın doğal solunum frekansını yakalamayı hedefleyen değişik modlar geliştirmiştir. Ekspiylum başında hastanın nefes vermesini kolaylaştıracak şekilde, 1-2-3 kademeli olarak basıncın azaltılması ile hasta konforunun ve uyumunun artırılması hedeflenir. Yapılan çalışmalarda bu özelliklerin klasik CPAP karşılaştırmasında etkinlik açısından bir farkı bulunamamıştır. Biflex" özelliği olan BİPAP cihazlarında inspiyum sonunda ve ekspiylum başında basınç

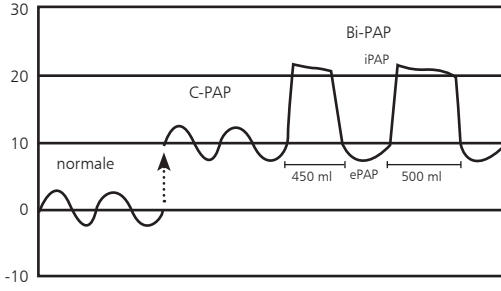


Şekil 7: CPAP ve BİPAP cihazı –FLEX modu aktive edildiğinde basınçtaki kademeli azalma.

geçişleri daha yumuşak olmakta, ayarlanan IPAP-EPAP sırasında basıncı hastanın solunum eforuna ayarlanan orantıda azaltmaktadır (**Şekil 7**) (33). Çoğu BİPAP cihazında rise time denilen yükselme zamanı (basınç değişim açısı) ayarlanabilmektedir (100-600ms). İnspirasyon süresi 0.3 sn ile 2 sn arasında ayarlanabilir.

BİPAP-ST (BİPAP-Spontaneous-Timed)

Spontan modda hastanın IPAP ve EPAP geçişini kendi eforu belirler ve hasta nefes almazsa cihazı tetikleyemez. Zamanı belirlenmiş -ST modunda ise hasta ayarlanan süre içinde nefes almazsa cihaz EPAP basıncından IPAP basıncına geçer ve inspirasyonu başlatır. Dakikada minimum kaç soluk almasını istiyorsak, bu rakamı girek (12-16 gibi) olmasını istediğimiz solunum frekansının gerçekleşmesi sağlanır. BİPAP-ST modunda hasta santral apnelere veya solunum yetmezliği nedeniyle EPAP değerinden IPAP değerine yükseltecek tetikleme yapılamazsa cihaz bu tetikleme yapar (**Şekil 8**). Bu basınç değişikliği ile hem solunum desteği sağlanmış olur hem de santral apnelere sonlandırılması gerçekleşir. BİPAP ile solunumu düzene girmeye

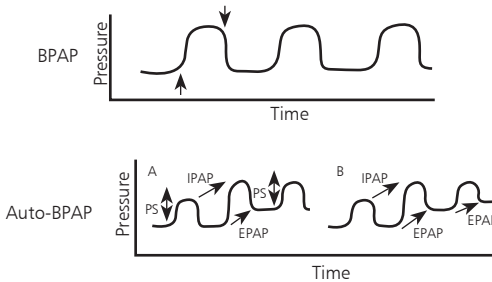


Şekil 8: Cihazların gelişmiş özellikleri sayesinde inspiryum ve ekspiryumun belirlenen basınçlarla desteklenmesi, inspiryum süresinin uzatılması ile hedeflenen ventilasyonun gerçekleşmesi sağlanmaktadır.

yen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir. OSAS tanısının yanı sıra restriktif akciğer hastalığı, KOAH, obezite-hipoventilasyon sendromu, uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendrom gibi alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojisi olan hastalarda, spontan solunumu ve tetikleme gücünün yetersiz olduğunun belirlenmesi ile kullanma endikasyonu vardır (34,35).

Auto BiPAP

A-BiPAP cihazları hava yolu açıklığını sağlamak için uygulanacak IPAP ve EPAP'yi belirlenen aralıkta (EPAPmin, IPAPmaks) verebilen değişken basınçlı cihazdır. Ayrıca PSmin ve PSmaks da ayarlanabilir. BiPAP basıncını tolere edemeyen veya etkili BiPAP basıncının çok değişken olması nedeniyle uygun tedavi basıncına karar verilememesi nedeniyle otomatik olanların kullanılması uygun görülmektedir. A-BiPAP cihazları APAP ve BiPAP cihazlarının karışımıdır. Hem apne, hipopne, akım kısıtlaması ve horlama gibi solunumsal olayları algılayarak basınç değişikliği yapar, hem de inspirasyon ve ekspirasyon dönemlerini algılar (36). BiPAP endikasyonu olan hastalarda konforu artırmak üzere tasarlanmıştır. Cihazdaki "otomod" özelliğine dayanılarak ve hastanın solunum dinamiklerine göre gerekli basınçları kendisi otomatik olarak sağlar. Maskeden hava kaçağı saptandığında IPAP'ı azaltır. Horlama, apne ve hipopne saptandığında EPAP'ı artırır (Şekil 9).



Şekil 9: Auto-BiPAP cihazlarının çalışma prensipleri.

AVAPS (Average Volume Assured Ventilation Support)

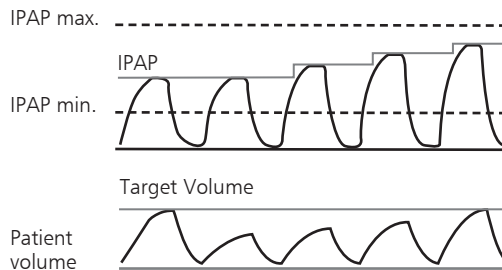
Otomatik hacim garantili ventilasyon desteği anlamına gelmektedir. Hastanın ihtiyacına göre sabit bir tidal volüm desteği sağlamak için basıncı IPAP-max ve IPAP min arasında değiştirerek bu desteği verir. Hastanın her soluşunda tidal volümü hesaplayıp, dakika ventilasyon, ortalama tidal volüm ve hedef tidal volüm arasındaki dengeyi sağlamak için basınç ayarlaması yapar. AVAPS cihazları hedeflenen tidal hacmin uyku evrelerine ya da pozisyona göre değişebilen basınç desteği ile sağlarken (**Şekil 10**), BİPAP-ST cihazları sabit IPAP ile ventilasyon, sabit EPAP ile oksijenizasyon destekleyerek hedeflenen solunum sayısından az olmayacak şekilde hastaya sabit basınç desteği (PS: IPAP-EPAP, sabit) uygular. Hastanın tidal volümü pozisyonla ve uyku evreleriyle değişiyorsa, sabit ideal bir tidal volüm sağlamak için AVAPS özellikli BİPAP cihazları kullanmak gerekir. Özellikle obezite hipoventilasyon sendromu olan hastalarda endikedir. Restriktif akciğer hastalığının (göğüs duvarı patolojisi veya nöromüsküler hastalıklar) neden olduğu uykuda olsun olmasın solunum yetmezliğinin tedavisinde hedeflenen bir tidal volümü başarıyla uyguladığı için oldukça etkili bir tedavi yöntemidir (37–39).

Sosyal Güvenlik Kurumu, “Sağlık Uygulama Tebliği”ne göre BİPAP ST/AVAPS tedavisi endikasyonları:

- 1- Polisomnografi eşliğinde yapılan BİPAP S/T ile yapılan titrasyonunda yeterli tidal volüm sağlanamadığı veya uykuda solunum bozukluklarının ortadan kaldırılamadığı hastalarda
- 2- Nöromusküler ve göğüs duvarı bozukluklarına bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon hipoksemi olan restriktif akciğer hastalığı olan hastalarda (ALS, obezite-hipoventilasyon sendromu, kifoskolyoz vb.) kullanılır

ASV (Adaptif Servo Ventilatör)

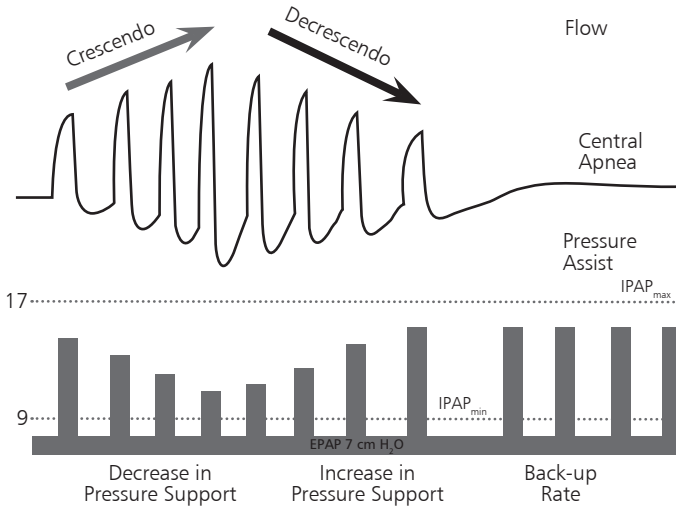
Hastanın değişen basınç ihtiyacını dinamik olarak sürekli ayarlayan ve bu şekilde yüksek basınçtan kaçınılan cihazlardır. Apne ve hipopnelerde gerekli basınç desteği



Şekil 10: AVAPS cihazlarının çalışma prensipleri.

arttırılırken, hiperventilasyon durumunda destek azaltılır. Farklı firmaların BİPAP-AutoSV, BİPAP-AutoSV advanced, VPAP-AdaptSV, Somnovent CR AVAPS –AE (trilogy) (Adds Auto EPAP Option), anılan genelde EPAP basıncını 4-25, IPAP basıncını 4-30 cmH_2O basınçta ayarlamaya imkan veren, backup rate dediğimiz solunum frekansını düzenleyen ASV modelleri piyasada satılmaktadır. ASV, dakika ventilasyon hedefli (VPAP Adapt SV) veya tidal volüm hedefli (BİPAP autoSV) algoritmalarla çalışan bir cihazlardır. ASV cihazı otomatik dakika ventilasyonu veya tidal hacmi hedefleyerek, her solunumu bire bir analiz ederek çalışmaktadır (**Şekil 11**). Dakika ventilasyon hedefli algoritmada, cihaz hastanın son üç dakikalık dakika ventilasyonunu hafızasında tutarak, bunun %90'ını vermeyi hedefler. Tidal volüm hedefli algoritmada ise; inspiryumda verilen basınç (İPAP) değişkendir. Hastanın son iki-üç solunumundaki tidal volüm değişimini algılayarak, buna göre İPAP'ı ayarlar. Hastanın tidal volümü arttığında cihaz İPAP'ı azaltır, tidal volüm azaldığında ise İPAP'ı artırır. Böylece tidal volüm dalgalanmaları ASV ile stabilize edilir (38,40).

Son geliştirilen Anticyclic modulated ventilation (ACMV - trilevel ASV) isimleriyle anılan cihazlar yeni algoritmalarla hem IPAP hem de EPAP ayarlarını ihtiyaca göre dinamik olarak ayarlayabilmektedir (41). Pressure support korunurken EPAP değeri de hastanın ihtiyacına göre ayarlanmaktadır. Akım hedefli cihazlar solunumu 4 dakika boyunca gözleyerek, ortalama tepe akımı belirleyip buna uygun tepe akım üst ve alt limitlerini belirleyip etki eder. IPAP ile hedef tidal hacmi sağlarken, EPAP basıncını değiştirerek hastanın havayolu açıklığını devam ettirerek hasta kon-



Şekil 11: ASV cihazının solunum tidal hacmin göre artan ve azalan basınç desteği

forunu yüksek seviyede tutar. Auto back up rate ile solunum sayısının idealize olmasını ayarlar.

Konjestif Kalp yetmezliği (KKY) olan özellikle ejeksiyon fraksiyonu %40 altına düşen hastalarda sıklıkla santral uyku apne sendromu (SUAS) ve Cheyne-Stokes Solunumu (CSS); daha az sıklıkla ise obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) gelişebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, KY hastalarının %5-30'ununda OSAS ve %30-60'ında ise SUAS saptanmıştır (42). Kalp yetersizliğinde üst hava yolunda gelişen venöz konjesyonun üst hava yolunu daraltabileceği ve böylelikle havayolu direncini artırarak OSAS'na neden olabileceği ileri sürülmüştür. Kalp yetersizliği sonucu gelişen pulmoner konjesyon, pulmoner vagal irritan reseptörlerin uyarılmasına neden olarak takipne ve hiperventilasyona yol açmakta ve sonuçta gelişen hipokapniye bağlı olarak apne eşiği düşmekte ve santral apne ortaya çıkmaktadır. Kalp yetmezliğinin etkin medikal tedavisi yapılsa bile solunumsal olaylar devam edebilmektedir. Bu hastalarda apneler sonucu oluşan hipoksemi, ventriküler aritmi ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Uykudaki solunum bozukluklarının pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulaması gibi yöntemler ile düzeltilmemesi durumunda, KY hastalarında tedavi güçleşmekte, klinik düzelleme ve iyileşme gecikmekte ve/veya tam olamamaktadır. Ayrıca OSAS varlığında, hipertansif hastaların kan basıncı kontrolleri de zor olabilmektedir.

"The Canadian Positive airway pressure trial for heart failure patients with Central sleep apnea" (CANPAP) çalışmasında, kalp yetmezliği olan hastalarda CPAP tedavisi, sadece medikal tedavi alan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesinde düzelleme sağlamıştır. Ancak tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde transplantasyon yapılmadan beklenen yaşam süresi sadece CPAP tedavisi ile AHİ 15'in altına inenlerde uzadığı gösterilmiştir (43). CPAP tedavisi KKY hastalarının %50'sinde AHİ değerini 15'in altına indirmeyi başarmıştır. Özellikle santral apnesi/CSS olan kalp yetmezliği hastalarına AHİ değerini daha iyi düşürebilen daha etkili ASV cihazları denenmeye başlanmıştır. Çok merkezli randomize kontrollü "Adaptive servo ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure" (SERVE-HF) çalışması ejeksiyon fraksiyon değeri ≤ 45 olan, semptomatik 1325 CSS'lu KKY hastasında, ASV tedavisinin denenmesi sonucu kardiyak mortaliteyi arttırdığı gösterildiğinden çalışma erken sonlandırılmıştır. Hastaların cihaz uyumu ve kullanım sürelerindeki kısıtlılık gibi çalışma dizaynı ile ilgili bazı sıkıntılar olmakla beraber SVEF değeri düşük KKY olgularında ASV kullanımı ile ilgili ciddi soru işaretleri oluşmuştur (44). Bu çalışmada kullanılan ASV cihazının sabit EPAP basınç uygulayan ilk jenerasyon hacim hedefli ASV cihazı olması sonucu intratorasik basıncın fazla artması ile kardiyak sorunların ortaya çıktığı ya da bu hastalardaki CSS paterninin kompanzatuvar adaptif bir mekanizma ile koruyucu bir rol oynadığı şeklinde sonuçlar yorumlanmıştır. Bu ikinci teoriyi destekleyen elimizde

ciddi bir veri olmadığından, birinci açıklama daha çok kabul görmüş ve bazı araştırmacılar özellikle kalp yetmezliği olan olgularda venöz dönüşü azaltıp hipotansiyona neden olmasından dolayı EPAP basıncının dikkatli ayarlanması ve $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ 'yu geçmemesini önermektedir. Bu sonuçlar sadece CSS/santral apnesi olan, semptomatik, düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastaları kapsamaktadır. Bu konuda başlatılan bir diğer önemli çalışma akım hedefli ASV cihazının kullanıldığı ADVENT-HF çalışmasıdır. Bu çalışmanın Haziran 2020'de tamamlanması beklenmekte ve böylece ASV cihazlarının düşük SVEF'li, santral apnesi olan KKY hastalarında yerinin netleşmesine yol açacaktır. Bu sonuçlar SVEF'si korunmuş hastalara ve ağırlıklı olarak obstrüktif uyku apnesi olanlara genellenmemesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Güncel bilgiler ışığında idiyopatik veya kronik opioid kullanımına bağlı santral apnelerde, nörolojik bozukluklara bağlı polisomnografide CSS tanımına uyan solunum patolojisi varsa veya santral apneler ağırlıktaysa ASV cihazları tercih edilebilir (45). Kombine apneli hastalarda (hem CSS/santral apne hem de obstrüktif apneleri olan hastalarda) CPAP ile santral apneler düzeltilemiyorsa ekokardiyografi yapılarak, kullanılabilir. Morgenthaler ve ark; bazı OSAS'lı olgularda CPAP tedavisi ile obstrüktif olayların azaldığını, fakat santral apnelerin ortaya çıktığını ve bu problemin "kompleks uyku apne sendromu" olduğunu belirtmişlerdir (46). Kompleks uyku apne tanıları hastalarda 2 aylık CPAP tedavisine rağmen düzelme olmazsa ASV kullanımı önerilmektedir. Obstrüktif apne ağırlıklı KKY hastalarının CPAP ile tedavi edilmesi geçerliliğini korumaktadır. Momura ve ark kalp yetmezliği ve santral apnesi olan hastalarda; SVEF ≤ 45 ve Obstrüktif apneler ön planda ise CPAP tedavisi, CPAP tedavisine yanıt alınamıyorsa ve Santral apneler devam ediyor - AHİ ≥ 15 üstünde kalıyorsa dikkatli bir şekilde yakın takip ile ASV başlanmasını, santral apnesi olan SVEF ≤ 45 olan hastalar semptomatik ise CPAP tedavisi başlanması, yanıt alınamaması halinde veya hastanın semptomları hafif ise medikal tedavi ile devam edilmesi, SVEF > 45 ise CPAP başlanması, santral apneler devam ederse ASV başlanmasını önermektedir (47).

Adaptif servo ventilator modlu cihazlar, hipoventilasyonlu hastalarda ve yüksek EPAP basınç ihtiyacı olan OSAS'lı hastalarda kullanılmamalıdır.

Sosyal Güvenlik Kurumu, "Sağlık Uygulama Tebliği"ne göre ASV tedavisi endikasyonları:

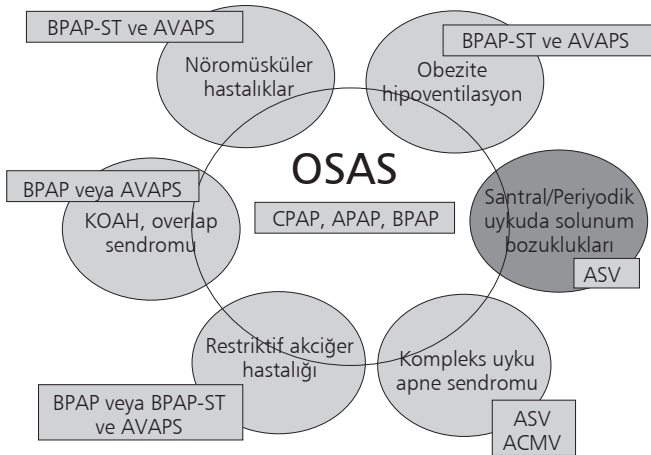
- 1- İlk gece polisomnografi tetkiki sırasında, ön planda santral apne veya Cheyne-Stokes solunumunun görüldüğü hastalarda, titrasyon gecesinde CPAP, BİPAP s/t ile uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olaylarının engellenememesi veya hastanın tedaviye uyumunun ve sürekli kullanımının sağlanamaması
- 2- İlk gece polisomnografi tetkiki sırasında, ön planda santral apne veya Cheyne-Stokes solunumunun görüldüğü hastalarda veya ejeksiyon fraksiyonu

%40'dan düşük olan konjestif kalp yetmezliği hastalarında basınç titrasyonunda CPAP, BPAP S/T tedavileri uygulanmaksızın, Adaptif Basıncı Destekli Servo Ventilasyon (ASV) Cihazı endikedir şeklinde halen yürürlüktedir.

Gelişen teknoloji ve bilgisayar yazılımlarındaki ilerlemeler sonucu PAP tedavisindeki alternatifler çok artmıştır. Tüm yukarıdaki bilgiler ışığında **Şekil 12**, PAP tedavi endikasyonları, **Tablo 1**'de bu cihazlar ve özellikleri, kullanım alanları sunulmuştur.

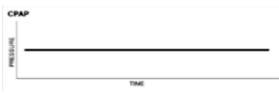

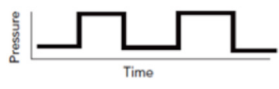
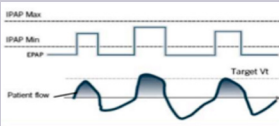
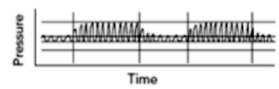
PAP Cihazlarının Diğer Özellikleri

Cihaza eklenen ısıtma- nemlendirme ünitesi, ısıtılmış hortum, basıncın kademe- li artışına izin veren rampa süresi, otomatik başlatma ve durdurma fonksiyonları, alarmlar hasta konforunu ve uyumunu arttırmak için tasarlanmış fonksiyonel kullanışlı işlevlerdir. Sensörler sayesinde ısı ve nem seviyesi istenilen düzeyde ayarlanır. Havadaki nemin artması nazal irritasyonun ve konjesyonun azalmasına yardım eder (48). Rampa fonksiyonu özellikle cihazı yeni kullanmaya başlayan hastalarda aktif edilmelidir. Bu fonksiyon sayesinde PAP cihazı; belirlenen bir alt basınç değerinden, belirlenen süre içinde, hasta için gerekli olan titrasyon basıncına zamanla yavaş yavaş ulaşacaktır. Rampa süresi olarak genellikle 15-20 dakika yeterlidir. Bu şekilde hastanın PAP cihazına uyumu artacaktır. Ayrıca bazı cihazların kullanım süresini, etkinliği, maske kaçakları, gece boyunca verilen ortalama basınç, solunumsal olayları gösterebilen bilgi toplama sayaç sistemleri vardır. Bazı daha gelişmiş cihazların online internet üzerinden takiplerini yapmaya imkan sağlayan mobil data sistemleri vardır. Cihazın hafıza kartlarının okutulması, buna göre basınç ve kontrollerin sürekli güncellenmesi uyumu arttıracaktır. Cihazlarla birlikte kullanılan aksesuarların



Şekil 12: Hastalıklara göre PAP cihazları endikasyonları.

Tablo 1: Cihazlar ve özellikleri, kullanım alanları

| Cihazlar | Amaç | Özellikler | Endikasyonlar | Resimler |
|----------|--|--|---|--|
| CPAP | Üst hava yollarını açık tutmak | Sabit, devamlı önceden belirlenmiş basıncı uygular | OSAS |  |
| APAP | Üst hava yollarını açık tutmak | Hastanın ihtiyacına göre basıncı apne ve hipopneleri önleyecek şekilde optimum seviyede uygular | Rem bağımlı OSAS Pozisyonel OSAS Sık kilo alıp verme Sabit devamlı yüksek basıncı tolere edememe |  |
| BİPAP | Solunumu desteklemek, Hiperkapniyi önlemek | IPAP ve EPAP olmak üzere iki seviyeli sabit basınç uygulayarak, ekspiryumda basıncın düşmesine olanak sağlar | KOAH Kifoskolyoz Ekspiryum güçlüğü CPAP ile maske hava kaçağının fazla olması 12-15 cmH ₂ O basınçtan daha fazla CPAP basınç gereksinimi |  |
| AVAPS | Solunumu özellikle eşlik eden ciddi akciğer ve göğüs kafesi, obezite hipoventilasyon sendromu solunumu destekler | Hastaya garanti edilmiş tidal hacmi sağlamak için pressure support desteğini otomatik ayarlar | Obezite hipoventilasyon sendromu Ağır hipoventilasyon |  |
| ASV | Solunumu stabilize eder ve üst solunum yollarını açık tutar Hiperventilasyonu önler | Sürekli olarak hastanın solunumunu birebir takip ederek optimum hacim yada akım desteğini sağlar Devamlı ihtiyaca göre IPAP ve EPAP basıncını değiştirerek hipo ve hiperventilasyona engel olur | Santral uyku apnesi Kompleks uyku apnesi Cheyn Stokes Solunumu olan nöroloji hastaları Cheyn Stokes Solunumu olan EF değeri %45 üstündeki kalp hastaları |  |

temizlik ve bakımı çok önemlidir. Düzenli olarak gerekli kontroller yapılmalıdır. Yıllık maske değişimi yapılması önerilmektedir.

PAP Tedavisinde Karşılan Sorunlar ve Çözümleri

Uykuda solunum bozukluğu tanısı almış ve PAP tedavisi önerilmiş hastaların bu tedaviyi kabullenip, gereken sürede devamlı düzenli olarak kullanmaları tedavi başarısı için çok önemlidir. PAP uyum sorunu, morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktördür. PAP tedavisine uyum, en sık PAP cihazının gecelerin %70'inde en az 4 saat kullanım ile değerlendirilir. PAP tedavisi ile sempatik sinir sistem aktivitesinde azalma gözlenmiş, bu etki için gecede en az dört saat kullanım gerektiği belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar yeterli bir uyum için uyku süresi boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonu ve uyku bütünlüğünü sağlayabilmek, gündüz görülen semptomları ortadan kaldırmak için PAP'ın en az 6 saat / gece ve 6 gece / haftada kullanılması gerektiği yönünde görüş bildirmektedir. Ancak genel kabul edilen ne kadar çok kullanılırsa o kadar faydalı olacaktır (49,50).

PAP cihazının kullanım süresi hastaya sorularak, PAP cihazları üzerinde bulunan ve kullanılan süreyi belirleyen hafıza kartındaki sayaç sistemleri kullanılarak yada bazı özellikli cihazlarda mobil-data ile internet üzerinden bağlantı sağlanarak hesaplanır. Kronik hastalıkların birçoğunda gözlenen tedavi uyumu ile ilgili sorunlar, PAP tedavisinin de yaşanmaktadır. Uzun süreli tedavilerin çoğunda olduğu gibi PAP tedavisinde uyum, tedavi süresi uzadıkça giderek azalmaktadır. Hastaların %80'i PAP tedavisini başlangıçta kabul etmekteyken, ilk aylarda %10'u, 5 yıllık izlemde ise %30'u tedaviyi terk etmektedir (50). PAP uyumu ile ilgili yapılan araştırmalarda bazı tanımlama farklılıkları nedeniyle uyum %28'den %83'e kadar değişen oranlarda bulunmuştur. Sadece hastanın ifadesi dikkate alınırsa uyum oranı %65-90'dır. Sayaç sisteminden yararlanıldığında ise PAP kullanan hasta oranı %46'ya düşmektedir (51). Son yapılan 82 çalışmayı içeren 20 yıllık süreyi içeren bir meta analizde CPAP uyumsuzluğu 7 gece baz alındığında %34.1 saptanmıştır. Hasta ifadeleri ve cihazın hafıza kartı bilgilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların yaklaşık bir saat daha fazla kullandıklarını söyledikleri tespit edilmiştir (52).

Uyumu bozan risk faktörleri çok yönlüdür ve bunların erken fark edilerek müdahale edilmesi, cihaz uyumunu arttıracığı için çok önemlidir. PAP uyumunda tedavi öncesi ve tedavi sırasında etkili olabilecek fizyolojik, sosyal, psikolojik ve teknik faktörler **Tablo 2'**de gösterilmiştir (52,53).

Hastalarda PAP kullanımı ile ilgili karşılaştığı sorunlar ve uyum yetersizliğinin altında yatan faktörler hasta, cihaz (maske) ve genel sebeplerden kaynaklanmak üzere 3 başlık altında incelenebilir.

| Tablo 2: PAP uyumunu etkileyen faktörler | |
|--|--|
| Tedavi öncesi | Tedavi sırasında |
| Hastanın şikayetlerinin şiddeti | Hasta odaklı maske ve cihaz seçiminin başarısı |
| Hastanın OSAS ile ilgili algısı, bilgisi | Şikayetlerin tedavi ile düzelme derecesi |
| Hastayı refere eden kaynak: doktor, yakını | Yakın takip, ilk hafta kontrolü |
| Nazal direncin değerlendirilmesi | PAP kullanımı ve uyumun sorgulanması |
| Hastanın uyku ünitesindeki kişilerle iletişimi | Özellikle ilk hafta ortaya çıkan sorunların hızlıca çözülmesi |
| Klastrofobi eğiliminin bakılması | Isıtıcı, nemlendirici kullanılması |
| Tedavi öncesi PAP cihazını, maskeyi görmesi, tanınması | Yatak arkadaşının tedaviye tepkisi |
| | Gündüz aşırı uyku halinin takibi, gerekirse tekrar titrasyon yapılması |

Hasta İle İlgili Sorunlar

Hastanın Algısı: Hastayı hastalığın ciddiyeti, önemi, sonuçları ile ilgili detaylı bilgilendirmek, hastalığın ve tedavisi konusunda gerekli eğitimi vermek, olası yan etkilerden ve çözümlerinden bahsetmek, cihaz tedavisinin etkinliği ile ilgili yeterli bilgiye sahip olması cihazı almasını, devamlı kullanmayı kabul etmesini sağlayacaktır. Bazı hastalar, her gece PAP kullanmayı tolere edemeyebilir veya bunun öneminin farkında olmadıkları için kullanmayabilir. Tedavinin hasta tarafından kabulü, hastanın eğitimi ile yakından ilişkilidir. PAP tedavisi verilen hastaların erken dönemde yakından izlenmeleri, ihtiyaca göre yakın sık kontrollere çağrılarak takip edilmeleri, uzun dönemde uyumu arttırmaktadır (54). 17 araştırmayı içeren bir meta-analizde CPAP uyumu 4-12 haftalık süre için davranışsal ve bilişsel destek alanlarda %46'iken, almayan grupta %15 olduğu gösterilmiştir (55). Hastanın hastalığının ciddiyetini anlaması, sonuçlarını, olası komplikasyonlarını bilmesi, bu tedavinin kullanıldığı süreçte faydalı olacağı vurgulanması çok önemlidir. Hastanın cihazı almaya ve kullanmaya başlaması, özellikle ilk bir haftadaki tecrübeleri uzun vadede cihaz uyumu ve kullanımını etkilemektedir. Çin'de yapılan kardiyovasküler hastalığı olan 275 orta-ağır dereceli OSAS hastalarında uzun dönemli CPAP kullanımını göstermede en önemli parametre hastanın ilk bir ayki deneyimleri olmuştur (56).

