

OSAS'ta Rezidüel Uykululuk ve Tedavisi

Residual Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea: Evaluation and Treatment

Dr. Gökhan KIRBAŞ

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) altın standart tedavi yöntemi, gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH) ve bunun gibi OUAS semptomlarını iyileştiren, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulamasıdır. Uygun şekilde CPAP kullanmasına rağmen bir grup OUAS'lıda, rezidüel uyku hali devam etmektedir. En sık nedeni; yanlış OUAS tanısı, yanlış CPAP titrasyonu, yetersiz CPAP uyumu, yetersiz uyku hijyeni ve tanı konmamış eşlik eden hastalıklardır. Gereğinde polisomnografi (PSG), CPAP titrasyonu ve Çoklu Uyku Latans Testi (Multiple Sleep Latency Test-MSLT) yapılmalıdır. Kronik intermitant hipoksi ve oksidatif stresin, GAUH ile sonuçlanan nöronal beyin hasarına yol açtığını gösteren güçlü kanıtlar bulunmuştur. Modafinil ve armodafinilin, CPAP kullanan OUAS'lılardaki rezidüel uykululuk halinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, CPAP, rezidüel uyku hali

SUMMARY

Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) is the gold Standard treatment for most patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and is known to improve OSA symptoms, including excessive sleepiness. A number of patients with OSAS, although treated adequately with CPAP, can have residual excessive daytime sleepiness (EDS). False diagnosis of OSAS, low CPAP adherence, inadequate CPAP titration, poor sleep hygiene and undiagnosed coexisting sleep disorders are the most frequent explanations. If necessary, a full night polysomnography (PSG) with CPAP titration followed by a multiple sleep latency test (MSLT) should be accomplished. There is strong evidence that chronic intermittent hypoxia and oxidative stress results in neuronal brain injury resulting in EDS. Modafinil and armodafinil has shown promise in clinical trials as a treatment for residual sleepiness associated with sleep apnea patients who used CPAP.

Key Words: Obstructive sleep apnea syndrome; continuous positive airway pressure; residual sleepiness

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Gökhan KIRBAŞ

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-posta: gkirbas@yahoo.com

DOI: 10.5152/gghs.2014.0010

TANIM

Horlama, tanıklı apne ve GAUH, OUAS'ın en sık görülen semptomları olarak sıralanır. Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde ana amaç apne-hipopne indeksinin (AHİ) <5 olması ve en sık görülen semptomların ortadan kalkmasıdır. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulanan hastaların çoğunluğunda bu hedeflere ulaşılır ama bir grup hastada AHİ <5 olmasına rağmen GAUH devam edebilir. Optimal uygulanan PAP tedavisine rağmen GAUH'un devam etmesine rezidüel uykululuk adı verilir.

PREVALANS

Obstrüktif uyku apne sendromundaki GAUH her zaman AHİ ile korele değildir. Apne-hipopne indeksine göre, orta derecede hasta olan bir olgunun kliniği ağır derecede GAUH ile seyredebilir veya ağır derecede OUAS'da GAUH kliniği belirgin olmayabilir. Dolayısı ile GAUH görüldüğünde bunu izah edebilmek için her hasta kendi şartlarına göre ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi uygulanmasına rağmen OUAS'lıların %12-14'ünde GAUH görülmektedir, bunların içinde GAUH yapan diğer nedenler elimine edildiğinde rezidüel uykululuk oranı %6'ya düşmektedir. Gündüz aşırı uykululuk hali; sistemik hastalıklar, düşmüş iş gücü performansı ve yüksek kaza yapma riski ile pozitif korelasyon gösterir^(1,2).

OUAS, UYKULULUK HALİ VE PAP TEDAVİSİ

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalara uygulanan CPAP tedavisi ile apne-hipopne ve GAUH tamamen tedavi edilebilir. Rezidüel uykululuk halinin, CPAP tedavisi alan OUAS olgularında, tedavi almayanlara göre daha seyrek görüldüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte normal olgularla, CPAP uygulanan OUAS'lılar karşılaştırıldığında GAUH'un, OUAS'lılarda normal olgulara göre daha fazla olduğu görülür, bunun nedeni CPAP sonrası devam eden rezidüel uykululuktur^(3,4). Buna rağmen, rezidüel uykululuğun nedeninin her zaman OUAS olmadığını da bilmek gerekir.

