

## Obezite-Hipoventilasyon Sendromu

Oğuz KÖKTÜRK\*, Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ\*

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Charles Dickens'ın, 1837 yılında yayınlanan "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" adlı eserindeki bir paragrafta şöyle bir cümle geçmektedir: "Bay Lowton, kapıyı açtığı anda, paspasın üzerinde inanılmaz ölçüde şişman, gözleri yarı kapalı ve neredeyse ayakta uyuklayan kırmızı yüzlü gençle karşılaştı..." (1). Tanımlanan kişi obez, polisitemili ve gündüz uyku hali olan Joe isimli bir uşaktır (Şekil 1). 1956 yılında Burwell, Joe isimli bu tipten esinlenerek obezlere ait özel bir klinik tabloyu ifade etmek için "Pickwick" Sendromu ismini kullanmıştır. Burwell, yazısında buna benzer bir tanımın ilk kez 1810 yılında Wadd tarafından yapıldığını belirtmiştir (2). Burwell'in tanımına göre bu sendromda; obezite, gündüz uyku hali, hiperkapnik solunum yetmezliği ve sağ kalp yetmezliği vardır. Tanım içinde obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) yoktur ama 1965 yılında uygulanmaya başlanan polisomnografi ile obstrüktif apnelerin varlığı ilk kez "Pickwick" sendromlu obezlerde gösterilmiştir.

"Pickwick" sendromunun günümüzdeki karşılığı Obezite-Hipoventilasyon Sendromu (OHS)'dir.

### Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Oğuz KÖKTÜRK, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,  
06510, Beşevler, ANKARA - TÜRKİYE

Ancak tanım olarak "Pickwick" sendromunun tamamını içermez. OHS; obezite ve bunun dışında hiçbir nedenle açıklanamayan alveoler hipoventilasyonla karakterizedir (Tablo 1). OHS tanısı konabilmesi için hipoventilasyona yol açan diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Gündüz uyanıklıkta saptanan alveoler hipoventilasyon ve bunun sonucunda oluşan hiperkapni uykuda daha da derinleşir. Uykuda PaCO<sub>2</sub> değerinin en az 10 birim yükselmesi tanıyı destekleyen önemli bir bulgudur (3-11).

Obezitenin solunum sistemi üzerine etkisi basit obezite ve OHS'de farklılık gösterir. Basit obezite klinik bulgu verecek patolojik değişikliklere yol açmamış obeziteyi ifade eder. OHS, obezlerin %10'unda karşımıza çıkar ve hiperkapni ile karakterizedir. Sıklıkla tabloya OSAS eklenir. Basit obezitede ise olgular normokapniktir ve nadiren OSAS eklenir (12,13). Basit obezite, OHS ve "Pickwick" sendromunun tanınan özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

"Neden bazı obezlerde alveoler hipoventilasyon gelişiyor da diğerlerinde gelişmiyor?" sorusuna



Şekil 1. Charles Dickens'in, 1837 yılında yayınlanan "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" adlı eserindeki Joe tiplemesi.

**Tablo 1. OHS tanı kriterleri.**

- OHS tanısı koymak için mutlaka bulunması gereken kriterler;
  1. Obezite,
  2. Başka bir nedenle açıklanamayan gündüz alveoler hipoventilasyon ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) ( $\text{PaCO}_2$  değeri uykuda en az 10 birim yükselir).
- OHS'de saptanabilen diğer patolojiler;
  1. Dispne,
  2. Siyanoz,
  3. Gündüz uyku hali,
  4. Pulmoner hipertansiyon,
  5. OSAS.

bugün hala kesin bir yanıt bulunamamıştır (6,13). OHS patogenezinde solunum sistemi mekaniğinin, solunum merkezinin, solunum kas yorgunluğunun ve daha pek çok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir (Tablo 3). OHS patogenezini, hem basit obezitenin hem de OHS'nin solunum sistemi üzerindeki etkilerini açıklayarak irdelemek daha uygun olacaktır.

### I. OBEZİTENİN SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ ve OHS PATOGENEZİ

Obezite, beden kitesinin sağlıklı erkeklerde %15-20'sini, sağlıklı kadınlarda %25-30'unu oluşturan yağ dokusunun artışı ile karakterizedir. Obeziteyi saptamak için ağırlık/boy oranından veya çok daha yaygın kullanımı ile beden-kitle indeksinden (BKİ) yararlanır. BKİ, ağırlık/boy<sup>2</sup> ( $\text{kg/m}^2$ ) ile hesaplanır ve sağlıklı kadınlarda 19-24  $\text{kg/m}^2$ , sağlıklı erkeklerde 20-25  $\text{kg/m}^2$  arasındadır. BKİ > 27  $\text{kg/m}^2$  olduğunda obeziteden söz edilir. Başka bir ifadeyle ideal ağırlığın %120'sinden fazla veya ağırlık/boy oranının 0.4'ün üzerinde olması obezite olarak kabul edilir. İdeal ağırlığın %150'sinden fazlası, ağırlık/boy oranının 0.6'nın üzerinde ve BKİ > 40'ın üzerinde olması ise morbid obezite olarak adlandırılır (12,13).

Bundan 25-30 yıl öncesine kadar obezitenin kardiyak problemler açısından oluşturduğu riskler dikkate alınırken, solunum fonksiyonları yönünden önemine pek değinilmezdi. Oysa ki obezlerde, kardiyovasküler sistem komplikasyonlarının olduğu kadar solunum sistemi komplikasyonlarının da morbidite ve mortalite açısından önemli rolü vardır.

Obezitenin solunum sistemi üzerine etkisini aşağıdaki alt başlıklarla daha ayrıntılı olarak inceleyebiliriz.