Hastalığın Ciddiyeti: Hastanın apne-hipopne indeksi yükseldikçe, semptomları özellikle gündüz aşırı uyku halinin fazla olması cihaz kullanımını arttırmaktadır. Özellikle hafif dereceli hastalığı olanlarda tedavinin yarattığı düzelmelerin hasta tara-

findan farkedilememesi, cihaz uyumunu güçleştirmektedir (57). Hastalığın ağırlığının objektif ölçütlerle (AHI değeri, gündüz ve noktürnal hipoksemi) saptandığı Kriger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta uyumu arasında ilişki gösterilmiştir (58). Yetkin ve arkadaşları da yaptığı çalışmada sadece ağır hastaların CPAP'ı düzenli kullandığı, hafif ve orta ağırlıktaki hastaların CPAP uyumunun iyi olmadığı gösterilmiştir (59). Kohler ve arkadaşlarının yakın zamanlarda yaptığı çalışmada ise CPAP uyumunu artıran tek ve en önemli bağımsız değişkenin oksijen desatürasyon indeksi (ODI) olduğunu, diğer parametrelerin uyum üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (60).

Uyku ünitelerinde veya birinci basamak sağlık ünitelerinde CPAP kullanımı açısından takip edilen hastalarda uyumu belirleyen ortak tek bağımsız anlamlı parametre gündüz aşırı uyku halini göstermede kullandığımız Epworth uykululuk ölçeği (ESS) olmuştur (61). Türkiye'de 71 OSAS'lı hasta ile yapılan bir çalışmada; PAP cihazını etkin kullanan hastaların gündüz uykululuk düzeylerinin, etkin kullanmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu ve tedavi uyumu ile ESS arasında pozitif korelasyon bulunduğu saptanmıştır (62).

Hastanın Burun Yapısı: Nazal direncin CPAP kullanımı ve başlangıç aşamasında kabullünü direkt etkilediğine dair kanıtlar sürekli artmaktadır. Akustik rinometri kullanılarak ölçülen kesitsel burun içi çapının azalmış olması uyumu bozmaktadır. Nazal direnci saniyede 0.38 mmHg/cm³ üstünde olan, medikal tedaviye yanıt vermeyen, ciddi septum deviasyonu veya konka hipertrofisi olan hastalarda düzeltici nazal cerrahi uygulanması başarı oranlarını arttırmaktadır (63). Ancak PAP tedavi öncesi geçirilmiş palatal cerrahisinin, uzun süreli CPAP kullananlarda tolere edilemesine yol açtığı belirtilmektedir (63,64). Pozitif havayolu basıncı tedavisi önerilen 103 OSAS'lı hasta ile yapılan bir çalışmada, PAP cihazını etkin kullanmayan 40 hasta ile etkin kullanan 63 hasta karşılaştırılmış ve kullanamayan hastalarda daha sık yumuşak damak cerrahisi öyküsünün olduğu gözlenmiştir (65).

Hastanın Demografik Verileri: Birçok araştırmada da yaşın tedaviye uyum ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. PAP tedavisi önerilmiş olan fakat cihazını kullanmayan 40 hasta ile en az 18 aydır düzenli olarak kullanmakta olan 63 hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada, PAP cihazını etkin kullanmayan gruptaki hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptanmıştır (66). Buna karşın 107 OSAS'lı hastadan 65 yaş üzerindeki ve altındakilerin PAP tedavisine uyum açısından karşılaştırıldığı bir başka çalışmada, uyumun sırasıyla %70 ve %72 olduğu ve 65 yaş üzerindeki hastaların tedaviyi oldukça iyi tolere ettikleri saptanmıştır. Netzer ve ark yayınladıkları yaşlılarda uyku bozukluklarına yaklaşım ile ilgili raporda (The consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force), bir çok yaşlıda uyku ile ilgili

solunumsal bozukluğun sık olduğu, bu hastaların PAP cihazlarını iyi tolere ettikleri ve Alzheimer ve demans olanlar dahil; iyi kullandıkları vurgulanmıştır. Bu hastaların PAP kullanımı ile yaşam kaliteleri, nöroognitif ve kardiyak fonksiyonlarında olumlu düzelmeler objektif olarak gösterilmiştir (67).

Obezite, beden kitle indeksi ve boyun çevresi ile PAP cihazının etkin kullanımı arasında ilişki bulunamamıştır. Cinsiyet ile ilgili olarak kadınların erkeklere göre PAP cihazlarını daha etkin kullandıkları belirtilse de birçok çalışmada cinsiyetin tedavi uyumuna etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sosyoekonomik düzeyleri, özellikle kronik hastalıkların tedavisinde oldukça önemli rol oynamaktadır. Sosyoekonomik durumun PAP tedavisine uyumu etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır (68).

Cihaz ve Maske İle İlgili Sorunlar

Maske Seçimi: Cihaz kompliyansında en önemli etkenlerden birisi “maske seçimi” dir. Günümüzde en sık silikon malzemeden yapılmış olan nazal maskeler kullanılmaktadır. Hastanın yüz yapısına ve kullanım şekline (nazal/oro-nazal vb) göre en uygun olan maske seçilmelidir. Maskenin çok sıkı bağlanması sonucu cilt abrazyonu/ülserasyonu, maskeye bağlı ciltte alerji dermatit/ yüzün tahrişi görülebilir. Maske tam oturtulmazsa, çok gevşek olursa ya da nazal maske kullanımı sırasında ağız açılırsa hava kaçığı olur. Maskenin kenarlarından gözlere doğru hava kaçığı konjunktivit yapabilir (69). CPAP kullanan tüm hastaların %50’den fazlasında deri abrazyonu, burun kemerinde hassasiyet ve maske kaçığına görüldüğünü çalışmalar ortaya koymuştur. Hava kaçığı hem gerekli basıncın yetersiz kalmasına hem de hastanın konforunun bozulmasına yol açar. Doğru ve uygun maske seçimi ve değişik maskelerin denenmesi bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önleyebilir. Ağız açık uyuma alışkanlığı olan kişilerde ağız ve burnu içine alan oro-nazal maskeler de kullanılabilir. Burundan solunum yapamayan hastalarda çene bandı ve oro-nazal (yüz) maske denenebilir. Nazal ya da oro-nazal maske kullanamayanlarda ise sadece burun deliklerine yerleştirilen ve burun yastıkçığı denilen maskeler kullanılabilir. Klostrofobik ve estetik kaygıları çok olan hastalarda burun yastıkçığına geçilmesi oldukça faydalı olabilmektedir. Allerjiye yol açması durumunda maske çevresine vazelin sürülmesi, nonallerjik malzemeden yapılmış maskeler önerilmektedir. Maskelerin bakımının yapılması, haftada bir bebek şampuanı ile yıkanması ve temizlenmesi önerilmektedir (63,70).

Nazal Konjesyon: Maskenin verdiği devamlı pozitif basınçta burunda konjesyon, rinore, kuruluk, tıkanıklık ve burun kanaması gibi istenmeyen yan etkilere yol açabilir. Basınca hassas mukozal reseptörlerin stimülasyonu, vazodilatasyon ve mukus üretimine yol açar. Pek çok hastada birkaç hafta içinde düzelir. 6 aylık tedavi sonrası

hastaların %10'unda persistan nazal konjesyon bulunabilir. Burunu nemlendirmek, nazal spray şeklinde serum fizyolojik, izotonik tuzlu su sıkılabilir. Eşlik eden alerjik rinit, vazomotor rinit varsa bunların tedavisinin yapılması, nazal dekonjestan, intranazal kortikosteroidler, antihistaminikler, lökotrien reseptör antagonistlerinin kullanılması semptomları geriletir. Kulak Burun Boğaz uzmanları ile konsülte edilerek, septumda ciddi deviasyon, eşlik eden nazal polipozisler, konka hipertrofii varsa düzeltici cerrahi, radyofrekans gibi uygulamalar yapılmalıdır (71,72).

Oronazal Kuruluk: En sık izlenen yan etkilerindendir. Cihaza eklenen ısıtıcı- nemlendirici üniteleri ile inspire edilen havanın kalitesi artırılabilir. Kişinin ihtiyacına göre oda havasının nem ve ısı, bu ek ünitelerde mevcut olan genelde 1-5 seviyesi arasında bir değer belirlenerek ayarlanabilir. Bu ek düzeneklerin kullanılması kişinin konforunu ciddi olarak arttırıp, inflamatuvar mediatör salınımını azaltır, nazal rezistansı ve konjesyonu azaltır. Üst solunum yollarına bağlı yakınmalar ve yan etkiler azalır ve hasta cihazını daha kolay ve uzun süre kullanabileceğinden dinlenmiş olarak uyanır. Nemlendiriciye bağlı hortumda su birikmesi, özellikle oda havası soğuksa yoğunlaşmaya bağlı izlenebilir. Odanın ısıtılması, cihazın yatak seviyesinin altında durması ve ısıtıcı hortumlar ile bu sorun çözülebilir (71).

Epistaksis: Özellikle aspirin, kumadin gibi antikoagülan alan hastalarda burun kanaması izlenebilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ve koagülopatisi olan OSAS'lı bir olguda masif epistaksis bildirilmiştir. Nemlendirme ünitesi ekleme, nazal tuzlu su lavajı, oronazal maske ile basıncın düşürülmesi yararlı olur (63).

Basınç İntoleransı

Cihazın uyguladığı pozitif basıncın yarattığı basınç intoleransı, boğulma hissi, cihaza karşı nefes verme güçlüğü özellikle 12cmH₂O basıncın üstünde siktir. Her hastaya iyi bir titrasyon yapılması, hastanın özelliklerinin iyi bilinerek uygun PAP cihazının ideal basınçlarda reçete edilmesi çok önemlidir. Yeterli olmayan CPAP basıncı, uyku bölünmesine uygunda solunum bozukluğunun devam etmesine neden olur. Bu gibi durumlar; 1-2 cmH₂O basınç azaltma veya arttırma, rampa basıncı ekleme, BİPAP ve APAP cihazına geçme, kilo verme, düzeltici nazal cerrahi gibi uygulamalar ile çözülebilir. Hastaların sedatif ilaçlardan kaçınmaları, alkol almayı uyumadan 2-3 saat öncesinde kesmesi önerilebilir. Özellikle basıncın yüksek olduğu durumlarda hava yutma, karında şişlik, gaz, geğirme aerofaji olabilmektedir. Başın biraz yükseltilmesi, iki yastıkla uyunması bunu engelleyebilir (63). Çok nadir görülen bir komplikasyonda pnömotoraks ve pnömoşefalidir. CPAP kullanırken baş ağrısı, baş dönmesi, nö-

bet veya kranyal sinir felci geliştiğinde klinik olarak kuşkulanımalıdır. Nörolojik veya fasial cerrahi sonrası CPAP tedavisi uygulanırsa dikkat edilmelidir. Vertigo, CPAP tedavisi sırasında ortaya çıkan nadir semptomlardandır (72,73).

Cihazın tipi: Gelişen teknolojiler, cihazlara eklenen algoritmalar ve sensörler ile hastayı rahatsız etmeyerek hastanın solumasının mümkün olduğunca doğal şekilde olmasını ve kullanım sürelerini artırmayı amaçlamaktadır. CPAP ve APAP tedavisini kıyaslayan çalışmalarda, 9 çalışmayı kapsayan bir meta analizde arada belirgin fark saptanmamıştır. 140 hastanın çalışmayı tamamladığı 3 ve 6. ay takipler yapılarak Aflex, APAP ve CPAP cihazının kontrollü sistemik olarak kıyaslayan çalışmada da epworth uykululuk skalası, AHİ, ortalama oksijen değeri, kan basıncı, kullanım süresi ve uyum açısından cihazlar birbirine benzer bulunmuştur (32). Ancak uyum sorunu yaşayan, basınçtan rahatsızlık hisseden hastalara alternatif oluşturması açısından çok çeşitli ve farklı cihazlar (Flex / EPR / SoftPAP / SensAwake / Check Mode / BiPAP/ ACMV...) denenmelidir. Farklı 11 marka APAP cihazının, akciğer simülasyon cihazı kullanılarak obstruktif apne, hipopne, santral apne ve horlama için verdikleri yanıt incelenmiştir. Tekrarlayan obstruktif apneleri ve horlamayı sadece 5 cihaz, santral apneleri sadece 4 cihaz, hipopneleri ise sadece 8 cihaz algılayıp normalize etmiştir (74). Farklı çalışma algoritmaları ve farklı yazılım programları nedeni ile değişik marka otomatik APAP cihazlarının solunum olaylarını algılamadaki başarıları oranları ve tedavi etkinliği aynı olmamaktadır. Değişik marka cihazların gürültü seviyeleri de farklı olabilmekte, buda markaların cihaz uyumunu etki edebileceğini düşündürmektedir.

Genel Sorunlar

Psikolojik Faktörler: Demografik veriler ile uyum arasında belirgin anlamlı ilişki gösterilemeyince, psikolojik faktörler araştırılmaya başlanmıştır. Anksiyete, depresyon stres ve öfke ile ilgili çalışmalarda direkt ilişki bulunamamıştır. Başlangıçta hastanın hastalığının ciddiyetini algılaması, tedavi ile düzeleceğine inanması cihazı alıp kullanmaya başlamasında kritik önem arz etmektedir. İlk haftada yakınmaların düzelme derecesi, sonrasında tedavinin devamlılığını belirlemektedir. Uzun süreli uyum, 3225 olguyu kapsayan bir çalışmada 6 ay sonunda semptomlarda iyileşme, Nottingham Health Profile'e göre algıladıkları iyilik durumu semptomlardaki iyileşme ve objektif düzelme ile ilişkili bulunmuştur (51).

Bazı hastalar maske takmayı klastrofobik bulabilmektedir. Yapılan prospektif bir çalışmada 5 saatten daha uzun süre maske kullananların klastrofobiye eğilimleri anlamlı ölçüde azalırken, 2 saatten az kullananların CPAP kullanım sürelerinin çok değişken olduğu, kendi bildirdiği öznel klostrofobi eğilimi yüksek saptanmıştır (75).

Hasta yakınlarının tepkisi, yatak arkadaşının algısı uyumu etkileyebilmektedir. Hasta estetik kaygılara kapılabilmektedir. Sosyal dışlanma hissi cihaz kullanmayı istemesinin önüne geçer. Hasta yakınlarının tedaviye verdikleri olumlu destek cihaz uyumunu arttırmaktadır. Yeterli aile desteğinin olması ve varsa özellikle eşin tüm tedavi basamaklarına katılımının sağlanması başarıyı arttırmaktadır. Bir araştırmada kişi kendisi yakınmalarını fark ederek doktora giderse, eşinin yada yakınının şikayeti üzerine gitmesine göre cihaz kullanımı daha iyi olmaktadır (76).

Bazı yazarlar PAP tedavisinin başlangıcında kısa süreli ya da titrasyon gecesi sedatif ilaç eklenmesini önermektedir. Lettiere ve ark. CPAP uyumu için başlangıçta verilen 2 haftalık non-benzodiazepin grubu sedatif hipnotik hypnotik olan eszopiclone tedavisinin plasebo kontrollü olarak etkisini 160 hastada araştırmışlardır. İlaç alan grup CPAP cihazını %20.8 gece daha fazla ($p=0.003$), tüm gecelerde 1.3 saat ($p=0.005$) ve her gece için 1.1 saat ($p=0.019$) daha uzun kullanmıştır (77).

Uyku Ekibi: Uyku ekibi doktorundan teknisyenine, sekreterinden randevu sürelerine kadar PAP tedavisinin en önemli ayağını oluşturmaktadır. Deneyimli, iletişim becerileri iyi olan bir teknisyenin yapacağı titrasyon, başarılı bir basınç ayarlaması uzun vadede tedaviyi etkileyip yönlendirecektir. Hastanın titrasyon gecesi cihaz kullanımı ile ilgili ilk deneyiminin iyi olması cihaz alma oranlarını etkilemektedir. Evde otomatik cihaz ile titrasyon yapılan 48 hasta ile labortauvarda titrasyonun yapılan 50 hasta karşılaştırıldığında, laboratuvarında titrasyon yapılan grubun gecelik ortalama CPAP kullan süresi (5.0 vs 3.9 saat) ve kullandığı gece sayısı (%76.5 vs 64.2) daha fazla bulunmuştur (78). Bir başka çalışmada ise akredite edilmiş sertifikalı hekimin bulunduğu uyku laboratuvarı ve akredite olmamış merkez kıyaslanmıştır. Akredite merkeze giden hastaların CPAP uyumları (%79 vs 64) daha iyi tespit edilmiştir (79).

Rezidüel Gündüz Aşırı Uyku Hali

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), gün içinde normal şartlarda uyku uyanıklık döngüsü içinde gündüz uyanık kalmada güçlük ve istemsiz uyuklamalar, uygun olmayan durumlarda uyku halinin olması olarak tanımlanmıştır. Bu semptomun halsizlik, yorgunluk, bitkinlik gibi kavramlardan ayırt edilmesi gerekir. GAUH yakınması nedeniyle uyku laboratuvarlarına başvuran hastaların %70'i uykuda solunum bozukluğu, %25'i narkolepsi, %5'i ise huzursuz bacaklar sendromu tanısı almıştır. Gündüz aşırı uykululuk hali; sistemik hastalıklar, düşmüş iş gücü performansı ve yüksek kaza yapma riski ile pozitif korelasyon gösterir. GAUH yapan durumlar **Tablo 3'**de özetlenmiştir (80–83).

Uykuda solunum bozukluğu olup, tedaviyi başarıyla uygulayan, apne-hipopne indeksi (AHI) 5'in altına inen, oksijen desatürasyonu tamamen kaybolan, sonuç ola-

Tablo 3: Gündüz aşırı uyku haline neden olan durumlar

| | |
|--------------------------------|---|
| Uyku süresi, kalitesi | Yetersiz uyku hijyeni Uyku deprivasyonu Sosyal ve çevresel faktörler (Gürültü, ışık, konfor azlığı vs.) |
| Uyku bozuklukları | Obstrüktif uyku apne sendromu Santral uyku apne sendromu Uyku ilişkili hypoventilasyon, hipoksemi Hipersomnolansın santral bozuklukları Narkolepsi Klein-Levin sendromu İdiyopatik hipersomni Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu Erken uyku-uyanıklık fazı bozukluğu Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu Non-24 saat uyku-uyanıklık ritim bozukluğu Jet Lag (Zaman dilimi değişikliği) bozukluğu Vardiyalı çalışma uyku bozukluğu Huzursuz bacaklar sendromu Periyodik ekstremitte hareketi bozukluğu |
| Nörolojik bozukluklar | Nörodejeneratif hastalıklar Myotonik distrofi Multipl sklerozis, Amyotrofik lateral sklerozis Talamus, hipotalamus ve beyin sapının yapısal lezyonları Travmatik beyin hasarı Ensefalitis I |
| Psikiyatrik bozukluklar | Psikojenik uykululuk, depresyon, anksiyete Şizofreni Madde bağımlılığı, alkolizm, narkotikler... |
| Medikal ve genetik bozukluklar | Kalp hastalıkları Akciğer hastalıkları, hiperkapni Son dönem böbrek hastalığı Gastroözofageal reflü Hipotiroidizm Adrenal yetmezlik |
| İlaçlar | Hepatik ensefalopati Benzodiazepin, Nonbenzodiazepin sedatifler (zaleplon, diazem, zolpidem..) Antipsikotikler / Opioid analjezikler / Beta-blokerler / Barbitüratlar Antihistaminikler (klorfeniramin, prometazin..) / Antikonvülsanlar Sedatif antidepresanlar (mirtazapin, amitriptilin..) |
| Diğer nedenler | Ağrı / Yüksek ateş / Menstruasyon / Gebelik |

rak yeterli tedavi aldığı düşünölen OSAS'lı hastaların bir kısmında ise gündüz aşırı uyku halinin devam etmesine "rezidüel GAUH" denmektedir. PAP tedavisi almakta olan OSAS'lı olgularda rezidüel GAUH görölme sıklığı %12-14'dür (81). Ancak bu olgularda ayırıcı tanıda aşğıdaki durumlar düşünölerek müdahale edilmeli ve hala rezidüel GAUH devam ederse ilaç başlanmalıdır (82).

1. PAP tedavisine rağmen GAUH 'un devam ettiğı durumlarda
 - a) Yetersiz uyku hijyeni ve yetersiz uyku süresi
 - b) Yanlış OSAS tanısı
 - c) Yanlış CPAP titrasyonun bağılı basınç azlığı
 - d) Yetersiz CPAP kompliansı
 - e) Depresyon, narkolepsi gibi ek hastalıklar
 - f) Hipnotik-sedatifler (benzodiazepin, zaleplon, zolpidem), antidepresanlar (trazodon, mirtazapin, amitriptilin), antihistaminikler (klorfeniramin, prometazin), antihipertansifler (klonidine, labetalol), opioidler, anti epileptikler, antipsikotikler ve dopaminerjik ajanların kullanımı da GAUH'a yol açabilirler
2. PAP tedavisi ile kaybolan GAUH tekrar gelişıyorsa
 - a) PAP tedavisinde uyum kaybı
 - b) Cihazla ilgili teknik sorun oluşması
 - c) Kilo alımı (Hastanın kilosunda en az %10'luk bir azalma veya artma olması durumunda PAP titrasyonunun yenilenmesi gerekir)
 - d) Yetersiz uyku hijyeni ve yetersiz uyku süresi
 - e) Depresyon, narkolepsi gibi ek hastalıklar
 - f) Alkol, sedatif ilaç kullanımı vs düşünölmelidir.

Kompleks Uyku Apnesi (CompSAS)

OSAS'da havayolu açıklığının sağlanması amacıyla uygulanan tedavilerle ortaya çıkan santral apnelerin gelişmesine Kompleks Uyku Apne Sendromu denmektedir. CompSAS'da üst solunum yolu obstrüksiyonu ile birlikte solunum kontrolunda ve karbondioksit homeostazisindeki bozulma söz konusudur. Bu kişilerde, kimyasal stimuluslardaki çok küçük değışimler bile abartılı yanıtlara neden olur (45,84). Karbondioksit basıncı (PCO₂) yükseldiğı zaman artmış solunum yanıtın ortaya çıkması -hiperkomosensivite- ile, PCO₂ normal düzeylerin altına iner ve hipokapni gelişir. PCO₂ kritik eşik değerin altına düştüğünde apne gelişir. Bu eşik değere "apne eşiğı (Hipokapnik apneik eşik)" denir. PCO₂ yeniden artıp normokapnik düzeyin üzerine

çıkıtığında solunum ritmi restore edilir. Sonuçta PCO_2 düzeyindeki dalgalanmaların aşırı olması, solunum instabilizasyonunu artırarak CompSAS gelişimine katkıda bulunur.

CompSAS prevalansı %5-15 olarak bildirilmektedir. CompSAS gelişiminde rol oynadığı düşünülen risk faktörleri; erkek cinsiyet, santral sinir sistemi hasarı yaratan vasküler veya inflamatuvar diğer durumların varlığı, kardiyak hastalıkların varlığı, uzun etkili opioidlerin kronik kullanımı ve bazal PSG'de santral apnelerin veya mikst apnelerin varlığı şeklinde tanımlanmıştır (85).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – C) olmalıdır

- A. Tanısal PSG'de saatte 5 ya da daha fazla çoğunlukla obstrüktif solunumsal olayların görülmesi (obstrüktif veya mikst apne, hipopne veya RERA)
- B. PAP titrasyonu sırasında obstrüktif olaylar belirgin olarak azalsa da santral olayların devam etmesi ya da artması yanında aşağıdakilerin her ikisinin varlığı
 1. Santral AHİ ≥ 5
 2. Solunumsal olayların %50'den fazlasının santral tipte olması
- C. Santral uyku apnesinin diğer tipte CSAS bozukluklarıyla (CSS veya ilaç-madde kullanımı) açıklanamaması

CompSAS'lı tüm olguların aslında temelde OSAS'lı olgulardan oluşur. Bu nedenle uygulanacak tedavi ile havayolu obstrüksiyonun ortadan kaldırılması öncelikli hedefdir. İkinci önemli nokta; olguların %86'sında 2-3 ay CPAP kullanımı ile santral apneler zamanla kaybolmuştur. CPAP ilişkili santral apneler benign ve geçici bir fenomen olarak tanımlanmıştır. Uzun süreli CPAP kullanımı ile havayolu ödeminin düzeldiği, havayolu obstrüksiyonunun kontrol edildiği, kimyasal stimuluslara karşı solunum merkezi yanıtının resetlendiği ve böylece solunum paterninin normale dönerek, santral apnelerin rezolüsyona uğrayabileceği belirtilmiştir. CompSAS tedavisinde otomatik CPAP cihazlarının kullanımı önerilmemektedir. Bu olguların yakın takiplerinin yapılması, santral apneler sebat etmesi durumunda ASV cihazına geçilmesi gerekmektedir (86).

PAP Kullanımı Sırasında Sık Karşılaşılan Sorunlar İçin Çözüm Stratejileri

1. PAP tedavisine uyum cihaza bağlı yan etkilerin ortaya çıkıp çıkmaması, hastalığın ciddiyeti, semptomların şiddeti ve ağırlığında düzelme olup olmaması ve eşlik eden ek hastalıklar ile yakın ilişkili gibi gözükürken, bir çok çalışmada hastanın yaş, sosyo-ekonomik durum, kilo gibi demografik verileri ile az ya da anlam-

sız bir ilişki bulunmuştur. Çıkabilecek sorunlar ve yan etkiler ilk birkaç haftada ortaya çıkmaktadır ve CPAP kullanımının bırakılmasına neden olmaktadır. PAP da, kompliansı artıracak en önemli faktör hastaya hastalığı ve tedavisi hakkında yeterli eğitim ve bilgi verme ve hastanın bilinçlendirilmesidir. Hasta takip sistemi

Tablo 4: PAP kullanımı arttırmaya yönelik tedavi stratejileri

| Stratejiler | Öneriler |
|--------------------|---|
| Eğitimsel | Hastayı hastalığın ciddiyeti, önemi, sonuçları ile ilgili detaylı bilgilendirmek, Hastalığın tedavisi konusunda gerekli eğitimi vermek, Olası yan etkilerden ve çözümlerinden bahsetmek, Cihaz tedavisinin etkinliği ve kullanımın öneminin anlaşılması, yazılı görsel materyallerle desteklenmesi Yakın sık takip (özellikle 1. Hafta) |
| Teknolojik | Ek risk faktörlerine göre uygun cihazın seçilmesi Uygun basıncın reçete edilmesi Isıtıcı nemlendirici eklenmesi Rampa özelliğinin kullanılması Uygun ideal maske kullanımı, kaçakların en aza indirgenmesi Aerofaji varsa- başın yükseltilmesi Hortumda su birikmesi varsa- ısıtıcılı hortum kullanımı, oda havasının ısıtılması |
| Psikososyal | Aile bireylerinin yakın desteği Klastrofobi varsa nazal yastıklı maske kullanımı, psikolojik destek sağlanması |
| İlaç | Allerjik rinit varlığında nazal steroid, antihistaminik İntranazal serum fizyolojik Eşlik eden anksiyete depresyonun tedavisi Eşlik eden ek hastalıkların tedavisi (Hipotiroidi, KKY...) Reflü varlığında diyet ve proton pompa inhibitörlerinin eklenmesi |
| Çok Yönlü Yaklaşım | Düzeltilici KBB cerrahisi (septum deviasyonu...) Maske ile beraber ağız kapalı tutmaya yarayan çene bantları eklenmesi Yüksek basınçtan kaçınmak için gerekirse PAP ile beraber pozisyon tedavisinin eş zamanlı uygulanması Kilolu hastalarda kilo vermeye yardımcı diyet, egzersiz ve davranış tedavilerinin eklenmesi, seçilmiş olgularda bariyatrik cerrahi |

oluşturması, hemşirelerin yada teknisyenlerin cihaza baştan uyumsuz olan ve olacağı tahmin eden hastalarla ilk haftadan itibaren iletişim içinde olması, hekimin aylık yakın takipte bulunması önemlidir (51,55).

