

Overlap Sendromu

Oğuz KÖKTÜRK*, Bülent ÇİFTÇİ**

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Uyku bozukluklarında overlap sendromu (OVS); obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, kistik fibrozis veya interstisyel akciğer hastalığı birlikteliğinde kullanılan bir terimdir. KOAH ve OSAS birlikteliğine sık rastlanıldığı için OVS denildiğinde öncelikle bu iki hastalık akla gelmektedir. Hem OSAS hem de KOAH'da uykuda oksijenizasyon bozulur. Her iki hastalığın birlikte görüldüğü durumlarda ise oksijenizasyonda bozulma çok ciddi boyutlara ulaşır. Gece hipoksemileri hem uykunun yapısını bozar hem de her iki hastalıkta da ancak ileri dönemlerde görülmesi beklenen hipoksemiye bağlı komplikasyonların daha erken evrelerde görülmesine sebep olur. Bu makalede bazı akciğer hastalıkları ile uykunun etkileşiminden söz edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Overlap sendromu, KOAH.

SUMMARY

Overlap Syndrome

The term overlap syndrome (OVS) in sleep disorders is used to describe the association of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with one of the following disorders: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, cystic fibrosis and interstitial lung diseases. Because OSAS and COPD are seen together frequently, the term of OVS is often used for OSAS associated with COPD. In both OSAS and COPD, some abnormalities on the level of oxygen saturation occur during sleep. These abnormalities are much more serious in the OVS. Oxygen desaturation destroys the architecture of sleep and leads to the complications due to hypoxemia, which are normally seen in the late stage of each disease, occur in early stage. In this review, interaction of sleep and some of the lung diseases was discussed.

Key Words: Overlap syndrome, COPD.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

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

“Overlap” terimi, birbirleri ile ilişkili olan ve bir araya geldiklerinde farklı özellik gösteren klinik durumlar için kullanılır. Uyku bozukluklarında ise overlap sendromu (OVS), obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)’nun 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 (1,2).

OSAS ve akciğer hastalıkları birlikteliğine geçmeden önce konuyu daha anlaşılır kılabilmek için uykunun solunum üzerine etkileri anlatılmıştır.

UYKUDA SOLUNUM

Solunum, uyanıklık ve uykuda istemli ve otonomik sistemler olmak üzere iki bağımsız sistem tarafından kontrol edilir. Uyanıklık sırasında her iki sistemde çalışır. Uyku sırasındaki solunum ise tamamen medulladaki solunum kontrol merkezinin otonomik ritmine bağlıdır. Normal kişilerde gerek NREM gerekse REM uykusunda tidal volüm, alveoler ventilasyon, kan gazları, solunum hızı ve ritminde belirgin değişiklikler görülür (Tablo 1) (3,4).

Ventilasyondaki Değişiklikler

NREM uykusunda dakika ventilasyonu tidal volümdeki azalmaya bağlı olarak %5-10 oranında (0.5-1.5 L/dakika) azalır. REM uykusunda ise

solunum oldukça değişkendir ve bu azalma özellikle yoğun göz hareketlerinin görüldüğü fazik REM döneminde %40'lara varacak kadar belirgindir. Uyku sırasındaki bu alveoler hipoventilasyondan, bazal metabolizma hızı, uyanıklık uyarılarının kaybolması, üst solunum yolu (ÜSY) rezistansında artış ve azalmış kemosensitivite sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerin üzerine REM uykusunda, santral solunumsal uyarının ve solunum kasları tonusunun azalması da eklenince hipoventilasyon çok daha belirgin hale gelmektedir.

Kan Gazlarındaki Değişiklikler

Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu PaCO₂ 2-8 mmHg kadar yükselir, PaO₂ 3-10 mmHg ve SaO₂ %1-2 kadar azalır.

Solunum Hızı ve Ritmi

Uykunun ilk 10-60 dakikasında uyanıklık ve NREM evre 1-2 arasında sık geçişler görülür. Solunum düzensizdir ve Cheyne-Stokes solunumuna benzer şekilde tidal volümde azalma ve artmalar izlenir. NREM evre 3-4’ün başlaması ile solunum düzenli hale gelir ve tamamen otonomik sistemin kontrolü altındadır. REM uykusunda ve özellikle fazik REM’de ise solunum tekrar düzensiz hale gelir, tidal volüm azalır, hızlı ve yüzeysel solunum gözlenir. Bu değişikliklerin nedenleri; uyanıklık uyarılarının kaybı, kemosensitivitenin azalması ve transiyen arousallar olarak sıralanabilir.

Tablo 1. Uyku evrelerine göre solunumu etkileyen parametrelerin değişimi.

	Uyku Evreleri			
	NREM Evre 1, 2	NREM Evre 3, 4	REM, Tonik	REM, Fazik
Solunumun düzenlenmesi	Metabolik	Metabolik	Davranışsal	Metabolik
Solunum paterni	Periyodik/düzenli	Düzenli	Düzensiz/düzenli	Düzensiz
O ₂ ve CO ₂ 'ye solunum yanıtı	Düşük	Düşük	Daha düşük	En düşük/yok
Üst solunum yolu rezistansı	Normal	Yüksek	Yüksek	En yüksek
Göğüs kafesi hareketi	Normal	Normal/artmış	Azalmış	Yok
Karın hareketi	Normal/azalmış	Azalmış	Yok	Yok/paradoksal
Dakika ventilasyonu	Düşük	Düşük	Çok düşük	Değişken
PaO ₂	Düşük	Daha düşük	En düşük	Değişken
PaCO ₂	Yüksek	Daha yüksek	En yüksek	Değişken

Kemosensitivite

Uykunun tüm evrelerinde hem hipoksik hem de hiperkapnik ventilatuvar yanıtlar azalır. Hiperkapnik ventilatuvar yanıtta NREM dönemindeki %20-50'lere varan azalma REM döneminde daha da belirginleşir.

Metabolizma

Uykunun başlangıcında metabolizma hızla yavaşlar ve sabaha karşı (05.00 civarında) tekrar hızlanmaya başlar. Uyku sırasındaki metabolizma hızına paralel olarak ventilasyon da azalır.

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite

Uyku sırasında supin pozisyonu ve REM döneminde solunum kasları hipotonisi nedeniyle fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalır.

Arousal Yanıtı

Uyku sırasında hiperkapni hipoksemiden daha güçlü bir arousal stimülanıdır. PaCO₂'de 6-15 mmHg'lık artış arousala neden olurken, SaO₂'nin normal bir kişide %75'e kadar düşmesi gereklidir.

Görüldüğü gibi 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 zarar gördüğü bir dönemdir (1).

Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, bazı obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıklarındaki uyku sorunları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır.

I. KOAH ve UYKU

Uyku ile ilişkisi en çok araştırılan akciğer hastalığı KOAH'dır. "American Sleep Disorders Association (ASDA)"ın uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD) 84 tane uyku ile ilişkili hastalık tanımlanmıştır. KOAH bu hastalıklar arasında medikal/psikiyatrik uyku bozuklukları grubunda 490-494 kodu ile yer almaktadır (5).

KOAH'lı hastalardaki uyku sorunları içinde, gerek sık görülmesi gerekse morbidite ve mortalityi artırması nedeniyle en önemli olanı noktürnal oksijen desatürasyonudur (Tablo 2) (1,6-9).

Tablo 2. KOAH'da uyku sorunları.

- Noktürnal oksijen desatürasyonu
- Uyku kalitesinin azalması
- KOAH-OSAS birlikteliği (overlap sendromu)
- Noktürnal öksürük
- İlaçların yan etkileri