Bilindiği gibi OUAS'ın en sık görülen üç semptomu; horlama, tanıklı apne ve rezidüel uykululuk halidir. Bu üç semptomun prevalansları aynı değildir. Erkeklerde AHİ >5 olma prevalansı %17-24 iken; AHİ >5 ve GAUH'un birlikte olma prevalansı sadece %3,1-4,1'dir^(3,5). Bu nedenle GAUH, OUAS'ın en sık görülen üç semptomu arasında olmasına rağmen, olmazsa olmaz bir sonucu da değildir. Aynı zamanda GAUH'un genel popülasyonda da sık rastlanan bir semptom olduğu ve uyku yoksunluğundan kaynaklandığı da bilinmelidir. Obstrüktif uyku apne sendromlu bir hastada var olan bu tip bir GAUH, doğal olarak PAP tedavisi ile düzel-

meyecektir. Bu yüzden OUAS hastalarında görülen GAUH'un daima OUAS'a bağlanması da doğru değildir. Gündüz aşırı uykululuk halinin OUAS dışındaki farklı nedenlerden kaynaklanabileceği hatta OUAS tanısının yanlış olabileceği, PAP titrasyonunun yanlış yapılmış olabileceği veya hastanın PAP cihazına uyumunun kötü olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Bunun yanında uykululuğun kendisi de net bir kavram değildir ve kişiye göre farklı algılanabilir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile hastanın duyu durumundaki iyileşmenin düzeyini ölçen test sonuçlarının, GAUH'taki iyileşme ile paralel olup olmadığı bilinmemektedir⁽³⁾. Depresyon hastalarında, MSLT sonuçları normal olmasına rağmen; depresyon için tipik olan uykululuk ve halsizlik yakınması olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Sürekli pozitif hava yolu basıncı uygulamasına ve GAUH olan olguların bir kısmında MSLT normal olmasına rağmen Epworth uykululuk skalası (ESS) anormal bulunmuştur⁽³⁾. Bunun yanında OUAS hastalarında yorgunluk gibi depresif semptomların AHİ'den bağımsız olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Bu nedenlerden dolayı; CPAP sonrası persistan bir GAUH yakınmasının varlığında, hastanın psikolojisi ve depresyonda olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Klinik uygulamada, PAP tedavisinin etkinliğini göstermek için kullanılan farklı tanı yöntemleri vardır. Çoklu uyku latans testi ve possibly a maintenance of wakefulness test (MWT) yöntemleri, polisomnografi (PSG) eşliğinde yapılan objektif, güvenilir testlerdir. Diğer yandan ESS ve Stanford uykululuk skalası (SSS) sadece hastanın ifadelerine dayanan subjektif testlerdir. Bunlar arasında ESS; zaman, maliyet ve uygulanabilirlik açısından ilk tercih edilen yöntemdir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisi alan hastalardaki rezidüel uykululuk halini değerlendirirken, uyku halini objektif olarak ölçen testler rutin kullanılmamakta ve bu testlerin tedavi edilen hastalardaki değişkenliği bilinmemektedir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisinin etkinliği çoğu zaman hastanın subjektif ifadeleri ile değerlendirilmek zorunda kalmakta ve yanılgılara yol açmaktadır⁽⁸⁾.

Bütün bunların yanı sıra CPAP tedavisi uygulanırken hastanın cihazı neden kullanması gerektiği, CPAP'ın üst solunum yolundaki obstrüksiyonları nasıl önlediği anlatılmalı, maske seçimi ve cihaz kullanımını eğitimi verilmelidir. Aynı şekilde CPAP titrasyonunun yetkin ellerde doğru bir şekilde yapılması da sağlanmalıdır. Tedavi alan hasta 4 hafta sonra kontrole çağrılmalı, CPAP cihazı tarafından her gece kaydedilen veriler incelenmeli ve hastanın cihazı kompliansı değerlendirilmelidir⁽⁴⁾.