1. Solunum sistemi mekaniği,
2. Hava yolu rezistansı,

**Tablo 2. Basit obezite, OHS ve "Pickwick" sendromunun tanısal özellikleri.**

	Obezite	Hipoksemi	Hiperkapni	Sağ kalp yetmezliği
Basit obezite	+	+/-	-	-
OHS	+	+	+	+/-
"Pickwick" sendromu	+	+	+	+

**Tablo 3. OHS patogenezi.****Obezlerde OHS oluşumuna yol açan faktörler**

1. Solunum merkezinin bozulması
  2. Solunum kas yorgunluğu
  3. Solunum işinin artması
  4. Göğüs duvarı ve akciğer kompliyansının azalması
  5. Göğüs duvarı, üst solunum yolu ve total solunum sistemi rezistansında artma
  6. OSAS ile birliktelik?
  7. KOAH ile birliktelik?
  8. Solunum kas gücü ve etkinliğinin azalması
- KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

3. Solunum kas gücü, dayanıklılığı ve yorgunluğu,
4. Spirometri ve akciğer volümleri,
5. Solunum işi ve enerji harcanması,
6. Solunumun kontrolü,
7. Solunum paterni,
8. Arteryel kan gazları,
9. Egzersiz kapasitesi.

**1. Solunum Sistemi Mekaniği**

Total solunum sistemi kompliyansı (TSSK), göğüs duvarı kompliyansı ve akciğer kompliyansının toplamıdır ve obeziteye bağlı olarak azalır. Basit obezitede kompliyans, normal değerlerin %80-90'ı olacak şekilde azalmıştır. Bu değerler OHS'li hastalarda normalin %37-44'üne kadar düşer. TSSK'daki düşme öncelikle akciğer kompliyansındaki düşmeye bağlıdır, bu düşüş basit obezitede normalin %25'i ve OHS'de normalin %40'ı olacak şekildedir. Obezlerde akciğer kompliyansı pulmoner kan volümünde artma ve periferik hava yollarındaki kollaps nedeniyle azalır. Göğüs duvarı kompliyansındaki düşme ise adipoz dokunun göğüs kafesi üzerine yaptığı bası ile açıklanır (3,12,14,15).

Obezite nedeniyle solunum kasları üzerine binen aşırı yük kompliyansı da düşürerek mekanik etkiyle hipoventilasyona yol açmaktadır. Bu teoriyi en fazla destekleyen veri bu hastalarda kilo kaybıyla birlikte klinik bulguların ve kan gazı değerlerinin düzelmesidir. Bu teorinin açıklayamadığı nokta ise; obezlerde beden ağırlığı ile hipoventilasyonun derinliği arasında çok zayıf bir ilişki olması, hatta bazı morbid obezlerde hipoventilasyon gelişmemesidir. Ayrıca, OHS'li hastalar istedikleri zaman hiperventilasyon yapıp PaCO<sub>2</sub> değerlerini normale döndürebilmektedir. Sonuçta, obezitenin mekanik etkileri bu hastalarda hipoventilasyonu açıklamak için yeterli olamamaktadır (6,7,13).

Obezlerin normal ağırlıktaki kişilerle aynı ventilasyonu sağlayabilmek için daha fazla diyafragmatik aktiviteye ihtiyaçları vardır. Ancak obezlerde diyafragma fonksiyonları da bozulduğu için bu durum gerçekleşmemektedir. Obezlerde diyafragma fonksiyonlarının bozulması; diyafragma kas lifleri sayı ve boyutunda azalma, diyafragma kaslarının çevre yağ dokusunun yarattığı çekme gücü ile gerilmesi ve hipoksiye bağlı olarak diyafragma kontraktilesinde azalma ile açıklanabilir (16,17).

Obezlerde, hava yolu, göğüs duvarı ve ikisinin toplamı olan total solunum sistemi rezistansı (TSSR) yüksektir. BKİ arttıkça ve OHS oluştuğunda rezistans da artar. Hava yolu rezistansının artışıdaki primer mekanizma akciğer volümlerinin azalmasıdır. Obezlerde akciğer volümleri normal olduğu sürece spesifik hava yolu konduktansı (1/rezistans) normale yakın ya da normalin %50-70'i kadardır. TSSR dik pozisyondan sırtüstü yatar pozisyona geçildiğinde fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRC) azalmasına paralel olarak artar. Bu durum rezistansın FRC ile olan ilişkisini ortaya koymaktadır (3,12).

**2. Hava Yolu Rezistansı**

Basit obezite ve OHS'de TSSR yükseldiği halde FEV<sub>1</sub>/FVC oranı normal bulunur. Bunun nedeni rezistans artışının sadece akciğer parankimi ve küçük hava yollarında meydana geliyor olmasıdır (18).

Basit obezitede solunum kas gücünü gösteren inspiratuvar ve ekspiratuvar basınç (Pimax ve Pemax) testleri normaldir. Buna karşılık OHS'li hastaların inspiratuvar kas gücü normalin yaklaşık %30'u olacak kadar azalmıştır. Solunum kas