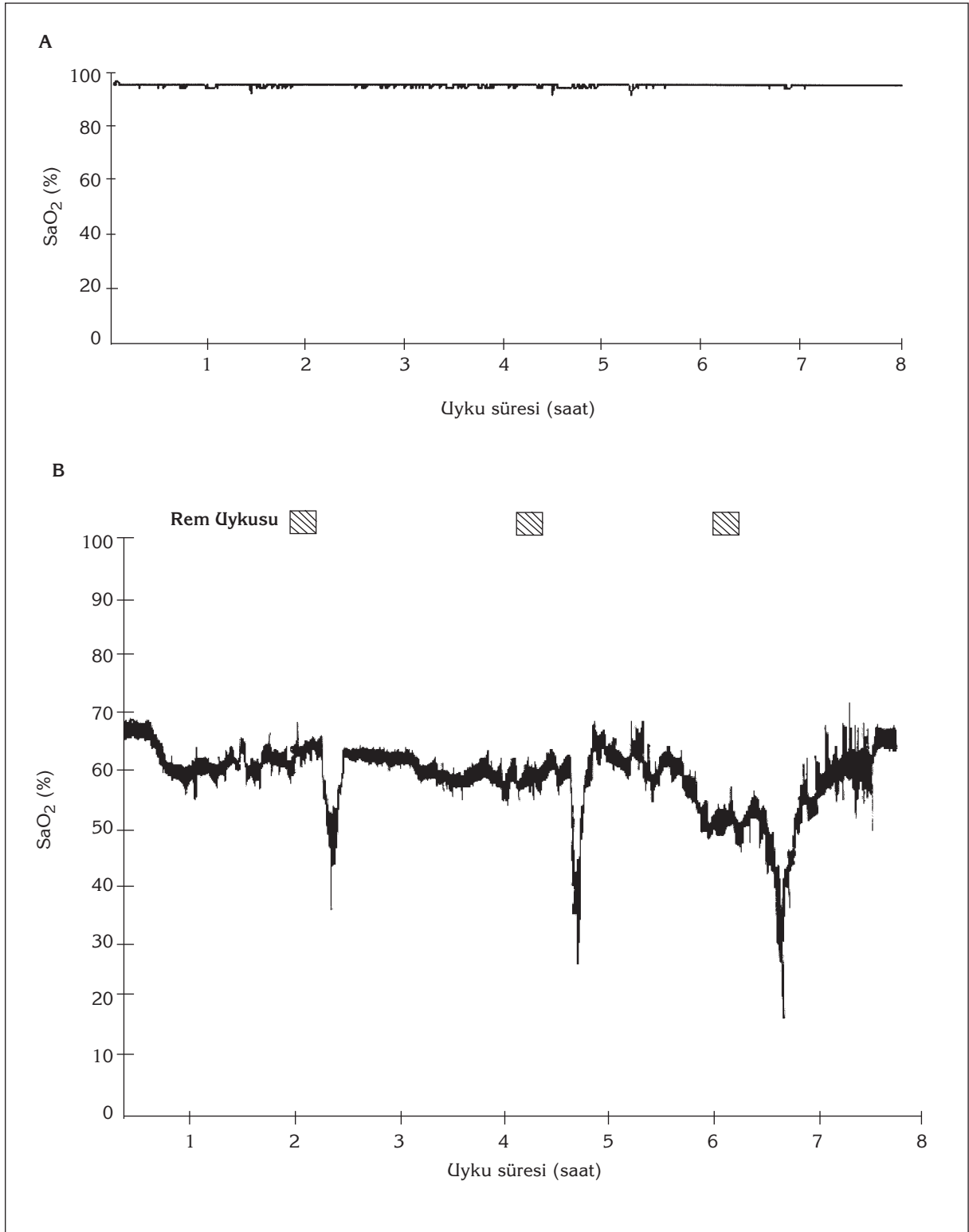
Noktürnal Oksijen Desatürasyonu (NOD)

KOAH'lı hastalarda NOD'nin varlığı 1970'li yıllardan beri bilinmektedir. Uykunun özellikle REM döneminde görülen desatürasyonun; KOAH'ın doğal progresyonunun bir sonucu mu olduğu, bazı KOAH'lılarda olduğu gibi vücut veya göğüs duvarı morfolojisinden mi kaynaklandığı, yoksa ventilasyonun kontrolü veya gaz değişiminde bir fonksiyonel bozukluk sonucu mu geliştiği hala tartışma konusudur.

KOAH'lı hastalarda görülen NOD'nin tipik paterni; önce NREM döneminde oksijen satürasyonunda %3-5'lik dalgalanmalar ve ardından REM döneminde %10-50'ye varan büyük düşüşler şeklindedir ve birkaç dakikadan başlayıp yarım saat veya daha fazla sürebilir. Uyku sırasında oksijen satürasyonundaki düşme maksimal egzersiz sırasında saptananın yaklaşık iki katı kadardır. Oksijen satürasyonunda en büyük düşüşler sabah saat 05.00-07.00 arasındaki en uzun REM döneminde görülür. Aslında noktürnal desatürasyon REM uykusuna spesifik değildir. NREM uykusunda ve özellikle hafif uyku döneminde de (NREM 1 ve 2) görülebilir. Ancak bu desatürasyonların REM döneminde görülenler gibi derin olmadığı ve süresinin çoğunlukla birkaç dakika ile sınırlı kaldığı, bazen bir dakikadan bile az sürdüğü vurgulanmaktadır.

Uykuda kaydedilen oksijen satürasyonu paterni tipiktir. Özellikle REM döneminde derin, ince "spike" desatürasyonlar (çivi paterni) izlenir (Şekil 1).

Uykuda görülen geçici desatürasyon epizodları daha çok bronşitik tip KOAH'lı hastalarda görülmektedir. Bu desatürasyon paterninin özellikle belirgin gündüz hipoksemisi (PaO₂ ≤ 60 mmHg) ve hiperkapnisi (PaCO₂ ≥ 45 mmHg) olan ağır dereceli KOAH'lılar için karakteristik olduğu



Şekil 1. A. Normal bir olguda B. KOAH'lı bir olguda noktürnal oksijen satürasyonu paterni. KOAH'lı olguda NREM evrelerindeki desatürasyonun REM evresinde belirgin derinleştiği "spike" patern (çivi paterni) izleniyor.

vurgulanmıştır. Ancak gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif gündüz hipoksemisi olan KOAH'lılarda da NOD oldukça sıktır ve çoğunda orta dereceli desatürasyon saptanır.

Gündüz hipoksemi düzeyi ile uykuda oksijen desatürasyonu derecesi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur. Gerçekten uyanırken hipoksemisi en fazla olanlarda uyku sırasında da en derin hipoksemi meydana gelir.

Bu hastalarda sıklıkla gözlenen hipopneler, muhtemelen alveoler hipoventilasyon ile sinonimdir ve çoğu azalmış solunum çabası ile ilişkilidir. Ancak OSAS'da görülen obstrüktif hipopnelerden oldukça farklıdır. Çünkü burada artmış solunum çabası izlenir.

Son yıllarda dikkatler gündüz PaO₂ değeri 60 mmHg'nın üzerindeki noktural desatürasyonu olan hastalara çevrilmiştir. Gündüz PaO₂ değeri 55 mmHg ve altındaki hastalara zaten devamlı oksijen tedavisi önerildiği için noktural desatürasyonları da önlenmektedir. Asıl risk altındaki grup gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif dereceli hipoksemisi olan olgulardır. Hafif dereceli gündüz hipoksemisi olan KOAH olgularında yaptığımız bir çalışmada, 46 hastanın 20(%43.5)'sinde NOD gelişmiştir. Nonapneik desatürasyonun beklenenin üstünde olduğu, gündüz PaO₂ ve PaCO₂ değerlerinin de noktural desatürasyonu yansıtan gündüz parametreleri olabileceği gösterilmiştir (10).

Noktural Oksijen Desatürasyonu Nedenleri

KOAH'lı hastalarda NOD gelişiminde çeşitli faktörler rol oynayabilir. Ancak ilk iki mekanizma özellikle önemlidir (1,6-9,11-16).

a. Alveoler hipoventilasyon: KOAH'da NOD'nin esas nedeni alveoler hipoventilasyondur. Artmış PaCO₂ veya transkütanöz PaCO₂ veya azalmış ventilasyon ile gösterilir. Sağlıklı yetişkinlerde de uykuda PaO₂'de hafif azalma gözlenir. KOAH'lı olgularda ise çeşitli faktörler noktural oksijen desatürasyonunda daha önemli düşüşlere neden olur. Bu faktörler;

- Hipoksi ve hiperkapniye bağlı olarak kemosenzitivitenin azalması sonucu solunum uyarısının azalması.
- Uykuda ÜSY rezistansının artması. Böylece fizyolojik ölü boşluğun önemli ölçüde arttığı am-

fizem gibi hastalarda tidal volümde herhangi bir azalma, solunum hızı artırılarak kompanse edilmedikçe belirgin alveoler hipoventilasyon ile sonuçlanır.

- Fazik REM uykusunda solunum kaslarının aktivitesinin azalması. Özellikle hiperinflasyon gelişmiş KOAH'lılarda tidal volümü arttırmak için sıklıkla yardımcı solunum kaslarına ihtiyaç duyulur. REM uykusunda bu kas aktivitesinin kaybı önemli hipoventilasyona ve sonuçta desatürasyona neden olur. REM uykusunda majör aktif solunum kası olan diyaframın aşağı itilmesi yetersiz ventilasyona neden olur. Bu durum aynı zamanda neden KOAH'lı hastaların uykuda, fibrotik akciğer hastalarına kıyasla daha hipoksemik olduklarını da açıklamaktadır.

- REM uykusunda alveoler ventilasyonun uyanıklığa kıyasla %40 daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü KOAH'lı hastalardaki artmış fizyolojik ölü boşluk ve hızlı-yüzeysel solunumun, normal kişilere kıyasla alveoler ventilasyonda daha fazla azalmaya yol açması beklenir. Bu hastalarda artmış ölü boşluk nedeniyle tidal volümdeki azalma daha büyük derecede alveoler hipoventilasyona neden olmaktadır.