Klinik

Pozitif hava yolu basıncı titrasyonu sonucu gelişen rezidüel uykululuk hali iki farklı klinikte karşımıza çı-

Tablo 1. Gündüz aşırı uykululuk haline yol açan olası durumlar.

1. PAP tedavisine rağmen GAUH 'un devam ettiği durumlarda
 - a) Uyku süresinin yeterliliğinden emin olunmalıdır
 - b) Yanlış OUAS tanısı
 - c) Yanlış CPAP titrasyonu
 - d) Yetersiz CPAP kompliansı
 - e) Yetersiz uyku hijyeni
 - f) Depresyon
 - g) Narkolepsi
 - h) Diğer uyku bozuklukları, sekonder kazanım gibi farklı eşlik eden durumlar
2. PAP tedavisi ile kaybolan GAUH tekrar geliyorsa
 - a) PAP tedavisinde kompliansın kaybı
 - b) Kilo alımı
 - c) Yetersiz uyku hijyeni
 - d) Depresyon
 - e) Diğer uyku bozuklukları, sekonder kazanım gibi farklı eşlik eden durumlar

kar; ya PAP tedavisine rağmen GAUH'un devam ettiği durumlar ya da PAP tedavisi ile kaybolan GAUH zamanla tekrar gelişir, dolayısıyla bu durumlara yol açacak olasılıkların değerlendirilmesi gerekir (Tablo 1)⁽³⁾.

1. PAP tedavisine rağmen GAUH'un devam ettiği durumlarda

a) Uyku süresinin yeterliliğinden emin olunmalıdır:

Hasta, uyku alışkanlığı nedeni ile yeterli süre uyumuyor olabilir. Bu nedenle uyku süresinin yeterliliğinden emin olmak için uyku günlüğü ve aktimetri cihazları kullanılmalıdır. Böylece hastanın yeteri kadar süre uyuyup uyumadığı kontrol edilmiş olur.

b) Yanlış OUAS tanısı

Hastanın mevcut uykululuk hali yanlış bir OUAS tanısına bağlanırsa, CPAP ile yapılan tedavi çabaları boş çıkacaktır. Obstrüktif uyku apnesi sendromu tanısında kullanılan altın standart yöntem, yetkin bir hekim tarafından değerlendirilecek olan PSG'dir. Tanı için otomatik skorlama kullanılması yani tanı koyma işinin bir bilgisayara ya da yazılıma bırakılması, OUAS tanısının yanlış olmasına neden olacaktır. Yanlış tanıya yol açan bir başka neden ise mobil-portable tanı cihazlarıdır. Bu cihazlar hastanın üzerine montajı yapılarak beraberinde evine yollanan, taşınabilir tanı cihazlarıdır. Portable tanı cihazlarında elektroensefalografi (EEG) monitörizasyonunun olmayışı veya kardiyopulmoner takip parametrelerinin kısıtlı olması, OUAS tanısının yanlış konmasına neden olabilir. Bu

nedenle bu tip cihazların sınırları iyi bilinmeli ve gerekiyorsa hasta tüm gece PSG çalışmasına alınmalıdır.

c) Yanlış CPAP titrasyonu

Bazen titrasyon sürecinin yanlış uygulanması ile apne-hipopneleri elimine edecek nazal basınç, olması gerekenden düşük veya yüksek belirlenmiş olabilir. Bu durumda ya apne ve hipopneler elimine edilemeyecek aynen devam edecek ya da uygulanan yüksek basınç nedeni ile hasta PAP cihazını kullanamayacaktır.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı titrasyonu; hastanede, PSG eşliğinde ve deneyimli bir teknisyen tarafından yapılmalıdır. Manüel titrasyon yöntemi yorucudur ama çoğu zaman doğru sonucu verir. Otomatik PAP (APAP) cihazları titrasyon işleminde kullanılabilir, bununla birlikte genel olarak insomniak, nazal pasajın tıkalı olduğu olgular, psikiyatrik hastalarda Cheyne-Stokes solunumu ve eşlik eden konjestif kalp yetmezliği olan olgularda yanlış sonuçlar vereceğinden bu durumlarda kullanılmamalıdır.