**3. Solunum Kas Gücü, Dayanıklılığı ve Yorgunluğu**

Basit obezitede solunum kas gücünü gösteren inspiratuvar ve ekspiratuvar basınç (Pimax ve Pemax) testleri normaldir. Buna karşılık OHS'li hastaların inspiratuvar kas gücü normalin yaklaşık %30'u olacak kadar azalmıştır. Solunum kas

dayanıklılığını gösteren bir test olan maksimum istemli ventilasyon (MVV) basit obezlerde normalin %80'i, OHS'lilerde normalin %55'i kadardır. OHS'lilerde kilo verme ile MVV ve FVC artar, PaCO<sub>2</sub> azalır, göğüs duvarı ve akciğer kompliyansı ise çok az değişir. Bu bulgular solunum fonksiyonlarındaki ve gaz alışverişindeki düzelenin solunum kas performansındaki değişikliğe bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Basit obezite ve OHS'de solunum kas gücü ve dayanıklılığında azalmayı açıklayacak pek çok mekanizma vardır. Öncelikle sırtüstü pozisyonunda fazlaca gerilmiş diyafragma, solunum kaslarını mekanik olarak olumsuz yönde etkiler ve inspiratuvar kasların gücünü ve etkinliğini azaltır. Ayrıca, göğüs duvarı kompliyansının azalması solunum sırasında fazla enerji harcanmasına yol açmaktadır. OHS'li hastalarda pozitif basınçlı ventilasyon başladıktan sonra 48 saat içinde hiperkapnik solunum yanıtında belirgin düzelme olur. Bu hızlı düzelme solunum kas yorgunluğunun düzelmesi ile açıklanabilir. Solunum kas yorgunluğu, solunum işi arttığında ve/veya solunum kasları yetersiz çalıştığında ortaya çıkar. OHS'lilerde solunum işi ve enerji harcaması arttığı ve solunum kas gücü, dayanıklılığı ve etkinliği bozulduğu için bu hastalarda solunum kas yorgunluğunun varlığından söz edilebilir (3,7,16,19).

#### 4. Spirometri ve Akciğer Volümleri

Obezitenin spirometri ve akciğer volümleri üzerine etkisi obezitenin derecesi ve beden yağ dağılımı ile ilgilidir. Obeziteye eşlik eden en sık solunum fonksiyon bozukluğu ekspiratuvar rezerv volümde (ERV) azalmadır. Bazı çalışmalarda ERV'nin BKİ ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (20). ERV dışındaki akciğer volümleri basit obezitesi olan sağlıklı kişilerde genellikle normaldir. Sadece morbid obezlerde ve OHS'lilerde akciğer volümleri azalır. Bunun önde gelen nedeni mekanik etkidir. Göğüs duvarı ve abdomende toplanan aşırı adipoz doku göğüs kafesini, diyafragma ve akciğer volümlerini sıkıştırır. Bunun sonucunda diyafragma göğüs kafesi içine doğru yer değiştirir, akciğer kompliyansı, göğüs duvarı kompliyansı ve elastik "recoil" azaldığı için akciğer volümleri de azalır (3,21).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın eşlik etmediği obezlerde FEV<sub>1</sub> normal değerde bulunur. Morbid obezitede FEV<sub>1</sub>'de düşer. FEV<sub>1</sub>/FVC oranı değişikliğe uğramaz. Daha çok küçük hava yollarında obstrüksiyona ait bulgulara rastlanır. Obezlerde, solunum hızı arttığında dinamik kompliyansa azalma olur. Solunum hızının dinamik kompliyansı etkilemesi, obezitenin küçük hava yollarını etkilediğinin kanıtıdır. Yine abdominal yağ dokusunun basısı bazallerde küçük hava yollarının kapanmasına neden olur. Bu teori hipoksinin, daha doğrusu akciğer bazallerindeki ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı bozukluğunun açıklanmasını da sağlar.

Basit obezitesi olanlarda hafif restriktif solunum fonksiyon bozukluğu ya da normal akciğer volümleri izlenir. Basit obezitede (BKİ 40'ın üstüne çıkmadıkça) genellikle restriktif solunum fonksiyon bozukluğu yoktur, VC, total akciğer kapasitesi (TLC) ve FRC normaldir. Bu kişilerde TLC azalmışsa diğer restriktif patolojilerin varlığı araştırılmalıdır. BKİ 60'ın üstüne çıktığında VC ve TLC, restriktif bozukluğa yol açan başka patoloji olmaksızın azalır (12).

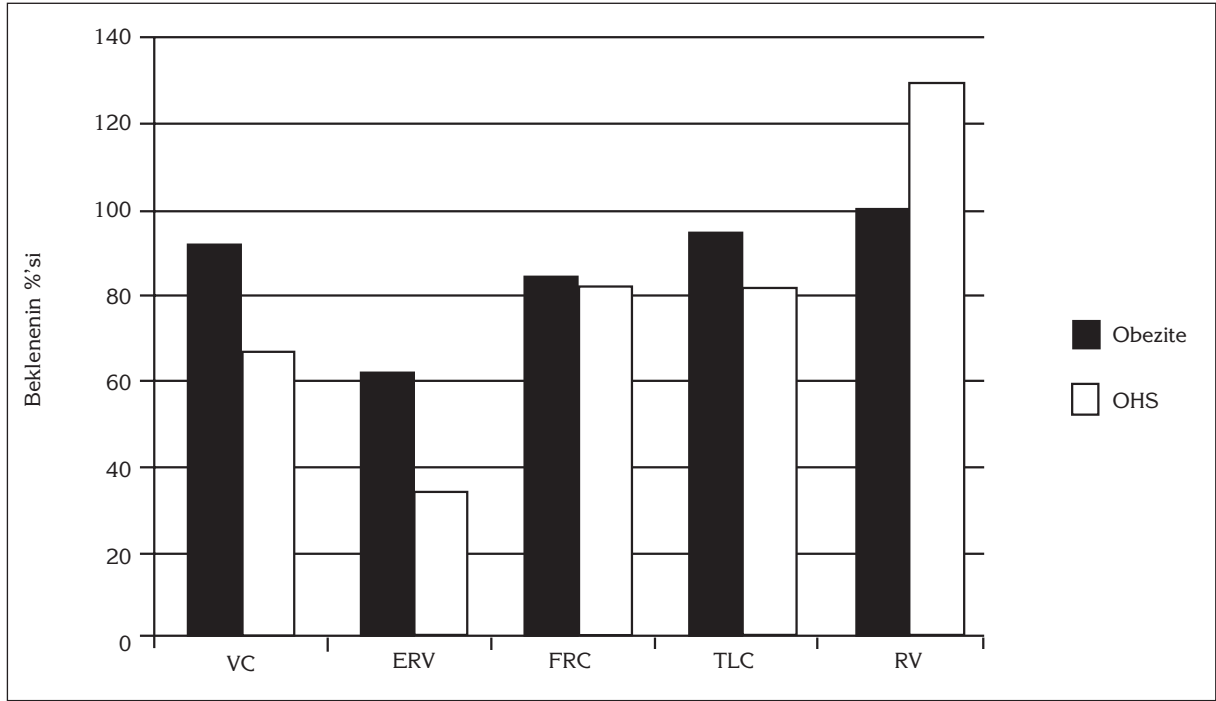
OHS'de basit obeziteye göre solunum fonksiyon testleri daha fazla bozulur (Şekil 2). ERV; OHS ve basit obezitede benzerdir. TLC, OHS'de basit obeziteye göre %20, FEV<sub>1</sub> %40 daha düşüktür. FRC beklenenin yaklaşık %75-80'i kadardır (3,12).