2. Cihazları teknolojik olarak her geçen gün yeni özelliklere sahip olmaları, rampa özelliği veya ısıtıcı-nemlendirici eklenmesi ile sorunlar azalmaya başlamıştır. Cihazın kullanımına bağlı komplikasyonlar ve rahatsızlık ile ilgili gerekli tedbir ve önlemlerin alınması gerekir. Yüz yapısına uygun maske seçilmesi kilit rol oynamaktadır. Isıtıcı-nemlendirici ünitesi, diğer aksesuar parçalarıyla ve cihaz konfor ayarlarıyla hastanın cihaza uyumu ve konforunun sağlanmalıdır. Hastanın ilk haftalarda kontrolü ve eğitimi önemli oranda CPAP kullanımı artırabilmektedir.
3. Eğer ihtiyaç varsa nazal konjesyona yönelik tedavi vermek, altta yatan depresyon gibi psikolojik rahatsızlıkların tedavisi, kilo fazlalığı varsa kilo verme konusunda ikna edilmesi ve gerekli yönlendirmelerin yapılmalıdır.
4. Kronik intermitant hipoksinin, CPAP'a rağmen düzelmediği hastalarda, maske- den hava kaçağı olup olmadığı kontrol edilmeli ve eşlik eden hastalıklar araştırılarak gereğinde tedavi edilmelidir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin optimal olmasına rağmen oksijen satürasyonu, 5 dakikadan daha fazla %90'ın altında kalıyorsa, CPAP tedavisine oksijen eklenmelidir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) hastalarında beklenen ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur (86).

Eğitimsel, teknolojik, psikososyal, ilaç ve çok yönlü yaklaşım şeklinde uyumu artırmaya yönelik stratejiler (**Tablo 4**) geliştirilebilir.

Özetle Uyku apne tanısında altın standart tanı yöntemi polisomnografi ve tedavi altın standart ve öncelikli önerilen tedavi şekli PAP cihazlarıdır. Sağlıklı kaliteli bir uyku için gecede en az 4 saat kullanılması gerekmektedir. Cihaz uyumunu artırmak için hasta ve yakınları ile iyi bir iletişim içinde olunmalı, davranışsal-bilişsel eğitim verilmeli, cihaz veya maskeye bağlı ortaya çıkan sorunlarda en kısa sürede çözümlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-239.
2. Strohl K, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 555-8.
3. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29: 381-401.
4. Köktürk O. Uyku da solunum bozukluklarında tanı yöntemleri ve polisomnografi. In: Özlü T,

- Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. *Solunum sistemi ve hastalıkları*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2010. p. 2109-25.
5. Batoool-Anwar S, Goodwin JL, Kushida CA, Walsh JA, Simon RD, Nichols DA, et al. Impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res* 2016; 25: 731-8.
 6. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, Quan SF, Walsh JK et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2012; 35: 1593-602.
 7. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure for treating sleepiness in a diverse population with OSA: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 565-71.
 8. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677.
 9. Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel AL, Levy P, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev* 2015; 21: 23-38.
 10. Xie X, Pan L, Ren D, Du C, Guo Y. Effects of continuous positive airway pressure therapy on systemic inflammation in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med* 2013; 14: 1139.
 11. Karamanlı H, Özol D, Ugur KS, Yıldırım Z, Armutçu F, Bozkurt B, et al. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath*. 2014; 18: 251-6.
 12. Baratta F, Pastori D, Fabiani M, Fabiani V, Ceci F, Lillo R, et al. Severity of OSAS, CPAP and cardiovascular events: A follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e12908.
 13. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax* 2012; 67: 1081.
 14. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. CPAP treatment of mild to moderate OSA reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-80.
 15. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521.
 16. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Resp J* 1998; 11: 14-9.
 17. Ozol D, Turkay C, Kasapoglu B, Karamanlı H, Yıldırım Z. Relationship between components of metabolic syndrome and polysomnographic findings in obstructive sleep apnea. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 13-8.
 18. Steiropoulos P, Papanas N. Continuous positive airway pressure to improve insulin resistance and glucose homeostasis in sleep apnea. *World J Diabetes* 2011; 2: 16-8.
 19. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 2265.
 20. Hecht L, Möhler R, Meyer G. Effects of CPAP-respiration on markers of glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ger Med Sci* 2011; 9: 20.
 21. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156-62.

22. Saunamaki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 1-11.
23. Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep* 2011; 34: 111-9.
24. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 939-43.
25. Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M. Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res* 1999; 8: 71-6.
26. Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 461-7.
27. Kushida CA, Nichols DA, Holmes T, Quan SF, Walsh J, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Neurocognitive Function in Obstructive Sleep Apnea Patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2012; 35: 1593-602.
28. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001106.
29. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice Parameters for the use of CPAP and Bilevel PAP devices to treat adult patients with sleep disordered breathing. *Sleep* 2006; 29: 375-80.
30. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2012/06/2012.0622-24.htm>
31. Loubé DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 1999; 115: 863-6.
32. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep* 2004; 27: 249-53.
33. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2008; 31: 141-7.
34. Reeves-Hoché MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 443-9.
35. Gay PC, Herold DL, Olson EJ. A randomized, double-blind clinical trial comparing continuous positive airway pressure with a novel bilevel pressure system for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003; 26: 864-9.
36. Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, et al. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep* 2013; 36: 229-36.
37. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010; 55: 1216-28.
38. Çiftci B. PAP tedavisi. In: Kokturk O, Özöl D editors. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapları; 2019. p. 213-30.
39. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130: 815-21.

40. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for CheyneStokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-9.
41. Randerath WJ, Galetke W, Kenter M, Richter K, Schäfer T. Combined adaptive servo-ventilation and automatic positive airway pressure (anticyclic modulated ventilation) in co-existing obstructive and central sleep apnea syndrome and periodic breathing. *Sleep Med* 2009; 10: 898-903.
42. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, John S, Floras JS, Bradley TD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-6.
43. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
44. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure SERVE-HF. *New Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
45. Somers V, Arzt M, Bradley TD, Randerath W, Tamisier R, Won C. Servo-Ventilation Therapy for Sleep-Disordered Breathing. *Chest* 2018; 153: 1501-2.
46. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203-9.
47. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, Adachi H, Yasumura Y, Yokoyama H, et al. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981-90.
48. Ryan S, Doherty LS, Nolan GM, McNicholas WT. Effects of heated humidification and topical steroids on compliance, nasal symptoms, and quality of life in patients with obstructive sleep apnea syndrome using nasal continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 422-7.
49. Campos-Rodriguez F, Martinez-Alonso M, Sanchez-de-la-Torre M, Barbe F; Spanish Sleep Network. Long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy sleep apnea patients. *Sleep Med* 2016; 17: 1-6.
50. Shapiro GK, Shapiro CM. Factors that influence CPAP adherence: an overview. *Sleep Breath* 2010; 14: 323-35.
51. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily JC, et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnea: benefits, tolerance, compliance, and quality of life. *Eur Respir J* 1998; 12: 185-92.
52. Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 20148; CD007736.
53. Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003531.
54. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J* 2004; 24: 461-5.
55. Smith I, Nadig v, Lasserson TJ. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines for adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007736.
56. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep* 2007; 30: 320.
57. Rosenthal L, Gerhardstein R, Lumley A, Guido P, Day R, Syron ML, et al. CPAP therapy in patients with mild OSA: implementation and treatment outcome. *Sleep Med* 2000; 1: 215.

58. Kryger MH, Berry RB, Massie CA. Long-term use of a nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device as a treatment for obstructive sleep apnea (OSA). *J Clin Sleep Med* 2011; 15; 7: 449-53B.
59. Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2008; 12: 365-7.
60. Kohler M, Smith D, Tippett V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax* 2010; 65: 829-32.
61. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 173.
62. Salepci B, Caglayan B, Kiral N, Parmaksiz ET, Comert SS, Sarac G, et al. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care* 2013; 58: 1467-73.
63. Çiftçi B, Köktürk O. PAP tedavisinde sorunlar ve çözümleri. In: Kokturk O, Özöl D, editors. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapları; 2019. p. 231-42.
64. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 841-5.
65. So YK, Dhong HJ, Kim HY, Chung SK, Jang JY. Initial adherence to autotitrating positive airway pressure therapy: influence of upper airway narrowing. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009; 2: 181-5.
66. Baratta F, Pastori D, Bucci T, Fabiani M, Fabiani V, Brunori M, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2018; 43: 66-70.
67. Netzer NC, Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Fulda S, Roffe C, Almeida F, et al. Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the international geriatric Sleep Medicine Task Force. *Eur Respir J* 2016; 48: 992-1018.
68. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Medicine Reviews* 2011; 15: 343-56.
69. Scharf MT, Keenan BT, Pack AI, Kuna ST. Mask Refills as a Measure of PAP Adherence. *J Clin Sleep Med* 2017, 15; 13: 1337-44.
70. Zonato AI, Bittencourt LRA, Martinho FL, Gregório LC, Tufik S. Upper airway surgery: the effect on nasal continuous positive airway pressure titration on obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 481-6.
71. Mador MF, Krauza M, Pervez A, Pierce D, Braun M. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128: 2151-8.
72. Goates AJ, Lee DJ, Maley JE, Lee PC, Hoffman HT. Pneumoparotitis as a complication of long-term oronasal positive airway pressure for sleep apnea. *Head Neck* 2018; 40: E5-E8.
73. Endara-Bravo A, Ahoubim D, Mezerhane E, Abreu RA. Alternobaric vertigo in a patient on positive airway pressure therapy. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 1347-8.
74. Zhu K, Roisman G, Aouf S, Escourrou P. All APAPs Are Not Equivalent for the Treatment of Sleep Disordered Breathing: A Bench Evaluation of Eleven Commercially Available Devices. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 725-34.
75. Chasens ER, Pack AI, Maislin G, Dinges DF, Weaver TE. Claustrophobia and adherence to CPAP treatment. *West J Nurs Res* 2005; 27: 307-21.
76. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve

- continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome?* *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1096-100.
77. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA, et al. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 696-702.
 78. Means MK, Edinger JD, Husain AM. CPAP compliance in sleep apnea patients with and without laboratory CPAP titration. *Sleep Breath* 2004; 8: 7-14.
 79. Parthasarathy S, Subramanian S, Quan SF. A multicenter prospective comparative effectiveness study of the effect of physician certification and center accreditation on patient-centered outcomes in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 243-9.
 80. Kóktürk O. Obstrüktif uyku apneli olgularda rezidüel gündüz aşırı uyku halinin tedavisinde armodafinil. *Türkiye Klinikleri Gold J* 2018; 3: 1-10.
 81. Kırbas G. OSAS'ta rezidüel uyukuluk ve tedavisi. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2: 205-12.
 82. Pepin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapene M, Levy P. Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1062-7.
 83. Boethel CD, Al-Sadi A, Barker JA. Residual Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Differential Diagnosis, Evaluation, and Possible Causes. *Sleep Med Clin* 2013; 8: 571-82.
 84. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 485-93.
 85. İnönü H, Çiftçi TU, Köktürk O. The clinical and polysomnographic features in complex sleep apnea syndrome. *Turk J Med Sci* 2010; 40: 693-9.
 86. Köktürk O, Köseoğlu Hİ. kompleks uyku apne sendromu. In: Kóktürk O, Özol D, editors. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapları; 2019. p. 103-20.
 87. Sun YQ, Wei Q, Liu Z. Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Combined With Respiratory Failure. *Am J Ther* 2016; 23: e439-50.

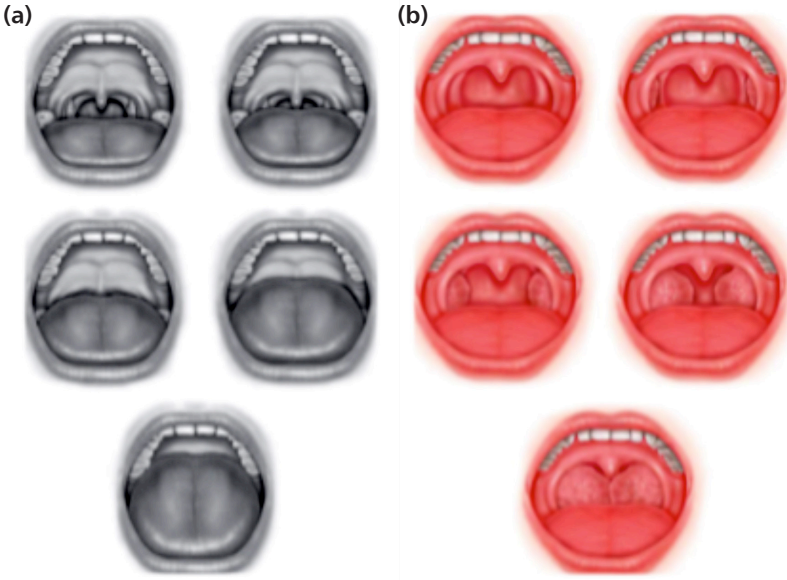
Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Cerrahi Tedavi

Ayşe İriz

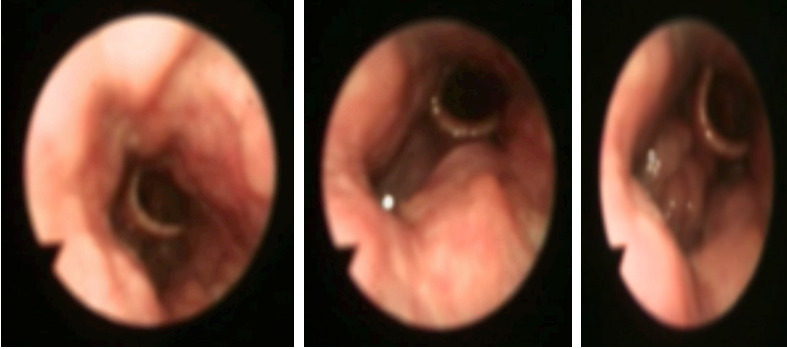
Obstrüktif uyku apne sendromunda (OSAS) nazal kaviteden itibaren trakeaya kadar tüm farengo-laringeal dokuda bir tıkanıklık ve direnç artışı söz konusudur. Bu direnç artışı uykuda solunum çabasının artması, horlama ve apne ile sonuçlanır. Horlama ve uyku apne sendromunun cerrahisinde amaç tıkanıklığa neden olan bölgelerin genişletilmesi ve üst solunum yolu direncinin azaltılmasıdır. OSAS hastalarında tıkanıklık retropalatal veya retrolingual seviyede olabilir. Genellikle hastaların çoğunda tıkanıklık çok seviyelidir. OSAS da tıkanıklığın seviyesini belirlemeye yönelik uyku cerrahilerinin kullandığı birçok tanı yöntemi vardır. Fizik muayenede Friedman'ın tonsil ve palatal evrelemesi halen preoperatif değerlendirmenin temel kriterlerini oluşturur (**Şekil 1a, b**) (1).

Fleksible endoskopik muayene ve Müller Manevrası üst solunum yolunda tıkanıklığın seviyesini ve derecesini belirlemede önemli olan bir muayene yöntemidir. Son yıllarda uyku endoskopisinin (DISE) gelişmesi OSAS da tıkanıklığın seviyesini ve derecesini daha doğru bir şekilde ortaya konmasına vesile olmuştur (**Şekil 2**).

Patolojinin lokalizasyonuna göre nazal kavite, yumuşak damak ve uvula, tonsiller, farenks, dil kökü, larenks ve iskelet sistemi ile ilgili cerrahiler uygulanmaktadır. OSAS da en büyük risk faktörü olarak bilinen obeziteye yönelik cerrahiler de vardır. Literatürde cerrahi tedavinin başarısı; Apne- Hipopne indeksinin 20'nin altında olacak şekilde en az yarısına inmesi veya 10'nun altına indirilmesi, gündüz uyuklamanın azaltılarak yaşam kalitesinin artırılması ve OSAS a sekonder morbiditenin azaltılması olarak kabul edilmiştir (2). Bilimsel olarak hasta ve patolojilerin standardilize edilememesi, cerrahi yöntemlerin ve uygulama şekillerinin çeşitliliği, postoperatif so-



Şekil 1: (a, b) Friedman'ın palatal ve tonsil evrelemesi (1).



Şekil 2: Fleksibl endoskopik muayene ve Müller Manevrası sırasında orofaringeal düzlemde lateral kollaps görüntüsü.

nuçların standart olmaması, geç dönem sonuçların bilinmemesi ve rezidiv hastalığın varlığı cerrahi çalışmaların kabul edilebilirliğini düşürmektedir. Kabul edilen gerçek; OSAS'ın kesin tedavisinin PAP tedavisi olduğudur (3). Halen PAP tedavisi önerilen hastaların önemli bir kısmının tedaviye dirençli olduğu için; Hem PAP tedavisinin uygulanmasını kolaylaştırıcı, hem de mevcut hastalığın derecesinin azaltılmasına ve hastalığa sekonder uzun dönem morbiditeyi düşürmeye yönelik birçok cerrahi tedavi geliştirilmiştir (**Tablo 1**).

| Tablo 1: OSAS Cerrahi Tedaviler | |
|---------------------------------|--|
| Nazal Cerrahiler | <ul style="list-style-type: none"> • Septoplasti • Nazal valv cerrahileri • Alt Konka Cerrahileri • Endoskopik Sinüs Cerrahileri • Adenoidektomi |
| Palatal Bölge Cerrahileri | <ul style="list-style-type: none"> • Uvulopalatofaringoplasti (UPPP) • Lazer Uvulopalatofaringoplasti (LAUP) • CAPSO (Coutery Asisted Uvulopalatoplasty) • Uvulopalatal Flep • Palatal İmplant • Transpalatal İlerletme • Anterior palatoplasti |
| Orofaringeal Cerrahiler | <ul style="list-style-type: none"> • Tonsillektomi • Tonsillektomi • Lateral sfinkter faringoplasti • Ekspansiyon sfinkter faringoplasti |
| Dil Kökü Cerrahileri | <ul style="list-style-type: none"> • Dil kökü Radyofrekans uygulaması • Dil askısı • Midline glossektomi • Submukozal minimal invaziv lingual eksizyondur (SMILE) • Transoral robotik cerrahi (TORS) • Hypoglossal sinir stimulator/implant |
| Laringeal Cerrahiler | <ul style="list-style-type: none"> • Hyoid Süspansiyon • Epiglottoplasti-Epiglottopeksi |
| İskelet Sistemi Cerrahileri | <ul style="list-style-type: none"> • Genioglossal İlerletme • Maksillomandibüler İlerletme |
| Multilevel Cerrahi | |
| Trakeotomi | |
| Obezite (Bariatrik) Cerrahileri | |

Nazal Cerrahiler

Nazal bölge tıkanıklığı ilerleyen solunum yollarında kollaps oluşumunu artırdığı için OSAS oluşumunda risk faktörüdür. Ağır OSAS'lı hastaların daha çok ağız solunumunu yaptıkları gösterilmiştir (4). Nazal obstrüksiyonun PAP tedavisine intoleransın en sık nedenlerinden biri olduğu da bilinmektedir (5). Septoplasti, septorhinoplasti, nazal valv cerrahisi, nazal polipozis için endoskopik sinüs cerrahisi, nazal konkaları

küçültmeye yönelik alt konka radyofrekans, koterizasyon, konka SMR, turbinoplasti, mikrodebrider ile konka redüksiyonu gibi cerrahiler nazal pasajı açmak için kullanılabilir. Nazal cerrahi OSAS cerrahisi için en sık uygulanan cerrahilerden biri olmasına rağmen tek başına nazal cerrahinin OSAS tedavisi üzerinde etkinliği ispatlanamamıştır. PAP tedavisi öncesi nazal patolojilerin düzeltilmesi hem PAP toleransını artırdığı hem de PAP basıncını düşürdüğü bilinmektedir (6).

Nazofarenks obstrüksiyonu yapan patolojiler (kist, tümör...vb.) apne nedeni olabilir. Çocukluk çağına adenoid hipertrofisi en sık görülen OSAS nedenlerinden biridir. Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda adenoidektomi en sık yapılan uyku apnesi cerrahilerinden biridir ve başarı oranları oldukça yüksektir (7).

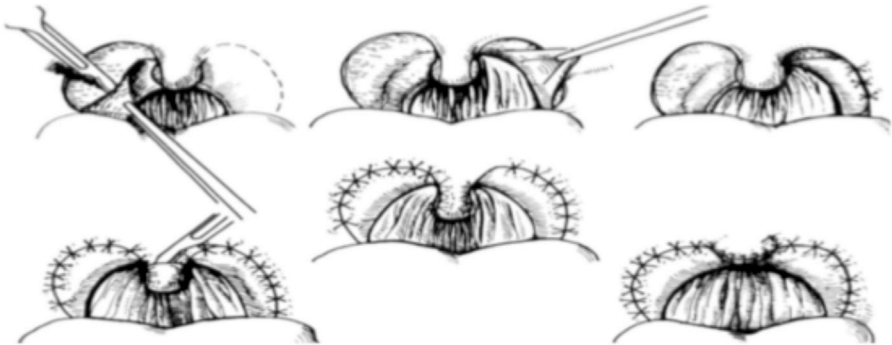
Palatal Bölge Cerrahileri

İlk kez 1981'de Fujita tarafından tanımlanan Uvulopalataofaringoplasti (UPPP) tonsillektomi ile beraber uvula ve yumuşak damağın bir kısmının eksizyonu ile karakterize bir operasyondur (**Şekil 3**) (7).

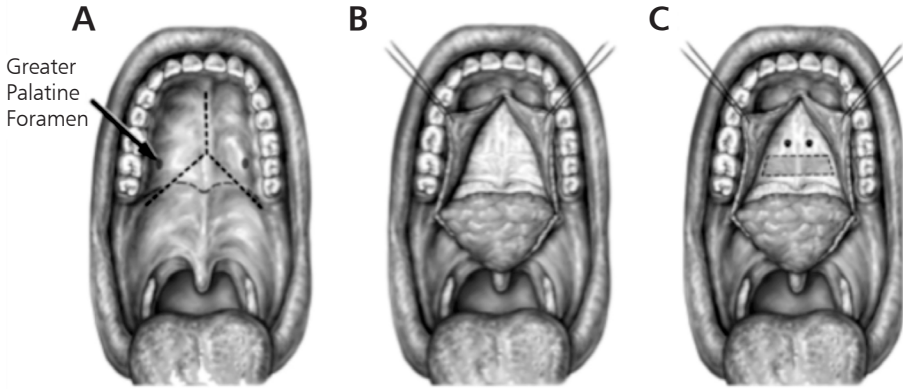
Benzer cerrahi zaman içerisinde lazer ve elektro- koter eşliğinde de yapılmıştır. LAUP (Lazer Asisted Uvulopalatoplasty) ve CAPSO (Coutry Asisted Uvulopalatoplasty) uzun zaman OSAS cerrahisinde sık kullanılan palatal cerrahiler olmuştur. Yüksek başarı oranının zamanla azalması ve postoperatif velofarengeal yetmezlik, disfaji gibi önemli komplikasyonları nedeni ile günümüzde kullanımı azalmıştır.

UPPP yerine retropalatal darlığı açmaya yönelik ve komplikasyon oranı daha az olan 'uvulopalatal flep, anterior palatoplasti ve transpalatal ilerletme' cerrahileri uygulanmaya başlanmıştır (**Şekil 4**).

Uvulopalatal flep operasyonu geri dönüşümlü bir operasyondur. Yeterli ve özenli bir şekilde yapılan anterior palatoplasti ve transpalatal ilerletme basit horlama ve



Şekil 3: Uvulopalatofaringoplasti (UPPP) (7).

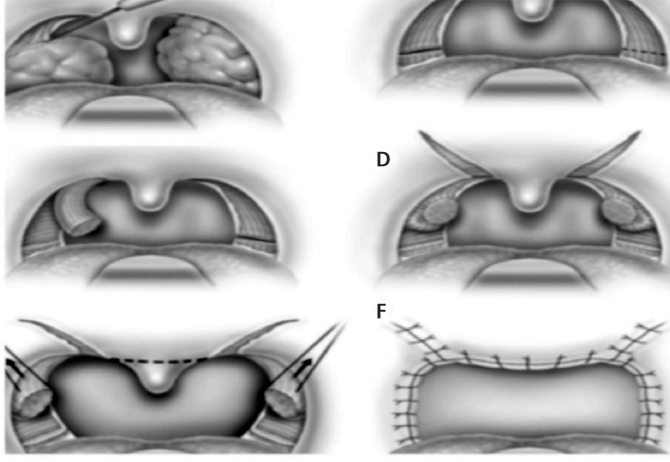


Şekil 4: Transpalatal ilerletme (8).

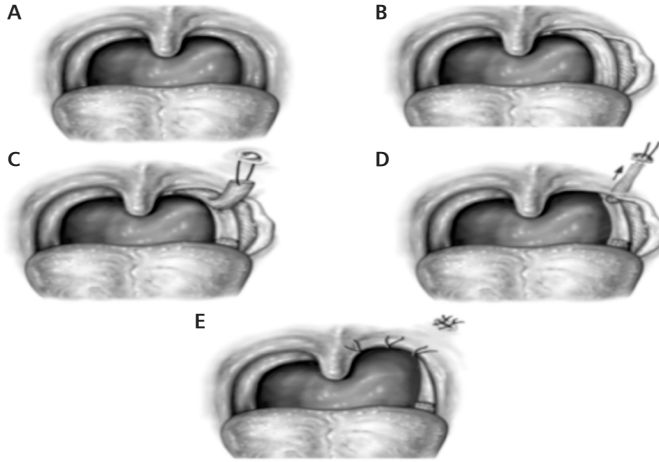
hafif-orta OSAS'da, retropalatal darlığı ve yumuşak damakta sarkma olan hastalarda başarı oranı yüksek iken, orta-ağır OSAS'da tek başına önerilmez, multilevel cerrahinin bir parçası olarak yapılabilirler (8). Palatal seviyede darlığı olup horlaması olan tonsillektomi olmuş hastalarda Z Palatoplasti operasyonu tanımlanmıştır (9). Palatal implant; yumuşak damağı sıkır dokusu ile sertleştirmek amacı ile yumuşak damak kas tabakası içine 2 mm aralıklarla paralel olarak 3 polietilen çubuk sistemi yerleştirilmesi tekniğidir ve hafif düzey OSAS'da ve primer horlama tedavisinde kullanılabilir (10). Enjeksiyon horlamoplasti tekniklerinde yine yumuşak damakta skar dokusu oluşturmak amacı ile 2 ml %3'lük sodyum tetradesil sülfat uvula üstünden orta hatta girilerek submukozal planda enjeksiyon yapılır. Retropalatal darlığı olan basit horlaması olan hastalarda endikedir (11).

Orofaringeal Cerrahiler

Tonsiller hipertrofisi olan erişkinlerde tonsillektomi tek başına tedavi edici olabilir (8). Adenotonsiller hipertrofisi olan çocuk OSA hastalarında adenotonsillektomi en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Radyofrekans..vb Tonsiller ablasyon tonsil küçültme veya tonsillotomi operasyonları tek başına cerrahi tedavi için yetersizdir, diğer cerrahi prosedürlerin bir parçası olabilirler (6). Tonsillektomi ile beraber yapılan ve 2003 yılında Cahali tarafından tanımlanan 'lateral sifigter faringoplasti' ve 2007'de Pang ve Woodson tarafından tanımlanan 'expansiyon sifingter faringoplasti' operasyonları zaman içinde UPPP' e alternatif olarak geliştirilen önemli cerrahi prosedürlerdir (**Şekil 5**). Ana sifingter kas olan palatofaringeus kasının kesilip superior ve laterale asılması prensibine dayanan cerrahilerdir (12,13).



Şekil 5: Expansiyon sifingter faringoplasti (14).



Şekil 6: Modifiye expansiyon sifingter faringoplasti (15).

Daha sonra velofarengal yetmezlik gibi komplikasyonları azaltmak için uvula koruyucu ve yumuşak damakta insizyon yapmadan modifiye expansiyon sifingter faringoplastiler geliştirilmiştir. Bu cerrahi prosedürler tonsiller hipertrofisi olan ve lateral farengal kollapsı olan OSAS hastalarında hem retropalatol hem de orofarengal düzlemde kollapsı azaltan cerrahi prosedürlerdir. Pang 2016'da yayınladığı metanalizde expansiyon sifingter faringoplastilerin hem çocuklar hemde erişkinler için cerrahi başarısı %80'lerin üzerinde olan iyi bir cerrahi seçenek olduğunu göstermiştir (**Şekil 6**) (8,14).

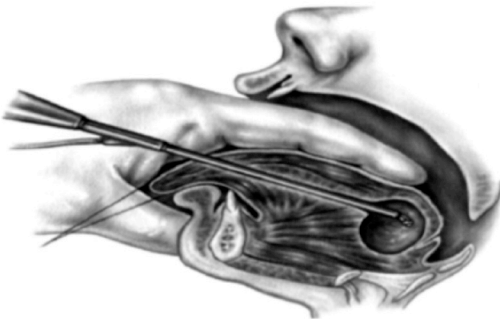
Dil Kökü Cerrahileri

Dil kökü RF uygulaması ve dil askısı teknikleri tek başına yetersiz cerrahi girişimlerdir. Multilevel cerrahi prosedürlerin bir parçası olarak uygulanabilirler (8). 1. External submucosal glossectomy, Percutaneous submucosal glossectomy, Intraoral submucosal endoscopic-assisted lingualplasty (SMILE), Intraoral submucosal midline glossectomy ve Intraoral submucosal lingualplasty dil kökü için yapılan başlıca operasyonlardır. Submukozal minimal invaziv lingual eksizyon (SMILE) operasyonu dil köküne koblatör aracılığı ile uygulanan ve komplikasyon oranı daha az olan bir eksizyon tekniğidir. Midline glossektomi ve (TOR) Trans Oral Robotik cerrahiler retro-lingual belirgin darlığı olan ve PAP tedavisini kabul etmeyen obez OSAS hastalarına uygulanabilen, cerrahi başarısı yanı sıra komplikasyon oranı da yüksek cerrahilerdir. Çoğu zaman trakeotomiyi takiben uygulanırlar. Özellikle çok seviyeli cerrahiler şeklinde uygulandıkları zaman cerrahi başarı daha çok olmaktadır (**Şekil 7**) (15,16).