- Oksihemoglobin ayrışım eğrisinin şekinden anlaşılacağı üzere, eğrinin dik kısmından başlayan hastalarda oksijen desatürasyonu daha büyük olacaktır. Bu nedenle, uyanırken daha düşük PaO₂ değerlerine sahip olanlarda, uykuda daha belirgin desatürasyonlar izlenir.

b. Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği: V/Q dengesizliğinin KOAH'lı hastalarda REM uykusundaki hipoksemisinin majör nedenlerinden biri olduğu ileri sürülmektedir. Ancak katkısının küçük olduğunu savunanlar da vardır. Çünkü mevcut teknoloji ile uykuda değişken durumlarda bunun ölçümü zordur. Bu olay genellikle azalmış mukosilyer klerens ve azalmış FRC ile açıklanmaktadır.

c. Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma: Sağlıklı kişilerde de REM uykusunda FRC'de anlamlı düşme saptanır. Astımlı hastalarda uyku sırasında solunum kasları tonusunda azalma nedeniyle FRC'nin de düştüğü saptanmıştır. KOAH'lılarda da benzer şekilde FRC değişikliği olduğu tahmin edilmektedir.

d. KOAH-OSAS birlikteliği: OVS'li olgularda tek başına KOAH veya OSAS'a kıyasla daha belirgin ve özellikle REM uykusunda derin oksijen desatürasyonları saptanmaktadır. Bu konu ayrı bir başlık altında ele alınmıştır.

Özetle; KOAH'lılarda uykuda görülen oksijen desatürasyonu esas olarak alveoler hipoventilasyon ve V/Q dengesizliğinin kombine etkisi ile açıklanmaktadır. Ancak hakim olan mekanizma alveoler hipoventilyasyondur.

Noktürnal Oksijen Desatürasyonu Sonuçları

KOAH'lı hastalarda uyku sırasındaki hipokseminin kardiyovasküler, hematolojik ve nörolojik sistemler üzerine sekonder etkileri olabilir (1,6-16).

a. Uyku kalitesinin azalması: Semptomatik olarak veya elektroensefalografi (EEG) kayıtları ile değerlendirildiğinde KOAH'lıların uyku kalitesinin sağlıklı kişilere kıyasla oldukça kötü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber bu hastalarda gündüz uyku hali konusunda objektif kanıtlar saptanmamıştır.

KOAH'lı hastalarda spesifik olarak çalışılmakla beraber, uyku bölünmesinin anlamlı nöropsikolojik değişikliklere yol açtığı ve bunun yaşam kalitesi değerlendirmeleri ile korele olduğu bilinmektedir. Noktürnal desatürasyonun nöropsikolojik etkileri ve gündüz hipoksemisinin olmadığı durumlarda yaşam kalitesi değerleri ise henüz çalışılmamıştır.

b. Pulmoner hipertansiyon: Ağır dereceli KOAH'lılarda uykuda sıklıkla gözlenen oksijen desatürasyonu, pulmoner vazokonstrüksiyona ve sonuçta pulmoner arter basıncı (PAP)'nın yükselmesine neden olmaktadır. İnvaziv girişimler olması ve uyku kalitesine etkileri nedeniyle KOAH'lı olgularda yapılan uykuda pulmoner hemodinami çalışmaları az sayıda olmakla birlikte, bu hastalarda uyanıklık ve uyku arasındaki PAP değerleri farkının 25 mmHg'ya kadar yükselebileceği ve uyku sırasındaki SaO₂ ve PAP değerlerinin oldukça korele olduğu gösterilmiştir.

Ancak bu çalışmaların hemen tamamı gündüz pulmoner hipertansiyonu da olan ağır dereceli KOAH'lılarda yapılmıştır. Önemli olan gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif dereceli hipoksemisi olan olgularda noktürnal pulmoner hipertansiyon (PHT) epizodlarının ileride kalıcı

PHT'ye neden olup olmayacağıdır. Bu hipotez henüz ispatlanmamıştır. Ancak hafif dereceli gündüz hipoksemisi olanların bile, ileride kalıcı PHT gelişimi konusunda artmış riske sahip oldukları ileri sürülmektedir.

c. Polisitemi: Gündüz hipoksemisi polisiteminin iyi bilinen bir nedenidir. Ancak noktürnal desatürasyonun bu konudaki etkisi henüz tam olarak gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda izole noktürnal desatürasyonun polisitemi gelişimi için yeterli olamayacağı, gündüz hipoksemisinin de gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüş bazı çalışmalarda KOAH'lı olgularda eritropoietin üretimi ile de desteklenmiştir.

Noktürnal desatüratörler, nondesatüratörlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek eritrosit kütlelerine sahiptir. Bunun nedeni noktürnal desatüratörlerde gündüz oksijenizasyonunun anlamlı derecede daha kötü olmasıdır.

Fitzpatric ve arkadaşları, geceleyin uyku sırasında eritropoietin düzeyi artışını yalnızca gündüz PaO₂ düzeyleri 45 mmHg'nın altında ve ağır dereceli noktürnal hipoksemisi olan hastalarda saptamışlardır. Bu da göstermektedir ki; noktürnal desatüratörler ve diğerleri arasındaki gündüz oksijenizasyon farkları, eritrosit kütleleri arasındaki farkları açıklamaktadır.

d. Kardiyak aritmiler: KOAH'lı olguların bazılarında uykuda taşikardi, bazılarında ise aritmiler saptanmıştır. Flick ve Block, özellikle sabah saat 03.00-05.00 arasında sık supraventriküler ve ventriküler prematüre atımlar gözlemişlerdir. Shepard, KOAH'lı olguların %60'tan fazlasında ventriküler prematüre atımlar saptamış ve bunların özellikle oksijen desatürasyonu belirgin olan (SaO₂ ≤ %80) olgularda olduğunu vurgulamıştır. Derin hipoksemi nedeniyle ciddi aritmiler ve miyokardın oksijen ihtiyacının artması uyku sırasındaki ani ölümleri açıklayabilir. Ancak kardiyak aritmilerin gerçek sıklığı ve klinik önemi konusu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.

e. Koroner dolaşım ve miyokard üzerine etkileri: Shepard ve arkadaşları NOD epizodlarının miyokardın oksijen ihtiyacını arttırdığını saptamışlardır. KOAH'lı olguların %30'unda uyku sırasındaki maksimal miyokard kan akımı ihtiyacının gündüz maksimal treadmill egzersizi sırasındaki ihtiyacını aştığını göstermişlerdir.

Bu sonuçlarda KOAH'lılarda uyku sırasında koroner dolaşım ile ilgili bir hipoksemik stresin olduğunu ve bunun da noktürnal mortaliteyi arttırabileceğini göstermektedir. Ancak noktürnal hipoksemisinin KOAH'lı olgulardaki mortalitenin direkt bir nedeni olup olmadığı da tartışmalıdır.

f. Uyku sırasında ölüm: KOAH'da, özellikle hipoksemik ve CO₂ retansiyonu olanlarda gece ölümleri daha siktir. Uykunun özellikle REM döneminde hipoksemisinin artışı, PAP'de geçici yükselmeler ve ciddi kardiyak aritmiler ile hastalar kaybedilmektedir. Oysa gece boyunca verilecek oksijen tedavisiyle bu tablonun da önüne geçilebileceği ileri sürülmektedir.

KOAH-OSAS Birlikteliği

Obstrüktif uyku apne sendromu oldukça sık görülen ve yetişkin popülasyonun %1-5'inde saptanan bir hastalıktır. Aynı şekilde KOAH da sık görülen ve mortalitesi en yüksek akciğer hastalıklarından biridir. Sık görülmeleri ve her iki hastalığın bilinen risk faktörlerinin benzer olması nedeniyle bazı kişilerde bu hastalıkların birlikte görülmesi mümkündür (1,6,9).

KOAH hastalarında nonapneik NOD'nin varlığı bilinen bir gerçektir. Ancak overlap sendromu (OVS) adı verilen KOAH ve OSAS birlikteliğinde hipoksemisinin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Üstelik hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli hipoksemisi olan olgularda bile OSAS birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiği ve hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bildirilmektedir (1,6,9,14).

1985 yılında ilk kez Flenley tarafından kullanılan "Overlap Sendromu" ismi yalnızca KOAH + OSAS birlikteliği için değil, astım, kistik fibrozis ve İAH gibi diğer solunum sistemi hastalıklarının OSAS ile birlikteliği için de kullanılmıştır. Flenley, OVS'de uyku sırasındaki hipoksemisinin izole KOAH ve OSAS'a kıyasla daha belirgin olduğunu vurgulamış ve bu bulgular daha sonra diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir. Ayrıca, bu hastalarda kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğunun daha şiddetli olduğu ve daha agresif tedaviye ihtiyaç gösterdikleri saptanmıştır (1,17).

Bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle OVS prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda OSAS tanı kriterlerinin farklı alınmış olması da tahmini prevalans konusunda çelişki oluşturmaktadır. Ayrıca, KOAH'lı hastalarda OSAS'ın mı, yoksa OSAS'lı hastalarda KOAH'ın mı daha sık görüldüğü, diğer bir deyişle hangisinin diğeri için bir risk faktörü oluşturduğu konusu da tartışmalıdır. Çünkü bugüne kadar yapılan çalışmaların hepsinde KOAH'lı hastalar arasında OSAS prevalansı araştırılmıştır.