Bazı durumlarda da maskeden kaynaklı hava kaçağı, nazal basıncın yanlış belirlenmesine neden olabilir. Maskenin doğru seçilmesi, oronazal ve tam yüz maskesinden önce nazal maske tercih edilmesi gerekir. Olası lateks alerjisi sorgulanmalıdır. Maskeye bağlı deri lezyonları, hava kaçağı ve buna bağlı konjonktivit varsa maske değiştirilmelidir.

Ağız açık uyuyanlar için çene bandı ya da oronazal veya tam yüz maskesi tercih edilmelidir. Tam yüz maskesi önerilirken hastanın klostrifobisi olmadığından emin olunmalıdır. Klostrifobisi olan hastalar için burun yastıkçıkları (nazal pillow) şeklinde dizayn

edilmiş maskeler ve duyarsızlaştırma terapileri verilmelidir.

Karında şişkinlik, aerofaji, torasik ağrı varsa tedavinin yan etkileri yönünden hasta bilgilendirilmeli, bu gibi durumların olabileceği anlatılmalıdır.

Kr. intermitant hipoksinin, CPAP'a rağmen düzelmediği hastalarda, maskeden hava kaçağı olup olmadığı kontrol edilmeli ve eşlik eden hastalıklar araştırılarak gereğinde tedavi edilmelidir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisinin optimal olmasına rağmen SPO₂, 5 dk.'dan daha fazla %90'ın altında kalıyorsa, CPAP tedavisine O₂ eklenmelidir. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) hastalarında beklenen ve dikkat edilmesi gereken bir durumdur⁽⁹⁾.

d) Yetersiz CPAP kompliansı

Rezidüel uykululuk halinin bir başka nedeni de, hastaya uygun olmayan PAP cihazının reçete edilmesidir, KOAH'lı bir hastaya Bilevel pozitif hava yolu basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure-BPAP) yerine CPAP veya APAP (otomatik CPAP) cihazı verilmesi, santral apneleri ağırlıkta olan ve/veya kalp yetmezliği olan bir hastaya ASV (adaptif basınç destekli servo ventilasyon) cihazı verilmemesi tedaviyi aksatacaktır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı titrasyonunu yapan hekim veya uyku teknisyeni tecrübesizse, titrasyon sırasında ortaya çıkan yeni santral apnelere atlanabilir, böylece kompleks uyku apne sendromu tanısı konamaz ve hasta ASV cihazı kullanması gerekirken, başka bir PAP cihazı ile tedavi edilmeye çalışılır. Bu durumda tedaviye rağmen hastanın yakınmaları devam edecektir. Pozisyonel OUAS ve REM ile ilişkili OUAS endikasyonlarının dışında, hasta geceleri alkol alıyorsa (ki akşam saatlerinden itibaren OUAS'lıların alkol tüketmemesi önerilmektedir) APAP cihazı verilmelidir. Tam tersi; santral uyku apnesinde, obezite hipoventilasyon sendromunda, kalp yetmezliğinde, nöromusküler hastalıklarda, toraks deformitesi olan veya uvulopalatofaringoplasti (UPPP) operasyonu olan OUAS hastalarına APAP cihazı verilmemelidir.

Pozitif hava yolu basıncı cihazlarındaki "rampa" fonksiyonu özellikle cihazı yeni kullanmaya başlayan hastalarda aktif edilmelidir. Bu fonksiyon sayesinde PAP cihazı; belirlenen bir alt basınç değerinden, belirlenen süre içinde, hasta için gerekli olan titrasyon basıncına zamanla yavaş yavaş ulaşacaktır. Rampa süresi olarak genellikle 15-20 dk. yeterlidir. Bu şekilde hastanın PAP cihazına uyumu artacaktır.