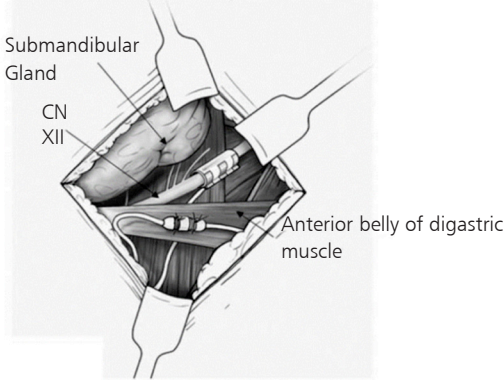
Hypoglossal Sinir Stümülasyonları/İmplantları: Uyku sırasında hipoglossal siniri uyaran bir basınç probunun, stümülatör kablonun ve puls üreticinin cerrahi ile implante edilmesi olayıdır. Apne sırasında hipoglossal siniri ve dolayısı ile genioglossus kasını uyarak retrolingual mesafeyi genişletmeyi amaçlayan son yılların önemli buluşlarından. UAS (Upper Airway Stimulation) tedavileri gelecekte PAP tedavisinin yerini alabileceği düşünülen cerrahi tedavilerdir (17).

Hyoid Süspansiyon ve Larengial Operasyonları

Hava akımının dienci doğrudan hava yolunun uzunluğu ile ilişkilidir. Bu nedenle hava yolunu kısaltan hyoid süspansiyon operasyonları geliştirilmiştir. Özellikle retro-lingual darlığı olan hastalarda uygulanmalıdır. Hyomandibüler asma, Hyolaringeal asma şeklinde uygulanabilir. Tek başına cerrahi başarısı düşük olup diğer cerrahi prosedürler ile kombine uygulandığında başarı yükselmektedir (**Şekil 8**) (18).



Şekil 7: Supmukozal Minimal Invaziv Lingual Eksizyon (SMILE) (16).

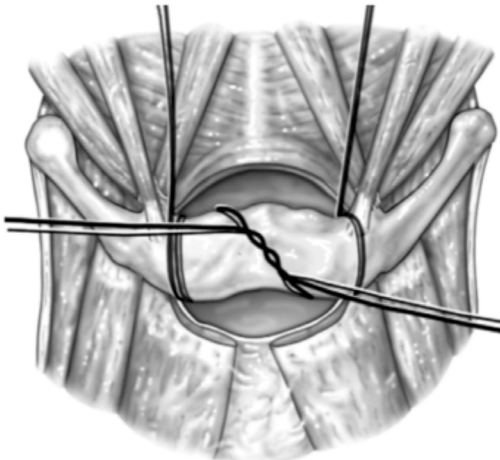


Şekil 8: Upper Airway Stimulation (18).

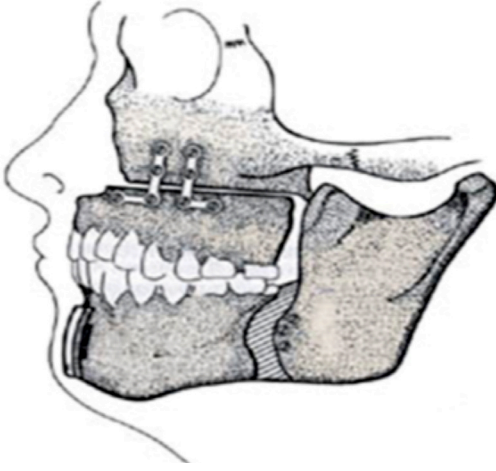
Epiglottoplasti-Epiglottopeksi operasyonları; Bu 2 prosedürden epiglottoplasti: epiglotun üst parçasının çıkarılmasını içerirken epiglottopeksi: epiglotun sütürle dil tabanına asılmasını içerir. Özellikle OSAS'lı hastalarda tanıda uyku endoskopisinin kullanılmaya başlanması ile inspriumda epiglotik kollaps (trapdoor fenomeni) gibi larengeal patolojilere daha çok tanı koyulabilmektedir. Bu tip patolojilerde epiglottoplasti veya epiglottopeksi operasyonları uygulanmaz ise PAP toleransıda çok azalmaktadır. Özellikle multilevel cerrahinin bir parçası olarak uygulanmaktadırlar (**Şekil 9**) (19).

İskelet Sistemi Cerrahileri

Genioglossal ilerletme; dil kökünü öne doğru çekmek için genioglossus kasının mandibulaya doğru çekilmesi işlemidir. Tek başına etkinliği düşük olup retrofaringeal hava pasajının genişletilmesi için multilevel cerrahinin parçası olarak uygulanabilir.



Şekil 9: Hyoid süspansiyon (hyo-mandibular advancement) (19).



Şekil 10: Maxillo-Mandibüler ilerletme (22).

Maksillomandibüler ilerletme operasyonu; Maksillo-mandibüler (MM) anomali olmayan OSAS hastalarında bile mandibulo-maksiller osteotomiler ile mandibula ve maksillanın öne çekilmesi ile hava yolunda 10-15 mm'lik açıklık sağlayabilen bir operasyondur (14). Tüm seviyelerde hava yolunu genişlettiği için orta-ağır OSAS lı, genç ve PAP tedavisini kabul etmeyen hastalarda en yüksek başarı oranına sahip operasyonlardır. Obezite ve yaşlılık cerrahinin başarısını düşürmektedir (**Şekil 10**) (20,21).

Multilevel Cerrahi

Multilevel cerrahi (MLC) gerektiren çoğu OSAS hastasında nazal obstrüksiyon ile beraber retropalatal ve retrolingual hava yolunda da daralma vardır. Çoğu hastada nazal operasyon ile birlikte tonsillektomi, lat.farengeal genişletme operasyonları, palatal cerrahiler ve dil kökü operasyonları veya mandibular operasyonlar bir arada yapılmaktadır. Tek seansta uygulanan bu operasyonların cerrahi komplikasyonları artırmadığı ortaya konulmuştur. MLC'ler son yıllarda oldukça sık kullanılan, PAP tedavisinin yerini alamamakla birlikte PAP tedavisini tolare edemeyen hastalara kuratıcı girişimler olarak uygulanabilen cerrahilerdir (22,23).

Trakeotomi: Üst solunum yolunu bypass ederek solunum yolunu direkt trakeaya bağlama girişimidir. Hastalığı tamamen ortadan kaldıran bu cerrahi girişim, diğer tüm tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu çok ağır OSA hastalarında son seçenek tedavi olarak uygulanabilir. Multilevel cerrahi öncesi özellikle dil kökü cerrahileri sonrası solunum yolunu kontrol etmek amacıyla açılması ikinci bir endikasyondur (24).

Bariatrik Cerrahiler

Obesite OSAS için en önemli risk faktörlerinden biridir. BMI de her bir artışta OSAS riski 1.14 kez artar. Bu nedenle konvansiyonel yöntemler ile zayıflayamayan BMI >40 kg/m² olan obez hastalarda veya BMI ≥ 35 ve komorbid hastalığı olan hastalar için bariatrik cerrahiler uygulanabilir. Günümüzde en sık kullanılan yöntemler: Restriktif Prosedürler (Sleeve Gastroktemi, Band Gastroplasti..), Malabsorbif Prosedürler (Blio-pankreatik Diversiyon (BPD), Duadenal Swich) ve Kombine Prosedürler (R- Y gastrik bypass) olarak 3 grupta incelenebilir. BPD OSAS tedavisinde en başarılı yöntem olarak bildirilmiştir. Uzun dönem sonuçları bilinmemekte olan bu cerrahi prosedür PAP tedavisini reddeden obez OSAS hastalarında obezitenin neden olduğu diğer morbiditeleri de azalttığı için uygulanabilir (25,26).

Sonuç

Çocukluk çağında OSAS sık görülen, maksillo-fasiyal anomaliler ve adeno-tonsiller hipertrofi ile direkt ilişkili ve cerrahi tedaviye başarı ile yanıt veren hastalıklardır.

Erişkin çağıda OSAS anatomik ve nöro-müsküler bozukluklar ile seyreden kompleks bir etyopatogenez içerir. Bu nedenle hastanın ÜSY obstrüksiyon bulguları, maksillofasiyal anatomi, genetik faktörleri, komorbid ek hastalıkları ve BMI ile beraber değerlendirilmesi gerekir. Sadece PSG bulguları ile veya ÜSY muayene bulguları ile cerrahi tedavi kararı vermek doğru bir yaklaşım değildir. Cerrahi tedavi kararı verildikten sonra retropalatal ve retrolingual daralma doğru bir şekilde tespit edilmeli ve gerekirse uyku endoskopisi (DISE) eşliğinde direkt olarak kollapsın derecesi ve yeri ortaya konulmalıdır. DISE de gerek retrolingual gerekse retropalatal düzlemde totale yakın sirküler kollapsı olan OSA hastalarında cerrahi tedaviden kaçınılmalıdır. Son yıllarda çok seviyeli multilevel cerrahiler ön plana çıkmıştır. Orta-ağır OSAS hastalarında invaziv olmayan ve başarı şansı yüksek olan PAP tedavisi öncelikli tedavi olarak düşünülmelidir. PAP tedavisini tolere edemeyen veya istemeyen hastalarda, cerrahi tedavi özellikle uykuya ilişkili solunum bozuklukları konusunda deneyimli cerrahlar tarafından uygulanmalıdır. OSAS da cerrahi tedavi mutlaka kişiye özel olarak planlanmalı ve multidisipliner yaklaşım sonucunda karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Friedman M, Salapatas AM, Bonzelaar LB. Updated Friedman Staging System for Obstructive Sleep Apnea. In: Lin HC editor. *Sleep-Related Breathing Disorders. Adv Otorhinolaryngol. Basel: Karger; 2017. p. 41-8.*
2. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway

- in adults with OSAS. Sleep* 1996; 19: 156-77.
3. Morris LG, Setlur J, Burschtin OE, Steward DL, Jacobs JB, Lee KC. Acoustic rhinometry predicts tolerance of nasal continuous positive airway pressure: a pilot study. *Am J Rhinol* 2006; 20: 133-7.
 4. Bakker JP, Marshall NS. Flexible pressure delivery modification of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea does not improve compliance with therapy: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139: 1322-30.
 5. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettega G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea *Eur Respir J* 2011; 37: 1000-28.
 6. Smith DF, Spiceland CP, Ishman SL, Engorn BM, Donohue C, Park PS, et al. Admission Criteria for Children With Obstructive Sleep Apnea After Adenotonsillectomy: Considerations for Cost. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 1463-72.
 7. Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 923-34.
 8. Woodson T, Sitton M, Jacobowitz O. Expansion sphincter pharyngoplasty and palatal advancement pharyngoplasty: airway evaluation and surgical techniques B. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2012; 23: 3-10.
 9. Friedman M, Duggal P, Joseph NJ. Revision uvulopalatoplasty by Z-palatoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 638-43.
 10. Choi JH, Kim SN, Cho JH. Efficacy of the Pillar implant in the treatment of snoring and mild-to-moderate obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2013; 123: 269-76.
 11. Brietzke SE, Mair EA. Injection snoreplasty: how to treat snoring without all the pain and expense. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 503-10.
 12. Cahali MB. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003; 113: 1961-8.
 13. Pang KP, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty: a new technique for the treatment of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 110-4.
 14. Pang KP, Pang EB, Win MT, Pang KA, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty for the treatment of OSA: a systemic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2329-33.
 15. Robinson S, Krishnan S, OAM, Hodge JC, Foreman A. Conventional tongue base volumetric reduction for obstructive sleep apnea *Operative Techniques in Otolaryngology* 2012; 23: 36-44.
 16. Miller SC, Nguyen SA, Ong AA, Gillespie MB. Transoral robotic base of tongue reduction for obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2017; 127: 258-65.
 17. Heiser C, Thaler E, Boon M, Soose RJ, Woodson T. Updates of Operative techniques for Upper Airway Stimulation: Contemporary Review. *Laryngoscope* 2016; 126: S12-S6.
 18. Mickelson SA. Hyoid advancement to the mandible (hyo-mandibular advancement). *Operative Techniques in Otolaryngology* 2012; 23: 56-9.
 19. Marcus CL, Crockett DM, Ward SL. Evaluation of epiglottoplasty as treatment for severe laryngomalacia. *J Pediatr* 1990; 117: 706-10.
 20. Düzlü M, Yılmaz M, Karaloglu F, Karamert R, Goksu VC, Kahraman SA, et al. Maxillomandibular advancement for obstructive sleep apnea. *Niger J Clin Pract* 2018; 21: 716-20.
 21. Zoghi S, Holtz JE, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 58-66.

22. Pang KP, Siow JK, Tseng P. Safety of Multilevel Surgery in Obstructive Sleep Apnea: A Review of 487 Cases. *Arch Otolaryngol Head neck surg* 2012; 138: 353-7.
23. De Vito A, Frassinetti S, Panatta ML, Montevercchi F, Canzi P, Vicini C. Multilevel radiofrequency ablation for snoring and OSAHS patients therapy: long-term outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 321-30.
24. Camacho M, Certal V, Brietzke SE, Holty JE, Guilleminault C, Capasso R. Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2014; 124: 803-11.
25. Pannain S, Mokhlesi B. Bariatric surgery and its impact on sleep architecture, sleep-disordered breathing, and metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 745-61.
26. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The Impact of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Obes Surg* 2013; 23: 414-23.

Santral Uyku Apne Sendromu

Handan İnönü Köseoğlu

Giriş

Santral uyku apne sendromu (central sleep apnea syndrome, CSAS); solunum merkezinden kaynaklanan solunum dürtüsünün azalması veya kaybolması sonucunda uykuda ventilasyonun azalması veya kaybı ve gaz değişiminde bozulmayla karakterize bir tablodur. Bir başka ifadeyle solunum merkezinin solunum kaslarına komut vermesinde aksamalar gelişmektedir. Sonuçta solunum yokluğu ile birlikte solunum çabası da durmuş, göğüs-karın hareketleri kaybolmuştur. CSAS toplumda nadir görülür, uyku bozuklukları merkezine başvuran olguların %5'inden azını idiopatik CSAS'lı olgular oluşturur; ancak bazı klinik bozukluklarda CSAS prevalansı artar (1). Örneğin düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY) olan olgularda CSAS prevalansı %30-50 arasında iken, normal EF'li olgularda bu oran %13-18 olarak bildirilmektedir (2,3).

Santral uyku apne sendromları Amerikan Uyku Tıbbı Akademi (American Academy of Sleep Medicine, AASM) tarafından yayınlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) uyku ilişkili solunum bozuklukları başlığı altında ikinci sırada yer almaktadır ve sekiz alt başlıkta toplanmıştır (**Tablo 1**) (4).

Bu bölümde her bir santral uyku apnesi tipinin oluşumunda ileri sürülen patofizyolojik mekanizmalardan, klinik ve polisomnografik özelliklerinden tanı ve tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi için öncelikle solunum kontrol mekanizmalarına değinilecektir.

Tablo 1: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)

| |
|---|
| I. İnsomniler |
| II. Uyku ilişkili solunum bozuklukları |
| 1. Obstrüktif uyku apne bozuklukları |
| 2. Santral uyku apne sendromları |
| a) Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apne |
| b) Cheyne-Stokes solunumu olmaksızın medikal hastalıklara bağlı santral uyku apne |
| c) Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne |
| d) İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apne |
| e) Primer santral uyku apnesi (idiyopatik) |
| f) İnfantın primer santral uyku apnesi |
| g) Prematürlerin primer santral uyku apnesi |
| h) Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apne |
| 3. Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları |
| 4. Uyku ilişkili hipoksemi bozuklukları |
| 5. İzole semptomlar ve normal varyantlar |
| III. Santral kaynaklı hipersomniler |
| IV. Sirkadiyen ritm (uyku/uyanıklık) bozuklukları |
| V. Parasomniler |
| VI. Uyku ilişkili hareket bozuklukları |
| VII. Diğer uyku bozuklukları |

Solunum Kontrolü

Solunum kontrolünde kemoreseptör uyarılar anahtar rol oynar. Hidrojen iyonu konsantrasyonu $[H^+]$ ve karbondioksit (CO_2) değişimine yanıt veren medullada bulunan nöronlar ve karotid cisimciğinde bulunan, parsiyel oksijen basıncı (pO_2) ve karbondioksit basıncı (pCO_2) düzeylerindeki değişime duyarlı reseptörler, solunum kontrolünde rol oynayan kemoreseptörlerdir. Kemosensitivite; pO_2 ve pCO_2 'deki değişime karşı verilen ventilatuar yanıtı tanımlar ki kişiden kişiye farklılık gösterir. Artmış kemosenitivite, solunum stabilitesinde bozulmaya neden olur. Böyle kişilerde, kimyasal stimullardaki çok küçük değişimler bile abartılı solunum yanıtlarına neden olur. Karbondioksit basıncı (pCO_2) yükseldiği zaman solunum yanıtında artış fazla olur, pCO_2 normal düzeylerin altına iner ve hipokapni gelişir. pCO_2 'nin kritik eşik

değerin altına düşmesi apne oluşmasını yol açar. Bu eşik değere “apne eşiği” denir. $p\text{CO}_2$ yeniden artıp normokapnik düzeyin üzerine çıktığında solunum ritmi restore edilir. Solunumun bu şekilde feedback mekanizmayla kontrolü “loop gain” olarak isimlendirilir. Kimyasal kontrole ilave olarak solunumu regüle eden başka mekanizmalar da vardır. Göğüs duvarı ve solunum kaslarındaki kas içcikleri ve golgi tendon organından gelen afferent uyarılar, solunum hız ve derinliğinin regülasyonunda önemli rol oynar. Solunum için uyarıcı olan bir diğer faktör; konuşmak, yemek yemek gibi fonksiyonları içeren davranışsal etkilerdir (1).

Uyanıklıktan uykuya geçiş, kardiyorespiratuar kontrolün bozulmasına yol açar. Uykuya geçişte, uyanıklık stimulusları ve davranışsal etkiler kaybolur ve solunum düzensizleşir. Uykuda üst solunum yolu (ÜSY) dilator kaslarının ve diğer solunum kaslarının tonüsü düşer, ÜSY’de direnç artar, ventilasyon azalır. Uykunun başlangıcında kemoreseptör aktivitesi azalır, uyanıklıktaki kontrolün hızla ortadan kalkması, kemoreseptör yanıtının gecikmesine neden olur ve apne-hipopne ortaya çıkar. Uykudaki arousal eşiği önemli olan bir diğer faktördür. Arousal eşiği düşük olanlar, bir başka ifadeyle sık arousal yaşayanlarda solunum stabilitesi bozulur. Sağlıklı kişilerde solunum ritminde oluşan yukarıda tanımlanan tüm bu değişiklikler, kemoreseptör duyarlılığı ile ilişkilidir (1).

I. Cheyne-Stokes Solunumu İle Birlikte Santral Uyku Apne: Cheyne-Stokes Solunumu (CSS, periyodik solunum), ilk kez 1818’de John Cheyne, daha sonra 1854’de William Stokes tarafından tanımlanmıştır (5). KKY, inme, yüksek irtifa ve böbrek yetmezliğinde görülen bir solunum paternidir. KKY’li olguların %30-40’da CSS görülür. Kalp yetmezliği ilerledikçe ve kardiyak fonksiyonlar bozuldukça CSS ile birlikte CSAS görülme oranı artar. CSS siklusları uykunun bozulması, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, akut pulmoner ve sistemik hipertansiyon, plak rüptürü ve aritmilere yol açar ki bu durumlar vücutta stresin artmasına neden olur. Bu siklik solunum paterni devam ettikçe hipoksemi ve arousallar, sempatik aktivasyona, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna, iskemiye neden olarak, myokard hasarına yol açar, bu durum altta yatan kardiyak yetmezliği kötüleştirir. Kardiyak yetmezliğin kötüleşmesi, sempatik aktivasyon ve sıvı retansiyonunu artırarak, siklik solunum paterninin devamına katkıda bulunur. Yani, kalp yetmezliği ve CSS karşılıklı etkileşim halindedir. Bu durum tekrarlayan kalp yetmezliği yatışlarını, ventriküler aritmi ve ölüm riskini artırır (6). Sonuç olarak, KKY’li olgularda CSS-CSAS varlığı artmış morbidite ve mortaliteyle ilişkili olarak prognozu kötü etkiler (7,8).

CSS gelişiminde temel mekanizma $p\text{CO}_2$ düzeyindeki değişimler olsa da, ÜSY stabilitesi, $p\text{CO}_2$ değişimine karşı serebrovasküler yanıtın bozulması, düşük kalp debisinin yarattığı uzamış sirkülasyon zamanı, santral ve periferik kemoreseptör yanıtları

arasındaki uyumsuzluk gibi birçok faktör bu sürece katkıda bulunur (3). Bir başka ifadeyle CSS'nin varlığı kalp-akciğer-beyin arasındaki senkronizasyonun bozulmasına işaret eder. Çoğu KKY'li hastada uyanırken ve uykuda CSS paterni görülür. KKY'de pulmoner konjesyon, santral ve periferik kemoreseptör duyarlılığında artış ve uzamış sirkülasyon zamanı, pulmoner vagal reseptörlerin uyarılmasıyla hiperventilasyona yol açar (9–13). CSS-CSAS'li KKY'li hastalarda CO₂ bağımlı apne eşiği değişmiştir ve pCO₂'deki azalmaya karşı son derece duyarlıdır. Ventilasyonda minimal artış bile santral apne oluşumunu provoke eder. Pulmoner konjesyon nedeniyle uyarılan J reseptörleri hiperventilasyona yol açarak pCO₂'nin eşik değer altına düşmesine ve santral apne oluşumuna neden olur. CSS'de kreşendo-dekreşendo şeklinde, tidal volüme artma-azalmalarla karakterize solunum paterni görülür (**Şekil 1**). CSS siklus süresi, akciğer-kemoreseptör arasındaki dolaşım ile doğru, kardiyak output ile ters orantılıdır. Siklus süresi primer CSAS'da 40 saniyeden kısa iken, CSS'de 40 saniyeden uzundur (genellikle 45-90 saniye arasındadır). KKY'de CSS ve santral apne oluşum mekanizması **Şekil 2**'de gösterilmiştir (7). Stroke ve böbrek yetmezliğinde gelişen CSS patofizyolojisi net bilinmemektedir. Böbrek yetmezliğinde hipervolemiye sekonder pulmoner konjesyonun neden olduğu hiperventilasyonun sorumlu olabileceği düşünülmektedir (4).

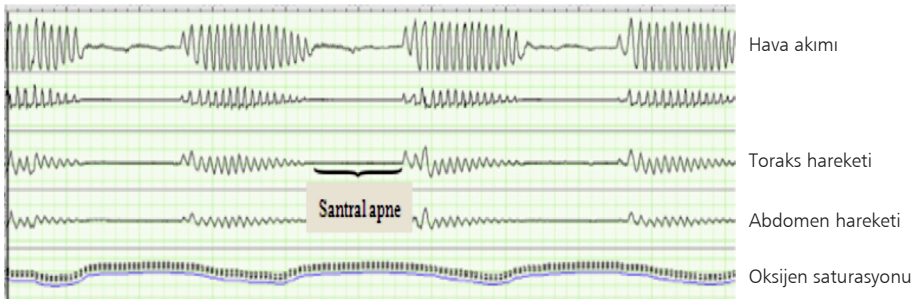
Polisomnografide tekrarlayan santral apne ve hipopnelerle karakterize solunum periyotları ve hava akımında kreşendo-dekreşendo paterni görülür (**Şekil 1**). CSS paterni tipik olarak uyanıklıktan Non-REM (NREM) uykusuna geçişte ve NREM evre 1, evre 2'de görülür. Evre 3'de pCO₂ apneik eşiğin üzerindedir, REM'de hipoksik ve hiperkapnik ventilatuar yanıt azalmıştır bu nedenle santral apne ve CSS oluşma eğilimi düşüktür.

ICSD-3'e göre CSS ile birlikte santral uyku apne tanı kriterleri şu şekildedir:

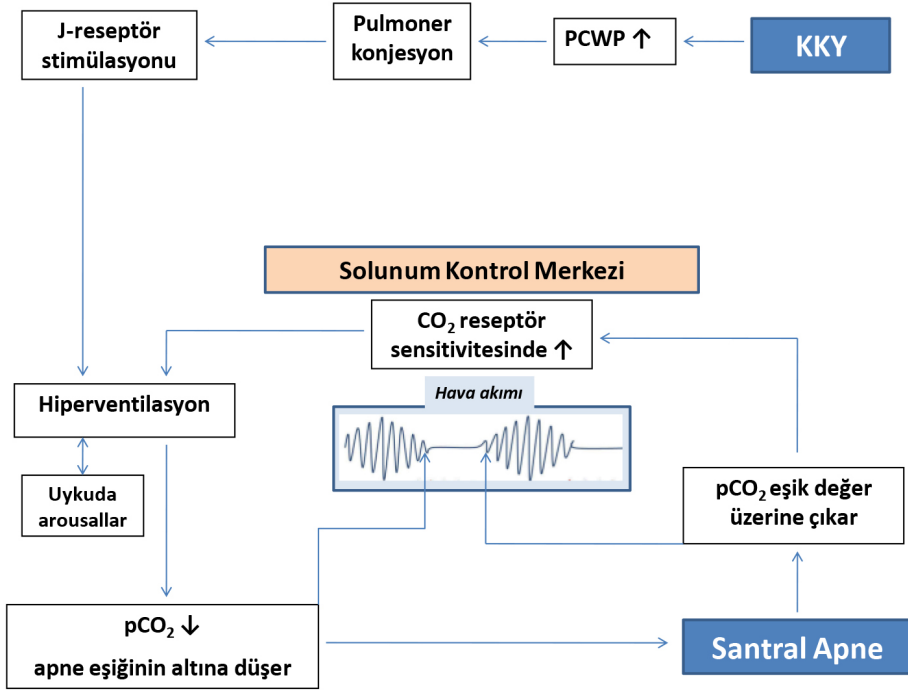
(A veya B) + C + D

A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı

1. Uykululuk



Şekil 1: Cheyne-Stokes Solunumu (CSS).



Şekil 2: Solunum kontrolü ve CSS oluşum mekanizması (7) (KKY: Konjestif kalp yetmezliği, PCWP: Pulmoner kapiller kama basıncı).

2. Uykuyu başlatma ya da sürdürmede güçlük, sık uyanma ya da dinlendirmeyen uyku
 3. Soluksuzlukla uyanma
 4. Horlama
 5. Tanıklı apne
- B. Atrial fibrilasyon/flutter, KKY ya da nörolojik hastalık varlığı
- C. PSG'de aşağıdakilerin tümünün varlığı
1. Saatte en az 5 santral apne ve veya hipopne
 2. Santral olayların tüm solunumsal olayların en az %50'sini oluşturması
 3. Solunumun, Cheyne-Stokes Solunum paterni kriterlerine uyması
- D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, medikal, nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımına bağlı olmaması
- KKY'ye sekonder CSS ile birlikte CSAS tedavisi şu başlıklar altında toplanabilir:
1. Altta yatan KKY'nin etkin medikal tedavisi

2. Oksijen tedavisi
3. Karbondioksit inhalasyonu
4. Solunum stimulanları
5. Pozitif havayolu basınç (Positive Airway Pressure, PAP) tedavisi
CPAP (Continous Positive Airway Pressure)
BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)
ASV (Adaptive Servo Ventilation)
6. Frenik sinir stimülasyonu
7. Kardiyak müdahaleler

1. Altta Yatan KKY'nin Etkin Medikal Tedavisi: KKY'ye sekonder CSS-CSAS'lı olguların tedavisinde öncelikli olan, KKY'nin etkin medikal tedavisidir. Yetmezliğin iyileşmesiyle santral apnelerdeki düzelmelerin paraleldir (3). Erken dönemde görüşler, kalp yetmezlikli olguda sadece EF'nin düzeltilmesiyle, santral apnelerin tamamen kaybolacağı yönünde iken, günümüzdeki görüş santral apnelerin birden çok mekanizmayla meydana geldiği yönündedir. Çalışmalar, diüretikler, beta-blokerler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kardiyak resenkrizasyon tedavisi gibi seçeneklerin, santral apneleri azalttığını göstermiştir (6).

2. Oksijen tedavisi: Uykuda, oksijenin solunum kontrolü üzerindeki etki mekanizması komplekstir. Hipoksi; periferik kemoreseptör duyarlılığında artışa neden olarak, hiperventilasyona bu da hipokapniye yol açar. Hiperoksi; periferik kemoreseptörlerde inhibisyona yol açarak, solunum kontrolü üzerindeki "loop gain" adı verilen feedback mekanizmayı baskılar (14,15). KKY'li olgularda oksijen tedavisinin solunumsal parametreler ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmalarda, oksijen tedavisi ile apne-hipopne indeksi (AHI), EF ve egzersiz kapasitesinin iyileştiği, serum beyin kaynaklı natriüretik peptid (BNP) düzeyi ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (6,16,17). Oksijen tedavisi rutinde CSAS olmayan tüm kalp yetmezlikli hastalarda değil, istirahatte hipoksemisi olan ve noktürnal desaturasyonu gelişen olgularda kullanılmalıdır (6). KKY ile ilişkili CSAS tedavisinde önerilmektedir (8).