İlk kez Chaouat ve arkadaşları, OSAS'lı hastalarda KOAH ve dolayısıyla OVS prevalansını araştırmışlar ve %11 gibi oldukça yüksek bir değer saptamışlardır. Bu konuda bizim yaptığımız bir çalışmada ise, 49 KOAH'lı hastanın üçünde OVS saptanarak prevalans %6.1 olarak bulunmuştur. Bu hastaların hepsinde hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli gündüz hipoksemisi olmasına karşın üçünde de hafif dereceli OSAS saptanmıştır. Dolayısıyla daha ağır dereceli KOAH olgularında prevalansın muhtemelen daha yüksek bulunacağı açıktır (1,18,19).

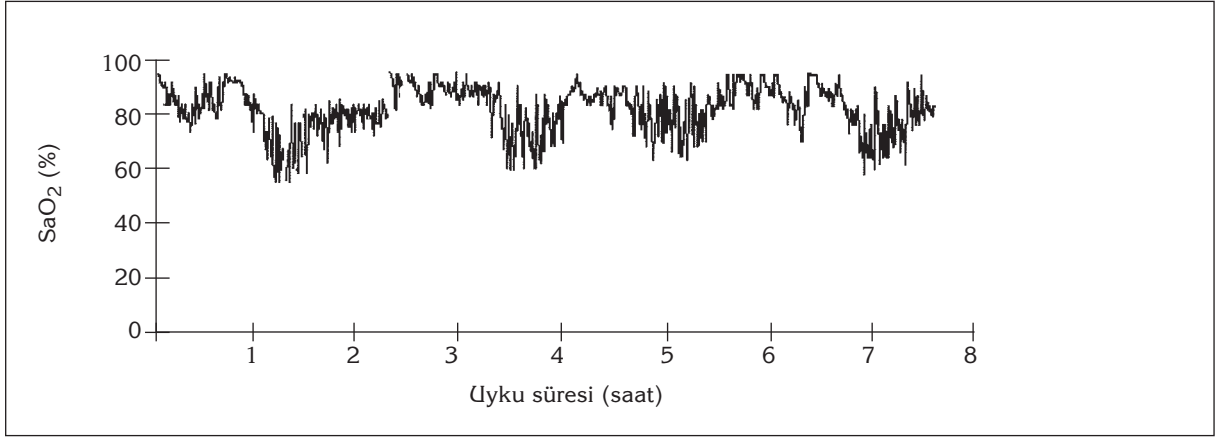
Overlap sendromunun bu derece yüksek oranda görülmesinin muhtemelen, her iki hastalık için bilinen risk faktörlerinin (yaş, cinsiyet, sigara, obezite vs.) benzer olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle iyi araştırılmamış ise OSAS'lı bir hastada obstrüktif akciğer hastalığının farkına varılmamış olabilir. Aksine KOAH'lı bir hastada OSAS riskinin varlığı gözden kaçabilir. Bu nedenle OSAS'lı olgularda KOAH varlığının sistematik olarak spirometrik testlerle araştırılması önemlidir. KOAH'lı olgularda ise OSAS semptom ve bulgularının iyi sorgulanması OVS'li olguların kolayca tanınmasını sağlayacaktır (1).

Overlap sendromlu olgularda noktürnal desatürasyon paterni de farklıdır. KOAH'lılarda REM uykusunda tipik olarak ince "spike" desatürasyonlar (çivi paterni), OSAS'lılarda ise özellikle REM döneminde derinleşen testere dişi (saw-tooth) patern görülürken, OVS'de daha geniş oksijen desatürasyonları saptanır (Şekil 1,2,3) (1,6,9,14).

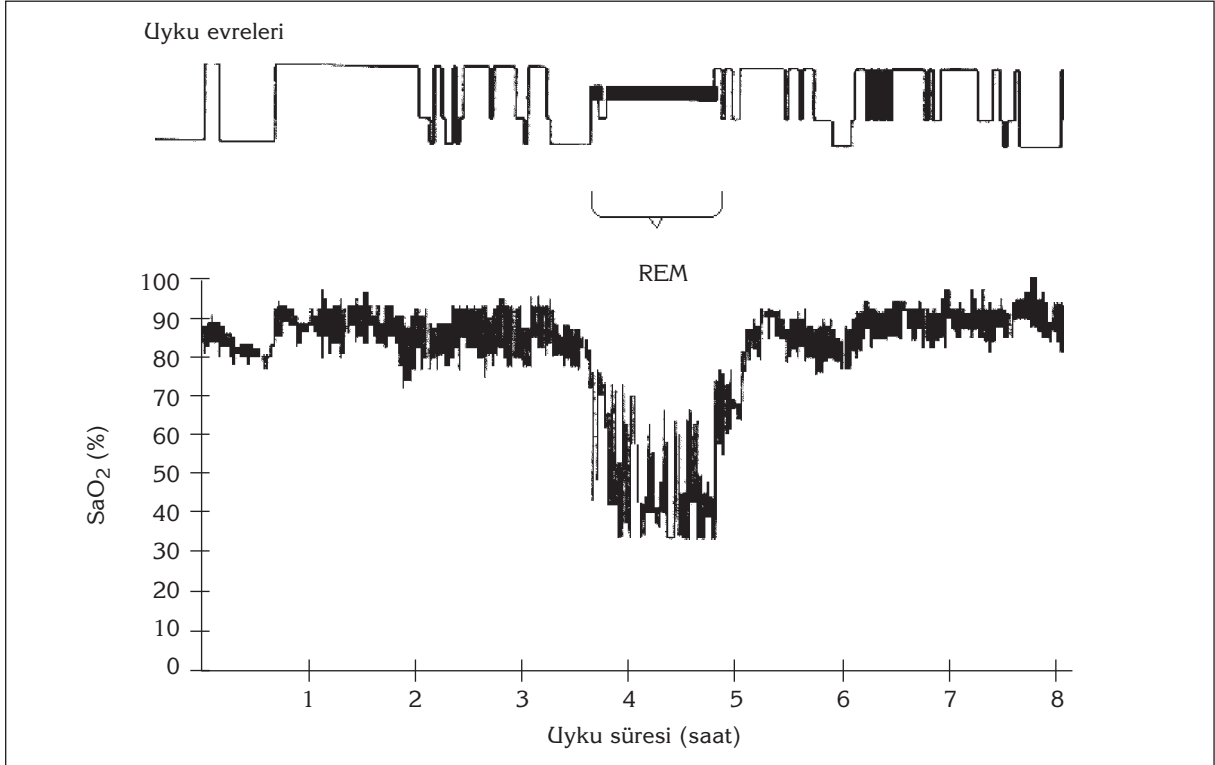
Klasik olarak ileri dereceli hava yolu obstrüksiyonu olan KOAH'lılarda solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişmesi beklenirken, OVS'li hastalarda hafif dereceli obstrüktif defekti olanlarda bile belirgin hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. OSAS ve KOAH'ın her ikisinin de kronik hipoksemi ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açan hastalıklar olması nedeniyle si-

nerjistik etkileri sonucunda, OVS'li hastalarda tablonun daha hızlı seyrettiği sanılmaktadır (1).

Sonuç olarak; her ikisi de hafif dereceli olsa bile KOAH + OSAS birlikteliğinde NOD'nin daha belirgin olması nedeniyle, OVS'nin kötü prognoza işaret ettiği ve klinik olarak hızlı progresyon gösteren KOAH hastalarının muhtemel bir OSAS birlikteliği açısından değerlendirilmesinin gerektiği unutulmamalıdır.



Şekil 2. OSAS'lı bir olgunun tipik noktürnal oksijen satürasyonu paterni (testere dişi= "saw-tooth" patern).



Şekil 3. Overlap sendromlu bir olgunun noktürnal oksijen satürasyonu paterni. REM döneminde desatürasyonun daha geniş ve derin hale geldiği izleniyor.

KOAH Olgularında Uyku Çalışmaları

Uyku sırasındaki solunum bozukluk (USB)'lerinin saptanması, gerek prognoz gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle USB'nin kesin tanısı için altın standart tetkik olan polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir (1,20).

Diğer yandan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Bu nedenle ülkemiz gibi uyku laboratuvarı imkanlarının kısıtlı olduğu ülkelerde uyku çalışması yapılacak KOAH'lı olguların belirlenmesinde seçici olmak gerekir.

KOAH'lılarda uyku bölünmesi prevalansının yüksek olması nedeniyle öncelikle uyku kalitesi ve gündüz aşırı uyku hali açısından sorgulama yapılmalıdır. Bu hastalarda gündüz aşırı uyku hali veya OSAS ve periyodik ekstremite hareketi sendromu (PLMS) varlığını destekler diğer semptomlar olmadıkça rutin PSG uygulanması gereksizdir (Tablo 3) (1,9,15,16,21).

TEDAVİ

Oksijen Tedavisi

KOAH'lılardaki noktürnal desatürasyon noktürnal oksijen tedavisi ile düzeltilebilir (1,6-9,14-16). Minimum noktürnal oksijen düzeyi konusunda veri yoktur. Bu tedaviyi alanlarda uyku sırasında solunum ve oksijenizasyon çalışması yapmanın yararı yoktur. Yalnızca sabahları baş ağrısı ile uyanan KOAH'lılarda bu durumun OSAS'a işaret edebileceği unutulmamalıdır.

