

Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksemi Bozuklukları

Sleep Related Hypoventilation and Hypoxemia Disorders

Dr. Aygül GÜZEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi bozuklukları 2014 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından “Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)” içinde iki ayrı ana başlık altında “Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları” ve “Uyku ile İlişkili Hipoksemi Bozukluğu” olarak yeniden düzenlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uyku, hipoventilasyon, hipoksemi

SUMMARY

Sleep-related hypoventilation and hypoxemia disorders were reorganized by The American Academy of Sleep Medicine in 2014. These disorders were represented in the International Classification of Sleep Disorders of the (ICSD-3) as two separate main headings “Sleep-Related Hypoventilation Disorders” and “Sleep-Related Hypoxemia Disorder.”

Key Words: Sleep, hypoventilation, hypoxemia

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Aygül GÜZEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

e-posta: aygul.guzel@yahoo.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.0011

GİRİŞ

2014 yılında yeniden düzenlenen “Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)”na göre uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi bozuklukları grubu, “Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları” ve “Uyku ile İlişkili Hipoksemi Bozukluğu” olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır (Tablo 1)⁽¹⁾.

Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksemi Mekanizmaları:

Noktürnal hipoventilasyonla seyreden hastalıkların patogeneğinde, solunum dürtüsünde azalma ve solunum mekaniklerinde bozulma rol oynayan iki mekanizmadır.

a) Solunum dürtüsünde azalma: Uyku başlangıcını takiben hava yolu mekaniklerinden bağımsız olarak inspiratuvar kas dürtüsünde azalma söz konusudur. Uykuda solunumun istemli kontrolü ortadan kalkar ve solunumun kontrolü metabolik uyarılarla sağlanır. Aynı zamanda solunum uyarısı için gerekli arteriyel karbondioksit (PaCO_2) seviyesinin eşik değerinin artması da hipoventilasyona katkı sağlar^(2,3). Uykuda hipoventilasyondan sıklıkla tidal volümün azalması ve tidal volümdeki dalgalanmalar sorumludur. Hipoventilasyon nedeniyle PaCO_2 'de 3-7 mmHg yükselme, PaO_2 'de 3,5-9,4 mmHg azalma ve oksijen satürasyonunda %2'lik azalma meydana gelir. Uykuda aktive olan hipotalamus ventrolateral peroptik nükleustaki GABAerjik nöronların uyanıklık ve solunumdan sorumlu alanları inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu inhibisyon ve retiküler aktive edici sistemin etkisinin azalması CO_2 duyarlılığında azalmaya neden olmaktadır⁽³⁾. Uykuda hipoksemi ve hiperkapniye ventilatuvar yanıt, hızlı göz hareketi (REM) döneminde daha belirgin olmak üzere azalır. Birçok faktör, apneik eşik ile uykuya geçiş dönemindeki PaCO_2 arasındaki farkı azaltır. Bu durum solunumsal düzensizliğe neden olur. Apneik eşik ile normal solunum arasında kalan bölgede PaCO_2 'ye solunum yanıtının artması için hipoksemi ve vasküler dolgunluk gibi bazı faktörlerin olması gerekmektedir. REM uykusunda özellikle fazik bölümde yüzeysel nefes, solunum duraklamaları, tidal hacimde ve solunum hızında düzensizlik gözlenir. Buna “solunumsal disritmi” ya da “ataksik solunum” denir⁽²⁾.

b) Solunum mekaniklerinde bozulma: Uykuda değişen solunum mekanikleri nedeniyle özellikle obstrüktif hava yolu hastalıkları ve nöromusküler hastalıklarda gaz değişimi daha da kötüleşir. REM uykusunda iskelet kaslarında ve diyafram kası dışındaki yardımcı solunum kaslarında (skalen, interkostal, karın kasları gibi) hipotonisi gelişir. Bu nedenle solunumun devamı için yardımcı solunum kaslarını kullanan kişilerde

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

1-	Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon Bozuklukları
a)	Obezite Hipoventilasyon Sendromu
b)	Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu
c)	Hipotalamik Bozuklukla Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon
d)	İdiopatik Santral Alveoler Hipoventilasyon
e)	Bir İlaç ya da Maddeye Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon
f)	Tıbbi Bir Bozukluğa Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon
2-	Uyku ile ilişkili Hipoksemi Bozukluğu

gaz değişimi daha da kötüleşir. Yine REM döneminde yardımcı solunum kas tonus kaybı ve göğüs duvarı hareketlerindeki değişiklikten kaynaklanan fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK)'de azalma gözlenir. Fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalmasına özellikle supin olmak üzere yatış pozisyonu da katkı sağlar. Bu sebeplerden dolayı FRK kapanma kapasitesinin altına düştüğünde ventile olmayan akciğer alanları (şant) meydana gelir. Bu durum küçük hava yollarındaki daralmaya bağlı kapanma kapasitesinin arttığı obstrüktif akciğer hastalıklarında ve FRK'nin azaldığı obezitede uyku ile ilişkili hipoksemisinin asıl nedenidir⁽²⁾.

1-UYKU İLE İLİŞKİLİ HIPOVENTİLASYON BOZUKLUKLARI

Uykuda PaCO_2 'nin (ya da eşdeğerinin) en az 10 dk süreyle $>55\text{mmHg}$ olması ya da PaCO_2 'nin (ya da eşdeğerinin) en az 10 dk süreyle 50 mmHg 'den fazla olacak şekilde (uyanıklık döneminde sırt üstü pozisyonundaki değerine göre) $\geq 10\text{ mmHg}$ artması *uyku ile ilişkili hipoventilasyon* olarak tanımlanmaktadır⁽⁴⁾. Tanıda altın standart uykuda PaCO_2 takibidir, ancak pratikte uygulama zorluğu olduğundan indirekt yöntemlerle ölçülen PCO_2 hakkında fikir sahibi olunabilir. Bu amaçla end-tidal PCO_2 ($\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$) veya transkutanöz PCO_2 ($\text{P}_{\text{TC}}\text{CO}_2$) ölçüm cihazları kullanılabilir⁽¹⁾.

Bu grupta, konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu gibi çok nadir görülen hastalıklar yanında Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS) ya da tıbbi bir bozukluğa bağlı hipoventilasyon gibi çok daha sık görülen hastalıklar yer almaktadır. Tüm hastalıkların ortak özelliği; uyku sırasında meydana gelen yetersiz hipoventilasyonun PaCO_2 'de artışa neden olmasıdır. Bu başlık altında toplanan hipoventilasyon bozukluklarından sadece OHS tanısında gün içinde de hipoventilasyonun eşlik etmesi mutlak gereklidir. Diğer hipoventilasyon bozukluklarında ise gün içi

hipoventilasyon her zaman görülmeyebilir. Eğer gün içinde hipoventilasyon mevcutsa uykuda hipoventilasyonun ağırlığı artacaktır.

a. Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS):

İlk olarak 1956'da Burwell ve arkadaşları tarafından diurnal hiperkapni, hipoksi, hipersomni, polisitemi ve sağ kalp yetmezliği şikayetleri olan obez hastalar "Pickwick Sendromu" olarak tanımlanmışlardır⁽⁵⁾. Günümüzde tam kriterleri geliştirilerek bu tanımlama "Obezite Hipoventilasyon Sendromu" "Hiperkapnik Uyku Apne" ya da "Obezite ile İlişkili Uyku ile İlgili Hipoventilasyon" olarak adlandırılmaktadır⁽¹⁾.

Obezite küresel boyutta bir halk sağlığı sorunudur. Obezitenin oldukça yaygın olduğu Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) erişkinlerin %33,3'ü, adolesan ve çocukların %17'si obezdır. Morbid obezite oranı da her geçen gün artmaktadır⁽⁶⁾. Obezitenin yaygınlığının artmasına paralel olarak OHS yaygınlığında da artış mevcuttur. Hastalığın direkt prevalansı bilinmemesine rağmen ABD'de 3,7/1000 olduğu tahmin edilmektedir⁽⁷⁾. Genellikle hastalar orta yaşlıdır ve erkek kadın oranı ise 2/1'dir⁽⁸⁾.