3. Karbondioksit inhalasyonu: Santral apnelerin oluşumunda hipokapni önemli bir faktör olduğundan, teorik olarak CO₂ düzeyinin yükseltilmesi santral apnelerin düzelmesinde fayda sağlayacaktır. Karbondioksit ile zenginleştirilmiş hava solutulması veya ölü boşluk hacminin artırılması arter kanındaki pCO₂ düzeyinde 1-3

mmHg artış sağlayarak santral apneleri engelleyebilir. Karbondioksitin kolay elde edilebilir ve uygulanabilir bir gaz olmaması nedeniyle, günümüzde tedavi seçeneği olarak CO₂ kullanımı önerilmemektedir (8).

4. Solunum stimülanları: Teofilin, solunum merkezine direkt stimülatör etkiyle solunumu artıran bir ajandır. Bir diğer solunum stimülanı olan asetazolamid (ACET), karbonik anhidraz enzimini inhibe ederek metabolik asidoz oluşturur ve solunum merkezini stimüle eder. ACET ve teofilin, CSAS'ın eşlik ettiği KKY tedavisinde kullanımıyla ilgili kanıtların sınırlı olması, her iki ajanın da yanetki profilinin yüksekliği nedeniyle kronik kullanımı sakıncalıdır, ancak standart medikal tedavi optimize edildikten sonra, PAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda yakın klinik takiple kullanılabilceği belirtilmektedir (8).

5. PAP Tedavisi

a) CPAP: KKY'nin eşlik ettiği CSAS-CSS tedavisinde üzerinde en çok çalışma yapılan tedavi yaklaşımı CPAP'dır. Amerikan Kalp Cemiyeti'nin 2013 yılında yayınladığı kalp yetmezliği tedavi kılavuzunda; uyku apnesi olan kalp yetmezlikli olgularda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artırılması ve fonksiyonel statusun iyileştirilmesinde CPAP tedavisinin faydalı olduğu belirtilmiştir (18). CPAP tedavisinin olumlu etkileri şöyle özetlenebilir (19,20):

- Üst havayolu direncini azaltır
- Kollabe ve ventile olmayan alveolleri açar, oksijenasyonu artırır
- İntratorasik basıncı artırır, interstisyel sıvı vasküler kompartmana çekilir ve pulmoner ödem düzelir
- Myokardiyal transmural basınç farkını azaltır, böylece myokard gerilimi ve yükü azalır, kalbin ön yükü ve ard yükü azalır, sonuçta atım hacmi ve kalp debisi artar
- Solunum sırasında plevral basınç dalgalanmalarını engelleyerek kalp hızı değişkenliğini azaltır
- Ölü boşluk oluşturarak, pCO₂ düzeyini artırır, CO₂'deki dalgalanmaları azaltır
- Sempatik aktiviteyi azaltır
- Myokard kanlanmasını (oksijenasyonu) düzelterek aritmileri giderir
- Dispneyi düzeltir, yaşam kalitesini artırır

CPAP tedavisi ile santral apneler ilk gecede tamamiyle düzelebilir. AHİ >15 olan KKY'li 29 hastada (21 CSAS, 8 OSAS) bir gecelik CPAP tedavisi sonrası, CSAS'lı olgu-

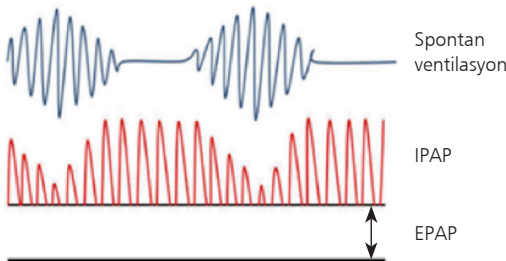
ların 9'unda (%43) CPAP yanıtı elde edilmiştir (21). CPAP'ın uzun süreli etkilerinin değerlendirildiği çalışmalardan biri olan; CANPAP (Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure) çalışmasında; NYHA II-IV, EF <%40 olan CSAS tanılı 258 hastanın 128'ine medikal tedavi ile birlikte CPAP tedavisi uygulanırken, 130 olguya yalnızca medikal tedavi verilerek kontrol grubu oluşturulmuştur (22). Üç ay sonra; CPAP grubunda AHİ ve plazma norepinefrin düzeylerinde azalma, EF, ortalama-minimum oksijen satürasyonu ve 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı artış izlenirken, uyku süresi, uyku mimarisi, arousal sıklığı ve serum atrium kaynaklı natriüretik peptid düzeyleri açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. AHİ, EF ve oksijen satürasyonundaki değişimlerle ilgili olumlu etkiler iki yıl boyunca devam etmiştir. CPAP'ın survi üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada; transplantsız survi, hospitalizasyon oranı, mortalite ve yaşam kalitesi açısından gruplar arasında fark izlenmemesi üzerine, çalışma ikinci yılın sonunda durdurulmuştur. Randomize kontrollü bir başka çalışmada; KKY'li, EF <%45, NYHA II-III olan, optimal medikal tedavi alan 66 olgunun (29 CSS-CSAS, 37 CSAS) median 2.2 yıllık takibi sonrası; CPAP kullananlarda mortalite ve kardiyak transplantasyon açısından rölatif riskin %60 azaldığı görülmüştür (23). Çalışmanın altgrup analizlerinde, transplantsız sağkalım oranının, CSS-CSAS'lılarda, CSS olmayanlara göre anlamlı oranda düşük olduğu, ancak bu grupta CPAP kullananlarda, kullanmayanlara göre sağkalımın belirgin arttığı tespit edilmiştir. Sonuçta; KKY ilişkili CSAS'da, AHİ'yi hedeflenen normal seviyelere getirmede başlangıç tedavisi olarak CPAP kullanımı önerilmektedir (8).

b) BPAP: BPAP, CSAS-CSS tedavisinde CPAP ile benzer etkinliğe sahiptir. CPAP tedavisini tolere edemeyen, yüksek basınç (>12 cmH₂O) ihtiyacı olan, eşlik eden hipoventilasyonu olanlarda tercih edilir. Ancak BPAP'ın desteksiz solunum hız ayarılı kullanılması, hiperventilasyona yol açarak hipokapni gelişimine ve santral apnelerde kötüleşmeye neden olabilir (24). BPAP-ST KKY ilişkili CSAS'lı olgularda gerek EF, gerek AHİ'de belirgin düzelme sağlamakta, CPAP'a yanıt alınamayan olgularda bu parametreleri düzeltmektedir (25–27). AASM'nin santral uyku apne sendromu tedavi rehberinde, KKY ile ilişkili CSAS tedavisinde, CPAP, ASV ve oksijen tedavisi ile yeterli yanıt alınamadığı durumlarda BPAP-ST ile tedavinin düşünülebileceği belirtilmektedir (8).

c) Adaptive servo ventilasyon (ASV): KKY'li ve CSS olan olgularda ASV'nin etkin olduğu ilk kez 2001'de Teschler ve ark. tarafından bildirilmiştir (28). ASV, dakika ventilasyon hedefli (VPAP Adapt SV) veya tidal volüm hedefli (BIPAP autoSV) algoritmalarla çalışan bir cihazdır. Dakika ventilasyon hedefli algoritmada, cihaz hastanın son üç dakikalık dakika ventilasyonunu hafızasında tutarak, bunun %90'ını vermesi hedefler. Tidal volüm hedefli algoritmada ise; inspiyumda verilen basınç (IPAP)

değişkendir. Hastanın son iki-üç solunumundaki tidal volüm değişimini algılayarak, buna göre IPAP'ı ayarlar. Hastanın tidal volümü arttığında cihaz IPAP'ı azaltır, tidal volüm azaldığında ise IPAP'ı artırır. Böylece tidal volüm dalgalanmaları ASV ile stabilize edilir (**Şekil 3**) (7). Ayarlanan EPAP değeri ile yetmezlikli kalpte olumlu hemodinamik etkiler sağlanır, santral apneler sonrası havayolundaki kapanma engellenir. IPAP değişkendir (IPAPmax-min), apne-hipopne oluşunca yeterli ventilasyonu sağlamak için IPAP artar, hiperventilasyon olduğunda ise IPAP desteği azalır, böylece hipokapni gelişimi engellenmiş olur. Santral apne sayısı arttığında "timed back up" moda geçerek, daha önceden belirlenen solunum sayısı ve inspiyum süresi kadar destek olur.

ASV cihazının KKY'de akut ve kronik dönemdeki etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada, (NYHA Class II-IV, EF <%50 olan 30 hasta), ASV uygulamasından 30 dakika sonra yapılan EKO'da; kalp hızı ve kan basıncının azaldığı, kardiyak outputun arttığı gösterilmiştir (29). NYHA Class II-III olan 9 hastada bir gecelik ASV kullanımı sonrası, plazma epinefrin, norepinefrin ve serum NT-proBNP düzeylerinin azaldığı, AKG analizinde oksijen saturasyonu ve pO₂'nin arttığı tespit edilmiştir (30). ASV'nin uzun süreli kullanım etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda; ASV kullanan olgularda, kullanmayanlara göre AHİ, ARI, AI'nin normale döndüğü, oksijen saturasyonunun düzeldiği, NYHA skoru, EF, BNP düzeyi, maksimal oksijen tüketimi, 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı iyileşme olduğu tespit edilmiştir (29,31-35). ASV'nin CPAP ile karşılaştırıldığı çalışmalarda AHİ ve EF'da her iki tedavi grubunda düzelmeye olmakla beraber, ASV kullananlarda iyileşmenin daha fazla olduğu görülmüştür (36,37). ASV'nin BPAP-ST ile karşılaştırıldığı bir çalışmada AHİ ve oksijenasyon açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir (38). AASM 2012 raporunda KKY ilişkili CSAS tedavisinde, AHİ'yi hedeflenen normal düzeylere getirmede ASV'nin endike olduğu belirtilmiştir (8). 2015 yılında yayınlanan, EF <%45 AHİ >15 olan (çoğunluğu santral apne) 1325 KKY'li hastada, ASV ile standart medikal tedavi etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; primer sonlanım noktası olarak tüm nedenlere bağlı mortalite ve izlem sürecinde gerçekleşen kardiyovasküler müdahaleler (kardiyak transplantasyon, ventriküler destek cihazının

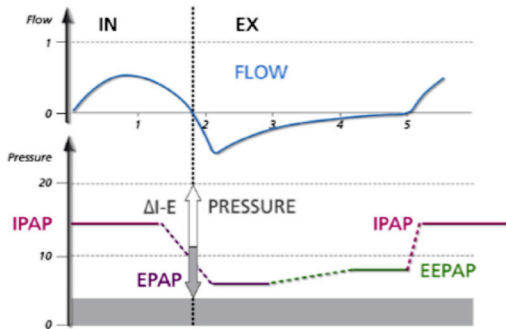


Şekil 3: ASV çalışma prensibi: Spontan ventilasyonun değişimine uygun olarak IPAP artar ve azalır.

implantasyonu, ani kardiyak arrest sonrası resusitasyon) ele alınmıştır. Çalışmanın sonunda; tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler mortalitenin ASV grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulunması, standart medikal tedaviye ASV eklenmesinin KKY semptomları ve yaşam kalitesine olumlu bir etkisi olmadığı yönünde yargıya neden olmuştur (39). Araştırmacılar, KKY'li olgularda gelişen CSS paterninin, vücudun altta yatan patolojiye karşı geliştirdiği bir kompenzasyon mekanizması olduğunu, uygulanan ASV ile bu mekanizmanın devre dışı bırakılmasının bu olumsuz sonuca yol açtığı yönünde hipotezler ileri sürse de, farklı yazılarda çalışmanın metodolojisi konusunda da eleştiriler olmuştur. Bunun üzerine AASM tarafından 2016 yılında yayınlanan yeni bir raporda; EF \leq %45 olan, orta-şiddetli santral apne baskın KKY'li olgularda ASV'nin kesinlikle kullanılmaması, EF $>$ %45 olan ve hafif derecede santral apneleri olan KKY'li olgularda ise kullanılabileceği yönünde yeni bir öneri getirilmiştir (40).

Antisiklik modulated ventilasyon (ACMV, AMV, trilevel ASV) farklı bir ASV modelidir. Klasik ASV'de olduğu gibi IPAPmax-min parametrelerine ilave olarak, bir EPAP değeri yerine EPAPmax-min olarak iki ayrı basınç değeri belirlenmektedir (**Şekil 2**) (41). Farklı bir tanımlamayla ASV + APAP kombinasyonu şeklinde tasarlanan AMV'nin, OSAS ve CSS birlikteliği, santral-mix apne birlikteliği olan olgularda kullanımı önerilmektedir.

6. Frenik sinir stimülasyonu: Yeni geliştirilmiş bir tedavi modalitesidir. İlk kullanım yeri; spinal kord hasarına bağlı solunum paralizi gelişen ve konjenital santral alveoler hipoventilasyonu olan (Ondine's Curse) olgulardır. Sağ frenik sinirin sağ brakiosefalik venle, sol frenik sinirin sol brakiosefalik/perikardiyofrenik venle komşuluğundan yola çıkarak, pacemaker benzer bir cihaz yardımıyla sinirin stimülasyonu sağlanmaktadır. Aksiller veya subclavian venden girilerek (transvenöz yol), eksternal pulse jeneratör sistemi kullanılarak stimülasyon gerçekleştirilmektedir. Frenik sinir stimülasyonu ile apne oluşumu engellenerek solunum ritmi restore ve stabilize edi-



Şekil 4:

AMV çalışma prensibi: Ekspiryum başladığında en düşük düzeyde olan EPAP değeri, ekspiryumun bitmesi ile maximum değerine (end of expiration PAP, EEPAP) ulaşır.

lir, intratorasik basınç subatmosferik düzeyde kalır (42). Bir veya iki gecelik uygulamayla, santral apnelerin elimine edilmesi için gereken frenik sinir stimülasyon miktarı titre edilir (43).

7. Kardiyak müdahaleler: Bu grupta yer alan müdahaleler kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT), atrial overdrive pacing (AOP), kardiyak transplantasyon olarak üç başlıkta toplanabilir.

a) *Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT):* Ventriküler dissenkroni, KKY'li hastalarda kardiyak pompa fonksiyonunu bozan bir durumdur. KRT, dal bloğu olan olgularda pace aracılığıyla bir veya her iki ventrikülün stimülasyonu ile pompa fonksiyonlarını düzeltir. Semptomatik kalp yetmezlikli, EF <%35, EKG'de QRS süresi >120 msn olan CSAS'lı olgularda KRT ile santral apnelerin düzeldiği gösterilmiştir (6).

b) *Atrial overdrive pacing (AOP):* Atriuma yerleştirilen pace ile kalp hızının bazale göre 10-15 artırılması sağlanır. Bu yöntem, kardiyak outputu artırarak, pulmoner venöz konjesyonu azaltarak, dolaşım zamanını kısaltarak CSAS'da etkin olabilmektedir (45). Öte yandan kalp hızının artırılarak kardiyak outputun artırılmasının akut ve geçici bir etki olduğu, yetmezlikli bir kalp için düşük kalp hızının daha faydalı olduğu yönünde görüşler ile, bu konuda uzun süreli çalışmaların gerekliliği vurgulanmaktadır (6).

c) *Kardiyak transplantasyon:* KKY'li olgularda, farmakolojik tedavi optimize edildikten sonra, non-farmakolojik yaklaşımlar CSAS'ın düzelmesini sağlayabilir. Bu yaklaşımlar ile CSAS'da düzelmeler bildirilmesine rağmen; spesifik beceri gerektirmeleri, önemli morbiditeye sahip olmaları, maliyetin yüksek olması ve her yerde kolay uygulanamaması nedeniyle endikasyonları sınırlıdır (8).

II. Cheyne-Stokes solunumu olmaksızın medikal hastalıklara bağlı santral uyku apne: Bu grupta en sık görülen patolojiler merkezi sinir sistemi lezyonları (vasküler, neoplastik, dejeneratif, travmatik, demyelinizan...vs) ve son dönem böbrek hastalığıdır (SDBH). Prevalans ve demografik özellikler altta yatan etyolojiyle ilişkilidir. Chiari malformasyonu en sık 20-40 yaşları arasında prezente olan ancak infant veya çocukluk döneminde de görülebilen bir durumken, stroke daha ileri yaşlarda ortaya çıkan bir patolojidir. Akut gelişen serebrovasküler olaylar sonrası görülen santral apneler, zamanla kaybolma eğilimindedir. Medikal veya nörolojik hastalığı olan bazı olgularda santral apnelere uyku ilişkili ve/veya gündüz hipoventilasyon eşlik edebilir (4).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – C) olmalıdır

- A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
1. Uykululuk
 2. Uykuyu başlatma ya da sürdürmede güçlük, sık uyanma ya da dinlendirmeyen uyku
 3. Soluksuzlukla uyanmalar
 4. Horlama
 5. Tanıklı apne
- B. PSG'de aşağıdakilerin tümünün varlığı
1. Saatte en az 5 santral apne ve/veya hipopne
 2. Santral olayların tüm solunumsal olayların en az %50'sini oluşturması
 3. Cheyne-Stokes Solunum paterninin izlenmemesi
- C. Bozukluğun medikal veya nörolojik bir hastalığa bağlı meydana gelmesi, ancak ilaç veya madde kullanımına bağlı olmaması

Medikal hastalıklara bağlı CSAS tedavisinde öncelikli olan altta yatan primer hastalığın etkin tedavisidir. SDBH'na bağlı CSAS tedavisinde; CPAP, oksijen tedavisi, diyaliz süresince uygulanacak bikarbonat tamponu ve noktürnal diyaliz yaklaşımı tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir (8).

III. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne: Yüksek irtifa periyodik solunumu, santral apne ve hiperpnelerle karakterize bir solunum paternidir. Bu solunum paterni yükseğe çıkışa bir yanıt olarak oluşmaktadır. Solunum siklus süresi 40 saniyeden az, sıklıkla 12-20 saniye kadardır. Yükseklik arttıkça, uykuda periyodik solunum görülme oranı da artar. 2500 metre yükseklikte periyodik solunum %25 oranında görülürken, 4000 metrede bu oran neredeyse %100'ü bulur. Ancak 1500 metrenin altında da periyodik solunum paterni oluşabilir. Yüksek irtifa periyodik solunumu; yüksekte görülen hipobarik hiokseminin indüklediği hiperventilasyon sonucu meydana gelir. pCO_2 'nin eşik değeri altına düşmesi santral apne-hipopne oluşumuyla sonuçlanır. Periyodik solunum paterni, yükseğe çıkar çıkmaz ilk gecede görülür.

Hastalar sık uyanma, kötü uyku kalitesi, boğulma hissiyle uyanma, dispne, ertesi gün yorgunluk ve uykululuktan yakınır. NREM evre 3'de azalma, arousal sıklığında artış olur. Total uyku süresi ve REM uykusu değişmeyebilir veya azalabilir. Yüksek irtifada görülen periyodik solunum ile diğer yüksek irtifa sendromları (yüksek irtifa pulmoner ödemi, akut dağ hastalığı, yüksek irtifa serebral ödemi) arasında bir ilişki yoktur. Kronik dağ hastalığında hastalarda rölatif bir hipoventilasyon sözkonusudur (yani aynı yükseklikteki diğer kişilere göre solunum azalmıştır) ki bu nedenle de daha hipoksiktirler. Uykuda, arteriel oksijen desatürasyonu daha fazladır. Kronik

dağ hastalığı periyodik solunumun var olduğu anlamına gelmez; ancak yüksek irtifa periyodik solunumunda bu solunum paterni hemen ilk gecede gelişir (4).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – D) olmalıdır

- A. Yüksek irtifaya çıkış öyküsü olmalı
- B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
 1. Uykululuk
 2. Uykuyu başlatma ya da sürdürmede güçlük, sık uyanma ya da dinlendirmeyen uyku
 3. Soluksuzlukla uyanmalar veya sabah baş ağrısı
 4. Tanıklı apne
- C. Semptomlar klinik olarak yüksek irtifa periyodik solunumuna atfedilmeli veya eğer yapılabılırsa PSG'de NREM uykusunda saatte en az 5, tekrarlayan santral apne-hipopnelerin gösterilmesi
- D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç (örn: narkotik) veya madde kullanımına bağlı olmaması

Yüksek irtifaya bağlı periyodik solunumunun tedavisinde teofilin, ACET, tema-zepam, zolpidem-zaleplon gibi farmakolojik ajanların etkinliği araştırılmıştır. Günümüzde, kanıt düzeylerinin çok düşük olması, yüksek irtifaya bağlı CSAS tedavisinde farmakolojik ajanların kullanımına ilişkin bir öneri oluşturmayı engellemektedir. Hastalığın doğası gereği bu ilaçlar yalnızca kısa bir süre için kullanılmalıdır (8).

IV. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne: Uzun etkili opioidlerin kullanımına bağlı CSAS gelişebilmektedir. Bu konuda en çok metadon kullanımı bildirilmiştir. Ayrıca uzun etkili morfin, oxycodone, fentanil patch veya sürekli narkotik infüzyonu alanlarda da CSAS gelişebilmektedir. Opioid kullanımına bağlı CSAS, ilacın kullanımından en az iki ay sonra ortaya çıkar. Solunumsal patolojiler, medullada ventral yüzde bulunan μ -reseptörleri aracılığıyla solunum depresyonu sonucu meydana gelmektedir. Dakika solunum sayısı azalabilir veya ataksik solunum paterni görülebilir. Ataksik solunum, Biot solunum ile eş anlamda kullanılır; solunum ritmi ve derinliğinde (tidal volüm) düzensizlikle karakterizedir. Bu ilaçların kullanımı ile CSAS yanı sıra OSAS ve hipoventilasyon da gelişebilmektedir. Genellikle de OSAS-CSAS birlikteliği görülür. Nokturnal hipoventilasyonu olanlarda gündüz PCO₂ değeri hafif yüksektir (46-50 mmHg). Santral apneler NREM evre 3'de oluşma eğilimindedir. Kronik opioid kullanımında, ilacın sedatif etkileri nedeniyle gündüz uykuluk sık görülür ve bu durum santral apnelerin tedavisiyle düzelmez. (4).

Potent narkotiklerin kullanımı ile ölüm riskinin arttığı raporlanmıştır ve çoğu ölümler uykuda meydana gelmektedir. Bu konuda en riskli ilaç, kronik ağrı nedeniyle kullanılan metadondur.

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – E) olmalıdır

- A. Hastanın opioid veya bir başka solunum depresanı kullanıyor olması
- B. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
 1. Uykululuk
 2. Uykuyu başlatma ya da sürdürmede güçlük, sık uyanma ya da dinlendirmeyen uyku
 3. Soluksuzlukla uyanmalar
 4. Horlama
 5. Tanıklı apne
- C. PSG'de (tanısal veya PAP titrasyonunda) aşağıdakilerin tümünün varlığı
 1. Saatte en az 5 santral apne ve/veya hipopne
 2. Santral olayların tüm solunumsal olayların en az %50'sini oluşturması
 3. Cheyne-Stokes Solunum paterninin izlenmemesi
- D. Bozukluğun opioid veya diğer solunum depresanlarının kullanımı sonucu meydana gelmesi
- E. Hastalığın başka bir uyku bozukluğuna bağlı olmaması

Opioid kullanımına bağlı oluşan santral apnelerin eliminasyonunda BPAP ve ASV'nin başarılı olduğuna ilişkin sonuçlar mevcuttur (45,46). Günümüzde; opioid kullanımına bağlı CSAS tedavisinde kanıtların yetersizliği bir öneri oluşumunu engellemektedir. CPAP'ın BPAP ve ASV'den daha az etkili olup olmadığını değerlendirecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (8).

V. Primer Santral Uyku Apne: Etiyolojisi Bilinmeyen (İdiopatik) CSAS Tipidir:

Gece boyu tekrarlayan solunum çabası ve solunum yokluğu uyku bölünmelerine, gece sık uyanmalara ve gündüz aşırı uyku haline neden olur. Hastalar aşırı uykululuk veya insomni yakınmalarıyla başvururlar. Bu olgularda uyanıklıkta pCO₂ değeri düşük olma eğilimindedir (<40 mmHg). Primer CSAS nadir görülür; uyku bozuklukları merkezine başvuran olguların %5'inden azını idiyopatik CSAS'li olgular oluşturur.

Primer CSAS gelişiminde; karbondioksite karşı artmış yanıt (hiperkemosensitivite) bağlı solunum kontrolünde instabilite ve bunun sonucu meydana gelen hi-

pokapninin predispoze faktör olduğu düşünülmektedir. Bu durum sıklıkla uyanıklıktan uykuya geçişte, daha az sıklıkta stabil NREM uykusunda görülür. Uyanıklıkta pCO₂'nin eşik değerinin altına düşmesi sorun yaratmaz, ancak uykuda bu durum solunum çabasının kaybolmasıyla sonuçlanır. Yine uykuda tekrarlayan arousallar, sık uyku-uyanıklık geçişlerine neden olarak solunum kontrolünde bozulmaya yol açar ki bu da santral apnelerin oluşumunu provake eder. Santral apneler sıklıkla NREM evre 1-2'de daha az oranda evre 3 ve REM uykusunda görülür (4).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – D) olmalıdır

- A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
1. Uykululuk
 2. Uykuyu başlatma ya da sürdürmede güçlük, sık uyanma ya da dinlendirmeyen uyku
 3. Soluksuzlukla uyanmalar
 4. Horlama
 5. Tanıklı apne
- B. PSG'de aşağıdakilerin tümünün varlığı
1. Saatte en az 5 santral apne ve/veya hipopne
 2. Santral olayların tüm solunumsal olayların en az %50'sini oluşturması
 3. Cheyne-Stokes Solunum paterninin izlenmemesi
- C. Gündüz veya gece hipoventilasyon olmaması
- D. Hastalığın başka bir uyku bozukluğu, medikal, nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımına bağlı olmaması

Primer CSAS nadir görülen bir durum olduğu için tedavi yaklaşımları ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur ve yapılan çalışmaların kanıt düzeyleri düşüktür. Primer CSAS oluşumunda hiperventilasyona bağlı hipokapni sorumlu tutulduğundan, teorik olarak CO₂ düzeyinin yükseltilmesi santral apnelerin düzelmesinde fayda sağlayabilir. Ancak karbondioksit solutma işleminin kolay uygulanabilir bir yöntem olmaması ve CO₂'nin kolay elde edilememesi nedeni ile AASM tarafından, bu yaklaşım bir tedavi seçeneği olarak önerilmemektedir (8).

Primer CSAS'de bir diğer tedavi yaklaşımı olarak solunumu stimule eden ajanların etkinliği araştırılmıştır, ancak kanıtların sınırlı olması, ACET'in parestezi, kulak çınlaması, gastrointestinal semptomlar, elektrolit bozukluğu, metabolik asidoz, uykululuk-uyuşukluk gibi yan etkileri olması nedeni ile rutin kullanımı önerilmemekte, tedavide opsiyonel olarak düşünülebileceği belirtilmektedir (8). Tedavide etkinliği araştırılan

diğer ajanlar sedatiflerdir. Arousallar hiperventilasyona neden olarak santral apne oluşumunu indükler. Kısa etkili benzodiazepinlerin arousal sayısını ve santral apneleri azalttığını gösteren sonuçlar vardır (47,48). Ancak bu çalışmaların az sayıda ve az olguyla yapılmış olması nedeniyle tedavideki yerinden net olarak bahsedilememektedir. Sedatiflerin solunum depresyonu gibi yan etkileri nedeniyle öncelikli kullanımlarının tercih edilmemesi, diğer tedavi seçenekleri başarısız olursa ve hastada solunum depresyonuna neden olacak bir risk faktörü yoksa tedavide düşünülmesi önerilmektedir (8). Hipnotik ajanların kullanıldığı olgularda yakın klinik takip yapılmalıdır.

Primer CSAS'da PAP tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı son derece kısıtlıdır. CPAP tedavisinin faringeal kollapsa bağlı reflekslerin yol açtığı santral apneleri ortadan kaldırdığı bilinmektedir. Ayrıca arousal ve hiperventilasyonu engelleyerek, hafif derecede CO₂ retansiyonuna neden olmaktadır. Santral solunumsal olayları potansiyel düzelticidir, anlamlı bir riski yoktur, pekçok merkezde bulunabilen cihazlar olması nedeni ile primer CSAS'de tedavi seçeneği olarak düşünülebilir (8).

VI. Infantların primer santral uyku apnesi: Bu tablo en az 37 haftalık bebeklerde görülen, uzamış santral apnelere karakterizedir. Solunum kontrolündeki bozulma, solunum merkezinin immaturitesi ile ilişkili olarak gelişimsel problemlere veya solunum merkezinde direkt depresyona neden olan medikal durumlara bağlıdır. İnfantta; anemi, enfeksiyon, hipoksemi, metabolik bozukluklar, gastroözefagial reflü, anestezi apne gelişimine yol açabilir. Risk faktörlerinin ve altta yatan patofizyolojinin heterojenitesine rağmen, infanttaki santral apnelerin sayısında yaşamın ilk haftalarından sonra azalmalar görülebilmektedir.