Noktürnal oksijen tedavisi KOAH'lıların bir kısmında uyku kalitesini düzeltebilir. Ancak tamamında düzelme sağlamadığı bilinmektedir.

Desatürasyon epizodları ve pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir ve noktürnal oksijen tedavisiyle PAP'nin düştüğü saptanmıştır. Bu nedenle desatürasyon epizodlarının tayini, yıllar sonra kronik PHT'ye yol açacak tablonun önlenmesi açısından büyük önem kazanmaktadır.

İleri dereceli solunum yetmezliği olan KOAH'lı olgularda tedavinin esas hedefi, hipokseminin düzeltilmesidir. Uzun süreli oksijen tedavisi (günde 16-18 saatten fazla) gece ve gündüz verilir. İzole noktürnal oksijen tedavisi endikasyonları iyi tanımlanmamıştır.

Belirgin persistan hipoksemisi olan (stabil durumda $PaO_2 \leq 55$ mmHg) KOAH'lı hastalar uzun süreli oksijen tedavisine adaydır. Bu hastalarda tedavi süresi günde en az 16 saat, mümkünse ≥ 18 saatten fazla olmalıdır. Gündüz hipoksemisi derin olanlarda uykuda hipoksemi daha belirgindir. Bu nedenle geceleyin oksijen tedavisi mutlaka uygulanmalı ve akım 1.5-3 L/dakika arasında olmalıdır. Her hastada oksijen tedavisi noktürnal oksimetri ile kontrol edilmelidir. Hedef, uyku süresinin en az %90'ında SaO_2 'nin ≥ 90 olmasıdır.

Oksijen tedavisinin ve özellikle gece oksijen tedavisinin potansiyel bir komplikasyonu progresif hiperkapnidir. Ancak bu riskin, en azından stabil KOAH'lılarda düşük olduğu gösterilmiştir. Bu artış genellikle 6 mmHg'dan düşüktür. OVS'li hastalarda ise durum değişik olabilir. Bu da muhtemel bir OSAS birlikteliğini araştırmanın önemini ortaya koymaktadır.

İzole noktürnal hipokseminin PHT riskini artırması nedeniyle, bu hastalar gündüz oksijen tedavisi için aday olmasalar da noktürnal oksijen tedavisi ile tedavi edilebilirler. Ancak bu konuda bildiklerimiz henüz yeterli değildir.

İlaç Tedavisi

KOAH'lı olgularda uyku ilişkili hipokseminin spesifik bir tedavisi yoktur. Ancak bazı ilaçların

Tablo 3. KOAH'lılarda polisomnografi endikasyonları.

- OSAS semptomları olan KOAH olgularında (overlap sendromu)
- Gündüz PaO_2 değeri ≥ 60 mmHg olan hastalarda polisitemi varlığında
- Gündüz PaO_2 değeri ≥ 60 mmHg olan hastalarda pulmoner hipertansiyon varlığında
- Uykuda oksijen tedavisi alan KOAH'lılarda sabahları baş ağrısı varlığında
- CPAP/BPAP tedavisi uygulanacak overlap sendromlu olgularda tedavi basıncının belirlenmesinde (CPAP/BPAP titrasyonu)

bu hastalardaki diurnal hipoksemiye düzelttiği bilinmektedir (1,6,7,9,14,16).

a. Almitrin: Periferik kemoreseptör agonistidir. Pulmoner vasküler tonusu arttırarak V/Q dengesini ve noktürnal oksijenizasyonu düzeltir. Uyku kalitesini bozmadan PaO₂'de anlamlı yükselme sağlamasına rağmen, bazı çalışmalarda PAP'de artışa (en azından başlangıç döneminde) ve periferik nöropatiye neden olmasıyla kullanımı sınırlı kalmıştır. İntermittant kullanımı ile (iki ay ilaç verip bir ay kesilmesi) periferik nöropati gelişmediği ileri sürülmüştür.

b. Progesteronlar: Medroksiprogesteron asetat ve klormadinon asetat solunum stimulanları olarak kullanılmışlardır. Özellikle ilkiyle bazı KOAH'lı hastalarda olumlu sonuçlar alınmış, ancak uzun süreli kullanımında empotans ve diğer potansiyel toksisiteyi nedeniyle beklenene yanıt vermemiştir. İkincisinin bir hafta süreyle kullanımında ise kan gazlarında anlamlı düzeltilmeler sağlanamamıştır.

c. Asetazolamid: Santral kemoreseptörler üzerine direkt etkisi nedeniyle kullanılmıştır. KOAH'lılarda uykuda oksijen saturasyonunda ve uyku kalitesinde anlamlı düzeltilmeler sağlamıştır. Ancak parastezi, nefrolitiazis ve metabolik asidoza neden olması uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla beraber KOAH'lı hastalarca bir haftanın üzerinde iyi tolere edilebilmektedir.

d. Protriptilin: KOAH'lılarda NOD üzerine yararlı etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber REM uykusunu kısaltarak kan gazlarında düzelmeye neden olduğu sanılmaktadır. Ancak ağız kuruluğu, dizüri gibi sık görülen antikolinergik toksisite belirtileri nedeniyle kullanımını sınırlıdır. Ayrıca, uzun süreli kullanımında, bu ilacın noktürnal oksijenizasyon üzerine olan yararlı etkisinin geçici olabileceği gösterilmiştir.

e. Teofilin: Noktürnal oksijen desatürasyonu üzerine etkileri konusunda konsensusa varılabilmemiş değildir. İntravenöz (IV) ve oral kullanımı ile noktürnal oksijenizasyonda belirgin düzeltilmeler olduğunu ve uyku kalitesi üzerine negatif etkisi olmadığını gösterenlerin yanında aksini savunan çalışmalar da vardır.

Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NPPV) Tedavisi

Özellikle ağır dereceli KOAH'lı olgulara uygulanacak NPPV tedavisinin uykuda solunum bozukluğu epizodlarını önleyeceği, arousalları azaltacağı ve uyku kalitesini düzelterek ileri sürülmektedir. Sonuçta; gaz değişimi düzelecek, uyku kalitesinin düzelmesinin de gündüz fonksiyonları ve dolayısıyla yaşam kalitesi üzerine olumlu etkileri olacaktır. Ancak bunun tam aksini savunan çalışmalar da mevcuttur. Tartışmalı bir konu olmakla ve kesin sınırları belirlenememekle birlikte, en azından noktürnal desatürasyonu ve ağır dereceli CO₂ retansiyonu olan KOAH'lı hastaların NPPV tedavisine aday oldukları söylenebilir (14,15,22-24).

ACCP'nin konsensusunda, KOAH'lı olgularda NPPV endikasyonları Tablo 4'te görüldüğü şekilde belirlenmiştir (22).

Overlap Sendromu Tedavisi

Overlap sendromlu hastaların nasıl tedavi edileceğine yönelik veriler de oldukça yetersizdir. Her iki hastalığın tedavisinin farklı olması nedeniyle, yalnızca birinin tedavisi ile kor pulmonaleye kadar giden tablonun gelişimine engel olunamaz. Önemli bir diğer nokta da; oksijen tedavisinin bu hastalarda tehlikeli CO₂ yükselmelerine neden olabilemesidir. Oysa yalnızca KOAH'lı olan hastalarda 1-3 L/dakika verilen oksijen tedavisinin uyku sırasında CO₂ retansiyonu yapma riski oldukça düşüktür. Bu nedenle KOAH'lı hastalarda uyku sırasında PaCO₂'de anlamlı yükselme oluyor veya oksijen verildiğinde baş ağrısı geliyorsa, bu hastalarda muhtemel bir OSAS birlikteliğinden şüphelenilmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Klinik önemi olan (apne-hipopne indeksi ≥ 15) OSAS'lı olgularda ideal tedavi seçeneği "continuous positive airway pressure (CPAP)"dır. Ancak OSAS-KOAH birlikteliği varsa bu hastalarda "bi-level positive airway pressure (BPAP)" tedavisinden daha iyi sonuç alınır. Bu cihazlar inspiratuar (IPAP) ve ekspiratuar (EPAP) basınçların bağımsız olarak ayarlanmasına olanak sağlar. BPAP, EPAP ile bir CPAP gibi çalışırken, IPAP ve aradaki basınç farkı (pressure support) ile bir çeşit basınç sikluslu noninvaziv ventilatör gibi çalışır. Uygun tedavi basıncının belirlenmesi amacı ile KOAH'lı hasta bir gece uyku laboratu-

varında yatırılarak BPAP titrasyonu yapılır. Bu tedaviye oksijen tedavisinin de eklenmesi ile gerek apne ve hipopneler gerekse noktürnal desatürasyon giderilerek OVS'li hastanın tedavisi sağlanmış olur (6,8,9,12,14,25,26).