Obezite hipoventilasyon sendromu, obezite ve altta yatan kardiyopulmoner veya nörolojik hastalık bağlı olmayan gündüz hiperkapni (PaCO₂>45 mm Hg) ile karakterizedir. Hiperkapni uykuda kötüleşir ve sıklıkla ciddi arteriyel oksijen desatürasyonu ile ilişkilidir⁽¹⁾. Obezite hipoventilasyon sendromlu hastaların %90'ında obstrüktif uyku apne-hipopne (OUAS) sendromu mevcuttur. Obezite hipoventilasyon sendromlu hastalardaki OHS oranı net değildir, ancak %4 ila %20 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Hastaneye yatırılan obez hastalarda yapılan bir çalışmada OHS prevalansının %30 olduğu saptanmış, fakat bu hastaların sadece %10'unun tanısının konularak tedavi başlanıldığı saptanmıştır⁽⁹⁾.

Patofizyoloji

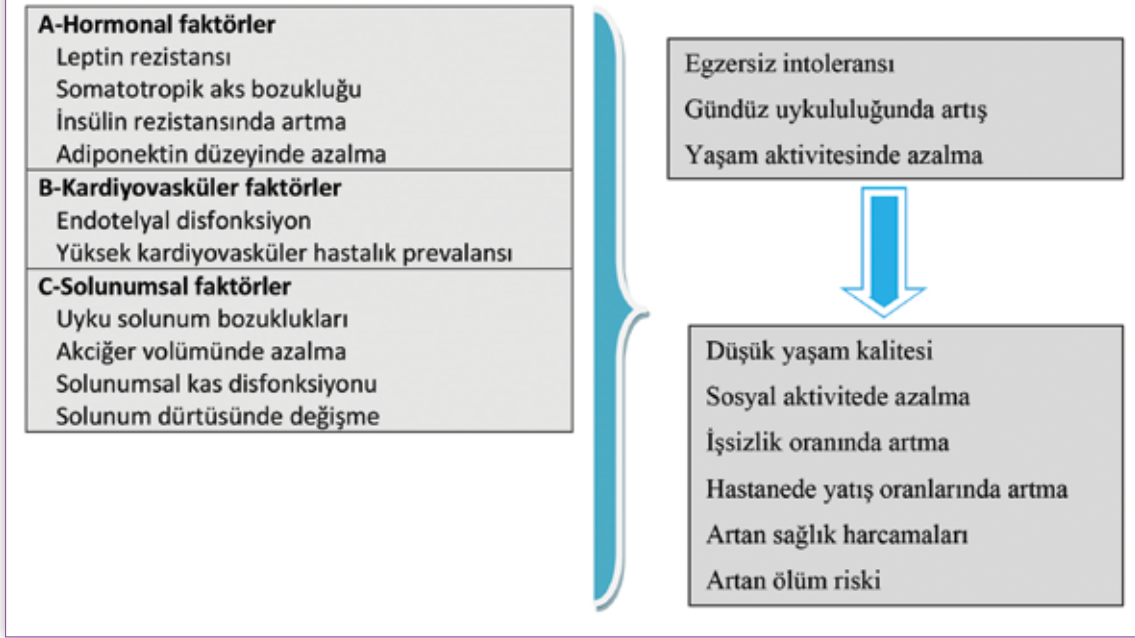
Obezite hipoventilasyon sendromunda oluşan hipoventilasyonun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Akciğer volümünün ve mekaniklerinin değişmesi, ateletazi ve konjesyona bağlı olan ventilasyon perfüzyon anormallikleri, kemosensitivitenin azalması, obezite ile ilişkili hormonal faktörlere bağlı solunum dürtüsünün baskılanması, OUAS, solunum kas yetersizliği gibi çeşitli nedenlerin kümülatif etkisinden kaynaklanır. Sebep olan patolojilerin önemi bireysel farklılık göstermektedir. Hipoventilasyon, uykuda özellikle de REM döneminde daha da belirginleşir. Desatürasyon tanıma gerekli değildir, ancak sıklıkla gözlenir^(1, 2). Uyanıklık oksijen satürasyonu (SaO₂) ya da CO₂ ile uy-

kuda oluşan desatürasyon arasındaki ilişkiyi tahmin edecek güçlü bir tahmini veri yoktur⁽¹⁾.

Obezite, hipoventilasyon ve hipoksemiden sorumlu primer faktör olarak kabul edilmektedir. Obezitenin mekanik etkisine bağlı diyafragma hareketi bozulur ve göğüs duvarı ile akciğer arasındaki elastik recoil dengesi değişir. Gündüz hiperkapnik obez hastalarda akciğer volümleri (vital kapasite, total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite), göğüs duvarı ve akciğer kompliansı azalır. Son yapılan çalışmalarda göğüs duvarı kompliansına göre akciğer komplians değişikliğinin daha önemli olduğu vurgulanmıştır. Akciğer kompliansı normal ağırlıktaki kişilere göre normokapnik obez kişilerde %20, OHS'li hastalarda ise %60 azalmıştır⁽¹⁰⁾. Restriktif solunum fonksiyon bozukluğu, normokapnik obez hastalara göre hiperkapnik obez hastalarda daha belirgindir. Pulmoner restriksiyonun mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen intratorasik ve abdominal yağ dağılımı ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalarda uyanıklıkta düşük akciğer volümlerine eşlik eden ekspiratuar akım kısıtlaması mevcuttur. Ekspiratuar rezerv volümün azalması özellikle supin pozisyonda ventilasyon perfüzyon dengesinin bozukluğunu ağırlaştırır. Bu patolojilerin bir arada olmasıyla solunum kas yorgunluğu gelişir ve solunum için harcanan enerji artar⁽⁷⁾. Normal kişilerin solunum için harcadıkları günlük oksijen tüketimi %3 iken, morbid obez kişiler için %15'dir. Alkol, hipnotik, anksiyolitik gibi santral sinir sistemi (SSS) depresanlarının kullanımı solunum yetmezliğini daha da derinleştirir^(1, 7).

Obezite hipoventilasyon sendromlu hastalarda solunum sistemi mekanik bozuklukları yanı sıra hipoksemi ve hiperkapniye solunum yanıtında da bozukluklar mevcuttur. Artan dozlarda inhale CO₂ kullanılarak diyafragmatik elektromiyogram yanıtındaki değişim ölçülerek santral solunum yanıtının değerlendirildiği çalışmada basit obez hastaların solunumsal yanıtında artma mevcut iken, OHS'li hastalarda obez olmayan kişilere benzer yanıt görülmüştür. Bu bulgular obeziteye bağlı mekanik kısıtlamayı kompanse etmek için santral solunum dürtüsünün arttığını, oysaki OHS'li hastalarda bu kompensasyonda kayıp olduğunu göstermiştir⁽¹¹⁾.

Obezite hipoventilasyon sendromunun OSAS ile birlikteliği yaygındır ancak bu hastalarda hipoksemi ve hiperkapni tamamen üst hava yolu obstrüksiyonuna bağlı değildir. Obez uyku apneli hastalarda gündüz olan hipoventilasyonun, uyku apnenin ciddiyeti ile ilgili olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. OUAS'li obez hastaların niye %10-15'inde hipoventilasyon olduğu açık olmasa da birkaç mekanizmaya bağlanmıştır. Tekrarlayan solunum olayları kas yorgunluğuna neden olurken, hiperkapni solunum kas fonksiyonlarını baskılar. Gelişen uyku yoksunluğu ve hipoksemi nedeniyle santral

Şekil 1. OHS patogenezinde etkili faktörler ve neden ilişkisi⁽⁷⁾.

solunum yanıtı baskılanır. Solunum yanıtındaki baskılanma ile bozulmuş akciğer mekanikleri birleştiğinde apne sonrası normokapni gelişme kompensasyonu engellenir^(2, 11). Obezite uyku apnesi sendromunda gözlenen solunum olayları ve OHS'de daha uzun süreli hipoventilasyon periyotları nedeniyle gelişen gece hiperkarbisi mevcuttur. Obezite uyku apnesi sendromunun olmadığı OHS'li hastalarda aralıklı ya da devamlı olan uykuda hipoventilasyon ve/veya hipoksemiği ağırlaştırıcı yüzeyel solunum mevcuttur⁽¹⁾.