Zamanında doğan infantların %0.5'inden azında semptomatik apne görülür. Genellikle yaşamın ilk haftaları veya aylarında görülmeye başlar. Prognoz genellikle iyidir, yaşamın ilk birkaç yılında apne rezolüsyona uğrar ve rezidü sekel görülmez. Devam eden ciddi apnelerin varlığında altta yatan medikal durumların araştırılması gerekir ki bu durum genellikle hipoksik olaylarla ilişkilidir ve sekel gelişebilir.

Apne oluşumuna katkıda bulunan fizyolojik faktörler solunum kontrolünün immaturitesiyle ilişkilidir. Santral solunum dürtüsü, kemoreseptör veya mekanoreseptör yanıtlar ve ÜSY reflekslerindeki gelişimsel değişiklikler buna yol açar. Çoğunlukla santral apneler görülür, obstrüktif ve mixt apneler de oluşabilir. Apneler sıklıkla REM uykusunda görülür (4).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – D) olmalıdır

A. Bir gözlemci tarafından apne veya siyanozun görülmesi ya da uyku ilişkili santral apne veya desatürasyonun monitör aracılığıyla tespit edilmesi

- B. Bebeğin en az 37 haftalık olması
- C. PSG'de veya alternatif olarak hastane veya evde kullanılacak bir apne monitöründe aşağıdakilerden birinin gösterilmesi
 - 1. Tekrarlayan, uzamış (>20 saniye) santral apneler
 - 2. Toplam uyku süresinin \geq %5'de periyodik solunumun varlığı
- D. Hastalığın, başka bir uykuda solunum bozukluğu, medikal, nörolojik hastalık veya ilaç kullanımına bağlı olmaması

VI. Prematürlerin primer santral uyku apnesi: Preterm infantlarda apne oldukça yaygındır ve prevalansı gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak değişir. Apne tipik olarak yaşamın ikinci-yedinci günleri arasında oluşur. Preterm infantlarda uyku apne immatüriteyle ilişkilidir, ventilator desteği ve farmakolojik tedavi gerekebilir. Bu durum, altta yatan kronik akciğer hastalığı veya reflü gibi hipoksemiye yol açacak faktörler olmadığı sürece, maturasyon arttıkça düzelir. Apneler çoğunlukla santral tiptedir, mixt, obstrüktif apne veya hipopneler de görülebilir. Preterm infantta görülen apne, yaygın olarak bradikardiyle ilişkilidir. Solunumsal olaylar REM'de artar. Yenidoğanlarda REM'de paradoksal göğüs duvarı hareketleri yaygındır, fonksiyonel rezidüel kapasitedeki azalmayla ilişkili olarak ventilasyon-perfüzyon defektleri oksijen saturasyonunda azalmaya neden olabilir. Altta yatan kronik akciğer hastalığı veya nörolojik bozukluk gibi komorbiditeler, daha ciddi ve uzamış apnelere neden olur. Havayolunun dar olması da obstrüktif apne gelişimine katkıda bulunur. Çalışmalar da <2500 gr infantların %25'i, < 1000 gr olanların %84'ünde yenidoğan döneminde apne olduğu bildirilmiştir. Infantların çoğunda 43 haftaya ulaşıldığında apneler rezolüsyona uğrar. Apne oluşumu kız ve erkek infantlarda eşit orandadır (4).

Prematürlerde apne oluşumunda major predispozan faktör; solunum kontrolündeki gelişimsel gecikmedir Santral solunum dürtüsü, kemoreseptör veya mekanoreseptör yanıtlar ve ÜSY reflekslerindeki gelişimsel değişiklikler buna yol açar. Termal instabilite, gastroözefagial reflü, intrakranial patoloji, anestezi, metabolik bozukluklar, oksijenasyon yetersizliği ve infeksiyon gibi çeşitli faktörler, preterm infantlarda apnelerin gelişimini predispose eder. 43 haftaya ulaşılmasına rağmen devam eden apnelerin varlığında, altta yatan başka etyolojik faktörler araştırılmalıdır. Çoğu premature yenidoğanda apneler, PSG'den ziyade neonatal yoğun bakım ünitesinde kardiyorespiratuar monitor aracılığıyla teşhis edilir. PSG yapıldığında apnelerin çoğunluğunun (%50-75) mikst apne özelliğinde olduğu, obstrüktif ve santral apnelerin %10-20 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Periyodik solunum paterni de görülebilir (4).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – D) olmalıdır

- A. Postnatal dönemde bir gözlemci tarafından apne veya siyanozun görülmesi ya da uyku ilişkili santral apne veya desatürasyon veya brdikardinin monitör aracılığıyla tespit edilmesi
- B. Semptomlar başladığında infantın 37 haftadan daha küçük olması
- C. PSG'de veya alternatif olarak hastane veya evde kullanılacak bir apne monütöründe aşağıdakilerden birinin gösterilmesi
 1. Tekrarlayan, uzamış (>20 saniye) santral apneler
 2. Toplam uyku süresinin $\geq 5'$ de periyodik solunumun varlığı
- D. Hastalığın, başka bir uykuda solunum bozukluğu, medikal, nörolojik hastalık veya ilaç kullanımına bağlı olmaması

VII. Tedaviyle ortaya çıkan santral uyku apne: Bu santral uyku apne tipi literatürde daha önceden "Kompleks Uyku Apne Sendromu (CompSAS)" adıyla tanımlanmıştır (49). OSAS tedavisi amacıyla uygulanan PAP tedavisi, trakeostomi, mandibulayı önde tutan ağız içi cihazlar, maxillomandibuler ilerletme cerrahisi ve nazal cerrahi sonrasında santral apneler gelişebilmektedir. Uyku apne sendromu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörlere baktığımızda; OSAS'da üst solunum yolu obstrüksiyonu ön planda iken, CSAS'da kemoreseptör aşırı duyarlılığı, CompSAS'da ise hem üst solunum yolu obstrüksiyonu, hem de kemoreseptör aşırı duyarlılığı ön planda rol oynamaktadır (50).

ICSD-3'e göre tanı kriterleri şu şekildedir:

(A – C) olmalıdır

- A. Tanısal PSG'de saatte 5 ya da daha fazla çoğunlukla obstrüktif solunumsal olayların görülmesi (obstrüktif veya mikst apne, hipopne veya RERA)
- B. PAP titrasyonu sırasında obstrüktif olaylar belirgin olarak azalsa da santral olayların devam etmesi ya da artması yanında aşağıdakilerin her ikisinin varlığı
 1. Santral AHİ ≥ 5
 2. Solunumsal olayların %50'den fazlasının santral tipte olması
- C. Santral uyku apnesinin diğer tipte CSAS bozukluklarıyla (CSS veya ilaç-madde kullanımı) açıklanamaması

Tedavide göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, bu olguların aslında temelde OSAS'lı olduğudur. Bu nedenle uygulanacak tedavi ile havayolu obstrüksiyonun ortadan kaldırılması öncelikli hedeftir. PAP tedavisi ile CompSAS'lı olguların %50'sinde 1 aylık tedavi sonrası tablo normale dönmektedir. Bu nedenle bu olgularda "Bekle-Gör" politikasının uygulanması önerilmektedir. Bu süre sonun-

da yanıt alınamayan olgulardaki en iyi tedavi seçeneği ASV'dir. CompSAS tedavisinde bir diğer önemli nokta; altta yatan bir hastalık (kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, böbrek yetmezliği vb...) varsa bunun düzeltilmesidir. Farmakolojik tedavinin etkinliği sınırlıdır ve bu konuda fazla sayıda olgu içeren, prospektif çalışmalar bulunmamaktadır. Oksijen tedavisi, hipokapninin önlenmesi, pozisyon tedavisi diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (51).

Sonuç olarak; santral uyku apne sendromu klinik pratikte çok sık görülmesine de, altta yatan etyolojik faktörlerin hayati önem arz etmesi nedeniyle erken tanısı ve tedavisi son derece önemli olan bir uykuda solunum bozukluğu şeklidir.

KAYNAKLAR

1. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotr A. Central sleep apnea. Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007; 131: 595-607.
2. Silva CP, Filho GL, Marcondes B, Junior GO, Mangini s, Junior AFF, et al. Reduction of central sleep apnea in heart failure patients with beta-blockers therapy. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94: 223-9.
3. Kahwash R, Khayat RN. A Practical Approach to the Identification and Management of Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure Patients. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 205-19.
4. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders (ICSD). 3rd edition. 2014.
5. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 2002; 57: 547-54.
6. Germany R. Non-Mask-based Therapies for Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 255-64.
7. Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J* 2012; 76: 2305-17.
8. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012; 35: 17-40.
9. Oldenburg O, Horstkotte D. Respiratory instability in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1838-39.
10. Bradley T, Floras J. Sleep apnea and heart failure: Part II: Central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1822-26.
11. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-54.
12. Xie A, Skatrud J, Puleo D, Rahko PS, Dempsey JA. Apnea-hypopnea threshold for CO2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1245-50.
13. Wedewardt J, Bitter T, Prinz C, Faber L, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: Cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction. *Sleep Med* 2010; 11: 137-42.
14. Chowdhuri S, Shanidze I, Pierchala L, Belen D, Mateika J, Badr M. Effect of episodic hypoxia on the susceptibility to hypocapnic central apnea during NREM sleep. *J Appl Physiol* 2010; 108: 368-77.

15. Xie A, Skatrud J, Puleo D, Dempsey J. Influence of arterial O₂ on the susceptibility to posthyperventilation apnea during sleep. *J Appl Physiol* 2006; 100: 171-7.
16. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1-7.
17. Toyama T, Seki R, Kasama S, Isobe N, Sakurai S, Adachi H, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 299-304.
18. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: e147-239.
19. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128: 2141-50.
20. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Kalp yetersizliği hastalarında noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2012; 12: 261-8.
21. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392-7.
22. Bradley T, Logan A, Kimoff RJ, Sérès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
23. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
24. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128: 2141-50.
25. Dohi T, Kasai T, Narui K, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 2008; 72: 1100-5.
26. Kasai T, Narui K, Dohi T, Ishiwata S, Yoshimura K, Nishiyama S, et al. Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005; 69: 913-21.
27. Willson G, Wilcox I, Piper A, Flynn WE, Norman M, Grunstein R. Noninvasive pressure preset ventilation for the treatment of Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Eur Respir J* 2001; 17: 1250-7.
28. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-9.
29. Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, Yoshitani H, Kuwaki H, Tamura M, et al. Comparison of acute and chronic impact of adaptive servo-ventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1140-6.
30. Gur S, Dursunoğlu D, Dursunoğlu N, Kılıç M. Acute effects of adaptive servo-ventilation therapy on neurohormones and Cheyne-Stokes respiration in the patients with heart failure. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 206-14.
31. Oldenburg O, Bitter T, Lehmann R, Korte S, Dimitriadis Z, Faber L, et al. Adaptive servoventilation improves cardiac function and respiratory stability. *Clin Res Cardiol* 2011; 100: 107-15.
32. Hastings P, Vazir A, Meadows G, Dayer M, Poole-Wilson PA, McIntyre HF, et al. Adaptive servo-ventilation in heart failure patients with sleep apnea: A real world study. *Int J Cardiol* 2010; 139: 17-24.

33. Koyama T, Watanabe H, Kobukai Y, Makabe S, Munehisa Y, Lino K, et al. Beneficial effects of adaptive servo ventilation in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2010; 74: 2118-24.
34. Hetland A, Haugaa K, Olseng M, Gjesdal O, Ross S, Saberniak J, et al. Three months treatment with adaptive servo-ventilation improves cardiac function and physical activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration in a prospective randomized controlled trial. *Cardiology* 2013; 126: 81-90.
35. Miyata M, Yoshihisa A, Suzuki S, Yamada S, Kamioka M, Kamiyama Y, et al. Adaptive servo ventilation improves Cheyne-Stokes respiration, cardiac function, and prognosis in chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *J Cardiol* 2012; 60: 222-7.
36. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and efficacy of adaptive servoventilation (ASV) versus continuous positive airway pressure (CPAP) in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006; 92: 337-42.
37. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. Heart Failure Society of America (HFSA) 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1-e2.
38. Fietze I, Blau A, Glos M, Theres H, Baumann G, Penzel T. Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med* 2008; 9: 652-59.
39. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-105.
40. Aurora RN, Bista SR, Casey, KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, et al. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: "The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses". *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 757-61.
41. Oldenburg O, Bitter T, Wellmann B, Fischbach T, Efken C, Schmidt A, et al. Trilevel adaptive servoventilation for the treatment of central and mixed sleep apnea in chronic heart failure patients. *Sleep Medicine* 2013; 14: 422-7.
42. Floras JS. Transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnoea in heart failure: chicken or egg? *European Heart Journal* 2012; 33: 810-2.
43. Augostini R. A novel approach to the treatment of central sleep apnea in patients with heart failure. *Herzschr Elektrophysiol* 2012; 23: 9-13.
44. Luthje L, Renner B, Kessels R, Vollmann D, Raupach T, Gerritse B, et al. Cardiac resynchronization therapy and atrial overdrive pacing for the treatment of central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 273-80.
45. Alattar M, Scharf S. Opioid-associated central sleep apnea: a case series. *Sleep Breath* 2009; 13: 201-6.
46. Javaheri S, Malik A, Smith J, Chung E. Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for sleep apnea associated with use of opioids. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 305-10.
47. Quadri S, Drake C, Hudge DW. Improvement of idiopathic central sleep apnea with zolpidem. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 122-9.
48. Bonnet M, Dexter J, Arand D. The effect of triazolam on arousal and respiration in central sleep apnea patients. *Sleep* 1990; 13: 31-41.
49. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203-9.
50. Köktürk O, Köseoğlu Hİ. Kompleks uyku apne sendromu. In: Köktürk O, Özol D editors. *TÜSAD Kitapları, Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitapları; 2019. p. 103-20.

Uyku İlişkili Hipoventilasyon / Uyku İlişkili Hipoksemi Bozuklukları

Şerife Savaş Bozbaş

Amerikan Uyku Akademisi'nin (AASM) son yayınlanan uluslararası sınıflandırmasına (ICSD-3) göre "Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları" ve "Uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu", "Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları" başlığı altında toplanmıştır (1) (**Tablo 1**). Uyku ilişkili hipoventilasyon bozukluklarının ortak özelliği uyku sırasında meydana gelen hipoventilasyonun parsiyel karbondioksit basıncında (PCO_2) artışa neden olmasıdır. Bu gruptaki hastalıklardan sadece obezite hipoventilasyon sendromu tanısı için gündüz hipoventilasyonun eşlik etmesi gerekmektedir. Uyku ilişkili hipoksemi bozukluklarında ise uyku sırasında arteriyel oksijen saturasyonunun en az 5 dakika boyunca erişkinlerde %88'in altında olduğunun gösterilmesi ve uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulunmaması tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir.

Uyku Sırasında Solunumda Meydana Gelen Değişiklikler

Uykuda solunum mekaniğinde ve düzenlenmesinde değişiklikler meydana gelir. Sinerjik sistemi solunum kaslarını otomatik ya da istemli olarak kontrol eder. Serebral korteks ve kortikospinal traktus istemli kontrolde, beyin sapındaki nöronlar ise otomatik kontrolde rol oynar. Uyanıklıkta beyin sapında yer alan nöronlar sayesinde otomatik olarak soluk alıp verir ya da istediğimiz zaman serebral korteksimizi devreye sokarak solunumumuzu kontrol edebiliriz (2). Medulla oblongatadaki solunum nöronları ventral ve dorsal olmak üzere iki gruptur. Bu gruplarda hem inspirasyon hem de ekspirasyon nöronları bulunur.

Uyanıklık durumundan farklı olarak, uyku sırasında solunum kontrolü oldukça karmaşık fizyolojik bir süreçtir. Solunum işinin ritmik bir şekilde sürdürülebilmesi,

Tablo 1: Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (ICSD-3)

| |
|---|
| 1. Obstrüktif uyku apne bozuklukları |
| 2. Santral uyku apne sendromları |
| 3. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları <ul style="list-style-type: none"> a. Obezite hipoventilasyon sendromu b. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu c. Hipotalamik bozuklukla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon d. İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon e. Bir ilaç ya da madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon f. Tıbbi bir bozukluğa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon |
| 4. Uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu |
| 5. İzole semptomlar ve normal varyantlar |

medulla oblongatada bulunan solunum merkezinden solunum kaslarına düzenli olarak uyarı gönderilmesi ile sağlanır. Solunum merkezi karotid/aortik kemoreseptörler ve baroreseptörler aracılığıyla kimyasal (PCO_2 , PO_2), vagal afferent nöronlardan gelen mekanik (akciğerde gerilme, sönme ve konjesyon) ve davranışsal durumlara (uyanıklık uyarıları) yanıt verir.

Vücutumuzda periferik ve merkezi kemoreseptörler oksijen, karbondioksit ve pH duyarlı reseptörler içerirler. Periferik kemoreseptörler aortik cisimcik ve karotid cisimcikte bulunur ve PCO_2 arttığı ya da PO_2 veya pH azaldığı zaman aktive olur, oluşan sinyaller beyin sapındaki solitus traktusa taşınır. Merkezi kemoreseptörler medulla oblongatanın ventral yüzünde bulunur ve serebrospinal sıvı pH'sına duyarlıdır. Merkezi kemoreseptörlerin solunuma katkısı yaklaşık %80 iken periferik kemoreseptörlerin katkısı %20'dir. Bu farkı yaratan ve solunumun en önemli düzenleyicisi olmasında hidrojen iyonları aracılığıyla etki yapan karbondioksit düzeyidir.

Uyku boyunca uyarıların çoğuna karşı solunum yanıtı da değişkenlik gösterir. Uykuda solunumun istemli kontrolü ve uyanıklık uyarısı devre dışı kalır, solunum kontrolü kemoreseptörler ve mekanoreseptörler aracılığı ile sağlanır. Ancak uyku sırasında bazal metabolizma ve serebral kan akımı yavaşladığı için santral solunum merkezinin metabolik uyarılara duyarlılığı azalır. Organizmanın dinlenme süreci olan uykuda bu fizyolojik değişiklikler sağlıklı bireylerde sorun oluşturmaz (3). Uykuda solunum düzenlenmesindeki aksaklıklar sonucu uykuda solunum bozuklukları meydana gelir. Kanda CO_2 artışı ya da O_2 azalması ventilasyonu artırır. Ventilasyonu artırmak için CO_2 düzeyinde hafif bir artış yeterli iken O_2 düzeyinde belirgin düşme olması gerekir. Ancak uyku ile birlikte CO_2 ve O_2 kemoduyarlılığında azalma nedeniyle uyku sırasında hipoksiye solunumsal yanıt azalır (4,5). Normal erişkinde

izokapnik hipoksi arousal için başlıca uyarıcı değildir ve arteriyel oksijen saturasyonu değeri %70'in altına düştüğünde bile uyku hali sürdürülebilir (2).

Uyku sırasında fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, alveol içindeki havanın kısmi oksijen basıncının daha hızlı düşmesine ve karbondioksit basıncının da daha hızlı yükselmesine neden olur. Uykuya dalma ile birlikte solunum uyarısı için gerekli pCO_2 eşik değeri artmakta, solunumun en önemli düzenleyicisi olan karbondioksit duyarlılık azalmakta, ventilasyon azalıp tidal volümde dalgalanmalar başlamaktadır. Aynı zamanda solunum uyarısı için gerekli PCO_2 eşik değerinin artması da hipoventilasyona katkıda bulunmaktadır (6). Uykuda hiperkapnik ventilasyon yanıtının azalması sonucu $PaCO_2$ ortalama 3-8 mmHg artar, PaO_2 3-10 mmHg azalır ve oksijen saturasyonu yaklaşık %2 düşer. Uykuda hiperkapni ve hipoksemiye ventilatuvar yanıt, en çok da REM uykusu sırasında azalır (7).

Akciğer ve göğüs duvarına yerleşmiş mekanoreseptörler akciğerlerin gerilmesi, sönmesi ve konjesyonu gibi uyarılara yanıt verirler. Mekanoreseptörlerden kalkan uyarılar medulla oblongataya taşınır. Uykuda solunum mekaniklerinde değişim nedeniyle özellikle hava yolu hastalıkları ve nöromusküler hastalıklarda gaz değişimi daha fazla bozulur. REM uykusunda iskelet kaslarında ve diyafragma dışındaki yardımcı solunum kaslarında hipotoni gelişir. Solunumu devam ettirebilmek için yardımcı solunum kaslarını kullanan kişilerde gaz değişimi daha fazla bozulur. REM döneminde kas tonus kaybı ve göğüs duvarı hareketlerinin etkilenmesi nedeniyle fonksiyonel rezidüel kapasite de azalır. Fonksiyonel rezidüel kapasite, kapanma kapasitesinin altına düştüğünde şant (ventile olamayan alanlar) gelişir. Kapanma kapasitesinin arttığı obstrüktif akciğer hastalıklarında ya da fonksiyonel rezidüel kapasitenin azaldığı obez hastalarda uyku ilişkili hipoksemisinin asıl nedeni şant gelişmesidir (6).

Uyku İle İlişkili Hipoventilasyon

Alveoler ventilasyonun metabolik ihtiyacı karşılamada yetersiz kalması hipoventilasyon olarak tanımlanır. Patogenezinde solunum dürtüsünde azalma ve solunum mekaniklerinde bozulma rol oynamaktadır. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozukluklarının ortak özelliği uyku sırasında ortaya çıkan ventilasyon yetersizliği ve buna bağlı gelişen hiperkapnidir. Nöromusküler sistem, akciğer fonksiyonları ve göğüs duvarı işlev bozuklukları nedeniyle de hipoventilasyon gelişebilir.

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları başlığı altında incelenen hastalıkların ana bulgusu uykuda yetersiz ventilasyon ve bununla birlikte arteriyel karbondioksit basınçlarında anormal yükselmedir. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanı kriterleri

Tablo 2: Uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanı kriterleri

| |
|---|
| Uyku sırasında arteriyel parsiyel karbondioksit basıncının (ya da eşdeğerinin) en az 10 dakika süre ile 55 mmHg üstünde olması, |
| Parsiyel karbondioksit basıncının (ya da eşdeğerinin) en az 10 dakika süreyle 50 mmHg'nin üzerinde olmak koşuluyla, uyanıklık değerine göre, uyku sırasında 10 mmHg'dan fazla artış olması, |
| Tanısal test sırasında hipoventilasyonun gösterilebilmesi için arteriyel PCO ₂ yerine indirekt yöntemler end-tidal PCO ₂ (P _{ET} CO ₂) veya transkutanöz PCO ₂ (P _{TC} CO ₂) ölçüm cihazları kullanılabilir. |

Tablo 2'de gösterilmiştir (1). Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozukluklarından sadece obezite hipoventilasyon sendromu tanısı için gündüz de hipoventilasyonun eşlik etmesi gerekmektedir.

1. Uyku İle İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları

a) Obezite Hipoventilasyon Sendromu

Charles Dickens 1837 yılında "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" adlı eserinde obez, polisitemisi ve gündüz uyku hali olan Joe isimli bir uşağı tanımlamıştır. İlk olarak Burwell ve arkadaşları 1956 yılında bu tipten yola çıkarak diurnal hiperkapni, hipoksi, hipersomni, polistemi ve sağ kalp yetmezliği olan obez hastaları "Picwick Sendromu" olarak tanımlamışlardır (8,9). Pickwick sendromu tanımlaması günümüzde geliştirilerek "Obezite Hipoventilasyon Sendromu" olarak adlandırılmaktadır. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) hipoventilasyona neden olacak akciğer hastalıkları, nöromuskuler hastalıklar, göğüs duvarı patolojileri, ilaç kullanımı ve konjenital nedenler olmaksızın obezite ve gündüz hiperkapni ile karakterizedir (8).

Tanı kriterleri:

A, B, C olmalıdır.

- Uyanıklıkta alveoler hipoventilasyon varlığı (PaCO₂ ve eşdeğerinin >45 mmHg)
- Obezite varlığı (Beden kitle indeksi (BKI) >30 kg/m²)
- Diğer hipoventilasyon nedenlerinin bulunmaması (Akciğer parankimi, hava yolu, pulmoner vasküler hastalıklar, göğüs duvarı patolojileri, nöromuskuler hastalıklar, ilaç kullanımı ve konjenital nedenler)

Epidemiyoloji

Hastalığın genel popülasyondaki prevalansı bilinmemesine rağmen %1.5-0.3 olarak

tahmin edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde BKİ >40 kg/m² olan kişilerde %0.3 civarında OHS olduğu tahmin edilmektedir (10,11). Obezite hipoventilasyon sendromu insidansı obezite arttıkça artmakta, uyku kliniğine başvuran BKİ: 30-35 kg/m² olan hastalarda %8-12, BKİ ≥ 40 kg/m² olanlarda %18-31 iken BKİ ≥ 50 kg/m² olan hastalarda %50 bildirilmiştir (12).

Kilo fazlalığının sağlık açısından getirdiği riskler, mortalite ve morbite artışı göz önüne alındığında, obezite günümüzde önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Morbid obezite oranı da her geçen gün artmakta, buna paralel olarak OHS prevalansı da artış göstermektedir. Obezite ilişkili en fazla sağlık harcamalarına neden olan ve en ciddi solunumsal hastalık kronik hiperkapnik solunum yetmezliğidir (13,14).

Patofizyoloji

Obezite ile ilişkili solunum mekaniklerinde ve ventilasyonda meydana gelen değişiklikler gün boyu hipoventilasyonun ortaya çıkmasını açıklayabilir. Obezite hipoventilasyon sendromunda ökapnik obezlere kıyasla akciğer hacimlerinde ve solunum sistemi kompliyansında belirgin azalma gözlenir (15). Obezlerde fonksiyonel rezidüel kapasite ve ekspiratuar rezerv volüm azalır. Ökapnik obezlerde solunum sistemi kompliansı %20 azalırken OHS'li hastalarda %60 oranında azalır (16). Santral yağ dağılımı diyafram hareketlerinin azalmasına, hastaların etkin solunum yapamamasına; sonuçta istirahatte bile solunum işinin artmasına neden olur (17). Yük ilişkili artmış elastik kuvveti azaltmak ve solunumun oksijen ihtiyacını optimize etmek için OHS'li hastalar daha hızlı ve yüzeysel solurlar. Bu soluma şekli ölü boşluk-tidal volüm oranında artış ve CO₂ retansiyonuna yol açar. Çalışmalarda CO₂ retansiyonunun bazı kişilerde CO₂'nin yüksek oranda üretilmesi, yüksek sempatik sistem uyarısı veya vücut yüzey alanı ilişkili artmış bazal metabolik hıza bağlı olabileceği gösterilmiştir (18). BKİ'de artış ile hiperkapnide artış ihtimaline rağmen BKİ >50 olan aşırı obezlerin yaklaşık yarısında gündüz hiperkapni görülmektedir (19). Bu durum kronik gündüz hiperkapni ortaya çıkmasında başka faktörlerin de gerekli olduğunu akla getirmektedir.

Ökapnik obez kişiler solunum sistemi üzerindeki ek yüke yanıt verebilmek için, santral nöromusküler dürtüyü artırarak alveolar ventilasyonu yeterli düzeyde devam ettirebilirler (20). Ancak bu durum OHS olan hastalarda yeterli değildir. Normal kilolu ve ökapnik obez kişilere kıyasla OHS olan kişilerde hipoksi ve hiperkapniye solunumsal yanıt küntleşmiştir (21,22). Bu kazanılmış bir olaydır, uyku sırasında anormal solunum ve uykuda geçici CO₂ yükselmelerine yanıt olarak bikarbonat düzeyinde artışlar, CO₂'ye solunumsal yanıtın körelmesi ile sonuçlanır (23). Obezite hipoventilasyon

tilasyon sendromu olan kişilerde ve ökapnik obezlerde üst hava yolu obstrüksiyonu sık görülür. Ancak obstrüksiyon düzelme zamanı ve apneik olay sırasında akut CO₂ birikimini kompanze edebilme yeterliliği (toparlanma solunumu) farklılık gösterir (23-25). Uzamış hipoventilasyon ile birlikte aralıklı apne ve hipopneler ve solunum olayları arasında etkin olmayan hiperventilasyon, persistan CO₂ yükselmesine neden olur. Artmış CO₂'nin neden olduğu serum bikarbonat düzeyindeki sürekli yükseklik, tamponlama kapasitesini aştığı zaman hiperkapniye solunumsal yanıt küntleşir ve diurnal hiperkapniye neden olur (24).