Pozitif hava yolu basıncı cihazı reçete edilirken nemlendirici üniteleri de unutulmamalıdır. Nemlendirici ünitelerinin, üst solunum yolu müköz membranlarında kuruluşu ve buna bağlı epistaksisi önleyerek, hasta uyumunu arttırdığı bilinmektedir. Hastanın soğuk-sı-

cak basınçlı hava hassasiyeti varsa, nemlendiricinin şiddeti ayarlanmalıdır.

Pozitif hava yolu basıncı cihazlarının bir kısmında bulunan ekspiratuar basınç desteği (expiratory pressure relief; EPR, C-Flex vb. gibi adlandırılır) fonksiyonu, hastanın cihaza uyumunu arttıran bir başka özelliktir. Bu fonksiyon sayesinde PAP cihazı, hasta ekspiryum yaparken üflediği havanın basıncını bir miktar düşürür, böylece hastanın ekspiryum yapması kolaylaşır.

Bir kısım hasta CPAP maskesini, rinit veya paranazal sinüslerde ve kulaktaki sorunlar nedeniyle kullanamamaktadır. Gelişen nazal akıntı veya tam tersi burun tıkanıklığı cihazın kullanılmasını engelleyecektir. Bu durumda kulak burun boğaz (KBB) uzmanına danışılmalıdır.

Pozitif hava yolu basıncı cihazının kullanımını engelleyen bir başka durum da sosyal adaptasyondur. Hastanın cihaz ve maske ile uyumayı reddetmesi hiç de az rastlanan bir durum değildir. Bazen de hastanın yatak eşinin, cihazı reddetmesi mümkündür. Her iki durumda da davranış terapisi ile sorun çözülebilir.

Haftada en az 5 gece ve gecede en az 4 saat CPAP kullanılan olguların kompliansı yeterli olarak değerlendirilir. Literatüre göre, hastaların ortalama %10'u titrasyon gecesinden sonra cihazı hiç kullanmamaktadır. Bir yıllık CPAP kompliansı ortalama %72 olarak bildirilmiştir. Gecelik ortalama kullanım süresi ise 5.3 saat olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu nedenle PAP tedavisine başladıktan 4 hafta sonra hasta mutlaka cihazı ile birlikte kontrol çağrılmalı ve CPAP'ı düzenli kullanıp kullanmadığı ve GAUH yakınması olup olmadığı sorgulanmalıdır. Pozitif hava yolu basıncı cihazları gece boyunca; cihaz kullanım süresi, maske içi basınç, kaçak süresi vb. gibi hastaya ait verileri kendi üzerinde aylar boyunca kayıt edebilmektedir. Bazı cihazlar verileri karta kaydederken, bazı yeni modeller kaydettikleri verileri internet üzerinden transfer edebilme yeteneğindedirler. Bu veriler incelenerek hastanın cihaza kompliansı değerlendirilmelidir. Cihazını uygun şekilde kullandığı tespit edilen hastanın GAUH yakınması varsa, ESS ve MSLT yapılarak GAUH olup olmadığı objektif olarak gösterilmelidir. Epworth uykululuk skalasına alternatif SSS, MSLT'ye alternatif MWT kullanılabilir⁽⁴⁾.

Genel olarak hastanın CPAP tedavisine uyumsuzluğu; eğitim ve desteğin yetersiz oluşundan, rinit ve hava kaçağı gibi yan etkilerden ve klinik yararının görülmemesinden kaynaklanır. Bu nedenle CPAP titrasyonundan önce hasta eğitilmeli, ilk 4 haftanın sonunda kontrole çağrılmalı, problemlerin tespiti yapılmalı ve uygun çözüm uygulanmalıdır.

e) Yetersiz uyku hijyeni:

