

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Genel Önlemler ve Medikal Tedavi

Oğuz KÖKTÜRK*, Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Uykunun sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olmasının yanısıra solunum sisteminin aslında zarar gördüğü bir dönem olduğunu, sağlıklı kişilerde bile bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozukluklarının en önemli tablosu olan obstrüktif uyku apne sendromunun [Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)], bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açtığını bundan önceki bölümlerimizde belirtmiştik.

Uykuda ölümlere kadar varan ağır sonuçları olduğunu bildiğimiz bu hastalık tablosunun erken ve daha da önemlisi uygun tedavisi OSAS'lı olgular için hayati önem taşımaktadır. Diğer yandan gerekli incelemeler yapılmadan tedavi uygulanması, özellikle ticari kaygıyla, gereksiz yere veya uygun olmayan cerrahi müdahalelerin uygulanması ise olayın farklı bir boyutunu oluşturmaktadır. Ne yazık ki, bütün dünyada olduğu gibi, ülkemizde de yeterli sayıda uyku laboratuvarı olmaması nedeniyle, bu hastaların önemli bir kısmına polisomnografik inceleme yapılmadan tedavi başlanılmaktadır.

Dizimizin bu bölümünde, OSAS kliniği ile bir merkeze başvurmuş ve polisomnografik inceleme sonucu OSAS tanısı almış bir olguda tedavi

yaklaşımının ilk basamağı olan genel önlemler ele alınacak, ardından OSAS tedavisinde fazla yeri olmamakla birlikte, sıklıkla araştırmalara konu olan medikal tedaviden bahsedilecektir. OSAS'ın spesifik tedavisi ve tedavi algoritması ise dizimizin daha sonraki bölümlerinde yer almaktadır.

OSAS konusundaki tanımlamaların keyfi belirlenen kriterlere dayanmasına karşın, klinik önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarında ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla bir sınıflama yapılması gerekmektedir. Bu amaçla kullanılan kriter apne-hipopne indeksi (AHİ)'dir.

AHİ > 5 olan olgular OSAS olarak kabul edilmekle birlikte klinik önemi olan olgularda AHİ > 20'dir. Çünkü bu olgularda mortalitenin AHİ < 20 olan gruba oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 1'de görülmektedir (1).

Bu rijit sınırlamalara karşın, her hastanın ayrı bir antite olarak ele alınması, uygulanacak tedavinin yararları, zararları ve başarı oranını iyi değerlendiren, hastanın onayını da alarak spesifik tedavinin ona göre planlanması gerekir (Tablo 2) (2).

Tablo 1. OSAS sınıflaması.

AHI	OSAS derecesi
5 <	Normal
5-20	Hafif
21-40	Orta
> 40	Ağır

Tablo 2. OSAS tedavisi.

- Genel önlemler ve medikal tedavi
 - Genel önlemler
 - Risk faktörlerine yönelik tedavi
 - Eşlik eden hastalıkların tedavisi
 - Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma
 - Medikal tedavi ??
- Spesifik tedavi
 - Ağız içi araç tedavisi
 - CPAP/BİPAP tedavisi
 - Cerrahi tedavi
 - Kombine tedavi

GENEL ÖNLEMLER

Hastalığın ağırlığı ne olursa olsun OSAS tedavisinde ilk aşama, genel önlemlerin uygulanmasıdır (Tablo 3) (2-4).

1. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

Kilo verme: Obezite OSAS'ta en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle santral obezite hem üst solunum yolu (ÜSY) açıklığını daraltarak hem de abdominal yağ birikimi ile solunum paternini etkileyerek OSAS'a eğilimi arttırmaktadır. Ayrıca, obezite hipoksemiye provake eder, akciğer volümlerini etkiler ve ÜSY kollapsını kolaylaştırır.

Orta yaş grubunda beden kitle indeksi (BKİ) > 29 olanlarda OSAS riski, obez olmayanlara kıyasla 8-12 kat artmıştır. Obezite çocuklarda da riski artırır, ancak bu risk erişkin grubun yarısı kadardır. Obezlerde lateral farengeal yağ yastıkları ve farenks seviyesinde subkütan yağ dokusu artmıştır. Buna bağlı olarak, obez OSAS'lılarda ÜSY daha dardır ve bu durum manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleri ile orta-

ya konmuştur. Bu nedenle, OSAS'ta boyun çapının BKİ'ye göre daha önemli bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (1,5).

Obezite ve OSAS arasındaki yakın ilişkiye bağlı olarak kilo verme, tek başına veya diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak uygulandığında çok iyi sonuçlar verir.