II. NOKTÜRNAL ASTİM ve ÜYKU

Astım, toplumun en az %5'ini hayatlarının bir döneminde etkileyen bir hastalıktır. Astım semptomlarının gece ortaya çıktığı duruma noktürnal astım denir. Astımdan farklı bir durum değildir, sadece hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyetini gösteren bir bulgudur. Gece ortaya çıkan öksürük, hırıltılı solunum veya nefes darlığı bazen ilk semptom olarak karşımıza çıkarken, bazen de astım kontrolünün kötüye gittiğinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Astımda ataklar şeklinde ortaya çıkan kronik hava yolu inflamasyonu temel patolojidir. Üyku ile aralarında olumsuz bir etkileşim olmakla birlikte atak olmadığı zamanlarda astımlı hastaların uykusu sağlıklı kişilerinkinden farklı değildir (27,28).

Noktürnal Astım Patogenezi

Sağlıklı kişilerde de gece boyunca bronkokonstrüksiyon oluşur ama minimal düzeyde olması nedeniyle herhangi bir semptom vermez. Sağlıklı kişilerde gece boyunca PEF düşüşü ortalama %8 olarak bildirilirken, astımlı hastalarda bu değer ortalama %50 olarak bulunmuştur. Astımlı hastalarda gecenin hava yolu üzerine etkisi, soğuk hava, metakolin veya histaminin etkisi gibidir. Bronşiyal daralma sirkadiyen özellik gösterir ama zamanın gece olmasından bağımsız olarak hastanın uyuyor olması ile de ilişkilidir. Vardiyalı çalışanlarda vardiya değişikliği ile PEF değişkenliği günler içinde yeni uyku saatlerine göre adapte olur (27).

Gece bronkokonstrüksiyon için olası nedenler ve mekanizmalar şunlardır (27-29);

- **Bronşların soğuması:** Geceleyin hem beden hem de yatak odası ısısının azalmasının, bronkokonstrüksiyona yol açtığı düşünülebilir. Astımlı hastalarda hava yolunun soğumasının bronkokonstrüksiyon için önemli bir etken olduğu yönünde şüphe yoktur. Ancak, gece yatak odasının ısısının sabit tutulduğu durumlarda da bronkokonstrüksiyon olması çevreye ait ısı değişiminin kritik bir faktör olmadığı fikrini desteklemektedir.

- **Supin pozisyon:** Astım için supin pozisyon bir sebep olarak görülmektedir, fakat astımlı hastaların 24 saat boyunca supin pozisyonda yatmaları bronkokonstrüksiyona engel olmadığı gibi supin pozisyonda yatış da uzamış bronkokonstrüksiyon oluşumuna sebep olmaz.

- **Yatak odasındaki allerjenler:** Noktürnal astım için tek sebep değildir, çünkü allerjik olmayan astımlılarda da noktürnal astım siktir. Tabi ki allerjik kişilerde allerjenlere maruz kalmanın bronşiyal reaktiviteyi arttırması konusunda şüphe yoktur ve bu da noktürnal astımın kötüleşmesi ile sonuçlanabilir. Yatak odasındaki ev tozu akarlarının sayısında ciddi bir azalmanın sağlanması noktürnal astımın şiddetini azaltır. Bu hava yolu reaktivitesinde azalmadan ziyade allerjene bağlı bronkokonstrüksiyonun direkt etkisinin kaybolması ile ilgilidir.

- **Gastroözefageal reflü:** Noktürnal astım ataklarının sebeplerinden sayılmakla birlikte kesin kanıtlar yoktur. Gastroözefageal reflü tedavisinin astım üzerine etkisi de şüphelidir.

- **OSAS ve horlama ile birliktelik:** Şiddetli horlaması olan veya OSAS'ı olan hastaların bir kısmında noktürnal astım da bulunur. Horlamaya, astımlılarda genel popülasyona göre daha sık rastlanır. Noktürnal astım, horlamanın veya OSAS'ın bir sonucu gibi görülse de mekanizması çok açık değildir.

Tablo 4. KOAH'lılarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon endikasyonları.

- PaCO₂ ≥ 55 mmHg olan hastalar
- PaCO₂ 50-54 mmHg arasında olan ve noktürnal desatürasyonu bulunan (2 L/dakika oksijen tedavisi alırken SaO₂ ≤ %88 olması) hastalar
- PaCO₂ 50-54 mmHg arasında olan ve bir yıl içinde en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalar

Gece boyunca görülen bronkokonstrüksiyon, uyku zamanı ile senkronize olacak şekilde sirkadiyen değişim gösterir. Bronkokonstrüksiyona yol açan en önemli mekanizma parasempatik sinir sistemi aktivitesinin artışı ve nonadrenerjik-nonkolinerjik sinir sisteminin aktivitesinin azalmasıdır. Hormonal değişiklikler ve hava yolu inflamasyonu da rol oynar.

- **Parasempatik tonusun artışı:** Parasempatik tonus uykuda genellikle artış gösterir. Kolinerjik blokaj uygulanan araştırmalarda gece parasempatik tonus artışına bağlı bronkokonstrüksiyonun düzeldiği gösterilmiştir. Ancak bu durum gece boyunca görülen tüm bronkokonstrüksiyonu açıklamaz.

- **Nonadrenerjik, nonkolinerjik (NANC) bronkodilatör tonusun azalması:** NANC sistem aktivasyonu bronkodilatasyon ile sonuçlanmaktadır. Hava yolu NANC sistem aktivitesi sabah erken saatlerde azalmaktadır. Bu durum da sabah bronkokonstrüksiyonunda rol oynar.

- **Hormonal değişim:** Dolaşımdaki kortikosteroidler ve katekolaminlerin düzeyi gece boyunca düşüş gösterir. Bu durum noktürnal astım gelişimi için önemlidir. Ancak buna rağmen ne kortizon infüzyonu, ne de katekolamin infüzyonu noktürnal astımı önlememektedir. Dahası noktürnal astım yüksek doz oral steroid tedavisine rağmen düzelmeyebilmektedir. Bu durum da dolaşımdaki steroid seviyesinin önemli bir etken olmadığı şeklinde yorumlanmaktadır.

- **Hava yolu inflamasyonu:** Dolaşımdaki hava yolu inflamatuvar hücre popülasyonundaki sirkadiyen değişimin noktürnal astım gelişiminde rol oynadığı söylenmektedir.

- **OSAS'da obstrüktif apne sırasında solunum çabasının artması toraks içi basıncın negatifliğinin yükselmesi ile sonuçlanır.** Bu durum vagal bir stimülatördür ve hiperreaktif hava yolu hastalığını provoke edebilir.

Sonuç olarak; noktürnal astım gelişiminin uyku tarafından kontrol edildiği kabul edilmekle birlikte, gece boyunca kolinerjik bronkokonstrüksiyonun artışının ve NANC bronkodilatör tonusun azalışının noktürnal astım gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Astımlılarda Uyku

Birçok astımlı hastada temel problem uyku bozukluğuna bağlı gün içinde yorgunluk ve gündüz aşırı uyku halinin olmasıdır. PSG'de uyku yeterliliğinin azaldığı ve uyku içi uyanıklığın arttığı görülür. Bu durum noktürnal astımlı hastalarda, aynı yaş ve eğitim durumunda olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bilişsel fonksiyonların daha bozuk olması ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle iş ve okul performansları düşüktür.

Hastaların astım atakları süresince gece semptomları nedeniyle uyku süreleri azalmıştır. Bir gecelik uyku deprivasyonu bile kemostimülasyonun solunum cevabını anlamlı derecede azaltır. Akut ciddi astımlı hastalarda hipoksemi ve hiperkapniye solunum yanıtının uyku deprivasyonu nedeniyle azalması hipoksemi ve hiperkapni gelişmesinde önemli rol oynar.

Astımlı hastalarda uykuda hipoksemi görülebilir, ancak ciddi hipoksemi nadirdir. Hastaların önemli bir kısmında "wheezing" nedeniyle arousal olduğunda hipoksemi de saptanır. Hem aile hekimlerinin hem de acil servislerin verilerine bakıldığında astım ataklarının gündüze oranla geceleri daha sık olduğu görülür.

Astıma bağlı ölümler nadir görülmekle birlikte gündüze oranla geceleri daha sık oluşur. Ölümle rin neden geceleri daha çok olduğuna dair birçok açıklama vardır. Örneğin; hastaların uyku sırasında hipoksemi, hiperkapni ve hava yolu direnç artışı nedeniyle duydukları rahatsızlık, uyku deprivasyonu yüzünden daha güçlükle arousal oluşturur ve uyanıklığa yol açar. Gece boyunca hastayı hastaneye götürmek için yardım konusundaki gönülsüzlük ve ihmal de bir faktör olabilir. Aslında pek çok hastada hastanede solunum arresti olmaktadır ama tıbbi yardım için gecikmenin ölümlerin oluşmasındaki etkisi de açıktır (27-29).

Tanı

Astım olduğu bilinen hastalarda anamnez, tanı için genellikle yeterlidir. Ancak PEF oranlarını takip etmek hem tanı için hem de tedavinin takibi için gerekebilir. Gece PEF değerlerinde akşam değerlerine göre %15 ve üzerinde azalma olması noktürnal astım tanısı koymak için yeterlidir.

Ayırıcı tanıda paroksizmal noktürnal dispne yapan sebepler göz önünde bulundurulmalıdır.