Ayrıca patogenezi aydınlatmaya yönelik diğer çalışmalar leptin direncinin OHS patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir. Leptin, enerji tüketimini ve gıda alımını düzenleyen adipoz dokudan salınan bir hormondur. Yapılan hayvan çalışmalarında leptin gen mutasyonunun obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. Leptin serum düzeyi ve adipositlerdeki leptin mRNA seviyesi vücut yağ oranı ile ilişkilidir. Obezite hipoventilasyon sendromlu hastalarda leptin seviyesi normokapnik OUAS hastalarına göre daha yüksektir ve noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavinden sonra düşer⁽⁸⁾. Obezite uyku apnesi sendromu olmayan OHS'li hastalarla OSAS olmayan obez hastaların karşılaştırıldığı çalışmada; OHS'li hastalarda leptin seviyesinin düşük olduğu saptanmıştır. Serum leptin seviyesinin uzun dönem NIMV tedavisi ile vücut kitle indeksinde (VKİ) değişiklik olmadan arttığı gösterilmiştir. Artmış leptin seviyesinin merkezi CO₂ kemosenitivitesinde iyileşme ile korele olduğu da gösterilmiştir⁽¹³⁾. Kronik hipoksi serum leptin seviyesini baskılar ve düşük leptin seviyesi de hiperkapni yanıtının körleşmesine neden olur⁽⁷⁾. Bu hastalarda

eşlik eden kalp yetmezliği, diüretik kullanımı ile ilgili klor eksikliği mevcut ise bikarbonat atılımında azalma gözlenir ve bu durumda hiperkapninin devam etmesine katkıda bulunur. Obezite hipoventilasyon sendromu patogenezinde rol oynayan faktörler ve neden ilişkisi Şekil 1'de verilmiştir.

Klinik

Tüm hastalar obezdir ve sıklıkla hastaların çoğunluğunda kronik hipoventilasyon bulguları gözlenir. Obezite hipoventilasyon sendromu tanılı hastalar ya OUAS şüphesi için değerlendirilirken saptanır ya da bir ya da daha fazla olan ağır hiperkapnik solunum yetmezliği atakları ile başvurular sırasında tanı alırlar. Genel olarak yavaş progresyon gösterir ancak bireysel farklılıklar olabilir. Hastalar genellikle aşırı uyku halinden şikayetçilerdir. Aşırı uykululuğun derecesi hiperkapni derecesi ile ilişkili değildir. Ayrıca yorgunluk, yüksek sesle horlama, gece boğulma atakları, gece ya da sabah baş ağrısı, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları gibi semptomlar sıktır. Sık uyku bölünmeleri ve uyku etkinliğinde azalma OUAS hastalarına göre daha nadir olmakla birlikte gözlenebilir. Basit OUAS hastalarının aksine nefes darlığı, alt ekstremitelerde ödem, uyanıklıkta oksijen saturasyon düşüklüğü bu hastalarda yaygındır^(1, 8). Tedavi edilmeyen hastalarda kronik hipoksemi ve hiperkapninin sonucu olarak pulmoner hipertansiyon, aritmi, kor pulmonale ve nörobilişsel fonksiyon bozukluğu gözlenir. Hiperkapni ve hipoksemi, akut veya kronik solunum yetmezliği ya da kardiyak ölüm olana kadar fark edilmeye-

bilir. Fizik muayenede kor pulmonale ve konjesyon bulguları saptanabilir (periferik ödem, boyun venöz dolgunluğu gibi). Obezite uyku apnesi sendromunun olmadığı OHS'li hastalarda uykuda hipoksemi ve hipoventilasyonu kötüleştiren devamlı ya da aralıklı yüzeysel solunum epizotları olur⁽¹⁾.

Tanı

Solunum fonksiyon testlerinde restriktif patern gözlenir. Laboratuvar bulgularında polisitemi ve bikarbonat yüksekliği saptanır. Serum bikarbonat seviyesi kronik respiratuar asidozun metabolik kompensasyonuna bağlı yükselebilir. Yapılan bir çalışmada OUAS şüpheli obez hastalarda serum HCO_3^- seviyesinin >27 mEq/l olması OHS tanısı için %92 sensitivitede, %50 spesifisitede bulunmuştur. Bu çalışmada OHS taraması için serum HCO_3^- düzeyinin kullanılabilirliği vurgulanmıştır⁽¹⁴⁾. Metabolik alkalozla sekonder HCO_3^- yüksekliği olabileceğinden tanıda yanıltıcı olabilir. Elektrokardiyografide (EKG) sağ ventrikül hipertrofi, sağ atriyal genişleme; ekokardiyografide (EKO) ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanabilir.

Karakteristik polisomnografi (PSG) bulguları, obstrüktif apne ve hipopneilerin eşlik ettiği ya da etmediği hipoventilasyon ve desatürasyon gözlenmektedir. Arteriyel oksijen desatürasyonu birkaç dakika ya da daha uzun sürelidir. Tidal volümde azalma periyotları, aralıklı arousallar gözlenir. Obstrüktif olaylar arasındaki geçici ventilasyon, uykuda ağırlaşan hipoventilasyonu engellemek için yeterli değildir⁽¹⁾.

OHS Tanı Kriterleri⁽¹⁾

A,B,C olmalıdır.

- A. Uyanıklıkta hipoventilasyon varlığı (PaCO_2 ve eşdeğerinin >45 mmHg)
- B. Obezite ($\text{BMI} > 30 \text{kg/m}^2$) varlığı
- C. Hipoventilasyonun pulmoner parankimal veya obstrüktif hastalıklar, göğüs duvarı hastalıkları, nöromusküler hastalıklar gibi diğer nedenlerle açıklanamaması

Ayrıntı tanı

Uyku ve uyanıklıkta hipoventilasyona neden olan diğer durumlar düşünülmelidir. Pulmoner hava yolu ve parankim hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıkları, tedavisiz ciddi hipotiroidi, solunumu baskılayan ilaç ya da madde kullanımı, konjenital ve idiopatik santral alveoler hipoventilasyon sendromları ayrıntı tanıda yer alır. Obstrüktif uyku apne sendromu ve santral uyku apne-hipopne sendromu (SSAS) hava akımının

daki periyodik değişiklikler ve eşlik eden oksijen satürasyonundaki periyodik dalgalanmalar ile uyku ile ilişki hipoventilasyonda ayrılabilir. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonda oksijen desatürasyonu genellikle birkaç dakika ya da daha uzun sürecek şekilde devamlıdır⁽¹⁾.