Morbid obezlerde fazla miktarda kilo verilmesi belirgin şekilde apnelerde azalma ve kan gazlarında düzelmeye neden olur. Çeşitli cerrahi yöntemler ile %50 oranında zayıflatılan hastaların belirgin biçimde apnelerinin ve semptomlarının azaldığı, %10-15 oranında zayıflatılanlarda ise sonucun bu kadar iyi olmadığı belirtilmiştir. Yine de en az %10 oranında zayıflayabilen OSAS'lılarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir (6,7).

Kilo vermek için; diyet, mide volümü küçültme ya da intestinal by-pass operasyonu, fenfluramine, phentermine gibi anoreksijen ajanların kullanımını denemektedir. Bu yöntemlerden en uygunu bir endokrinoloğun kontrolü altında hastanın yaşı ve sistemik hastalıkları gözönünde bulundurularak uygulanan diyettir. Mide volümü küçültme operasyonları gibi bir takım cerrahi yöntemlerin hem postoperatif çeşitli komplikasyonları

Tablo 3. OSAS tedavisinde genel önlemler.

- Risk faktörlerinin azaltılması
 - Kilo verme
 - Uykuda uygun yatış pozisyonu
 - Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma
- Eşlik eden hastalıkların tedavisi
 - Hipotiroidizm
 - Akromegali
 - Diabetes mellitus
 - Aşırı androjen salınımı
 - Üst solunum yolu hastalıkları
 - Nörolojik hastalıklar
 - Solunum sistemi hastalıkları
 - Kardiyovasküler hastalıklar
- Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

vardır, hem de hastaların bu operasyonlara rağmen birkaç yıl içinde eski kilolarına ulaştıkları gösterilmiştir. Anoreksijen ajanların bir kısmı pulmoner hipertansiyon yaptıkları gerekçesi ile kullanımdan kaldırılmıştır. Yeni jenerasyon ilaçların ise yan etkilerinin minimal düzeye indirildiği söylenmekle beraber uzun süreli etkileri henüz bilinmemektedir (6-8).

Yatış pozisyonu: Uyku sırasında yatış pozisyonu OSAS'ın ağırlığını etkiler. Pekçok hastanın apneleri belirgin olarak sırtüstü pozisyonunda artar.

Apne sayısının pozisyonla değişmesinin nedeni, pozisyonla ÜSY'nin boyut ve fonksiyonlarının değişmesidir. Doksan derece oturur halden yatış pozisyonuna geçildiğinde yer çekiminin de etkisine bağlı olarak hem apneli hem de normal bireylerde farenks açıklığı daralır. Bu daralma sırtüstü pozisyonunda, lateral yatış pozisyonuna göre daha fazladır. Pozisyon aynı zamanda farengeal kasların fonksiyonlarını da etkiler. Oturur pozisyondan yatar pozisyona geçmek farenks kas gerginliğini artırarak ÜSY kollapsını kolaylaştırır. Ayrıca, sırtüstü pozisyonunda dil arkaya kayarak pasajın daha da daralmasına neden olur.

Bu noktadan hareketle, hastanın sırtüstü yatması engellenerek OSAS ağırlığının azaltılacağı düşüncesiyle çeşitli metotlar denenmiştir.

- Hastanın sırtına (ya da pijamasına) yastık parçası, kum torbası, sırt çantası veya tenis topu yerleştirmek, böylece hastanın sırtüstü döndüğünde rahatsız olmasını sağlamak (Resim 1,2).

- Sırtüstü dönme sonucu devreye giren sesli veya titreşimli alarm sistemi kullanmak.

Bu metotlarla obstrüktif apnelerin sayısı ve şiddetinin düşürüldüğü gösterilmiş olmakla birlikte uyku hijyeni açısından uygun bir tedavi şekli değildir. Hasta, uygulanan metot nedeniyle her sırtüstü dönüşünde uyanacak ve bu da uyku bölünmelerine neden olacaktır. Bugün için daha çok kabul gören görüş; hastalara lateral pozisyonda yatmasının önerilmesi ama ek önlemler alınmaması yönündedir (6).

Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma: Obstrüktif uyku apnelerini agra eden faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Ancak sig-



Resim 1. Hastanın sırtına sırt çantası yerleştirilmesi.



Resim 2. Hastanın sırtına tenis topları yerleştirilmesi.

ra ve çevresel maruziyetin de hava yolu inflamasyonunu arttırarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir (1).

Alkolün apnelerin sayı ve süresini arttırdığı, desatürasyonları derinleştirdiği bilinen bir gerçektir. Alkol, apnesi olmayıp basit horlaması olan, hatta hiç horlamayan bireylerde bile apne oluşumuna neden olabilir. Çünkü alkol, diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farenks dilatatör kaslarının elektromiyografik aktivitesini, nörolojik stimülasyonu baskılayarak azaltır. Böylece farenks kollapsı kolaylaşır. Ayrıca alkol, mukozalar üzerine iritan ve vazodilatatör etkisiyle farengal ve nazal rezistansı arttırır, bu da plevral ve farengal negatif basıncın artmasına yol açar ve yine ÜSY kollapsı kolaylaşır.