Özellikle kalp hastalığı öyküsü olan kişilerdeki pulmoner ödem ve OSAS ayırıcı tanıda düşünülmemelidir (27-29).

Astım + OSAS Birlikteliği

OSAS'ın noktürnal astım patogeneğinde rol oynadığı ve OSAS + bronş astımı birlikteliği olan olgularda, uyku apnesinin astım ataklarını provoke edebileceği bilinen bir gerçektir. Ayrıca, OSAS'ın klasik tedavisi olan nazal CPAP tedavisinin de bu hastalarda güvenle kullanılabilceği, üstelik bu tedavinin astım ataklarını, özellikle noktürnal atakları kontrol altına alacağı bildirilmektedir. İlginç olanı, bu birlikteliğin olmadığı OSAS'lı olgularda da bronşiyal hiperreaktivitenin (BHR) olduğu ve hatta bunun CPAP tedavisi ile azaldığı ileri sürülmektedir. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada OSAS'lıların %22'sinde BHR saptanmış, ancak OSAS'ın ağırlığı ile BHR derecesi arasında korelasyon bulunmamıştır (30-32).

Bronşiyal hiperreaktivite saptanan OSAS'lı olgularda OSAS'ın ağırlığı ile BHR derecesi arasında korelasyon olmayışının nedeni tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Bu konuda BHR etyolojisinin multifaktöriyel oluşu veya çalışma gruplarının küçük oluşu neden olarak gösterilebilir. Daha geniş serili çalışmalar ve bu olgulara uygulanacak nazal CPAP tedavisi sonuçları OSAS-BHR ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

Obstrüktif apne, OSAS'lı olgularda sıklıkla gözlediğimiz hipoksemi (karotis cisimciklerin stimülasyonu yoluyla refleks bronkospazma yol açabilir), mekanik faktörler (astım atakları üst hava yolu kalibresinde belirgin azalma ile ilişkili olup, bu durum OSAS'lılarda sık görülür) ve vagal stimülasyon (OSAS'lılarda sıklıkla izlenen müller manevrası potent bir vagus stimülatördür) gibi birkaç yolla hiperreaktif hava yolu hastalığını provoke edebilir.

Noktürnal bronkokonstrüksiyon, uyku bölünmelerine, hipoksemiye hatta uykuda ani ölüme yol açabilir. Bu nedenle OSAS'a ek olarak astımı bulunan bireylerde arousal sayısı daha yüksek, noktürnal hipoksemi daha ağırdır. Ayrıca, OSAS'a bağlı ÜSY rezistansındaki artışa refleks olarak gelişen bronkokonstrüksiyon, noktürnal astım semptomlarının ağırlaşmasına neden olur (2,15,28).

Tedavi

Noktürnal astım gelişimi, astım kontrolünün yetersiz olduğunun ve astım tedavisinin gözden geçirilmesi gerektiğinin göstergesidir. Uzun etkili bronkodilatörlerin tedaviye eklenmesi astımlılarda gece sorunlarının çözülmesinde yararlıdır. Fayda sağlanmaz ise basamak tedavisi yaklaşımıyla teofilin, inhaler ve sistemik kortikosteroidler ve metotreksat gibi immünsüpresan ilaçlar kullanılmalıdır. Hastaların küçük bir kısmında noktürnal astım gürültülü horlama ve uyku apne hipopne sendromu ile birliktedir. Klasik tedavilere yanıt alınamıyorsa OSAS şüphesi ile PSG yapılmalı ve gerekiyorsa CPAP tedavisi denenmelidir. Horlaması ve OSAS'ı olan kişilerde noktürnal astımın kontrolünün güç olduğu akıldan çıkarılmamalıdır (27-29).

III. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI ve UYKU

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), alveoler inflamasyon, fibrozis veya her ikisinin birden görüldüğü, akciğer parankimini difüz olarak tutan, bronşların ve bronşiyollerin çevrelerinde progresif gelişim gösteren bir grup hastalığı kapsamaktadır (33). İAH sıklıkla, idiyopatik pulmoner fibrozis, sarkoidozis, meslek hastalıkları, maligniteler ve ilaç reaksiyonları sonucu oluşur. Difüz akciğer hasarının ilaç reaksiyonları veya pulmoner vaskülit gibi bazı sebepleri detaylı olarak tanımlanmış olmakla birlikte kriptojenik fibrozan alveolit gibi antiteler hakkında halen açıklığa kavuşmamış noktalar vardır. Progresif sistemik skleroz ve romatoid artrit gibi immünolojik mekanizmalara ve asbest gibi inorganik tozlara bağlı gelişen İAH'ye ait bilgilerimiz her geçen gün hızla artmaktadır.

İnterstisyel akciğer hastalığında anormal hücre, doku veya sıvının interstisyel boşluğu doldurması "recoil" basıncın artmasına ve akciğer volümlerinin azalmasına yol açar. Vital kapasite ve rezidüel volüm azalmış, FEV₁/FVC oranı artmıştır. Ancak sigara içme öyküsü olan hastalarda obstrüktif patern de olaya karışır ve mikst mekanik ve gaz değişimi defekti oluşur (34,35). Normalde gaz değişimi istirahat durumunda hastalık çok ilerleyinceye kadar korunur. Hastaların yüzeysel ve hızlı bir solunumu vardır. Hipokapni sıklıkla görülür. Sık tekrarlayan arousallar nedeniyle uyku bö-

lünmeleri ve uyku evresi değişiklikleri ortaya çıkar. SaO₂'nin %90'ın altında seyretmesi de uyku bölünmelerine yol açar. NREM evre 1 artmış, REM azalmıştır. Arousalların nedeni öksürük veya kimyasal uyarıdır. İAH'de uyku yapısının ve oksijenizasyonun incelendiği son dekad içinde sadece birkaç bilimsel çalışma vardır (36).

İnterstisyel akciğer hastalığında kontrol grubuna göre uyku yapısı daha kötüdür. Hastalar uykularının %34'ünü evre 1'de geçirirken, REM uykusu sadece %12 oranında görülür. Benzer yaşta kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %13.5 ve %20'dir (35).

İnterstisyel akciğer hastalığında solunumsal olaylar birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır. Dokuzunda horlamanın da olduğu 11 hasta ile yapılan ilk araştırmalardan birinde uyanıklık solunum sayısı, inspiryum ve ekspiryum süreleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, solunum sayısının İAH'de arttığı, inspiryum ve ekspiryum sürelerinin kısaldığı bulunmuştur. Önceleri, İAH'de uyku ile solunum paterninin değişmediği yönünde iddialar ileri atılmışken, sonraki araştırmalarda İAH kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem uykuda hem de uyanıklıkta solunum paterninde farklılıklar olduğu saptanmıştır. Gruplar, uyanıklıkta ve NREM evre 4'te solunum parametreleri yönünden karşılaştırıldığında, uyanıklığa göre NREM evre 4'te solunum sayısında azalma olduğu bulunmuştur. Hipoksemisi olan hastalarda ise uykuda solunum sayısının azalmadığı görülmüştür (35).

Çok sayıda çalışmada İAH'de gece desatürasyon sıklığı araştırılmıştır. Onüç İAH'li hastada yapılan bir araştırmada olguların tümünde uykuda desatürasyon saptanmış ve uyanıklık oksijen satürasyonu ile korelasyon olduğu bildirilmiştir. KOAH ve noktürnal desatürasyon ile seyreden herhangi bir ek hastalığı olmayan İAH'li hastalarda toplam uyku süresinin %15'inde SaO₂'nin %90'ın altında kaldığı saptanmıştır (35).

McNicholas, yedi İAH hastasında desatürasyon olduğunu, ancak uykuda uyanıklığa göre %2'den daha fazla düşme olmadığını göstermiştir. Diğer araştırmacıların aksine uyku apnesinden şüphelenilen hastalar çalışmaya alınmamıştır.

İnterstisyel akciğer hastalığında egzersiz ve uykuda hipoksi gelişimi karşılaştırılmış, bazı araş-

tırmalarda uykuda hipokseminin egzersizdeki hipoksemiden daha derin olduğu vurgulanırken, başka bir araştırmada ise egzersizde daha belirgin desatürasyon olduğu bildirilmiştir (egzersizde ortalama %4.5, uykuda ortalama %0.5 düşme) (35).

İnterstisyel Akciğer Hastalığı + OSAS Birlikteliği

İnterstisyel akciğer hastalıklarında solunumun santral kontrolünün normal, hatta artmış olması nedeniyle apne görülme sıklığı düşüktür. Nadiren romatoid artrit ve sarkoidoz gibi interstisyel akciğer hastalığına yol açan bazı patolojilerle birlikte OSAS görülmektedir (34,35).

IV. KİSTİK FİBROZİS ve UYKU

Kistik fibrozis (KF), batı ülkelerinde daha sık rastlanan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Yirmi yıl öncesine kadar bu hastaların 20'li yaşlara ulaşması mümkün değilken gelişen tıbbi bakım, antibiyotikler ve pankreas enzimi içeren ilaçlar ile günümüzde 30'lu yaşlara ulaşan KF hastalarının sayıları artmaktadır.