Tedavi

Obezite hipoventilasyon sendromu; vücut yapısında (üst solunum yolu ve solunum kasları) veya fonksiyonlarında (solunumun kontrolü, metabolik ve kardiyovasküler işlevler gibi) bozukluklar, aktivitede ve sosyal yaşama katılımında azalma ile seyreden kronik bir hastalıktır. Tedavi yaklaşımı sıklıkla kişisel yaklaşımı gerektirir ve genellikle altta yatan patogeneze yöneliktir. Obezite hipoventilasyon sendromunda tedavi ilkeleri iki ana başlık altında toplanır⁽⁷⁾:

- 1) Pozitif hava yolu basınç tedavileri
- 2) Tartı kaybettirici tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları

Pozitif Basınç Tedavisi:

Üst hava yolu obstrüksiyonuna (OSAS) eşlik eden OHS'de ilk tedavi yaklaşımı çoğunlukla CPAP tedavisidir. Bu tedavide, noktörsal hiperkapninin önlenmesi ve oksijen satürasyonunun düzelmesi esas hedefdir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı titrasyonu ile OHS'li hastalarda apne, hipopne ve horlama ataklarında düzelmelerin yanında oksijen desatürasyonunun önlenmesi sağlanır. Ancak hedeflenen bu durumların gerçekleşmemesi halinde diğer pozitif basınç tedavisi olan bi-level pozitif hava yolu basıncı (BPAP) tedavisi uygulanır⁽¹⁵⁾. Ayrıca izole OHS olgularında da BPAP tercih edilir. Yapılan çalışmalarda, ilk gece titrasyonda obstrüktif olayların eliminasyonuna rağmen oksijen satürasyonu %90 veya üzerine çıkmaz ise erken BPAP moduna geçilmesi önerilmektedir. Olguların %20-50'sinde CPAP tedavisindeki başarısızlık nedeni ile BPAP tedavisine geçildiği ifade edilmektedir⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Bunun yanında prospektif ve randomize yapılan 36 hastanın incelendiği bir çalışmada ciddi noktörsal hipoksemisi olmayan OHS'li hastaların tedavisinde CPAP ve BPAP tedavilerinin gündüz hiperkapnisine etkisinin benzer olduğu vurgulanmıştır⁽¹⁸⁾. Borel ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü çalışmada; bir aylık noninvaziv mekanik ventilasyon (NIMV) tedavisinin OHS'li hastalarda uyku kalitesi ve kan gazı değerlerinde dramatik iyileşme sağlanmasına rağmen inflamatuvar, metabolik ve kardiyovasküler markerlarda değişiklik yapmadığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Bir diğer randomize çalışmada ise, volüm hedefli pozitif basınç tedavisinin (BPPV) OHS'li hastalarda uyku kalitesi ve ventilasyon konforunda hafif derecede bir

azalmaya neden olmasına karşın gece hipoventilasyonun kontrolünde etkin olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Obezite hipoventilasyon sendromlu hastaların %50'sinde NIMV tedavisine ek olarak nokturnal oksijen desteği gerekir. Noninvasiv mekanik ventilasyon tedavisi olmaksızın sadece oksijen tedavisi hiperkarbiyi kötüleştirir ve bu hastalarda hipoventilasyon devam edebilir⁽¹⁾.

Tartı Kaybettirici Tedavi ve Rehabilitasyon Yaklaşımları:

Yapılan çalışmalarla %10'luk tartı kaybının apne/hipopne indeksinde %26 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Bununla birlikte eşlik eden yaşam tarzındaki değişikliklerle beraber yapılan bariatrik cerrahi yaklaşımların obeziteli hastalarda uyku ile ilişkili solunum bozuklarının iyileşmesinde etkin olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Bariatrik cerrahinin OHS'li hastalarda hem diurnal hipoventilasyonu düzelttiği hem de spirometrik parametrelerde iyileştirici etkisi olduğu bilinmektedir⁽²²⁾. Bununla birlikte bariatrik cerrahi sonrası tekrar tartı almamalarına rağmen bu hastalarda solunum parametrelerinde ve kan gazındaki bozuklukların yanı sıra tekrarlayıcı uyku ile ilişkili solunum bozuklukları gözlemlendiği ifade edilmektedir. Eşlik eden OUAS, bariatrik cerrahi sonrasında erken dönemde komplikasyonları arttıran bağımsız bir risk faktörü olarak da kabul edilmektedir⁽⁷⁾. Bu nedenle cerrahi yaklaşımın olası risk faktörleri göz önüne alınarak kişiye özel olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır⁽²³⁾. Yaşam alışkanlıklarının özellikle de fiziksel aktivitenin değiştirilmesi ve egzersiz kapasitesini arttırmayı amaçlayan rehabilitasyon programları OHS tedavisinde önemlidir. Yapılan çalışmalarda fiziksel aktivitenin azlığı ile apne/hipopne indeksinin birbiri ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Bunun yanında fiziksel aktivite ve rehabilitasyon programlarına NIMV uygulamaları ile birlikte başlandığında OHS patogenezinde etkin olduğu düşünülen visseral yağ birikiminin azalmasını, düşük dereceli inflamasyonun belirgin düzelmesini ve kas fonksiyonlarının iyileşmesini sağlamıştır⁽⁷⁾.

Morbidite ve mortaliteyi arttıran risk faktörü hipoventilasyonun ağırlığı gibi gözükse de spesifik ilişki tanımlanmamıştır. Obez hastalarda yapılan bir çalışmada hipoventilasyonu olan hastalarda mortalite %23 iken, hipoventilasyonu olmayan hastalarda %9 bulunmuştur⁽¹⁾.

b. Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu (CCHS)

Cinsiyet, etnik farklılık göstermeyen ve nadir görülen konjenital genetik bir sendromdur. Daha önceleri

“Ondine’in laneti” olarak da tanımlanmıştır⁽²⁴⁾. Otozomal dominant geçiş gösteren bu hastalığın sıklığı 1/10.000-1/200.000 arasındadır^(2, 25). Neden olan genetik eğilim sıklıkla da novo mutasyon sonucu meydana gelmektedir, fakat ikiz kardeşlerde de görülebilmektedir. Bu hastalarda mutasyon tipi, klinik şiddeti belirleyen önemli bir unsurdur. Artan polialanin tekrarlarının hastalık şiddetinde önemli olduğu vurgulanmaktadır. Nokta ve çerçeve kayması mutasyonları ise hastalığa eşlik eden nöral tümörlerle ilişkilidir^(4, 25).

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu, PHOX2B gen mutasyonuna bağlı özellikle solunumun merkezi otomatik kontrolünde yetmezlikle seyreden bir sendromdur⁽²⁴⁾. Bu hastalarda hipoventilasyon genellikle doğumdan itibaren mevcuttur ve uykuda daha da belirginleşmektedir. Hipoventilasyonun primer akciğer hastalıkları, nörolojik ve metabolik hastalıklarla açıklanamaması önemli bir özelliğidir⁽¹⁾. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromlu hastalar bebeklik döneminde siyanotik, hipotonik, beslenme güçlüğü yaşayan ve daha az olarak da santral apnelere olan bebeklerdir⁽¹⁾. Bu hastaların bazıları ise hayatı tehdit edici bradikardilerin neden olduğu kardiyovasküler kollapsın ardından tanı alırlar⁽²⁶⁾. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromluların bazıları fizik muayenede yeterli solunum eforu göstermelerine rağmen hipoventilasyon atakları nedeniyle hipoksemi ve hiperkarbi ile kendini gösterirler. Normal akciğer yapısına rağmen bu hastalar sıklıkla entübasyon gerektirir ve mekanik ventilasyon desteğine ihtiyaç duyarlar⁽¹⁾.

Bu olguların çoğunda kognitif fonksiyonlar normaldir ancak ilerleyen dönemlerde siyanoz, kor pulmonale veya hipoksik beyin hasarı tablosu ile ortaya çıkabilmektedirler. Genetik mutasyonu hafif olgular ise, erişkin dönemde uzun dönem hipoksemiye bağlı kognitif fonksiyonlarda bozulmalar veya anestezi sonrası ortaya çıkan solunum yetmezliği tablosu ile tanı alabilirler. Çoğunda uyku sırasında mekanik ventilasyon gerektiren hipoventilasyon mevcuttur. Uyanıklık sırasında hipoventilasyon olgularının sadece %15'inde görülür ve sıklıkla uyanıklık döneminde mekanik ventilasyon desteği de gerektirmez⁽¹⁾.