Alkolün bu etkileri, kandaki seviyesinin en yüksek olduğu sıralarda, yani alımından sonraki ilk saatlerde görülür. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir.

OSAS'lı bireylerin sedatif-hipnotik ilaç kullanımından da sakınması gerekmektedir. Diazepam selektif olarak nervus hipoglossusun ve nervus rekürrensın aktivitesini azaltır. Bu sinirler genioglossus ve posterior krikoaritenoid kasları, yani orofarenksın ve larenksın rijiditesini sağlama da önemli rol oynayan kasları innerve etmektedirler. Bu nedenle, sedatif ilaç kullanımı ile ÜSY kollapsı kolaylaşır (6-8).

2. Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

Yazı dizimizin 9. ve 11. bölümlerinde belirtildiği gibi OSAS'ın pekçok hastalıkla ilişkisi vardır (9). Ancak bunlar içinde özellikle hipotiroidi ve akromegalinin ayrı bir yeri vardır. Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OSAS'ı ortadan kaldırebilmektedir.

Hipotiroidli hastalarda sıklıkla obstrüktif apnelerin görülme nedeni, kilo alımı, makroglossi ve iskelet kas miyopatisidir. L-tiroksinle yapılan replasman tedavisi sonucu apneler azalır, hatta kaybolur. Tiroid fonksiyonları normalleştiğinde OSAS'ın da ortadan kalkması mümkündür (10).

Normal popülasyona göre akromegalilerde OSAS tablosu daha sık görülmektedir. Hipofizektomi ya da pituitir irradyasyon ile OSAS dü-

zelir. Büyüme hormonu düştükçe AHI'nin de azaldığı gösterilmiştir (6,8).

3. Trafik ve İş Kazaları Konusunda Uyarma

Her ne kadar bir tedavi şekli olmasa da, belki de ondan daha da önemli bir diğer konu ise OSAS'lı hastaların trafik ve iş kazaları konusunda uyarılmasıdır.

OSAS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali, trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Tedavi edilmemiş OSAS'lılar kötü sürücülerdir ve normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır (9).

Risk altındaki bu hastalarda risklerin belirlenmesi ve hastaya bildirilmesi en önemli aşamadır. Şayet, hastanın ciddi bir problemi varsa veya yüksek riske sahip bir işte çalışıyorsa (ticari şoförler, pilotlar vb.), tanı konulup tedavi uygulanıncaya kadar bu hastalar göreve çıkmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Yalnız trafik kazaları değil, aynı şekilde bu hastaların yol açtığı iş kazalarının da önlenmesi amacıyla OSAS'luların yakıcı, ezici, kesici cihazların kullanıldığı dikkat gerektiren işlerde (torna, hızar, pres, fırın, döküm vb.) çalışmamaları gerektiği vurgulanmalıdır (9).

MEDİKAL TEDAVİ

Farengal dilatatör kas tonusunu arttırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir.

Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır. Ancak, henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüz güldürücü olduğu söylenen ilaç çalışmaları da vardır.

1. Protriptilin

Nonsedatif bir trisiklik antidepressandır. Apne sayısı ve OSAS şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Protriptilin REM üzerine süprese edici etkisi vardır. En fazla sayı ve şiddette apne REM'de görüldüğü için bu ilaç REM'i azaltarak OSAS üze-

rinde etkili olur. Diğer bir etkisi de nervus hipoglossusun aktivitesini arttırmak yönündedir ki böylece farenksin dilatör kas tonusu artmış olur.

Protriptilinin ağız kuruluğu, idrar tutukluğu, idrar inkontinansı, ataksi gibi çok sayıda antikolinergik yan etkisi vardır. Sadece hafif OSAS'lılarda ve apnelerin baskın olarak REM'de görüldüğü olgularda, sürekli pozitif hava yolu basıncı gibi diğer daha etkin tedaviler tolere edilemezse, yan etkilerine dikkat edilerek denenebilir.

Bir serotonin reseptör antagonisti olan fluoksetin, protriptilinle aynı etkiye sahiptir, ancak yan etkileri çok daha önemsizdir. Protriptilin yerine kullanılması öneren araştırmacılar vardır (11,12).