#### 5. Solunum İş ve Enerji Harcanması

Obezlerdeki total solunum sistemi rezistansındaki artış ve kompliyanstaki azalma ile inspiratuvar kaslar üzerine binen yük, solunum işi ve enerji harcamasını arttırır. Basit obezitede normale göre solunum işi %70 oranında, solunum sırasında enerji veya oksijen harcaması ise dört kat artmıştır. Buna karşılık, OHS'de solunum işi normale göre %280, enerji harcaması 10 kat artmıştır. Tabloya OSAS veya üst solunum yolu rezistansı sendromu (UARS) eklendiğinde, uyku sırasında artan üst solunum yolu (ÜSY) rezistansı ile birlikte solunum işi ve enerji harcaması daha da artmaktadır (3).

#### 6. Solunumun Kontrolü

Birçok çalışmada, normal kişilerle karşılaştırıldığında, OHS'lilerin hipoksik ve hiperkapnik solu-



Şekil 2. Basit obezite ve OHS'de solunum fonksiyon testleri.

num yanıtının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (4,16,19). Bazı çalışmalara göre CO<sub>2</sub> inhalasyonuna solunum merkezinin yanıtı basit obezitede %40 ve OHS'de %65 azalmıştır. Buna karşılık OHS'de CO<sub>2</sub> inhalasyonuna santral yanıt normaldir ya da sadece hipoksiye verdikleri santral yanıt azalmış olabilir diyen araştırmacılar da vardır (3,22).

Asıl sorun; solunum merkezi duyarlılığının azalması primer patoloji mi yoksa kronik hipoksi ve hiperkapniye karşı gelişen sekonder tablo mu olduğunun ayırt edilememesinden kaynaklanmaktadır (6,7).

Solunum kontrolünü değerlendirmek için solunum merkezi yanıtını belirteç olarak kullanmak yeterli değildir. Çünkü dakika ventilasyonu şeklindeki solunum yanıtı aynı zamanda solunum kas fonksiyonu ve solunum sistemi mekaniğinden de etkilenmektedir. Bu sorun nedeniyle araştırmacılar hava akımının 0.1 saniye süreyle kesintiye uğraması esnasındaki basıncın ölçüldüğü ağız kapanma basıncını (P<sub>0.1</sub>) kullanmışlardır. P<sub>0.1</sub> nörolojik kontrolün solunum kaslarına yansımalarını gösterir. Diyafragma EMG'sinin CO<sub>2</sub>'e yanıtı da solunum kas kontrolü için bir

belirteçtir. Basit obezitede P<sub>0.1</sub> normaldir ve CO<sub>2</sub> inhalasyonu ile normal ölçülerde artar, diyafragma EMG'si de normaldir. OHS'de ise; hem CO<sub>2</sub>'e P<sub>0.1</sub> yanıtı hem de diyafragma EMG'si normal kişilere ve basit obeziteye göre yarı yarıya azalmıştır (3).

## 7. Solunum Paterni

Obez kişilerin beden kitlelerinin artışı doğrultusunda metabolik ihtiyaçları da artar. Yani oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimi artmıştır. Bu durum efor sırasında daha da belirgin hale gelir. Tidal volümü arttırmak için gereken çaba daha fazla enerji gerektireceğinden PaCO<sub>2</sub>'yi normal düzeyde tutabilmek için dakika ventilasyonunu (dakika ventilasyonu= Vt (tidal volüm) x f (solunum frekansı)) arttırmak zorunda olan obez kişiler bunu tidal volümü değil, solunum hızını artırarak yapar. Böylece ortaya hızlı ve yüzeysel bir solunum çıkar. Solunum kaslarının ihtiyaç duyduğu oksijeni alamaması yeterli fonksiyon görememesine yol açar. Obez kişiler, derin solunum hareketleriyle daha fazla enerji harcamaktansa yüzeysel ve hızlı bir solunumla yetinirler ve solunum kaslarına da yeterli enerji kalmış olur.



Normokapnik morbid obezlerde istirahatte solunum sayısı normale göre %40 daha fazladır. İstirahatte ve efor sırasında tidal volüm ve inspirasyon süresinin total solunum süresine oranı (Ti/Ttot) normaldir. Eğer BKİ'ye göre normal değeri ayarlandığında tidal volüm, istirahatte normalin %50-80'ine, maksimal eforla %33-50'sine düşer. Basit obeziteyle karşılaştırıldığında OHS'de solunum sayısı %25 artmış, tidal volüm %25 azalmış, Ti/Ttot ise aynı bulunur (3).