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu; Hirschsprung hastalığı, nöral tümörler (gangliyonöroma, gangliyonöroblastoma vb.), infantil dönemde görülen yutkunma disfonksiyonu gibi otonomik disfonksiyon bozuklukları ile birlikte de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle bu hastaların %15-20'sine Hirschsprung hastalığının eşlik ettiği bildirilmiştir⁽²⁷⁾. Aynı zamanda bu hastalarda miyozis, anizokori, anormal pupiller yanıt, strabismus ve gözyaşı yokluğu gibi oftalmolojik fonksiyon bozuklukları da siktir^(2, 28). Diğer eşlik eden komplikasyonlar arasında gastroözafajial reflü ve dismotilite, aşırı ter-

leme, tekrarlayan pnömoni atakları ve enfeksiyonlar sırasında ateşin görülmemesi yer alır⁽²⁹⁾.

Hipoksemi ve hipoventilasyonun klinik bulguları bu hastalarda sessiz seyredir. Burun kanadı solunumu, retraksiyon ve solunum eforunda artma gibi solunum yetmezliği bulguları görülmez. Solunum yetmezliğinin bu hastalardaki en önemli bulgusu letarjidir. Sinsi seyir, ani klinik bozulma ve kardiyopulmoner yetmezlik gelişinceye kadar devam edebilir⁽¹⁾. Polisomnografide desatürasyon ve hipoventilasyon bulguları mevcuttur. Santral apneler görülebilir, ancak azalmış solunum hızı ve azalmış tidal volümle ilişkili hipoventilasyon daha sıktır. Paradoksal nefes alma ve horlama genellikle meydana gelmez. Arteriyel kan gazı değerleri, uyanıklık sırasında uyku halinden farklı olarak normal olabilir. Hiç tedavi almamış ya da yetersiz tedavi görenlerde solunumsal asidoz, polisitemi ve bikarbonat yüksekliği görülebilir. Kranial görüntüleme tetkikleri normaldir. Pulmoner hipertansiyonun EKO ve anjiyografi bulguları saptanabilir. Solunum fonksiyon testleri genellikle normaldir⁽¹⁾.

Ayrırcı tanıda; santral hipoventilasyonun diğer nedenlerinden olan Chiari malformasyonu, SSS travması, nörolojik tümörler, bazı metabolik durumlar (Leigh hastalığı, pirüvat dehidrogenaz ve karnitin eksikliği) ve OHS bulunur. Ayrıca solunum kaslarında zayıflığa neden olan musküler distrofiler, diyafram paralizi gibi diğer hipoventilasyon nedenleri ve kor pulmonaleye neden olabilecek konjenital kalp hastalıkları da ayrırcı tanılar arasındadır^(1, 25).

Tanı Kriterleri⁽¹⁾

A, B olmalıdır.

- A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı
- B) PHOX2B gen mutasyonunun varlığı

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu tedavisinde literatürde tam bir netlik yoktur. Ayrıca meydana gelen fizyolojik değişiklikler kalıcıdır ve tedavi ile değişiklik göstermez. Bu hastalarda sadece hipoventilasyona bağlı gelişen klinik durumlar yeterli ventilasyon desteği ile önlenir^(1, 2). Ventilasyon desteği sıklıkla trakeostomi aracılığı ile verilir⁽²⁾. Tedaviye yanıt 6-12 ay içinde gerçekleşir⁽¹⁾. Yeterli tedavi almayan olgularda gelişme geriliği, mental retardasyon, konvülsiyon ve kor pulmonale beklenen komplikasyonlardır^(1, 2). Yeterli ventilasyon desteği ile bu olgularda uyanıklık sırasında ventilasyon ihtiyacı kalmayabilir. Son yıllarda nazal ve oronazal maske yoluyla verilen NIMV desteğinin yanında seçilmiş olgularda diyafram pil tedavisinin etkin olduğu vurgulanmaktadır⁽²⁾. Bazı çalışmalarda kontraseptif progesteron analoglarının özellikle CO₂ duyarlılığını arttırarak mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltabile-

ceği vurgulanmış, ancak etkinliği konusunun ise halen belirsizliğini koruduğu ifade edilmiştir⁽²⁴⁾.

Hastalığın prognozunda uzun dönem solunum desteğine ve eşlik eden Hirschsprung hastalığına bağlı gelişen komplikasyonlar önemlidir⁽²⁾. İshal ve basit üst solunum yolu enfeksiyonları hastalığın seyrini kötüleştirebilir. Ölüm sıklıkla apne veya ciddi hipoventilasyon komplikasyonlarına ve kor pulmonaleye bağlı gelişmektedir⁽¹⁾.

C. Hipotalamik Bozuklukla Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon (HBSAH)

Sebebi tam olarak bilinmeyen bu hastalıkta santral apne veya obstüktif apne görülebilir ancak hastalık hipoventilasyon, tidal volümde azalma ya da solunum sayısında azalmaya bağlı olarak gelişir. Yapılan otopsi incelemeleri ve görüntüleme yöntemlerinde beyinde patoloji saptanmamış, ancak hipoksemiye ait ikincil bulgular gözlemlenmiştir⁽¹⁾.

Hipotalamik bozuklukla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyonda, solunumun santral sinir sistemi kontrolünde bozukluk olması temel problemdir. Hastalar doğumda sağlıklıdır. Genellikle çocuğun yürüdüğü ve gıdaya ulaşabildiği iki-üç yaşına geldiğinde hiperfaji ve ciddi obezite görülmeye başlar. Obeziteden birkaç yıl sonra solunum desteği gerektiren solunum yetmezliği gelişir. Solunum yetmezliğini, alınan anestezipler ya da geçirilen hafif bir solunum yolu enfeksiyonu kolaylaştırabilir. Hastaların çoğu uyanıklıkta solunum yetmezliği yaşamaz iken, uykuda solunum desteğine ihtiyaç duyarlar. Fakat bazı hastalarda uyanıklıkta da solunum desteği ihtiyacı olabilir. Solunum yetmezliği zamanla düzelmez⁽¹⁾.

Bu hastalar OHS'nin aksine kilo verseler dahi hipoventilasyonları devam eder. Diabetes insipidus, uygunsuz antiüretik hormon (ADH) salgınımı, erken puberte, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, hipotirodizm, büyüme hormon eksikliği gibi hipotalamik endokrin fonksiyon bozukluklarından bir ya da birkaçı hastalık seyrinde gözlenebilir. Şiddetli olabilen emosyonel ve davranışsal bozukluklar sıktır. Mental gelişimde gecikme ya da otizm görülebilir fakat çoğu hastada bilişsel yapı normaldir⁽¹⁾. Ganglionöroma, ganglionöroblastoma gibi sinirsel kaynaklı tümörler bu hastalığa eşlik edebilirler⁽³⁰⁾.

Hastalığın klinik ve patofizyolojik subtipleri hakkında henüz yeterli bilgi yoktur. Kadın ve erkeklerde eşit olarak görülen bu hastalığın yaygınlığı hakkında da yeterli bilgi bulunmamaktadır⁽¹⁾.

Tanıda, uykuda mevcut olan hipoksemi ve hiperkapni söz konusudur. Hipoventilasyonun iyi kontrol edilemediği kronik vakalarda kompense respiratuar asidozu gösteren bikarbonat yüksekliği gözlenebilir.

Kan testlerinde endokrin anormallikleri ile ilgili bulgular saptanabilir. Hiponatremi ise yaygındır. Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR görüntülemeleri normaldir. Elektrokardiyografi, EKO, kardiyak kate-terizasyonda pulmoner hipertansiyon bulguları saptanabilir. Solunum fonksiyon testlerinde eşlik eden hastalıklara bağlı hafif restriktif ya da obstrüktif pa-tern görülebilir⁽¹⁾.

Tanı kriterleri⁽¹⁾

A,B,C,D,E olmalıdır.