Kistik fibrozisli hastalarda uykuda hipoksemi ilk olarak yaklaşık 20 yıl önce tanımlanmıştır. Muller ve arkadaşları ile Tepper ve arkadaşları desatürasyonların önemli oranda REM uykusunda görüldüğünü ve hipoventilasyonun altta yatan etken olduğunu belirtmişlerdir (37,38).

Kistik fibrozis hastalarında kor pulmonale gelişiminde temel etyolojik faktörün hipoksemi olduğu bilinmektedir. Gece oksijen satürasyonunda düşme hastalığın ağırlığı, semptom skoru ve istirahatteki pulmoner fonksiyonlar ile korelasyon göstermekle birlikte en iyi korelasyon istirahatteki PaO₂ iledir. Ondört hasta ile yapılan bir çalışmada, PaO₂ < 60 mmHg olan hastaların %80'inden fazlasında SaO₂ < %90 iken, PaO₂ > 70 mmHg olan hastalarda SaO₂ > %90 bulunmuştur (35).

Oksijen satürasyonu fizyopatolojik değişiklikler için en önemli parametredir. Gündüz oksijen satürasyonunun düşük seyrettiği KF'li hastalar yaşları uyumlu kontrolleri ile karşılaştırıldığında hem REM hem de NREM evresinde daha büyük desatürasyon gösterirler. Bu durumu açıklamak için birçok mekanizma tanımlanmıştır. Bunlardan birincisi istirahatte hipoksemisi olanlarda uykuda da hipoksemi olmasıdır. İkinci olarak

kontrol grubuna göre KF'li hastalarda noktürnal hipoventilasyon gelişiminin daha sık olduğu bilinmektedir. Solunum paternindeki bu değişikliklere, helium dilüsyon testi ile saptanan ve küçük hava yollarındaki kapanmayı gösteren hava hapsi bulguları eşlik eder. Ayrıca, akciğer volümlerinde azalma izlenir ve FRC küçük hava yollarının kapanma kapasitesinin altına düşer. Sonuç olarak V/Q uyumsuzluğu vardır ve bu durum hipokseminin derecesini artırır. KF'de mukosilyer klerensin uykuya etkisi henüz araştırılmamıştır ama lokalize mukus birikiminin V/Q dengesini bozacağı açıktır (35).

Kistik fibroziste egzersizde görülen hipoksemi ile uykuda görülen hipoksemi arasındaki ilişkinin araştırıldığı iki ayrı çalışmada, egzersiz hipoksemisinin uykuda görülen hipoksemi ile korele olmadığı sonucu çıkarılmıştır.

Kistik Fibrozis + OSAS Birlikteliği

Kistik fibrozisli hastalarda uyku apne sendromu sıklığı yeterince araştırılmamıştır. PSG uygulanan 12 çocukta tüm gece boyunca ortalama sadece sekiz apne epizodu saptanmış ve KF'li hastalarda gece oksijen desatürasyonunda uyku apnesinin pek katkısının olmadığı sonucu çıkarılmıştır (39).

TEDAVİ

Oksijen Tedavisi

On erişkin KF hastası ile yapılan bir çalışmada 2 L/dakika oksijen tedavisi verilen ve verilmeyen grup karşılaştırılmış, oksijen alan grupta hipoksemi kaybolmuş, ancak ortalama 5.6 mmHg kadar PaCO₂ basıncı artmıştır. Tedavi dozunda verilen oksijen ile ortaya çıkan hiperkapninin klinik önemi olmadığı vurgulanmıştır (35).

Randomize kontrollü çalışma ile 28 hipoksemisi olan KF hastası ortalama 26 ay takip edilmiş oksijen tedavisi alan ve almayan gruplar arasında komplikasyon gelişimi açısından fark bulunmamıştır (35).

Noninvaziv Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NPPV)

Kistik fibroziste noktürnal desatürasyon gelişiminde önemli rolü noktürnal hipoventilasyon oynar. Noktürnal hipoventilasyonun temel problem olduğu pek çok hastalıkta gece boyunca bilevel tekni-

ği kullanan basit basınç sikluslu hasta tarafından tetiklenen ventilatörler kullanılmaktadır (35).

Noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon ile düşük akımda oksijen kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada, gece desatürasyonun düzeldiği oksijen tedavisi ile görülen hiperkapninin ise NPPV ile önlendiği görülmüştür (40). Başka bir çalışmada ise diğer tedavilere yanıtız hiperkapnik KF hastalarında NPPV, uyku ve uyanıklık CO₂ basıncını azaltmış, solunum kas kuvvetini arttırmış ve uyku kalitesini düzeltmiştir (41).

Kistik fibrozisli hastalarda uykunun tüm evrelerinde solunum değerlendirilmiş, düşük akımda oksijen ve BPAP tedavisinin etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçta BPAP grubundaki hastalarda alveoler hipoventilasyonun önlenmesine bağlı gece hipoksemisinde ve hiperkapnisinde düzelme saptanmıştır (42).

KAYNAKLAR

1. Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uyku sorunları. Umur S, Ertürk E (editörler). Toraks Kitapları. No: 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı 2000: 167-88.
2. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. İlişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. Tüberküloz ve Toraks 2002; 50: 119-24.
3. Chokroverty S. Physiologic changes in sleep. In: Chokroverty S (ed). Sleep Disorders Medicine. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999: 95-126.
4. Krieger J. Respiratory physiology: Breathing in normal subjects. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 229-41.
5. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Lawrence, KS: Allen Press Inc, 1997.
6. Douglas NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 965-75.
7. McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). Breathing Disorders in Sleep. London: WB Saunders, 2002: 299-309.
8. Brown LK. Sleep-related disorders and chronic obstructive pulmonary disease. Respir Care Clin North Am 1998; 4: 493-512.
9. Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Clin Chest Med 1998; 19: 115-25.
10. Köktürk O, Tatlıoğlu T, Gürsel G ve ark. PaO₂ ≥ 60 mmHg olan kronik obstrüktif akciğer hastalarında noktürnal oksijen desatürasyonu. Solunum Hastalıkları 1996; 7 (Ek 3): 547-56.

11. Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992; 13: 523-32.
12. Douglas NJ. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung Biology in Health and Disease* 1994; 71: 695-718.
13. Chokroverty S. Sleep disturbances in other medical disorders. In: Chokroverty S (ed). *Sleep Disorders Medicine*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999: 587-617.
14. Folgering H, Vos P. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 303-23.
15. Lewis DA. Sleep in patients with respiratory disease. *Respir Care Clin North Am* 1999; 5: 447-60.
16. Weitzenblum E, Chaouat A, Charpentier C, et al. Sleep related hypoxemia in chronic obstructive pulmonary disease: Causes, consequences and treatment. *Respiration* 1997; 64: 187-93.
17. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6: 651-61.
18. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-6.
19. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Fırat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44: 187-92.
20. Köktürk O. Uygunun izlenmesi (2). *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 499-511.
21. Mohsenin V. Breathing and sleep in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. In: Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (eds). *Sleep Medicine*. 1st ed. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc, 2002: 321-8.
22. ACCP. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - A consensus conference report. *Chest* 1999; 116: 521-34.
23. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, et al. Effects on noninvasive positive pressure ventilation on gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997; 112: 623-8.
24. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 353-8.
25. 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.
26. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients. A consensus statement. *Chest* 1999; 115: 863-6.
27. Douglas NJ. Nocturnal asthma. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep*. London: WB Saunders, 2002: 291-8.
28. Douglas NJ. Asthma. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 955-64.
29. D'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. *Clin Chest Med* 1998; 19: 127-37.
30. Köktürk O, Fırat H. Bronchial hyperreactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Diagnosis and treatment of sleep breathing disorders*. Alpes Congres, Grenoble, Fransa 1998; 67 (P-69).
31. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173: 117-26.
32. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 48: 273-89.
33. British Thoracic Society. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54 (Suppl 1): 1-30.
34. Kryger MH. Restrictive lung disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 976-83.
35. Calverley PMA. Sleep in cystic fibrosis, interstitial lung disease, and other respiratory disorders. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep*. London: WB Saunders, 2002: 323-32.
36. Hira HS, Sharma RK. Study of oxygen saturation, breathing pattern and arrhythmias in patients of interstitial lung disease during sleep. *Indian J Chest Dis* 1997; 39: 157-62.
37. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, et al. Mechanism of hemoglobin desaturation during REM sleep in normal subjects and in patients cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 463-9.
38. Tepper RS, Shatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest* 1983; 84: 388-93.
39. Avital A, Sanchez I, Halbrow J, et al. Effect of theophylline on lung function tests, sleep quality and nighttime SaO₂ in children with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1245-9.
40. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: Comparison with supplemental oxygen. *Eur Respir J* 1997; 10: 1999-2003.
41. Piper AJ, Parker S, Torzillo PJ, et al. Nocturnal nasal IPPV stabilizes patients with cystic fibrosis and hypercapnic respiratory failure. *Chest* 1992; 102: 846-50.
42. Milross MA, Piper AJ, Norman M, et al. Low flow oxygen and bilevel ventilatory support: Effect on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 129-34.