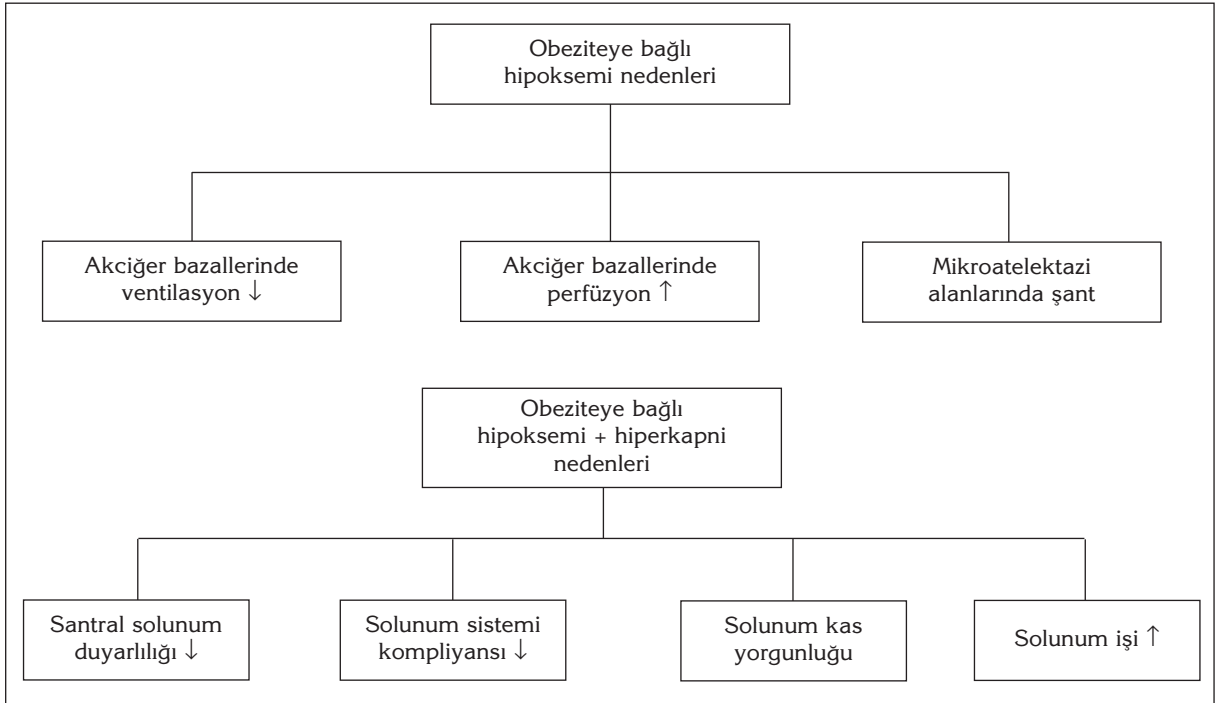
Uyku sırasında ise; normal ağırlıktaki kişilerde NREM'de dakika ventilasyonu, uyanıklığa oranla %10-15 oranında düşer. OHS'lilerde NREM'de %21, REM'de %39 oranında düşer. Düşen dakika ventilasyonunun büyük kısmı tidal volümdeki azalmaya bağlıdır (7).

### 8. Arteriyel Kan Gazları

**Hipoksemi:** Obezlerde gaz değişimi nadiren bozuktur. Morbid obezlerde alveolararteryel oksijen gradienti (PA-a) artmıştır. Buna karşın morbid olmayan obezlerde hipoksemi ya hafiftir ya da yoktur. OHS'de ise PaO<sub>2</sub> mutlaka normalden düşüktür. Basit obezitede hipoksemi normokapni veya hipokapni ile birlikte. OHS'de ise hipoksemiye hiperkapni eşlik eder.

Obezlerde hipokseminin esas mekanizması bazallerde V/Q oranı bozukluğu ve şantla açıklanır. Genellikle obezitede, akciğer bazalleri iyi perfüze olur, hatta artmış pulmoner kan volümü nedeniyle perfüzyonun arttığından bile söz edilebilir ama ventilasyon bazallerdeki küçük hava yollarının kollapsı nedeniyle azalmıştır. Ayrıca, yine bazallerde mikroatektazilerin oluşumu şant etkisi yaratır. OHS'de alveoler hipoventilasyonun da bulunması hipoksemiye daha da derinleştirir ve hipokseminin asıl nedeni PaCO<sub>2</sub>'deki artıştır. Hem basit obezitede hem de OHS'de hipoksemi sırtüstü pozisyonda artar, çünkü diyafragmanın yukarı doğru yer değiştirmesiyle bazallerdeki küçük hava yolu kollapsı artar (Şekil 3).

**Hiperkapni:** OHS'de, tanımında da yer aldığı gibi alveoler hipoventilasyon ve buna bağlı hiperkapni vardır. Bu hipoventilasyondan solunumun santral kontrolünde bozukluk, solunum kas gücü ve dayanıklılığında azalma, solunum kas yorgunluğu ve iş-enerji harcamasının artışı gibi çok sayıda faktör sorumludur ve yukarıdaki paragraflarda açıklanmıştır. OHS'lilerin pek çoğunda OSAS vardır. OSAS'ın hiperkapni gelişimine etkisi ise henüz bilinmemektedir (3,12).



Şekil 3. Obeziteye bağlı arteriyel kan gazı değişiklikleri.