Ortalama 8 saat/gece olarak kabul edilen "normal" uyku süresinin sağlıklı bireylerde bile kişiye göre de-

gişebildiği bilinmektedir. The National Sleep Foundation 2000 Omnibus Sleep in America Poll araştırmasına göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde çalışan nüfusun %33'ü uykularını alabilmek için hafta içi 8 saat veya daha fazla uyumakta, diğer %33'üne ise uykularını alabilmek için 6.5 saatten daha az uyku süresi yetmektedir⁽¹¹⁾. Dolayısı ile bir grup için yeterli olan uyku süresi, diğer grup için rezidüel uykululuk nedeni olabilmektedir.

f) Depresyon:

Depresyon; OUAS olsun veya olmasın GAUH ile doğrudan ilişkilidir ve CPAP tedavisi alan hastalarda depresyon, GAUH'u ağırlaştırır⁽¹²⁾.

Tedavi alan OUAS'lı hastalarda CPAP sonrası rezidüel uykululuk varsa; CPAP tedavisi ile bu hastalardaki GAUH düzelmeyecektir. Depresyon tedavisinde kullanılan benzodiazepin ve sedatif antidepresanlar mevcut GAUH'u ağırlaştıracaktır. Aynı zamanda depresyon, hastanın CPAP tedavisine uyumunu da bozacaktır. Depresyonu olan olası OUAS hastalarında, portabl yerine tüm gece PSG çalışılması gerekir^(3,13).

g) Narkolepsi:

Etyolojisi bilinmeyen nörolojik bir hastalıktır ve uyanıklık halinden sorumlu hipotalamik nöropeptid hipokretin sistemindeki bozuklukla ilişkilidir. Ani gelen, karşı konulamaz mikro uyku atakları en belirgin özelliğidir. Genel olarak GAUH, katapleksi, uyku paralizisi, hipnogojik halüsinasyonlar ve PSG'de sleep onset REM periyot (SOREM periyot) ile karakterizedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu, narkoleptiklerde sağlıklı insanlara göre daha sık görülür. Narkoleptikler; iyi uyku hijyeni, planlanmış kısa uyku gibi davranışçı yaklaşımlar, stimulanlar ve katapleksiye özgü tedavilerden yarar görür. Modafinil, GAUH'lu narkoleptiklerin tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾.

h) Diğer uyku bozuklukları, sekonder kazanım gibi farklı eşlik eden durumlar:

İdyopatik hipersomni:

Otuz yaş öncesi erişkinlerde görülen, nedeni bilinmeyen, katapleksi, REM disregülasyonu veya uyku fragmantasyonunun olmadığı, ağır derecede seyreden GAUH'dur. Bir-iki saat süren uyuklamalar ve uykudan uyanma güçlüğü vardır. Polisomnografide, 6 saati aşan ve uykuda solunum bozukluklarını dışlayan normal yapılı uyku görülür. Çoklu uyku latans testinde, uyku latansı azalmıştır ve 2'den az SOREM periyot vardır. Tedavide modafinil kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾.

2. PAP tedavisi ile kaybolan GAUH tekrar geliyorsa

- PAP tedavisinde kompiansın kaybı:
Tedavi sırasında gelişen yeni rinit veya üst solunum yolu hastalıkları ve yatak eşinin cihaza intoleransı, CPAP kullanımını engelleyebilir.
- Kilo alımı;
Obezite, OUAS'ın en ciddi risk faktörlerindedir. Sürekli pozitif hava yolu basıncı kullanan bir OUAS'ının kilosu %10 ve üzerinde artar ya da azalırsa, CPAP titrasyonunun yenilenmesi gerekir⁽¹⁵⁾.
- Yetersiz uyku hijyeni:
Yukarıya bakınız.
- Depresyon:
Yukarıya bakınız.
- Diğer uyku bozuklukları, sekonder kazanım gibi farklı eşlik eden durumlar:

Hipnotik-sedatifler (benzodiazepin, zaleplon, zolpidem), antidepresanlar (trazodon, mirtazapin, amitriptilin), antihistaminikler (klorfeniramin, prometazin), antihipertansifler (klonidine, labetalol), opioidler, anti-epileptikler, antipsikotikler ve dopaminerjik ajanlar da GAUH'a yol açabilirler⁽³⁾.