- A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı
- B) Yaşamın ilk birkaç yılında semptomların olmaması
- C) Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
 - 1) Obezite
 - 2) Hipotalamik orjinli endokrin bozukluk
 - 3) Ciddi duygusal veya davranışsal bozukluklar
 - 4) Nöronal tümör varlığı
- D) PHOX2B gen mutasyonunun olmaması
- E) Hipoventilasyonun diğer uyku bozuklukları, tıbbi ve nörolojik bozukluklar, ilaç ve madde kullanımı ile açıklanamaması

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromunun geç ortaya çıkan formundan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Prader-Willi sendromundan ayırıcıda genetik testler kullanılabilir. Prader-Willi sendromunda çocuklar doğumda hipotoniktir ve daha ciddi gelişimsel gerilik mevcuttur. Endokrin anormalliklerin olduğu ve hipotalamik bozuklukların eşlik ettiği OHS'den ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hipotalamik bozuklukla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyonda kilo verilmesine rağmen hipoventilasyonun devam etmesi tipiktir. Obezite hipoventilasyon sendromu olan çocuklarda gözlenen oksijen ve karbondioksite körleşmiş yanıtın ziyade bu hastalarda tamamen düzleşmiş hiperkapnik solunumsal yanıt mevcuttur. Obezite ile ilişkili OUAS'dan ve hipoventilasyonun olmadığı izole hipopitüitarizm ve diğer hipotalamik hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır⁽¹⁾.

Etyolojisi, uzun dönem prognozu ve yaygınlığı hakkında az bilgi mevcuttur. Ölümünün büyük çoğunluğunun solunum yetmezliği, kor pulmonale ve diabetes insipidusa sekonder gelişen hiponatremi nedeni ile olduğu vaka serilerinde bildirilmiştir.

d- İdiopatik Santral Alveoler Hipoventilasyon (İSAH)

İdiopatik santral alveoler hipoventilasyon , normal akciğer ve solunum pompasına sahip kişilerde uyku

ile ilişkili hiperkapni ve hipoksemi ile sonuçlanan azalmış alveoler ventilasyonun varlığı olarak tanımlanır. Bu hastalarda bazı vakalarda etiyolojik nedenler tespit edilememesine rağmen, hem uyku hem de uyanıklık durumlarında hipoventilasyon patogenezinde oksijen ve karbondioksite duyarlı kemoreseptörlerin duyarsızlaşması rol oynar⁽¹⁾.

Başlangıç yaşı değişkendir, sıklıkla adolesan ve genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkar, yavaş seyirlidir ve OUAS eşlik edebilmesine rağmen hipoventilasyonun ana nedeni değildir. Asıl olan solunum bozukluğu ataksik solunum ve azalmış tidal volümdür. Arteriyel oksijen desatürasyonu genellikle mevcuttur ancak tanı için gerekli değildir⁽¹⁾.

İdiopatik santral alveoler hipoventilasyon kliniğinde sabahları baş ağrısı, yorgunluk, nörokognitif fonksiyonlarda azalma ve uyku bozukluğu vardır. Bazen asemptomatik seyirli olabilir. Uyku sırasında meydana gelen yüzeysel solunum atakları tespit edilebilir. Kronik hipoventilasyonun belirtileri olan pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmi ve kor pulmonale bu hastalarda da görülür. Hipoksi belirteçlerinden polisitemi sıklıktır. Alkol, anksiyolitik ve hipnotik gibi merkezi sinir sistemi depresanlarının kullanımı ve eşlik eden uyku ile ilişkili diğer solunum bozuklukları varlığında klinik seyir daha ağırdır⁽¹⁾.

Uyanıklıkta olan hiperkapni ve hipoksemi uykuda özellikle de REM uykusunda iken belirginleşir. Uyanıklıkta olan desatürasyon ya da hiperkarbi ile uykuda olan desatürasyon arasındaki ilişkiyi tahmin edecek güçlü bir veri yoktur. Polisomnografide karakteristik hipoventilasyon bulguları mevcuttur. Birkaç dakika kadar süren azalmış tidal hacim döngüleri ve sürekli oksijen desatürasyonu gözlenir. Sık uyku bölünmeleri görülür. Pulmoner hipertansiyona bağlı EKO, elektrokardiografi ve akciğer grafisi bulguları tespit edilebilir. Santral sinir sistemi radyolojik bulgularında ise bir özellik bulunmamaktadır⁽¹⁾.

Tanı kriterleri [1]

A,B olmalıdır.

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

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon nedenleri ayırıcı tanıda irdelenmelidir. PHOX2B gen mutasyonu olmaması

ile CCHS'den ve eşlik eden hipotalamik disfonksiyon bulgusu olmaması ile de HBSAH'dan ayrılır⁽¹⁾.

Etiyolojik faktörlerin net olmaması, koruyucu ve tedavi edici önlemlerin alınmasını zorlaştırmaktadır.

Bu hastalarda oksijen ve NIMV tedavisinin etkinliği konusunda yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır⁽¹⁾.

e- İlaç ya da Maddeye Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon

Solunum dürtüsünü ya da solunumsal kas mekaniklerini bozan ilaç ya da maddenin uzun süre kullanılmasına bağlı oluşan kronik hipoventilasyon ve hiperkarbi tablodur. Uzun etkili narkotikler, anestezipler, kas gevşetici ve sedasyon yapan ilaçlar bu grupta yer almaktadır. Alkol ile beraber ilaç kullanımında ya da çoklu ilaç kullanımında solunum yetmezliği riski artmaktadır. Solunumsal rahatsızlığı olan hastalarda ya da hipoventilasyona neden olan hastalığı olanlarda solunum yetmezliği gelişme riski artmaktadır. Hipoksemi ya da devamlı ya da tekrarlayan ataklar şeklinde sıklıkla gözlenir⁽¹⁾.

Belirgin olan solunum problemi, tidal volümün azalması veya ataksik solunumdur. Arteriyel oksijen desatürasyonu sıklıkla mevcuttur, ancak tanı için şart değildir. Uykuda gözlenen hipoventilasyon bazı hastalarda uyanıklıkta da görülebilir⁽¹⁾.

Klinik prezentasyonu asemptomatik seyirli olabileceği gibi nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk gibi şikayetlerle de kendisini gösterebilir. Solunum depresanlarına hassasiyet ya da tolerans, bireyler arasında önemli farklılık gösterir. Hipoventilasyonun başlangıcı ve devamı, ilaç ya da maddenin dozu ve kullanımına paraleldir ancak tolerans da gelişebilir. Obezite ya da hipoventilasyona neden olan tıbbi ve nörolojik hastalıkların varlığı hipoksemi ve hiperkarbiyi daha da kötüleştirir⁽¹⁾.

Karakteristik PSG bulgusu, uykuda hiperkarbinin monitörize edilerek gösterilmesidir. Apne ve hipopnelere açıklanamayan sürekli oksijen desatürasyonu yaygındır. İlaç kullanımı obstrüktif ve santral apnelere oluşturabilir. Hipoksemi ile ilişkili aralıkli arousallar gözlenirken aynı zamanda ataksik solunum paterni de gözlenebilir⁽¹⁾.

Tanı kriterleri [1]

A, B, C olmalıdır.

- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon olması
- Hipoventilasyonun primer nedeninin solunumu ve/veya solunum dürtüsünü baskılayan ilaç ya da madde kullanımının olması
- Hipoventilasyonun primer nedeninin akciğer parankimal ve hava yolu hastalığı, göğüs duva-

rı hastalıkları, nöromusküler hastalıklar, OHS, pulmoner vasküler patolojiler, CCHS olmaması

Ayrırcı tanıda OHS, akciğer hava yolu ve parankim bozuklukları, pulmoner vasküler patolojiler, nöromusküler ve göğüs duvarı bozuklukları, ağır tedavi edilmemiş hipotiroidizm, ve konjenital veya idiyo-patik santral alveoler hipoventilasyon sendromları bulunur. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve SSAS, polisomnografide hava akımında periyodik değişikliklerin gözlenmesi ve oksijen satürasyonundaki periyodik dalgalanma gözlemlenmesi ile diğer hipoventilasyon sendromlarından ayırt edilebilir. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonda gözlenen oksijen desatürasyonu genellikle daha sürekli birkaç dakika ya da daha uzun sürelidir. Uykuda solunum yetmezliği nedeninin birden fazla hastalık olabileceği unutulmamalıdır⁽¹⁾.

f- Tıbbi Bir Bozukluğa Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon

Alveoler hipoventilasyon, nonapneik alveoler hipoventilasyon ve sekonder alveoler hipoventilasyon kullanılan diğer adlarıdır⁽¹⁾. Altta var olan hastalığın yaygınlığı, klinik karakteristikleri ve şiddeti; uyku ile ilişkili hipoventilasyonun yaygınlığında ve ağırlığında önemlidir. Bu hastalıklarda baskın olan solunum problemi ya tidal volümün azalması ya da arteriyel oksijen desatürasyonudur. Gündüz kronik hiperkapni olan hastalarda gece daha fazla alveoler ventilasyonda azalma görülür. Bu hastalara OUAS ve SSAS eşlik edebilir ancak bu durumlar hipoventilasyonun primer nedeni değildir⁽¹⁾. Mevcut olan uyku ile ilişkili hipoventilasyon REM uykusunda çok daha belirgindir. Tanı için gerekli olmamasına rağmen uykuda arteriyel desatürasyon sıklıkla mevcuttur. Bu hastalarda gündüz de hipoventilasyon görülebilir, ancak tanı için gerekli değildir⁽¹⁾.

Bu hastalıkların ortak özelliği olan kronik hipoksi-hiperkapniye bağlı olarak pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve nörobilişsel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmasıdır⁽¹⁾.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşektazi, kistik fibrozis gibi kronik hava yolu hastalıklarında altta yatan hastalığın ağırlığı ile yakın ilişkili olan hipoventilasyona yakınlık mevcuttur. Akciğer hiperinflasyonu diyafram için mekanik dezavantaj oluşturur. Akciğer parankim hastalıkları, uyanıklıkta da hiperkapni ve hipoksemiye neden olan ventilasyon perfüzyon dengesinde bozulma ve akciğer volümlerinde değişkenlikle karakterizedir. Uykuda ek olarak solunum kas aktivasyon paterni değişir⁽¹⁾.

Nöromusküler hastalıkların patogenezi birbirlerinden farklı olmasına karşılık, uyku ile ilişkili solunum kontrolündeki ve solunum mekaniklerinde se-

bep olduğu değişiklikler benzerdir⁽²⁾. Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarında hipoventilasyon nedeni; azalmış kas gücü, göğüs duvarı anatomik bozuklukları ve santral reseptör cevabında azalmadır. Bu hastalarda sık görülen yutma güçlüğüne bağlı gelişen aspirasyon pnömonisi ve atelettazi, hipoksemiye ağırlaştırıcı faktörlerdir. Gündüz hipoksemik olan hastaların PaO₂ değerleri oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisinin dik olan kısmında, arteriyel oksijende olan çok az değişimler ise oksijen satürasyonunda büyük değişikliklere neden olacaktır. Bu durumdaki hastada uyku ile ilişkili hipoventilasyon geliştiğinde oksihemoglobin satürasyonunda büyük değişiklik olur. Ayrıca bu hastalarda alkol, anksiyolitik, hipnotik gibi solunum sistemini baskılayan ilaç ya da madde kullanımı tabloyu daha da ağırlaştırır⁽¹⁾.

Klinik prezentasyon altta yatan hastalığa göre değişmektedir. Hastalar ya asemptomatiktir ya da dispne, göğüste sıkışma hissi ve yorgunluk şikayetleri ile prezente olabilirler. Ciddi hiperkapni ve hipoksemi olan birçok kişide solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi ve nörobilişsel fonksiyon bozukluğu gözlenir⁽¹⁹⁾.

Tanı

Polisomnografide uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulguları mevcuttur. Uykuda apne ve hipopne ile açıklanamayan devamlı oksijen desatürasyonu görülmesi yaygındır, fakat uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanısı için yetersizdir. Hipoksemi ile ilişki aralıklı arousallar gözlenebilir. Uyku başlangıç latansında uzama, uyku etkinliğinde, NREM3 ve REM uykusunda azalma gözlenir. Obstrüktif ve santral apneler olduğunda uyku ile ilişkili desatürasyon ve uyku bozukluğu daha da belirginleşir. Gündüz arteriyel kan gazında hiperkapni ve hipoksemi görülebileceği gibi normalde saptanabilir. Kronik hipoksiye (özellikle gecenin yanı sıra gündüzde mevcutsa) sekonder polisitemi gelişebilir. Elektrokardiyografi, radyoloji ve EKO'da pulmoner hipertansiyon bulguları gözlenebilir. Nöromusküler zayıflık ve göğüs duvarı hastalıklarında restriktif solunum fonksiyon bozukluğu gözlenir. Bu hastalarda FVC %50'nin altında olabilir, ancak FVC'nin %50'den fazla olduğu hastalarda da uykuda desatürasyon gelişebileceği gösterilmiştir⁽¹⁾.

Tanı kriterleri [1]

A, B, C olmalıdır.

- A) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı
- B) Hipoventilasyonun primer sebebi akciğer parankim ya da hava yolu hastalığı, pulmoner

- damar patolojileri, göğüs duvarı hastalıkları, nöromusküler hastalıklar olması
- C) OHS, ilaç ya da madde kullanımı ve CCHS olmaması

Ayrırcı Tanı:

Obezite hipoventilasyon sendromu, solunum dürtüsünü baskılayan ilaç ya da madde kullanımı, CCHS veya İSAH gibi uykuda hipoventilasyon ile seyreden diğer hastalıklardan ayrırcı tanısı yapılmalıdır.

Tedavi:

Nöromusküler hastalıkların hafif klinik tablolarında sadece oksijen desteği yeterli olurken, bazı vakalarda da uyku ile ilişkili bozuklukları düzeltmek nedeniyle gece NIMV desteği gerekebilir. Klinik duruma göre gün boyu gelişen kas yorgunluğunu iyileştirmek amaçlı da gündüz de NIMV desteği gerekebilir. Bu hastalar sıklıkla progresiftir, bu nedenle NIMV desteği başlama zamanının belirlenmesi çok önemlidir. Son zamanlarda trakeostomi komplikasyonları ve etik ikilemler nedeniyle bu grup hastalıklarda BPAP gibi NIMV kullanımı yaygınlaşmıştır⁽²⁾.

Solunum yetmezliği gelişen kifoskolyoz hastalarında NIMV tedavisi ile solunum kas performansında iyileşme, yaşam kalitesinde, hipoventilasyon semptomlarında iyileşme, gündüz ve gece olan desatürasyonda düzelme gözlenmiştir⁽³¹⁾. Bu hastalarda NIMV tedavisine oksijen ilavesi sadece oksijen tedavisine nazaran yaşam süresini uzatır⁽³²⁾.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalara uykuda oksijen tedavisi dikkatli titre edilerek verildiğinde hiperkarbi yan etkisi tolere edilebilir⁽³³⁾. Noninvasif mekanik ventilasyon tedavisi seçilmiş vakalarda özellikle solunum yetmezliği ile seyreden akut atak döneminde ve eşlik eden OUAS varsa oldukça etkilidir⁽³⁴⁾.