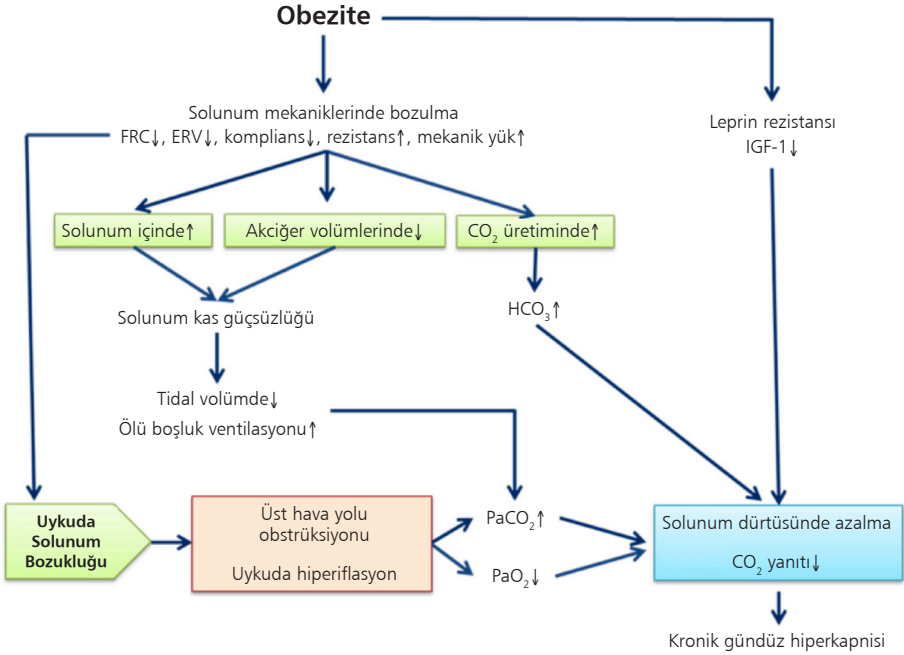
Uyanıklıkta hiperkapni gelişimine ve solunum kontrolündeki değişikliklere hormonal etkiler de katkıda bulunabilir. Başlıca yağ dokusundan salgılanan bir protein olan leptin; hipotalamus düzeyinde etki ederek iştahı baskılar ve solunumu uyarır. Leptin düzeyi vücuttaki yağ miktarı ile orantılı olarak artar. Leptin direnci ile beraber obez hastaların bazısında solunum kontrolünde küntleşme olmaktadır. Leptinin solunum kontrolü üzerindeki etkisinin gece daha belirgin olması, leptin eksikliği ya da leptin rezistansının uyku ile ilişkili solunum bozukluğu patogenezinde katkıda bulunabileceğini göstermektedir (26). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), solunum kontrolüne katkıda bulunur ve düzeyi PCO₂ ile ters orantılıdır. Obez kontrollerine göre OHS olan hastalarda IGF-1 düzeylerinde önemli miktarda azalma olduğu gösterilmiştir (27-29).

Obezite hipoventilasyon sendromu olan hastalar, ökapnik obezlere kıyasla hiperkapniye ek olarak daha fazla hipoksik yüke maruz kalırlar. Sürekli hipoksemi ve uyku sırasında pulse oksimetri ile ölçülen SpO₂ <%90 geçirilen süre ile uyanıklık hiperkapni gelişimi arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (30). Aynı zamanda sürekli hipoksi, arousal yanıtının gecikmesine de neden olmaktadır. OHS patofizyolojisi tamamen anlaşılabilir olmasına rağmen, solunum sistemi üzerinde aşırı kiloya bağlı normal kompanzasyon mekanizmalarındaki yetersizlikler **Şekil 1**'de gösterilmiştir.

Tanı

Obezite hipoventilasyon sendromuna bağlı yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle hastalığı erken tanıma ve müdahale önem taşımaktadır. OHS'nin genel popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemesine rağmen %0.3-0.48 olarak tahmin edilmektedir (31,32). Obezler arasında OHS prevalansı ise bariatrik cerrahi öncesi değerlendirilen premenapozal kadınlarda %8, uyku kliniklerine başvuran obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda yaklaşık %20'dir. Hastalığın ortaya çıkma olasılığı BKİ ile orantılı olarak artmaktadır (33-35).

Obezite hipoventilasyon sendromu ve OUAS semptomları büyük oranda örtüşmektedir. Gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apne, şiddetli horlama ve sabah başağrısı



Şekil 1: Obezite hipoventilasyon sendromu gelişiminde patofizyolojik faktörler (CO₂: Karbondioksit, ERV: Ekspiratuar rezerv volüm, FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite, HCO₃: Bikarbonat, IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, O₂: Oksijen).

gibi ortak semptomlar nedeniyle bu iki hastalık arasında sadece semptomlara bakılarak ayırım yapılamaz (19,36). Ökapnik OUAS'dan farklı olarak erkek cinsiyet OHS için önemli bir risk faktörü değildir (34,37–39). Gündüz oksijen satürasyonunda düşmenin OUAS'da tipik özellik olmaması nedeniyle BKİ yüksek saptanan her hasta OHS açısından değerlendirilmelidir.

Alveoler hipoventilasyonu saptamak için kullanılan kesin yöntem; uyanık ve oda havasında alınan arter kan gazı incelemesi iken toplumda her zaman ulaşılabilir bir tetkik değildir. Bu nedenle çalışmalarda hiperkapni riski yüksek olan obez kişilerin saptanmasında basit tarama stratejileri araştırılmaktadır. OUAS şiddeti, zorlu vital kapasite (FVC) ile ölçülen göğüs duvarı restriksiyon derecesi ve yüksek BKİ; OUAS'lı hastalarda uyanıklık hiperkapni gelişimi için risk faktörleridir (30). Serum bikarbonat düzeyi ≥ 27 mmol/L olması gündüz hiperkapnisi için oldukça duyarlı olmasına rağmen nonspesifik bir göstergedir (33,34,40,41). Serum bikarbonat düzeyi, gündüz SpO₂ ya da gece en düşük SpO₂ düzeyi gibi parametreler ile birlikte kullanıldığında genel olarak kabul edilebilir ve bu şekilde uyku testi ile değerlendirilen hastalarda OHS tanı koyma oranları artırılabilir (40,41). SpO₂, FVC ve serum bikarbonat düzeyi

klinikte hızla bakılabilir ve obez OUAS'lı hastalarda tarama amaçlı kullanılabilir. Bu hastalarda gerektiğinde arteriyel kan gazı ölçümleri planlanır.

Gündüz CO_2 artışı kriteri ile OHS kanıtlanmış olur. Ancak gündüz hiperkapni olmaksızın uykuda hipoventilasyon ortaya çıkabilir ve bu aşikar OHS'nin ilk bulgusu olabilir (42). $PaCO_2$ 'de yükselme olmadan standart bikarbonat veya baz artışı bu hasta grubu için erken tanı ve müdahale şansı sağlayabilir. Yapılan bir çalışmada obez kişiler arasında izole baz fazlası (2 mmol/L) artışı saptanan ancak normal gündüz $PaCO_2$ olanlarda, solunumsal yanıt ve nokturnal oksijenizasyon OHS tanısı konan hastalara sıkı benzerlik göstermektedir. Bu durum OHS'nin prodromal dönemini düşündürmektedir (36). Bu grupta aşikar OHS'nin gelişip gelişmeyeceği ya da gelişecek ise de hangi faktörlerin bu geçişi etkileyeceği bilinmemektedir. Diğer bir soru ise bu evrede müdahale etmenin kardiyovasküler risk faktörlerinin ya da komorbid durumların gelişimini azaltıp azaltmadığıdır (14).

Uykuda CO_2 ölçümünde sıklıkla transkutanöz CO_2 (PTCCO₂) monitörizasyonu kullanılır. Transkutanöz CO_2 ölçümü uykuda hipoventilasyonun saptanması, pozitif hava yolu basıncı (PAP) titrasyonu sırasında ventilasyondan emin olmak ve titrasyonda kılavuz olması açısından önemlidir (43).

Obezite Hipoventilasyon Sendromu Sonuçları

Obezite hipoventilasyon sendromunun sosyal ve sağlık ile ilişkili olumsuz sonuçları nedeniyle erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır. Sistemik inflamasyon, endotel fonksiyon bozukluğu ve insülin rezistansı OHS olan hastalarda ökapnik obezlere göre çok daha belirgindir. Pulmoner hipertansiyon ökapnik obezlere kıyasla yaygın ve şiddetlidir (44,45).

Uykuda solunum bozukluklarının PAP ile tedavisine rağmen, çoğu OHS'li hastada hafif-orta düzeyde pulmoner hipertansiyon devam eder ve bu hastalarda dikkat, sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi olumsuz yönde etkiler (46). Komorbid durumlar ve hastalığın olumsuz etkileri nedeniyle bu hastalar daha fazla sağlık kurumlarına başvurur, yoğun bakım tedavisi, mekanik ventilasyon ihtiyacı fazladır ve hastalıkları uzun süreli yatış gerektirir (19). OHS'li hastalarda tedavi başladığında bile eşlik eden kardiyovasküler komorbiditelerin varlığı kötü sağkallımla ilişkilidir (47). OHS veya OUAS tanısı olan ve PAP tedavisi kullanan hastalarda, OHS grubunda mortalitede 2 kat artış olduğu ve gün boyu SpO_2 düzeyinin düşük olmasının da mortalite için öngördürücü olduğu gösterilmiştir (48). OHS'li hastalarda hiperkapniye dikkat çekerken, bu hastalarda sistemik kronik inflamasyon ve endotelial değişiklikleri başlatan artmış hipoksik yük gözardı edilmemelidir (37,44).

Tedavi

Tedavide amaç uykuda solunumu normale döndürmek, kilo vermek ve solunum dürtüsünü düzenlemek olmalıdır. PAP tedavisi halen mevcut olan ilk seçenektir. Uykuda gaz değişimini hızla düzeltir, ancak PAP tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortaliteye etkisi kısıtlı görünmektedir. PAP tedavisi her hasta tarafından tolere edilemeyebilir veya tek başına PAP tedavisi ile gaz değişim bozuklukları kısmen düzeltilebilir. Bu nedenle kilo verilmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, PAP tedavisi gibi uzun süreli ve kombine tedavi yaklaşımları önerilmelidir (49). Farmakolojik tedavi veya cerrahi seçilmiş hastalarda düşünülebilir, ancak bu konuda faydalı olduğu gösterilen destekleyici çalışmalar bulunmamaktadır.

Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi

Obezite hipoventilasyon sendromunda PAP tedavisinin hedefi uyku sırasında solunumu normalize etmek, uyku bütünlüğünü sağlamak ve gaz alışverişini düzenlemektir. Üst hava yolu obstrüksiyonu sık olduğu için "Continuous Positive Airway Pressure" (CPAP) tedavisi uykuda solunum bozukluklarını etkin olarak kontrol eder. Uyku laboratuvarına başvuran hastaların %50-80'inde solunum yetmezliği düzelir (31,50,51). CPAP üst hava yolu açıklığını sağlamasına ek olarak volüm artırıcı (inflating) etkisi ile FRC'yi artırarak ve küçük hava yollarının kapanmasını önleyerek oksijenizasyonu iyileştirir. Obez kişilerde supin pozisyonda düşük basınçta CPAP uygulaması (7 cmH₂O) obezitenin bazı olumsuz etkilerini, azalmış inspiratuar eforu ve nöral dürtüyü dengeler (52). OHS tanısı olan hastalarda PAP tedavisi planlanmışsa manuel titrasyon yapılmalı, amaç solunum olaylarını elimine etmek ve oksijenizasyonu artırmak olmalıdır. Otomatik titrasyon OHS'de önerilmez. Obezite düzeyi fazla olmayan, akciğer fonksiyonları korunmuş, AHI yüksek ve SpO₂ <%90 geçirdiği süre daha kısa olan hastalar CPAP'a daha iyi yanıt verir (37,53). Bu hasta grubunda hiperkapni gelişiminde altta yatan nedenin, öncelikle üst hava yolu obstrüksiyonu olduğunu düşündürmektedir. Çoğu merkezde titrasyon protokollerinde CPAP ile titrasyonda SpO₂ %90'ın üzerine çıkarılmıyorsa "Bilevel Positive Airway Pressure" (BPAP) cihazları ile titrasyona geçilir (54). Çalışmalar sonucunda CPAP ya da BPAP tedavisi ile gündüz hiperkapnisinde düzelme ve tedavi uyumu açısından farklılık saptanmamıştır (51,55).

Oksijen tedavisi uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda akut ya da uzun dönem tedavide CO₂ retansiyonu eğilimine neden olabileceği için uygun değildir (56). Ancak hastaların önemli bir kısmında, en azından başlangıçta PAP tedavisi ile birlikte oksijen desteği gerekebilir (51,57). Uzun süreli oksijen tedavisi gereken hastalar, SpO₂'nin mortalite açısından bazal CO₂'den daha iyi bir öngördürücü olması nedeniyle yakın takip edilmelidir (58).

Kilo Kontrolü

Yeterli oranda kilo verme ile gündüz CO₂ düzeylerinde ve akciğer hacimlerinde belirgin düzelme sağlanır. Bu nedenle OHS'li hastaların uzun süreli tedavisinde kilo verme programları yer almalıdır. Cerrahi yaklaşımlar, kilo vermeyi maksimum düzeyde sağlamaları ve kiloyu korumada konservatif uygulamalardan daha etkili olması nedeniyle önerilmelidir (59). Bariatrik cerrahi uygulanan OHS'li hastalarda gaz değişimi, uyku apnesi, akciğer hacimleri ve pulmoner hipertansiyonda önemli oranlarda düzelme bildirilmiştir. Ancak ciddi OHS'si olan kişilerde konjestif kalp yetmezliği, OUAS, pulmoner hipertansiyon, yüksek BKİ, bozuk fonksiyonel durum gibi komorbid durumlar nedeniyle postoperatif komplikasyon riski yüksektir. Postoperatif risk yüksek olduğu için bu hastalarda açık cerrahi girişimler yerine laparoskopik yöntemler tercih edilebilir (60,61). Hastalarda kilo kaybına rağmen rezidüel OUAS devam edebilir, bariatrik cerrahiye rağmen uzun süreli PAP tedavisi erken dönemde gerekebilir ancak avantaj olarak daha düşük basınçlar veya BPAP yerine CPAP tedavisi uygulanabilir.

Obezite hipoventilasyon sendromu olan hastalarda nefes darlığı, kas-iskelet sistemi ağrıları, gündüz uykululuk ve sosyal izolasyon fiziksel inaktiviteye katkıda bulunabilir. PAP tedavisi ve uygun rehabilitasyon programları ile hastaların fiziksel aktivitesi artırabilir. Fiziksel aktivitenin sadece kilo kontrolüne yardımcı olmayıp, aynı zamanda sistemik antiinflamatuvar etkisi nedeniyle de bu hasta grubunda mutlaka önerilmelidir (62).

Trakeostomi

Obezite hipoventilasyon sendromu olan hastalarda trakeostomi nadiren uygulanmaktadır. PAP tedavisine uyumsuzluk, diğer tedavi yöntemleri veya kilo vermenin mümkün olmadığı belirgin solunum yetmezliği olan hastalarda düşünülebilir. Morbid obez hastalarda trakeostomiye bağlı ciddi riskler, komplikasyonlar ve sosyal sonuçlar nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Farmakoterapi

Farmakolojik olarak solunum dürtüsü düzenlenebilir. Bildirilen az sayıda raporda kısa süreli solunum stimulanları başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Uykuda solunum bozukluğu olan postmenopozal kadınlarda 2 hafta medroksiprogesteron kullanımının plasebo grubuna göre nokturnal oksijen satürasyonunu düzelttiği ve CO₂ seviyesinde azalma sağladığı gösterilmiştir (63). Hatta CPAP kullanan hastalara göre CO₂'de daha belirgin düşme olduğu ve bu etkilerin ilacın kesilmesini takiben en az 3 hafta devam ettiği görülmüştür.

Obezite hipoventilasyon sendromu ve akut solunum yetersizliği olan, entübasyon ve mekanik ventilasyon gereken hastalarda karbonik anhidraz inhibitörü olan asetozolamidin plazma bikarbonat düzeyini etkin olarak düşürdüğü, hiperkapnik ventilatuar yanıtta düzelme sağladığı gösterilmiştir (64).

Solunum stimulanlarının uzun süreli kullanımında tek başına mı, yoksa PAP tedavisi ile birlikte mi verileceği net değildir. Bu ilaçların kullanımı baş dönmesi, parestezi, asetozolamid ile elektrolit dengesizliği, medroksiprogesteron ile tromboemboli riskinde artış gibi yan etkileri nedeniyle kısıtlıdır.

Sonuç

Obezite hipoventilasyon sendromu kapsamlı yaklaşım gerektiren kompleks ve multifaktöriyel bir hastalıktır. PAP tedavisi uykuda solunum bozukluğunu, solunum kas yükünü etkin bir şekilde ortadan kaldırmasına, solunum işini azaltmasına, solunum dürtüsünü düzeltmesine rağmen, obezite ile ilişkili kardiyovasküler risk ve komorbidite üzerine etkisi azdır. OHS'li hastalarda ökapnik obezlere kıyasla inflamasyon ve endotelial disfonksiyon daha fazladır. Bu hastalara PAP tedavisine ek olarak kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmak için kilo verilmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri mutlaka önerilmelidir.

b) Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu (CCHS), uyku ilişkili hipoventilasyon ile karakterize, solunum merkezinin otonom kontrolünde yetersizlik, artmış Hirschsprung hastalığı riski ve nöral tümörler (özellikle nöroblastom, ganglionörom, ganglionöroblastom) ile karakterize nadir görülen genetik bir sendromdur. Tipik olarak yenidoğan döneminde görülse de nadiren ileri yaşta da karşımıza çıkabilir.

İlk defa 1970 yılında yenidoğan bir bebekte tanımlanmış, eskiden "Ondine's curse" olarak da adlandırılmıştır (65). Bu adı Viking mitolojisinde dünyanın ve insanın ilk yaratıcısı sayılan Odine'den alır. Mitolojiye göre ölümlü su perisi Odine aşık olur. Ölümlü perinin sadakatsizliği sonucu ölümcül bir lanet verilir. Bu lanet ile peri soluk alıp verme gibi otomatik olarak yapılan vücut fonksiyonlarını hatırlayıp bilinçli yapmak zorundadır. Ölümlü uykuya daldığında nefes alamayacak ve ölecektir (66). Ancak kötü çağırışım yapması nedeniyle bu adlandırmadan vazgeçilmiştir.

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromuna, 4p12 kromozomunda lokalize olan paired-like homeobox 2B (PHOX2B) genindeki genetik defekt neden olur (67). Hastalık genotipik özelliklere göre "polyalanine repeat mutations" (PAR-

Ms) ve “non-polyalanine repeat mutations” (NPARMs) olarak sınıflandırılabilir. Solunumsal bozukluk uzun PARMs ve NPARMs hastalarda daha şiddetlidir. NPARMs saptanan hastalarda hem uyku hem de uyanıklıkta solunum desteği gerekir, ayrıca nöral tümör ve Hirschsprung hastalığı olasılığı fazladır (67).

PHOX2B geni santral ve periferik sinir sistemi gelişimi için transkripsiyon faktörlerini kodlar. PHOX2B mutasyonu otozomal dominanttır ve olguların %92’sinde yeni mutasyonlar gelişir. CCHS’nin klinik özellikleri ve komorbiditelerini PHOX2B gen fonksiyonları açıklar. CCHS solunum merkezi otonom kontrolünde bozuklukla seyreden bir sendromdur (65). Hastaların çoğunda gebelik ya da doğum sırasında anormallik saptanmaz ve terme ulaşırlar. Neonatal dönemde özellikle uyku sırasında gelişen siyanoz en önemli başvuru nedenidir.

Pulse oksimetre ile saptanan hipoksemi, arter kan gazında parsiyel karbondioksit basıncında yükselme hipoventilasyonun göstergeleridir. Bu hastalarda uyku sırasında solunum yüzeyleşir, anatomik ölü boşluk seviyesi ya da altındadır (yaklaşık 2 cc/kg). Hipoksemi ve hiperkapniye rağmen uyanıklıkta yenidoğan sıkıntılı değildir ve ciddi kan gazı bozukluklarını kompanze etmeye çalıştığı farkedilemez. Hirschsprung hastalığı, nörolojik bozukluklar veya diğer organ fonksiyon bozuklukları başvuruda olabilir. CCHS olan çoğu yenidoğana entübasyon ya da mekanik ventilasyon desteği gerekir. Bu hastalarda akciğer, göğüs duvarı veya hava yolu hastalığı olmadığı için hafif ventilatör desteği genellikle yeterlidir. Ventilasyon desteği uygulanmadığında kan gazı solunumsal asidoz ile uyumludur. $P_{ET}CO_2$ veya $P_{TC}CO_2$ monitörizasyonu ile uyku sırasında hipoventilasyonun belirgin olarak kötüleştiği gösterilebilir.

CCHS konjenital olarak tanımlıdır, ancak bazı hastalar yeni doğan döneminden sonra siyanoz atakları, açıklanamayan nöbetler, anestezi ya da sedatif ve antikonvülzan ilaçlar sonrası beklenmedik düzeyde solunum depresyonu ile başvurabilir.

CCHS’nin ayırd ettirici özelliği ventilasyonda azalmadır. Genellikle uyanıklıkta da vardır ancak uyku sırasında ve özellikle NREM uykusu sırasında kötüleşir. CO_2 ve O_2 ’ye solunum ve arousal yanıtı bozulmuştur. Polisomnografide solunum derinliğinde ve solunum hızında azalma, arousal yanıtı olmaksızın PCO_2 ve hipoksemi düzeyinde dramatik bir artış görülür (68). Otonom sinir sistemi bozuklukları olarak kardiyovasküler fizyolojide bozukluklara bağlı kan basıncı kontrolü ve kalp hızı değişkenliği, asistoliye bağlı ani kardiyak ölümler görülebilir. Holter inceleme ile uygun hastalarda kalp pili planlanabilir. Görme bozuklukları, şaşılık ve konverjans bozukluğu CCHS hastalarda sık görülür. Pupillometri ile tanı konulabilir (69,70). CCHS tanısı olan çocuklarda anlama zorluğu, becerilerde kısıtlılık, sözcük dağarcığı, soyut düşünce ve akıl yürütme becerilerinde azalma gibi bilişsel bozukluklar görülür (71). Nöral tümör gelişim riski PHOX2B genotipleri ile ilişkilidir. PHOX2B NPARM genotipinde %50 oranında bu tümörler fazladır. Hirschsprung hastalığı, CCHS hastalarının

yaklaşık %20'sinde görülür ve bu iki hastalığın birlikte bulunması "Haddad sendromu" olarak bilinir. PHOX2B NPARM genotipinde bu risk belirgin olarak (%87) fazladır. Ciddi konstipasyon ve disfaji ile birlikte özafagial motilite bozukluğunu içeren gastrointestinal semptomlar sıklıkla (72).

Hastalar solunumsal, kardiyak ya da nörolojik hastalıklara ait bulgular olmaksızın özellikle uykuda solunum bozukluğu ile başvurabilir. Başka açılardan sağlıklı görünen bir yeni doğanda siyanoz, beslenme bozukluğu, hipotoni, santral apne ve kardiyovasküler kollaps görülür. Polisomografide saptanan tipik bulgular (özellikle NREM evresinde PCO_2 'de artış) ile tanı desteklenir ve moleküler testler (PHOX2B mutasyonu) ile tanı doğrulanır.

Tanı kriterleri:

A, B olmalıdır.

A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($PaCO_2$ ve eşdeğerinin >45 mmHg)

B. PHOX2B gen mutasyonunun gösterilmesi

Hipoventilasyonu olan yeni doğan tipik olarak siyanotiktir ve pulse oksimetri ile hipoksemi gösterilebilir. Kan gazı sonuçları ciddi solunumsal asidoz ile uyumludur ve uyku sırasında PCO_2 düzeyinin 60mmHg üzerinde olması tipik özelliğidir. Hipoventilasyon ile başvuran çocukta öncelikle hipoventilasyona neden olabilecek primer solunumsal, kardiyak ya da nörolojik hastalık olup olmadığı araştırılır. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve akciğer grafisi planlanır. CCHS şüphesi varlığında yoğun bakım şartlarında yakın monitörizasyon ve PHOX2B mutasyonu için moleküler testler planlanır. Sonuçlar beklenirken polisomnografik inceleme, kranial, kardiyak ve nöromusküler değerlendirme, Hirschsprung hastalığı açısından ek incelemeler yapılmalıdır.

CCHS hastalarında tedavi; erken tanı, kapsamlı değerlendirme ve destek tedavisini içerir. Uyanıklık ve uyku sırasında monitörizasyon sonrası çoğunlukla endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon desteği gerekir. Mekanik ventilasyon desteği olmadan oksijen tedavisi yeterli değildir. Çoğu hastada trakeostomi ile pozitif basınçlı ventilasyon tedavisi hastane ve evde güvenle kullanılabilir. Solunum bozukluğu çok ciddi olan olgularda ise destekli ventilasyon tedavisini uyku ve uyanıklıkta kullanmak gerekir. Bu hastalarda diafragmatik elektrostimülasyon uygulaması uyanıklıkta yaşam kalitesi ve hastanın mobilizasyonunu artırır. Hafif olgularda ise sadece uyku sırasında noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon cihazlarının maske ile uygulanması yeterli olabilir (73,74).

Evde bakım ve izlemde hastalar sürekli pulse oksimetri ile takip edilmeli, anormal ölçümler hava yoluna ait sorunlar açısından uyarıcı olmalıdır. Yeterli ventilasyonu değerlendirmek için ve özellikle oksijen desteği alan hastalarda $P_{ET}CO_2$ aralıklı ola-

rak monitörize edilmelidir. Alkol ve sedatifler gibi santral sinir sistemi depresanları, solunum sistemi depresyonuna neden olabileceği için kullanımından kaçınılmalıdır. Genel anestezi uygulamaları sonrası spontan solunumun gecikmesi ve solunum infeksiyonları riskinde artış nedeniyle yakın takip planlanmalıdır.

CCHS'li çocukların çoğu uygun solunum desteği, dikkatli takip ve multidisipliner bakım ile hayatta kalabilir (72). Polisomnografik inceleme uykusu sırasında solunumun değerlendirilmesi ve ventilatör ayarları için, ekokardiyografik inceleme korpulmonale gelişimini değerlendirmek için ilk 3 yıl 6 ayda bir, sonra yıllık planlanır. Tam kan sayımı ve kan gazı incelemesi polistemi ve solunumsal asidozu değerlendirmek için yıllık takip yapılır. Uzamış asistoli ve ani ölüm riskini değerlendirmek için 72 saat sürekli holter monitörizasyonu önerilir. Takipte nöral tümör gelişim riski nedeniyle genotipik özelliklerine göre göğüs ve karın bölgesi görüntülemeleri ve idrar kateşolamin düzeyleri takip edilir. Bilişsel testler yıllık değerlendirilir. Bu hastalar yeterli tedavi edilmezse santral sinir sistemi hasarına bağlı epilepsi, kor pulmonale, mental ve fiziksel retardasyon gelişir.

c) Hipotalamik Bozuklukla Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon

Hipotalamik bozuklukla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon (HBSAH), solunumun santral sinir sistemi kontrolünde bozukluk ile karakterizedir. Hastalık hipoventilasyon, tidal volümde ya da solunum sayısında azalmaya bağlı olarak gelişir. Hastalar doğumda sağlıklı iken çocuğun yürüyebildiği ve gıdalara ulaşabildiği erken çocukluk döneminde hiperfaji ve ciddi obezite görülmeye başlar. Çocukta boyda değişiklik gözlenmemesine rağmen hızlı ve aşırı kilo alımı olur. Endokrin bozukluklar, santral hipoventilasyon ve solunum desteği gerektiren solunum yetmezliği gelişir (75). Hafif solunum yolu infeksiyonları ya da anestezi uygulamaları solunum yetmezliğini kolaylaştırabilir. Hastaların çoğunda uyanıklıkta solunum yetmezliği gelişmez, ancak uykuda solunum desteğine ihtiyaç duyarlar. Hastaların az bir kısmında uyanıklıkta da solunum desteği ihtiyacı olabilir. Bu hastalar kilo verseler bile hipoventilasyon ve solunum yetmezliği devam eder.

Hipotalamik endokrin bozukluklar (Cushing benzeri görünüm, büyüme hormonu eksikliği, erken puberte, hiperprolaktinemi, santral hipotiroidizm, hipernatremi, diabetes insipidus), hipertermi ve hipotermiyi içeren otonom bozukluklardan bir ya da birkaçı hastalık seyrinde ortaya çıkabilir. Emosyonel ve davranışsal bozukluklar şiddetli olabilir. Mental gelişimde gecikme ve hipoksi ya da elektrolit dengesizliğinin tetiklediği nöbetler görülebilir ancak olguların çoğunda bilişsel yapı normaldir (1).

Mortalite oranları yüksektir. Nöral kaynaklı tümörler (ganglionöroma, gangliöroblastoma) olguların %40'ına eşlik edebilir (72,76). Göğüs ve karın bölgesinin

radyolojik olarak takibinin tanı anında ve yıllık taramalarda yapılması önerilir (77).

Solunum bozukluğu OUAS'ı ve obezitenin mekanik etkilerini (FRC'de azalma, restriktif akciğer hastalığı) içerir. Obstrüktif komponent tedavi edildikten sonra santral hipoventilasyon belirgin hale gelir. Santral hipoventilasyon zamanla artabilir. Günlük rutin aktiviteler artırıldığında ya da akut solunumsal hastalıklar sırasında hipoksemi ve hiperkapniye yanıt azalmıştır. Bu nedenle hastanın egzersiz gibi solunumsal yanıtta değişikliğe neden olabilecek durumlarda değerlendirilmesi önemlidir (77). Bazı çocukların hem gece hem de gündüz monitörizasyonu gerekir. Bu sendrom da CCHS gibi karmaşık, yaşamı tehdit eden ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalıktır.