## 9. Egzersiz Kapasitesi

Obezler istirahatte obez olmayanlara göre %25 daha fazla O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) harcar. Genç obezlerde bisiklet ergometrisiyle maksimal egzersizde harcanan O<sub>2</sub> (VO<sub>2max</sub>) ve maksimal egzersizde oluşan dakika ventilasyonu yaklaşık normalin %90'ıdır. VO<sub>2max</sub>, mutlak beden ağırlığı (mL/kg/dakika) şeklinde ifade edilirse normalden düşüktür ve beden yağ dağılımı ile ters orantılıdır.

CO<sub>2</sub> üretimi (VCO<sub>2</sub>) beden ağırlığı ile ilişkilidir, kilogram başına artış normal ağırlıklı kişilerde obezlere göre %40 daha fazladır. Kilo verilince VCO<sub>2</sub> %12-22 oranında düşer.

Genç obezlerde egzersiz kapasitesi normale yakındır. OHS'liler için egzersiz verileri yoktur (3).

## II. OHS ve OSAS İLİŞKİSİ

Literatürde OHS ve OSAS birlikteliği hakkında çok az bilgi mevcuttur. OSAS'ın OHS gelişimindeki rolü çok açık değildir. OHS'lilerin % kaçında OSAS olduğuna dair net sayılarda yoktur (7,23). Obezite, solunum merkezi depresyonu ve OSAS arasındaki ilişki karmaşıktır. Obezite, gündüz uyku hali ve horlama OHS ve OSAS için ortak bulgulardır. Gündüz alveoler hipoventilasyon hem OHS'de hem de ağır OSAS'da görülebilir. OSAS'lilerin %10-15'inde gündüz hiperkapnisi vardır. Beraberindeki hipoksemi nedeniyle bunlarda daha çok sağ kalp yetmezliği gelişmektedir (7). OSAS'da hiperkapni, genellikle CPAP tedavisi ile düzelir. Hiperkapniye verilen santral solunum yanıtı OSAS'lı obezlerde OSAS'ı olmayan obezlere göre daha düşük bulunmuştur. Ancak OHS'lilerin önemli kısmında OSAS varlığında CPAP tedavisine rağmen alveoler hipoventilasyon düzelmemektedir (6).

OSAS'ın OHS patogenezindeki rolünü ortaya koymak için Sullivan ve arkadaşları bazı görüşleri ileri sürmüşlerdir. Araştırmacıların hipotezine göre deprese santral solunum yanıtı arousal eşğini yükseltir. Bu durum kronik hipoksi, hiperkapni ve uyku bölünmeleri için "koruyucu adaptasyon" sağlar. Solunum merkezi duyarlılığının azalması sonucu inspirasyonda solunum çabası azalır. Başka bir anlatımla solunum durmaz ama azalır, sonuçta noktürnal hipoventilasyon ortaya çıkar.

Hiperkapnisi olan OSAS'lilerde normokapnik olanlara göre uykuda daha ağır oksihemoglobin desatürasyonu izlenir. Obstrüktif apnelere olan OHS'lilerde noktürnal hipoventilasyon gündüz hipoventilasyonu olarak devam ediyor olabilir (3).

## III. OHS'DE UYKUDA GELİŞEN DEĞİŞİKLİKLER

Sağlıklı kişilerde uykuda bir miktar alveoler hipoventilasyon gelişebilir. Bunun iki temel nedeni; uykuya bağlı santral solunum yanıtında ve torakoabdominal hareketlerde azalmadır.

### a. Santral Solunum Yanıtında Azalma

Sağlıklı insanlarda hipoksemiye verilen santral solunum yanıtı, NREM döneminde uyanıklığa göre 1/3 oranında, REM döneminde 2/3 oranında azalır. Hiperkapniye yanıt ise uyku evrelerine göre farklılık göstermez ve uyanıklığa göre 1/2 oranında azalır. Hipoksemiye ve hiperkapniye karşı gelişen santral solunum yanıtındaki bu azalma şu faktörlerle açıklanır:

1. Bazal metabolizmada düşme.
2. Serebral kan akımı/serebral metabolizma oranının artışı: Uykuda serebral kan akımı artar ama serebral metabolizma değişmeden kalır. Artan serebral kan akımı PaCO<sub>2</sub> değeri ne olursa olsun serebral PaCO<sub>2</sub>'nin artışı engeller ve rölatif bir hipokapni oluşur. Bu durum da santral kemoreseptörlerin baskılanmasına neden olur.
3. Nörolojik aktivitelerin baskılanması: Korteksin solunumda rol oynadığı ve solunum yanıtını arttırabildiği bilinir. NREM uykusunda retiküler sistem inhibe olur ve bu durum korteksin baskılanmasına yol açar. REM'de ise retiküler sistem reaktive olur ama uyanıklıktaki durumun tersine sensöriyal ve motor aktivite bozuktur. Bu durum yine solunum yanıtında azalmaya neden olur.

### b. Torakoabdominal Hareketlerde Azalma

Sağlıklı insanlarda, uykuda interkostal kas aktivitesinin düştüğü, buna karşın diyafragma fonksiyonlarının arttığı gösterilmiştir. Özellikle REM'de interkostal kas hipotonisi çok belirginleşir. Eğer diyafragma fonksiyonları yeterli değilse alveoler hipoventilasyon gelişebilir.

Sağlıklı insanlarda bu değişiklikler olurken OHS'lilerde uykuda zaten var olan alveoler hipo-

ventilasyon daha da derinleşir. Gece oluşan alveoler hipoventilasyon uyku bölünmelerine, yani kalitesiz bir uykuya neden olur.

Ayrıca, uykuda V/Q oranı daha da bozulur. Özellikle REM uykusunda ventilasyon düşer, hipoventilasyon gelişir ama beraberinde kardiyak debi düşmez. Böylece V/Q oranı bozulmuş olur. Yatış pozisyonunda bazallerde küçük hava yolu kollapsı artar ve FRC azalır. Yine yatış pozisyonunda bronş sekresyonu da kısmen obstrüksiyona yol açar (24).