2. Medroksiprogesteron

Bir progesteron derivesi olan bu hormon, solunumda dakika volümünü arttıran, hipoksi ve hiperkapniye verilen solunum cevabını güçlendiren bir solunum stimülanıdır. Obezite-hipoventilasyon sendromunun eşlik ettiği durumlarda PaCO₂ değerini normale getirdiği gösterilmiştir. Postmenapozal dönemdeki obez ve hiperkapnik kadınlarda diğer tedavi yöntemleri uygulanıyorsa denenebilir. ÜSY kas fonksiyonunu arttırdığı düşünülerek yapılan bazı eski çalışmalar, apne sayısını azalttığını göstermiş olsa da, ileri çalışmalar OSAS'ta tedavi edici etkiden söz etmemektedir (12,13).

3. Asetazolamid

Asetazolamid renal tübülüslerden karbonik anhidrazı bloke ederek metabolik asidozu indükler. Ayrıca, serebral bölgede CO₂ transportunu bloke edip CO₂ basıncını arttırabilir ve beyin omurilik sıvısında bikarbonat oluşumunu engelleyebilir. Bunun sonucunda metabolik asidoza tepki olarak alveoler ventilasyon artar.

Bu ilaç daha çok uykudaki periyodik solunumda, yani Cheyne-Stokes solunumunda endikedir (8,11,12).

4. Almitrin

Apne ve hipopnelerin süresini kısaltır ama uyku yapısına ve solunum bozukluğuna etkisi yoktur. Kan gazlarını da etkilemez. Karotisteki kemoreseptörler üzerinde uyarıcı etkisi vardır. Bu etki

apneye bağlı hipoksemi sırasında uyanmayı sağlar. Pekçok çalışma OSAS'ta hiçbir düzeltici etkisinin olmadığını göstermiştir (13,14).

5. Teofilin

Yaklaşık 20 yıl öncesinde metilksantinlerin solunum stimülanı olduğu bildirilmiştir. Teofilin ve aminofilin Cheyne-Stokes solunumunun tedavisinde kullanılmıştır. Santral apneleri azalttığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte obstrüktif apnelere etkisi gösterilmemiştir (12-14).

6. Nikotin

Nikotin solunumu stimüle eder. Kedilerde alt solunum yolu kaslarının aktivitesini göğüs duvarı kas aktivitesine oranla daha fazla arttırdığı gösterilmiştir. İnsanlarda OSAS üzerine olumlu etkisini gösteren çalışma yoktur (12-14).

7. Striknin

Uyku sırasında indüklenen ÜSY hipotonisini kompanse etmeye yarayan motornöron aktivitesinin eşiğini azaltan glisin antagonistidir.

Toksik etkisi fazla olan bu ilaç köpeklerde iyi sonuç vermiştir ama insan çalışmaları aynı şekilde sonuçlanmamıştır (13,14).

8. Nalokson-Naltreson (Endorfin İnhibitörü)

Endorfinin solunum kontrolü üzerine etkisi vardır. Ayrıca, endorfin ve dopaminerjik hücreler arasındaki ilişki, aortik kemoreseptörlerden gelen uyarıların baskılanmasına neden olur. Bu mekanizmalar nedeniyle apneleri ortadan kaldırmaya çalışılmamıştır. Çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir (12-14).

9. L-Triptofan

L-triptofan REM süresini uzatır. NonREM'deki obstrüktif apneleri yok ettiği düşünülmektedir (12,15).

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 193-201.
2. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med* 1998; 19: 87-97.
3. Godfrey CW. Obstructive sleep apnea. *Diagnosis and treatment. Med Clin North Am* 1996; 80: 803-19.

4. Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO. Management of sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1751-5.
5. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 288-300.
6. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L. Overview of management options for snoring and sleep apnea. *Eur Respir Mon (Respiratory Disorders During Sleep)* 1998; 3: 144-78.
7. Guilleminault C. Treatments in obstructive sleep apnea. In: Guilleminault C, Partinen M (eds). *Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical Research and Treatment*. New York: Raven Press, 1990: 99-118.
8. Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 879-93.
9. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 273-89.
10. Kapur VK, Koepsell TD, de Maine J, et al. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1379-85.
11. Whyte KF, Gould GA, Airlie MA, et al. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 1988; 11: 463-8.
12. Hudgel DW. Treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109: 1347-58.
13. Lorimier PH, Scholliers ML, Sanna A, Sergysels R. Traitement medical du syndrome d'apnees du sommeil. *Rev Mal Resp* 1990; 7: 467-74.
14. Hudgel DW, Thanakitcharu S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 691-8.
15. Veasey SC, Fenik P, Panckeri K, et al. The effects of trazodone with L-tryptophan on sleep-disordered breathing in the English bulldog. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 165-166.

Yazışma Adresi:

Dr. Oğuz KÖKTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Beşevler, ANKARA