Tanı kriterleri

A, B, C, D, E olmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı (PaCO₂ ve eşdeğerinin >45 mmHg)
- B. Yaşamın ilk birkaç yılında semptomların olmaması
- C. Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
 - 1) Obezite
 - 2) Hipotalamik kökenli endokrin bozukluklar
 - 3) Ciddi duygusal veya davranışsal bozukluklar
 - 4) Nöronal tümör varlığı
- D. PHOX2B gen mutasyonunun olmaması

E. Hipoventilasyonun Diğer Uyku Bozuklukları, Tıbbi ve Nörolojik Bozukluklar, İlaç ve Madde Kullanımı İle Açıklanamaması

Hipotalamik bozuklukla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyonun CCHS'den farkı kendine özgü klinik karakteristik özellikler ve PHOX2B gen mutasyonunun olmamasıdır (75). CCHS'nin geç ortaya çıkan formundan, Prader-Willi gibi sendromlardan genetik testler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Endokrin ve hipotalamik bozuklukların eşlik ettiği OHS'den kilo vermeye rağmen hipoventilasyonun devam etmesi ile ayrılır. Obesite ilişkili obstrüktif uyku apnesi ile ve hipotalamik kökenli endokrin bozukluklarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tedavide eşlik eden endokrin bozuklukların tedavisi ile birlikte noninvaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanması önerilir. Tedavisi geciken olgularda solunumsal asidoz, serum bikarbonat düzeyinde artış ve polistemi görülür. Ölümünün çoğu solunum yetmezliği, kor pulmonale gelişimi ve diyabetes insipitusa bağlı gelişen hiponatremi nedeniyle olmaktadır.

d) İdiyopatik Santral Alveoler Hipoventilasyon

Normal akciğer ve solunum mekaniklerine sahip kişilerde uykuda hipoksemi ve hiperkapniye yanıtın küntleşmesi sonucu alveoler ventilasyonda azalma olarak tanımlanır. Semptomlar adolesan ve genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkabilir ve yavaş seyirlidir. Temel solunum bozukluğu tidal volümde azalma ve ataksik solunumdur. Arteriyel oksijen desatürasyonu olabilir ancak tanı için gerekli değildir (1).

Kliniğinde baş ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulma görülebilir. Hastalar asemptomatik olabilir. Uyku sırasında hipoventilasyon atakları farkedilebilir. Kronik alveoler hipoventilasyona bağlı polistemi, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale görülebilir. Alkol, sedatif ve hipnotiklerin kullanımı ve eşlik eden diğer uykuda solunum bozuklukları varlığında klinik daha ağırdır.

Tanı kriterleri:

A, B olmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun varlığı (PaCO_2 ve eşdeğerinin >45 mmHg)
- B. Hipoventilasyonun primer nedeni akciğer parankimal ve hava yolu hastalıkları, göğüs duvarı patolojileri, nöromusküler hastalıklar, obezite hipoventilasyon sendromu, pulmoner vasküler patolojiler, konjenital hipoventilasyon sendromları, nörolojik bozukluklar, obezite, ciddi tedavi edilmemiş hipotiroidi ya da ilaç kullanımına bağlı olmaması

İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyonda uyanıklıkta olan hipoksemi ve hiperkapni, uykuda, özellikle REM uykusu sırasında belirginleşir. Polisomnografide birkaç dakika süren sikluslar halinde tidal volümde azalma ve sürekli oksijen desatürasyonu izlenir. Sık uyku bölünmeleri ve obstrüktif uyku apnesi eşlik edebilir.

Uyku ilişkili hipoventilasyon nedenleri irdelenmeli, genetik, endokrinolojik incelemeler ve görüntüleme teknikleri ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu hastaların santral sinir sistemi görüntüleme tetkikleri normal sınırdadır. Etiyolojinin bilinmemesi, hasta sayısının az olması, koruyucu ve tedavi edici yöntemlerin uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Ancak noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi ile komplikasyonların önüne geçilebilir.

e) Bir İlaç ya da Madde Kullanımına Bağlı Uyku İlişkili Hipoventilasyon

Solunum dürtüsü ya da solunum kas mekaniklerini bozan ilaç ya da maddelerin uzun süreli kullanılmasına bağlı gelişen, kronik hipoventilasyon ve hiperkapni tablosudur. Uzun etkili narkotikler, anestezi maddeler, kas gevşetici ve sedasyon yapan ilaçlar sorumlu tutulmaktadır (78). Bu ilaçlar ile birlikte alkol kullanımında ya da çoklu ilaç kullanımında solunum yetmezliği riski artmaktadır. Eşlik eden solunumsal ve nörolojik hastalıkların olması solunum yetmezliği gelişme riskini artırmaktadır.

Özellikle kısıtlı solunum rezervi olan hastalarda solunum depresanlarının kullanımı varolan solunum yetmezliğini artırabilir. Solunum merkezini baskılayan maddelerin üst hava yolu mekaniklerini de olumsuz etkilemesi nedeniyle bu hastalarda obstrüktif ya da santral uyku apnesi eşlik edebilir, ancak hipoventilasyonun ana nedeni değildir. Hipoventilasyon özellikle REM uykusunda ağırlaşır. Belirgin olan solunum paterni tidal volümün azalması veya ataksik solunumdur. Hipoksemi sürekli ya da tekrarlayan ataklar şeklinde olabilir, ancak tanı için şart değildir. Uykuda hipoventilasyon bazı hastalarda uyanıklıkta da görülebilir.

Hastalar asemptomatik olabileceği gibi nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi ve yorgunluk gibi bulgular da olabilir. Solunum depresanlarına hassasiyet bireyler arasında farklılık gösterebilir. Hipoventilasyonun başlaması ve devam etmesi, kullanılan ilaç ya da maddelerin dozu ve kullanım sıklığına paralel olarak artabilir, ancak tolerans da gelişebilir. Eşlik eden obezite ya da tıbbi ve nörolojik hastaların eşlik etmesi hipoksemi ve hiperkapniyi daha da kötüleştirir.

Karakteristik polisomnografi bulgusu uykuda hiperkapninin monitörize edilerek gösterilmesidir. Apne ve hipopneler ile açıklanamayan sürekli oksijen desatürasyonları izlenir. İlaç kullanımına bağlı santral ve obstrüktif apneler oluşabilir. Hipoksemi, tekrarlayan arousallar ve ataksik solunum paterni gözlenebilir.

Tanı kriteri:

A, B, C olmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon (PaCO_2 ve eşdeğerinin >45 mmHg) olması
- B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun nedeni olabilecek, solunumu ve/veya solunum dürtüsünü baskılayan ilaç veya madde kullanımı öyküsü olması
- C. Hipoventilasyon primer nedeninin akciğer parankimal ve hava yolu hastalıkları, göğüs duvarı patolojileri, nöromusküler hastalıklar, obezite hipoventilasyon sendromu, pulmoner vasküler patolojiler, konjenital hipoventilasyon sendromları olmaması

Tedavide durumu tetikleyen madde alışkanlığının tedavi edilmesi veya ilaçların bırakılması önerilir.

f) Tıbbi Bir Bozukluğa Bağlı Uyku İlişkili Hipoventilasyon

Alveoler hipoventilasyon, sekonder alveoler hipoventilasyon olarak da adlandırılır. Akciğer parankim hastalıkları, göğüs duvarı deformiteleri, pulmoner hipertansiyon, nöromusküler hastalıklara bağlı ortaya çıkan hipoventilasyon tablosunu içerir. Eşlik eden hastalığa ait bulgular ön plandadır. Altta yatan hastalığın yaygınlığı, klinik özellikleri ve şiddeti uyku ile ilişkili hipoventilasyon ağırlığında önemlidir. Bu hasta-

lıklarda tidal volümde azalma ve arteriyel oksijen desatürasyonu belirgindir. Hastalarda gündüz hipoventilasyon görülebilir, gündüz kronik hiperkapni olan hastalarda gece alveoler ventilasyon daha fazla azalır. Aynı zamanda obstrüktif ya da santral uyku apnesi de eşlik edebilir, ancak uyku apnesi hipoventilasyonun esas nedeni değildir (1). Uyku ile ilişkili hipoventilasyon REM uykusunda çok daha belirgindir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşiektazi, kistik fibrozis gibi kronik hava yolu hastalıklarında altta yatan hastalık şiddeti ile ilişkili olarak hipoventilasyona yatkınlık gelişir. Hiperinflasyon diyafram için mekanik dezavantaja neden olur. Akciğer parankim hastalıklarında ise uyanıklıkta da hipoksemi ve hiperkapniye neden olan ventilasyon perfüzyon dengesizliği ve akciğer hacimlerinde azalma görülür. KO-AH'ın ağır evrelerinde gündüz hipoventilasyon eşlik etmekte, ancak hastalığın erken evrelerinde uykunun REM döneminde hipoksemi izlenebilmektedir (26).

Göğüs duvarı hastalıklarından kifoskolyozun solunum yetmezliğine neden olup olmayacağı şiddeti ile ilişkilidir. Akciğerlerin deforme göğüs duvarı içinde sıkışması kompians ve FRC'de azalma ve ventilasyon perfüzyon dengesizliği ile sonuçlanır. Sonuçta solunum iş yükü artar ve hipoksemiye neden olur. Hastalarda kronik olarak solunum iş yükünde artışa sekonder olarak hipoksi ve hiperkapniye solunum yanıtı küntleşmiştir (79). Solunum yetmezliği sınırında olan hastaların alt solunum yolu enfeksiyonu ya da solunum depresyonuna yol açan ilaçların kullanılması sonucu hipoksemi ve hipoventilasyon aşık hale gelebilir (80).

Nöromuskuler hastalıkların patogenezi farklı olmasına rağmen uykuda solunum kontrolü ve solunum mekaniklerinde neden oldukları değişiklikler benzerdir (6). Nöromuskuler hastalıklarda hipoventilasyonun nedeni kas gücünde azalma ve santral reseptör cevabında azalmadır. Hastalığın seyrinde görülen yutma güçlüğüne bağlı aspirasyon pnömonisi ve atelettazi hipoksemiye ağırlaştırıcı faktörlerdir. Gündüz hipoksemik olan hastalarda uyku ile ilişkili hipoventilasyon geliştiğinde oksijen satürasyonunda belirgin değişiklik olur. Bu hastalarda solunumu baskılayan ilaç ya da madde kullanımı hastalık tablosunu daha da ağırlaştırır. Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ilerleyici motor nöron hastalığıdır ve kaslarda güçsüzlük ve atrofi ile seyreder. Kronik solunum yetmezliği sinsiye ortaya çıkar. Solunum yetmezliğinin ilk bulguları uyku sırasında görülürken, hastalık ilerlediğinde gündüz de saptanır. Bu nedenle hastaların takibinde spirometre ve nokturnal oksimetri takibi yapılmalıdır. REM döneminde hipoventilasyon ile başlayan sorunlar sürekli hipoksemi ve hiperkapniye ilerler. Myotonik distrofilere uyku ile ilişkili hipoventilasyona ek olarak obstrüktif ve santral apneler sık görülür. Diğer kas hastalıklarından daha fazla oksijen desatürasyonu ve yüksek apne-hipopne değeri saptanır.

Frenik nöropatiler travmatik, enfeksiyöz, otoimmün, neoplastik ya da idiyopatik nedenlerle ortaya çıkabilir, tek ya da iki taraflı olabilir. Bilateral tutulum olduğun-

da hastalar uyku ve uyanıklıkta semptomatiktir. Ortopneik olan hastaların, REM ve derin uyku döneminde ciddi oksijen desatürasyonu gözlenir. Nokturnal oksimetri yeterli olsa da uykuda solunum bozukluklarının tanısı için polisomnografi planlanmalıdır. Bu hastaların tedavisinde diyafragma elektrostimülasyonu düşünülebilir.

Klinik altta yatan hastalığa bağlı değişebilir. Hastalar asemptomatik olabilir ya da dispne, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk şikayetleri ile başvurabilir. Ciddi hipoksi ve hiperkapni gelişen hastaların çoğunda pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma görülür. Bu hastalıkların ortak özelliği olan kronik hipoksi ve hiperkapniye bağlı zamanla pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkmasıdır. Hastaların çoğu noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisine iyi yanıt verir.

Obezite hipoventilasyon sendromu, solunumu baskılayan ilaç ya da madde kullanımı, CCHS, idiopatik santral alveoler hipoventilasyon gibi uykuda hipoventilasyon ile seyreden diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Altta yatan hastalığın tanısına ait ileri tetkikler ve rutin takip planlanmalıdır.

Tanı kriterleri:

A, B, C olmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon (PaCO_2 ve eşdeğerinin >45 mmHg) olması
- B. Hipoventilasyonun primer sebebi akciğer parankim ya da hava yolu hastalığı, pulmoner damar patolojileri, göğüs duvarı hastalıkları, nöromusküler hastalıklar olması
- C. OHS, ilaç ya da madde kullanımı ve CCHS olmaması

Tedavide altta yatan hastalığın medikal veya cerrahi tedavisi ile birlikte noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi önerilir. Nöromusküler hastalıkların hafif klinik tablolarında sadece oksijen desteği yeterli olurken bazı vakalarda gece ya da gündüz noninvaziv mekanik ventilasyon desteği gerekebilir. Kifoskolyoz hastalarında solunum yetmezliği geliştiğinde noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisine oksijen tedavisi ilave edilebilir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda uykuda oksijen tedavisi titre edilerek verildiğinde hiperkapni tolere edilebilir. Seçilmiş hastalarda, akut alevlenmelerde ya da eşlik eden uyku apnesi varlığında noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi kullanılabilir.

Uyku İle İlişkili Hipoksemi Bozukluğu

“Nokturnal oksijen desatürasyonu”, “Nokturnal hipoksemi”, “Uyku ile ilişkili oksijen desatürasyonu”, “Uyku ile ilişkili hipoksemi” olarak da adlandırılmaktadır. Önceden

uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemik sendrom başlığı altında incelenirken son sınıflamada (ICSD-3) ayrı bir başlık olarak sınıflandırılmıştır (1).

Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu patogenezinde ventilasyon-perfüzyon bozukluğu, mikst venöz oksijen miktarında azalma ve yüksek rakım önemli etkenlerdir. Akciğer parankim ve hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler hastalıklar, göğüs duvarı hastalıkları ve orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler önemli nedenler arasında sayılabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında gündüz oksijen satürasyonu %90-95 arasında seyrederken bu hastaların %27-70 kadarında gece, özellikle REM döneminde kas hipotonisine bağlı desatürasyon gösterilmiştir (81). KOAH beraberinde OUAS da saptanabilir ancak hipokseminin nedeni olarak OUAS düşünülmez ise hastaya uyku ile ilişkili hipoksemi tanısı konabilir. Akciğer parankim hastalıklarında akciğer hacimlerinde azalma ve ventilasyon-perfüzyon dengesinde bozulma uykuda hipoksemi gelişimini kolaylaştırır. Gündüz oksijen satürasyonu alt sınırdaki olan akciğer hastalıklarında gece uyku ile ilişkili fizyolojik değişikliklerin de etkisiyle desatürasyon gelişecektir. İntertisyel akciğer hastalıklarında zaten oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi dik kısmındadır, PaO₂'deki küçük düşmeler bile satürasyonda belirgin azalmaya neden olur (82). Gelişen hipoksi aynı zamanda ventilasyon-perfüzyon dengesinde kötüleşmeye ve özellikle REM uykusunda gelişen hipoventilasyona bağlı olabilir (83). Nokturnal desatürasyon intertisyel akciğer hastalığında, hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir ve kötü prognoz göstergesidir (84). Orak hücreli anemide oksihemoglobin affinitesinde azalma hipoksemiye katkıda bulunabilir. Birçok nöromusküler hastalık ve göğüs duvarı deformiteleri de solunum mekaniklerinde bozulmaya neden olarak uyku ile ilişkili hipoksemiye neden olabilir. Altta yatan hastalığı olan ve gündüz hipoksemisi olan hastalar nokturnal oksijen desatürasyonu açısından değerlendirilmelidir. Uyku ile ilişkili hipoksemiye neden olan hastalıklar **Tablo 3**'de özetlenmiştir.

Klinik ve fizik muayene bulguları altta yatan hastalığa bağlı olarak değişir. Hastalar asemptomatik olabilir ya da uykuda nefes darlığı, sık uyanma, uyku kalitesinde bozukluk, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk gibi şikayetler ile başvurabilir. Semptomlara eşlik eden hastalıklarının klinik bulguları da eklenebilir. Kronik hipoksemi ve hiperkapniye bağlı pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, polistemi, bilişsel fonksiyonlarda bozulma sık görülmektedir.

Hastada OUAS semptomları varsa polisomnografik inceleme yapılmalıdır. OUAS düşünülüyor ise portabl sistemler ya da oksimetri kullanılabilir. Hipoventilasyondan ayırd edebilmek için mutlaka PCO₂ monitörizasyonu yapılmalıdır. Polisomnografik incelemede sık uyanmalar, artmış arousal, uyku etkinliğinde azalma görüleceği gibi tamamen normal uyku mimarisi de saptanabilir. Uyku sırasında desatürasyon aralıklı ya da sürekli olabilir. Uyku apnesi ile birlikte olduğu zaman kısa süreli oksijen

| Tablo 3: Uyku ile ilişkili hipoksemiye neden olan hastalıklar | |
|--|---|
| Hava yolu hastalıkları | Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Astım Bronşiektazi Kistik fibrozis |
| Parankim hastalıkları | İdiyopatik pulmoner fibrozis Diğer interstisyel akciğer hastalıkları Bağ dokusu hastalıkları akciğer tutulumu |
| Göğüs duvarı hastalıkları | Kifoskolyoz Ankilozan spondilit Fibrotoraks Torakoplasti |
| Nöromuskuler hastalıklar | Amiyotrofik lateral skleroz Myastenia Gravis Polyomyelit Spinal muskuler atrofi Miyopatiler |
| Vasküler hastalıklar | İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon |
| Diğer nedenler | Hemoglobinopatiler (Orak hücreli anemi) İlaçlar |

satürasyonunda dalgalanmalar tipik testere dişi görünümünü oluşturur. Akciğerin parankimal ve vasküler hastalıkları, göğüs duvarı patolojileri ve nöromuskuler hastalıklarda ise daha uzun süren hipoksemi görülür. Hatta uyanıklıkta da hipoksemi devam edebilir.

Tanı kriterleri:

- A. Polisomnografi, poligrafi veya nokturnal oksimetri takibinde arteriyel oksijen satürasyonunun en az 5 dakika boyunca erişkinlerde %88'in, çocuklarda %90'ın altında olması
- B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması

Tedavide altta yatan hastalıkların optimal tedavisi önerilmektedir. Pulmoner hipertansiyon, polistemi, kor pulmonale gelişime riskleri nedeniyle erken tanı ve uygun hastalarda oksijen desteği önerilir. Uykuda oksijen tedavisi uyku kalitesini de

artırır. Ancak uykuda oksijen tedavisi uygulanan hastaların çoğunda hipoventilasyon da olduğu için başlangıçta hiperkapni gelişimi açısından kontrol edilmelidir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve izole uyku ile ilişkili hipoksemisi olan hastalara gece oksijen tedavisi eklemenin sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır (1).

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Dikmenoğlu N. Uyku ve uykuda solunum fizyolojisi. In: Köktürk O, Özöl D editors. *Uykuda solunum bozuklukları*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2019. p. 1-12.
3. Chokroverty S. Physiologic changes in sleep. In: Chokroverty S editor. *Sleep Disorders Medicine, Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects*. Boston: Butterworth Heinemann; 1999. p. 95-126.
4. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 286-9.
5. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 758-62.
6. Casey KR, Cantillo KO, Brownc LK. Sleep-Related Hypoventilation/ Hypoxemic Syndromes. *Chest* 2007; 131: 1936-48.
7. Chebbo A, Tfaili A, Jones SF. Hypoventilation syndromes. *Med Clin North Am* 2011; 95: 1189-202.
8. Chung F, Memtsoudis SG, Ramachandran SK, Nagappa M, Opperer M, Cozowicz C, et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine guidelines on preoperative screening and assessment of adult patients with obstructive sleep apnea. *Anesth Analg* 2016; 123: 452-73.
9. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation—a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res* 1994; 2: 390-7.
10. Iftikhar IH, Roland J. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Clin Chest Med* 2018; 39: 427-36.
11. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 889-91.
12. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 879.
13. Chebbo A, Tfaili A, Jones SF. Hypoventilation syndromes. *Med Clin North Am* 2011; 95: 1189-202.
14. Piper A. Obesity Hypoventilation Syndrome: Weighing in on Therapy Options. *Chest* 2016; 149: 856-68.
15. Piper AJ. Obesity hypoventilation syndrome—the big and the breathless. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 79-89.
16. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960; 15: 377-82.
17. Lee MY, Lin CC, Shen SY, Chiu CH, Liaw SF. Work of breathing in eucapnic and hypercapnic sleep apnea syndrome. *Respiration* 2009; 77: 146-53.

18. Javaheri S, Simbartl LA. Respiratory determinants of diurnal hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome. What does weight have to do with it? *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 945-50.
19. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, Fedorowicz A, Gozansky WS, Gaudio JC, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. *Am J Med* 2004; 116: 1-7.
20. El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN. Relationship of dyspnea to respiratory drive and pulmonary function tests in obese patients before and after weight loss. *Chest* 2005; 128: 3870-4.
21. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pépin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation. *Chest* 2007; 131: 148-55.
22. Zwillich CW, Sutton FD, Pierson DJ, Greagh EM, Weil JV. Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975; 59: 343-8.
23. Berger KI, Goldring RM, Rapoport DM. Obesity hypoventilation syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30: 253-61.
24. Ayappa I, Berger KI, Norman RG, Oppenheimer BW, Rapoport DM, Goldring RM. Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1112-5.
25. Berger KI, Ayappa I, Sorkin IB, Norman RG, Rapoport DM, Goldring RM. Postevent ventilation as a function of CO₂ load during respiratory events in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2002; 93: 917-24.
26. Özol D, Köktürk O. Obezite hipoventilasyon sendromu. *Solunum* 2013; 15: 137-43.
27. Lewis MI, LoRusso TJ, Fournier M. Anabolic influences of insulin-like growth factor I and/or growth hormone on the diaphragm of young rats. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1972-8.
28. Monneret D, Borel JC, Pepin JL, Tamisier R, Arnol N, Levy P, et al. Pleiotropic role of IGF-I in obesity hypoventilation syndrome. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 127-33.
29. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR. Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 2002; 57: 75-6.
30. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan L, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies. *Chest* 2009; 136: 787-96.
31. Harada Y, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Yoshimura C, et al. Japan Respiratory Failure Group. Obesity hypoventilation syndrome in Japan and independent determinants of arterial carbon dioxide levels. *Respirology* 2014; 19: 1233-40.
32. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respir Care* 2010; 55: 1347-62.
33. Lecube A, Sampol G, Lloberes P, Romero O, Mesa J, Morell F, Simó R. Asymptomatic sleep-disordered breathing in premenopausal women awaiting bariatric surgery. *Obes Surg* 2010; 20: 454-61.
34. Macavei VM, Spurling KJ, Loft J, Makker HK. Diagnostic predictors of obesity-hypoventilation syndrome in patients suspected of having sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 879-84.
35. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2007; 11: 117-24.
36. Manuel ARG, Hart N, Stradling JR. Is a raised bicarbonate, without hypercapnia, part of the physiologic spectrum of obesity-related hypoventilation? *Chest* 2015; 147: 362-8.

37. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007; 131: 1678-84.
38. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, et al. Spanish Sleep Network. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. *Pickwick Study. Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 86-95.
39. Ojeda Castillejo E, de Lucas Ramos P, López Martin S, Resano Barrios P, Rodríguez Rodríguez P, Morán Caicedo L, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients with obesity hypoventilation syndrome. Long-term outcome and prognostic factors. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 61-8.
40. Basoglu OK, Tasbakan MS. Comparison of clinical characteristics in patients with obesity hypoventilation syndrome and obese obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. *Clin Respir J* 2014; 8: 167-74.
41. Bingol Z, Pihlilı A, Cagatay P, Okumus G, Kıyan E. Clinical predictors of obesity hypoventilation syndrome in obese subjects with obstructive sleep apnea. *Respir Care* 2015; 60: 666-72.
42. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 292-8.
43. Murphy PB, Davidson C, Hind MD, Simonds A, Williams AJ, Hopkinson NS, et al. Volume targeted versus pressure support non-invasive ventilation in patients with super obesity and chronic respiratory failure: a randomised controlled trial. *Thorax* 2012; 67: 727-34.
44. Borel JC, Roux-Lombard P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Arnol N, et al. Endothelial dysfunction and specific inflammation in obesity hypoventilation syndrome. *PLoS One* 2009; 4: e6733.
45. Held M, Walthelm J, Baron S, Roth C, Jany B. Functional impact of pulmonary hypertension due to hypoventilation and changes under noninvasive ventilation. *Eur Respir J* 2014; 43: 156-65.
46. Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F, Heinemann F, Jörres RA, Pfeifer M, et al. Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 2013; 107: 2061-70.
47. Borel JC, Burel B, Tamisier R, Dias-Domingos S, Baguet JP, Levy P, et al. Comorbidities and mortality in hypercapnic obese under domiciliary noninvasive ventilation. *PLoS One* 2013; 8: e52006.
48. Castro-Añón O, Pérez de Llano LA, De la Fuente Sánchez S, Golpe R, Méndez Marote L, Castro-Castro J, et al. Obesity-hypoventilation syndrome: increased risk of death over sleep apnea syndrome. *PLoS One* 2015; 10: e0117808.
49. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies. *Respirology* 2012; 17: 601-10.
50. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 57-62.
51. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63: 395-401.
52. Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Roughton M, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive in obesity. *Thorax* 2009; 64: 719-25.
53. Pérez de Llano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, López MJ, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications. *Respiration* 2008; 75: 34-9.
54. Salord N, Mayos M, Miralda RM, Farré A, Carreras M, Sust R, et al. Continuous positive airway

- pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2013; 18: 1135-42.
55. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, Holland AE, Yee BJ, Dabscheck E, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2017; 72: 437-44.
 56. Hollier CA, Harmer AR, Maxwell LJ, Menadue C, Willson GN, Unger G, et al. Moderate concentrations of supplemental oxygen worsen hypercapnia in obesity hypoventilation syndrome: a randomised crossover study. *Thorax* 2014; 69: 346-53.
 57. Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, Veres Racamonde A, Vázquez Caruncho M, Caballero Muinelos O, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest*. 2005; 128: 587-94.
 58. Priou P, Hamel JF, Person C, Meslier N, Racineux JL, Urban T, et al. Long-term outcome of non-invasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010; 138: 84-90.
 59. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007; 357: 741-52.
 60. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 159-91.
 61. Thereaux J, Corigliano N, Poitou C, Oppert JM, Czernichow S, Bouillot JL. Comparison of results after one year between sleeve gastrectomy and gastric bypass in patients with BMI \geq 50 kg/m². *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 785-90.
 62. Mora S, Cook N, Buring JE, Ridker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007; 116: 2110-8.
 63. Anttalainen U, Saaresranta T, Vahlberg T, Polo O. Short-term medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women with sleep-disordered breathing: a placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group study. *Menopause*. 2014; 21: 361-8.
 64. Raurich JM, Rialp G, Ibáñez J, Llompарт-Pou JA, Ayestarán I. Hypercapnic respiratory failure in obesity-hypoventilation syndrome: CO₂ response and acetazolamide treatment effects. *Respir Care* 2010; 55: 1442-8.
 65. Straus C, Trang H, Becquemín MH, Touraine P, Similowski. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171: 171-4.
 66. Suslo R, Trnka J, Siewiera J, Drobnik J. Ondine's Curse - Genetic and Iatrogenic Central Hypoventilation as Diagnostic Options in Forensic Medicine. *Adv Exp Med Biol* 2015; 861: 65-73.
 67. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-61.
 68. Shannon DC, Marsland DW, Gould JB, Callahan B, Todres ID, Dennis J. Central hypoventilation during quiet sleep in two infants. *Pediatrics* 1976; 57: 342-6.
 69. Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 77-86.
 70. Goldberg DS, Ludwig IH. Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37

- children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33: 175-80.
71. Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 92-8.
 72. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H. ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 626-44.
 73. Brouillette RT, Marzocchi M. Diaphragm pacing: clinical and experimental results. *Biol Neonate* 1994; 65: 265-71.
 74. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 217-29.
 75. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, Berry-Kravis EM, Milunsky JM, Farooqi IS, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. *Pediatrics* 2007; 120: e179-88.
 76. Bougnères P, Pantalone L, Linglart A, Rothenbühler A, Le Stunff C. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3971-80.
 77. Patwari PP, Rand CM. Rapid onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysfunction (ROHHAD). In: Sheldon SH, Kryger MH, Ferber R, Gozal D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine*. 2 ed. London: Elsevier/Saunders; 2014. p. 307.
 78. Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007; 131: 1936-48.
 79. Pozzi E, Gulotta C. Classification of chest wall diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48: 65-8.
 80. Won CH, Kryger M. Sleep in patients with restrictive lung disease. *Clin Chest Med* 2014; 35: 505-12.
 81. Lewis CA, Fergusson W, Eaton T, Zeng I, Kolbe J. Isolated nocturnal desaturation in COPD: prevalence and impact on quality of life and sleep. *Thorax* 2009; 64: 133-38.
 82. Troy LK, Corte TJ. Sleep disordered breathing in interstitial lung disease: A review. *World J Clin Cases* 2014; 2: 828-34.
 83. Fletcher EC, Lockett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989; 95: 757-64.
 84. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafillidou C, Kagouridis K, et al. Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 593-601.