#### IV. TEDAVİ

OHS'de tedavi yöntemine karar verirken üç temel amaç göz önüne alınır.

1. PaCO<sub>2</sub> değerini hem uyanıklık hem de uykuda normale döndürüp asit-baz dengesini düzeltmek. Bunun için solunum merkezi kontrolünü düzeltmek, solunum iş yükünü azaltmak, solunum kas yorgunluğunu engellemek ya da kasları dinlendirmek.

2. Alveoler ventilasyonu ve V/Q oranını düzelterek, varsa OSAS'ı tedavi ederek, oksihemoglobin düzeyini korumak, böylece kor pulmonale oluşumunu engellemek.

3. Gündüz uyku halini düzelterek yaşam kalitesini arttırmak, uyku yapısını düzeltmek.

Özellikle solunum iş yükünün arttığı ve solunum kas yorgunluğunun söz konusu olduğu OHS'de solunum yetmezliği de gelişmişse noninvaziv ventilasyon (NIV) uygulamak en etkin tedavi yöntemidir. NIV tedavisi ile yapay yolla hastaya gerekli tidal volüm sağlanır, mikroatelektazik alanlar açılır, toraks esnekliği düzelir, akciğer volümleri arttırılır, inspiratuvar solunum kaslarının iş yükü azalır, yorgun kaslar dinlendirilir ve solunum merkezinin CO<sub>2</sub>'e olan yanıtı düzelir (22,25).

NIV, özellikle alveoler hipoventilasyonun ön planda olduğu akut ve kronik solunum yetmezliklerinin tedavisinde endikedir. Başlıca volümetrik (volüm sikluslu) ve barometrik (basınç sikluslu) olmak üzere iki modda uygulanır. İlk uygulanmaya başladığı yıllarda daha çok restriktif solunum yetmezliğinde uygulanır ve volümetrik ventilatörler tercih edilirdi. Son 10 yılda bu konuda iki önemli değişiklik olmuştur: Daha fazla

oranda KOAH ve OHS hastasında NIV uygulanmaya başlanmış ve volümetrik olanlar yerine basınç sikluslu NIV ve özellikle "Bi-level Positive Airway Pressure (BPAP)" tercih edilmeye başlanmıştır (26).

BPAP, Sanders tarafından 1990 yılında OSAS'da kullanılmak üzere CPAP'a alternatif olarak geliştirilmiştir (27). Daha sonra çift seviyeli basınç modu ile NIV gibi de kullanılabilirdiği görülmüştür. Bu modda, inspirasyon esnasında pozitif bir basınç (IPAP) olduğu gibi ekspirasyon esnasında da pozitif bir basınç (EPAP) devam etmektedir. Bu iki basınç arasındaki fark yani delta P (IPAP-EPAP) ise mekanik ventilasyonda kullanılan "inspiratory aid (IA)" gibi düşünülebilir. BPAP, spontan solunumda EPAP + IA= IPAP olacak şekilde belli bir minimal frekans ile kullanılabilirdiği gibi kontrollü ve asiste-kontrollü modları ile de kullanılır. Bu özellikleriyle BPAP, NIV uygulanmasında hem ucuz ve pratik hem de etkin olması nedeniyle kısa sürede ev tipi volümetrik noninvaziv ventilatörlerin yerini almıştır (26,28).

OHS'ye OSAS'ın eşlik ettiği durumlarda BPAP, EPAP'ın ayarlanması ile obstrüktif apne ve hipopnelerin de etkin bir şekilde tedavi edilmesini sağlar. Uygun şekilde BPAP kullanımına rağmen hiperkapninin sebat ettiği durumlarda ekspire edilen CO<sub>2</sub> yeniden solunuyor olabilir. Bu durumda standart ekspirasyon aparatı yerine özel "nonbreather valve" kullanılabilir ya da EPAP 8'in üstüne çıkarılabilir. Bazı OHS'li hastalarda göğüs duvarı impedansı çok yüksektir ve BPAP, yeterli oksihemoglobin desatürasyonu sağlayacak ve hiperkapniyi düzelterek inspiratuvar basıncı sağlayamayabilir. Bu durumda yeterli inspiratuvar basınç sağlayabilen volüm sikluslu NIV denenmelidir (3).

#### V. DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

##### a. Kilo Verme

OHS'de kilo vermenin tedavide büyük önemi vardır. Yeterli miktarda zayıflayan hastaların PaO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> değerlerinin normale döndüğü gösterilmiştir. Diğer yandan varsa OSAS tablosu düzelebilir, en azından apne-hipopne indeksinde azalma olur, pulmoner arter basıncı düşer, kalp fonksiyonları düzelir (29). Kilo vermeyele solunum fonk-



siyonlarındaki en belirgin değişiklik ERV'deki artmadır. BKİ 50'den 37'e düştüğünde ERV %75, RV %25, FRC %25 ve MVV %10 artar (3).

#### b. Farmakolojik Tedavi

Üzerinde çalışılan ama anlamlı sonuç elde edilemeyen bazı farmakolojik ajanlar vardır. Bunlardan birkaçı progesteron, asetazolamid, teofilin ve protriptilindir.

**Progesteron:** OHS tedavisinde solunum stimülantı olarak etki eder. Progesteron verildiği sürece gündüz hipoksemi ve hiperkapni düzelir. İlaç kesildiğinde bu etki kaybolur.

**Asetazolamid:** Metabolik asidoz yaratarak santral solunum yanıtını artırır. Özellikle akut solunum yetmezliğine girmiş OHS'de bikarbonat fazlalığının renal atılımını arttırmak için kullanılabilir.