2-UYKU İLE İLİŞKİLİ HİPOKSEMİ BOZUKLUĞU

“Nokturnal Oksijen Desatürasyonu”, “Nokturnal Hipoksemi”, “Uyku ile İlişkili Hipoksemi ve “Uyku ile İlişkili Oksijen Desatürasyonu” gibi isimlerle adlandırılmaktadır. Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğunun patogenezinde ventilasyon/perfüzyon bozukluğu, azalmış miks venöz oksijen miktarı ve yüksek rakım önemli etkenlerdir. Orak hücreli anemide azalmış oksihemoglobin afinitesi hipoksemi oluşmasına katkı sağlamaktadır. Eşlik eden ek hastalıklar hipokseminin daha da belirginleşmesine sebep olabilir ancak hipoksemimin ana nedeni değildir. Uyku ile ilişkili hipoksemide genetik geçiş net değildir. Sıklıkla altta

yatan diğer hipoksemi yapıcı hastalıkların (musküler distrofi, kistik fibrozis, alfa-1 antitripsin eksikliği vb.) genetik geçişi bu hastalıkta önemlidir⁽¹⁾.

Klinik olarak; uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu ya asemptomatik ya da uykuda nefes darlığı, uyku kalitesinde bozulma, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk gibi bulgularla kendini gösterebilir. Eşlik eden hastalıkların klinik bulguları da eklenebilir. Aynı zamanda kronik hiperkapni ve hipoksemiye bağlı olarak pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, kardiyak aritmi, bilişsel fonksiyonlarda kayıp ve polisitemi sık rastlanan diğer bulgulardır. Orak hücreli anemide ağrı krizleri dönemlerinin büyük çoğunluğunda hipoksemi eşlik etmektedir⁽¹⁾.

Uykuda desatürasyon devamlı ya da aralıklı olabilir. Polisomnografide normal uyku mimarisi görülebileceği gibi uyku başlangıcı sonrası sık uyanmalar, artmış arousal, uyku etkinliğinde azalma da görülebilir. Obstrüktif uyku apnesi sendromu ya da SSAS eşlik ettiğinde bir dakikadan kısa süre ile oksijen satürasyonundaki dalgalanmalar tipik testere dişi görünümü oluştururlar. Obstrüktif ya da parankimal akciğer hastalıkları, pulmoner hipertansiyon, göğüs duvarı patolojileri ve nöromusküler hastalıklara bağlı hipoksemi durumlarında ise birkaç dakika ya da daha uzun süren hipoksemi görülür. Bu hastaların bazılarında uyku dönemindeki hipoksemiye gündüz hipoksemisi de eşlik edebilir. Uyanıklık dönemindeki SaO₂/PaCO₂ düzeyi ile uyku ile ilişkili hipoksemi arasındaki ilişkiyi tahmin edecek yeterince güçlü veri yoktur. Fakat gündüz hipoksemisinin görüldüğü hastalarda uykuda (özellikle REM döneminde) hipoksemi daha da belirginleşmektedir⁽¹⁾.

Tanı kriterleri (1)

- A) Arteriyel oksijen satürasyonunun en az 5 dk süre ile %88'in altında olması
- B) Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun olmaması

Ayrııcı tanıda; uyku sırasında hipoksemi yapan akciğer hava yolu ve parankim hastalıkları, göğüs duvarı patolojileri, nöromusküler hastalıklar, ilaç tedavileri, konjenital ve alveoler hipoventilasyon gibi hastalıklar düşünülmelidir. Bu hastalarda uzun süreli hipoksemi ve hiperkapniye sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon gibi eşlik edebilen komplikasyonlar nedeniyle hipoksemi ve hiperkapni süresi ve ağırlığının erken tespiti önemlidir⁽¹⁾.

Pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlara neden olan hipoksemi süresi ve derecesi net tanımlanmamıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı dışındaki eşlik eden hastalıkların seyrinde oksijen tedavisinin etkisi ile yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. İzole uyku ile ilişkili hipoksemisinin sonuçları ve gün-

düz oksijen seviyesi normal olan hastalara gece oksijen tedavisi eklemenin sonuçları ile ilgili yeterli bilgi yoktur⁽¹⁾.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 3rd ed.* Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Casey KR, Cantillo KO, Brownç LK. *Sleep-Related Hypoventilation/Hypoxemic Syndromes.* Chest 2007; 131: 1936-48.
3. Demir A. *Uykuda Solunum Fizyolojisi.* In: Kaynak H, Ardiç S (eds). *Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları.* Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul: 7; 45-48.
4. Richard B. Berry, Rohit Budhiraja, Daniel J. Gottlieb et al. *Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007.* Journal of Clinical Sleep Medicine 2012; 8: 597-619.
5. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. *Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome.* 1956. *Obes Res.* 1994; 2: 390-7.
6. Chebbo A, T'faily A, Jones SF. *Hypoventilation syndromes.* Med Clin North Am. 2011; 95: 1189-1202.
7. Borel JC, Borel AL, Monneret D, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. *Obesity hypoventilation syndrome: from sleep-disordered breathing to systemic comorbidities and the need to offer combined treatment strategies.* Respirology. 2012; 17: 601-10.
8. Mokhlesi B, Tulaimat A. *Recent advances in obesity hypoventilation syndrome.* Chest. 2007; 132: 1322-36.
9. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R et al. *Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome.* Am. J. Med. 2004; 116: 1-7.
10. Piper AJ. *Obesity hypoventilation syndrome-the big and the breathless.* Sleep Med Rev. 2011; 15: 79-89.
11. Olson AL, Zwillich C. *The obesity hypoventilation syndrome.* Am J Med. 2005; 118: 948-956.
12. Kaw R, Hernandez AV, Walker E et al. *Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and metaanalysis of cohort studies.* Chest 2009; 136: 787-96.
13. Redolfi S, Corda L, La Piana G, et al. *Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome.* Res Med 2007; 101: 1191-5.
14. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. *Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea.* Sleep Breath. 2007; 11: 117-24.
15. Berger KI, Chatr-Amontri B, Marfatia A, Sorkin IB, Rapoport DM, Goldring RM. *Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep.* Chest 2001; 120:1231-8

16. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, Wang Y, Itani AA, Hassaballa HA, Herdegen JJ, Stepanski EJ. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 57-62.
17. Banerjee D, Yee BJ, Piper AJ, Zwillich CW, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 2007; 131:1678-84.
18. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63: 395-401
19. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest*. 2012; 141: 692-702.
20. Janssens JP, Metzger M, Sforza E. Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation. *Respir Med*. 2009; 103: 165-172.
21. Peppard PE, Young T, PaltaMet al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015-3021.
22. Lumachi F, Marzano B, Fanti G et al. Hypoxemia and hypoventilation syndrome improvement after laparoscopic bariatric surgery inpatients with morbid obesity. *In Vivo* 2010; 24: 329-331.
23. Flum DR, Belle SH, King WC et al. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361: 445-454.
24. Straus C, Trang H, Becquemin MH, Touraine P, Similowski. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010; 171: 171-4.
25. Lesser DJ1, Ward SL, Kun SS, Keens TG. Congenital hypoventilation syndromes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009; 30: 339-47.
26. Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 77-86.
27. Weese-Mayer DE, Shannon DC, Keens TG, Silvestri JM; American Thoracic Society. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-373.
28. Goldberg DS, Ludwig LH. Ocular signs in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 150-1.
29. Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Pediatr Respir Rev* 2004; 5: 182-189.
30. Katz ES, McGrath S, Marcus CL. Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction: a distinct clinical syndrome *Pediatr Pulmonol*. 2000; 29: 62-68.
31. Gonzales C, Ferris G, Diaz J, et al. Kyphoscoliotic ventilatory insufficiency: effects of long-term intermittent positivepressure ventilation. *Chest* 2003; 124: 857-62.
32. Alves RS, Resende MB, Skomro RP, Souza FJ, Reed UC. Sleep and neuromuscular disorders in children. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 133-148.
33. Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G, et al. Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 425-9.
34. Crinion SJ, McNicholas WT. Sleep-related disorders in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2014; 8: 79-88.