**Teofilin:** Solunum stimülanıdır. OHS'de etkisi tam olarak gösterilememiştir.

**Protriptilin:** Bir trisiklik antidepressandır. Sedatif etkisi yoktur. OSAS'da REM süresini kısaltarak apne sayısını düşürmektedir. Ancak yan etkileri çok fazla olan bu ilacın OHS üzerine etkisi gösterilememiştir. Bir serotonin reseptör antagonisti olan fluoksetinin de benzer etkileri vardır.

**Uzak durulması gereken ajanlar:** OHS'li hastalar, solunum merkezini baskılayabilen alkol, benzodiazepin, narkotik ve barbitürat gibi ajanları kullanmamalıdır (1,22).

#### c. Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

**KOAH:** Sigara içiminin kesilmesi ve KOAH'a yönelik etkin tedavinin verilmesi OHS'de hem klinik hem de spirometrik düzelmeye neden olur. KOAH solunum iş yükünü arttırdığı için OHS'nin ağırlaşmasına yol açar.

**OSAS:** OHS ile birlikte daha derin hipoksemi ve hiperkapni oluşumuna yol açar. OHS tedavisine ek olarak ÜSY obstrüksiyonunu engellemeye yönelik etkin tedavi vermek gerekir (1,22).

#### d. Trakeostomi

NIV'in uygulanmaya başlaması ile trakeostomi endikasyonu çok sınırlanmıştır. Yine de OSAS'ın eşlik ettiği ve ağır solunum yetmezliği ile seyreden OHS'lilerde gerekli olabilir.

#### e. Oksijen Tedavisi

OHS'li hastalara hipoksemileri nedeniyle oksijen vermek doğru bir yaklaşım değildir. Bunlarda hipoksemiye neden olan yetersiz alveoler ventilasyondur ve ventilasyonu arttıracak yöntemlere ihtiyaç vardır. Oksijen verilmesi, görünürde SaO<sub>2</sub>'yi arttırsa da hiperkapniyi, zaten bozuk olan santal yanıtı baskılayarak daha da derinleştirir. Diğer yandan OSAS'ın eşlik ettiği durumlarda sürekli pozitif basınç vererek ÜSY obstrüksiyonu engelleneceği halde oksijen verilirse apne sayı ve sürelerinde artış ile OSAS'ın da ağırlaşmasına neden olunabilir. Sadece, NIV'a rağmen sebat eden hipoksemi varlığında ve özellikle KOAH'ın eşlik ettiği hastalarda NIV ile birlikte oksijen vermek gerekli olabilir (3).

#### KAYNAKLAR

1. Dickens C. *The posthumous papers of the pickwick club*. Oxford University Press, 1837.
2. Burwell CS, Robin ED, Whaley R, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. *Am J Med* 1956; 21: 811-7.
3. Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249-79.
4. Grunstein RR, Wilcox I. Sleep disordered breathing and obesity. *Bailliere's Clin End Med* 1994; 8: 601-25.
5. Rabec C. Obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2002; 122: 1497-8.
6. Jolic R, Zintel T, Sridhar G, et al. Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in relatives of patients with the obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2000; 55: 940-5.
7. Teichtahl H. The obesity hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001; 120: 336-8.
8. Lewis KL. Apneas, hypopneas and respiratory effort related arousal standard. *Curr opin pulm med* 2002; 8: 493-7.
9. Kryger MH. Restrictive lung disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 976-83.
10. American Academy of Sleep Medicine. *Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research*. *Sleep* 1999; 22: 667-89
11. Ekim N. *Göğüs Hastalıklarında Sendromlar*. 1. Baskı. Ankara: ERK Yayıncılık, 2000: 177-98.
12. Mc Cool FD, Rochester DF. Nonmuscular diseases of the chest wall. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill, 1997: 1541-60.

13. Berg G, Delaive K, Manfreda J, et al. The use of health care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2001; 120: 377-83.
14. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Total respiratory system, lung and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996; 109: 144-51.
15. Suratt PM, Wilhoit S, Hsiao H, et al. Compliance of chest wall in obese subjects. *J Appl Physiol* 1984; 57: 403-7.
16. Laaban JP, Orvoen-Frija E, Cassuto D. Mecanismes de l'hypercapnie diurne dans le syndrome d'apnee du sommeil associe a une obesite massive. *Presse Med* 1996; 25: 12-16.
17. Lopata M, Önal E. Mass loading, sleep apnea and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 640-5.
18. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest* 1993; 103: 1470-6.
19. Resta O, Foschino B, Brindicci C. Hypercapnia in overlap syndrome: Possible determinant facteur. *Sleep Breath* 2002; 6: 11-8.
20. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Effect of obesity and fat distribution on ventilatory function: The normative aging study. *Chest* 1997; 11: 891-8.
21. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, et al. The effect of body fat distribution on pulmonary function test. *Chest* 1995; 107: 1298-302.
22. Masa JF, Celli BR, Riesca JA. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with non-invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119: 1102-7.
23. Kessler R, Chaouat A, Schinkevitch P, et al. The obesity hypoventilation syndrome revisited. *Chest* 2001; 120: 369-76.
24. Weitzemblem EE. Le syndrome de Pickwick reconsidered. *Re Prat* 1992; 42: 1920-4.
25. Berger KI, Ayappa I, Char-Amantri B, et al. Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep. *Chest* 2001; 120: 1231-8.
26. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: A study in the Geneva Lake Area. *Chest* 2003; 123: 67-79.
27. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu, CPAP-BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 317-34.
28. Rabec C, Merati M, Ulukavak T, Reybet-Degat O. Management of respiratory failure in obese patients. Efficiency of nasal bi-level positive airway pressure. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 269-78.
29. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 119-24.