Bunların yanı sıra diğer uyku bozukluklarına bağlı olası durumlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Konuyla ilgili olduğundan, uykuda periyodik ekstremitte hareketlerinden ve huzursuz bacak sendromundan da bahsetmek gerekir. Uyku ilişkili bu hastalıklar, OUAS'a sıklıkla eşlik etmektedirler, bu nedenle GAUH'un şiddetli olduğu hastalarda, yanlış olarak GAUH'un etyolojisinde suçlanabilmektedirler.

Huzursuz bacak sendromu (Restless legs syndrome - RLS) 62

Bu sendrom, sıklıkla OUAS'a eşlik eder. Bacaklardaki huzursuzluk hissi nedeniyle, uykunun bölünmesine yol açar. Aslında RLS ve GAUH arasında ilişki yoktur, tam tersine bu hastalar gündüz uykuya dalmakta sorun yaşarlar. Bu yüzden, CPAP uygulanan bu hastalarda rezidü uyku süresinde kısalma olmaz^(3,16).

Uykuda periyodik ekstremitte hareketleri (Periodic limb movements in sleep- PLMS):

Periyodik bacak hareketleri sendromu olarak da bilinen, uykuda ortaya çıkan, kısa sürelerle tekrarlayan, stereotipik, arousalların eşlik edebildiği; istemsiz bacak hareketleridir. Huzursuz bacak sendromu hastalarının %80'inden fazlasında görülür. Uykuda periyodik ekstremitte hareketleri, RLS gibi OUAS'a sıklıkla eşlik eder ve benzer şekilde CPAP uygulandığında rezidü uyku süresinde kısalma olmaz^(3,16).

Tablo 2. PAP tedavisine rağmen rezidüel uykululuk ile ilişkili diğer durumlar.

Depresyon
Katapleksili Narkolepsi
Katapleksisiz Narkolepsi
İdiyopatik hipersomni
Davranışsal tetiklenen yetersiz uyku sendromu
Medikal veya nörolojik nedenli hipersomni (stroke, nörodejeneratif hastalıklar, beyin tümörleri, miyotonik distrofi, kafa travması, limbik ensefalit)
İlaç veya madde kullanımına bağlı hipersomni
Sirkadiyen ritim uyku bozukluğu, (vardiyalı çalışma bozukluğu, gecikmiş uyku fazı bozukluğu, erken uyku fazı bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritmi)
Menstrüasyon ile ilişkili hipersomni
Kleine-Levin sendromu

Rezidüel uyku halinin fizyopatolojisi; biyomarkerlar, sitokinler ve hormonlar

Literatüre bakıldığında OUAS'da manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile hipoksik beyindeki metabolitlerin konsantrasyonunun tespit edildiği çalışmalar dikkat çekicidir. Bunların arasında en güncel ve sonuçları açısından çarpıcı olan O'Donoghue ve ark.'nın çalışmasıdır. Bu çalışmada OUAS'lı olguların beyinlerinde MRS ile N-asetilaspargat (NAA) ve Kolin gibi nöronal faaliyeti gösteren metabolitler ve nöronal enerji döngüsü ile ilgili olan kreatin düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta miyelin hasarı sonucu ortaya çıkan bir metabolit olan Kolin'in hipokampüste yüksek konsantrasyonlara ulaştığı bulunmuştur. Sağlıklı bireylerle OUAS'lıların N-asetilaspargat/Kolin'in frontal lobun beyaz cevherinde ve hipokampüsteki oranları karşılaştırıldığında, OUAS'lılarda oranın istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Daha da ilginç olan 6 aylık CPAP tedavisi sonrasında yapılan ölçümlerde hipokampüsteki oranların düştüğü ancak frontal lobdaki oranların değişmediği görülmüştür. Bu metabolitlerin konsantrasyonları nörokognitif testlerle zayıf korelasyon gösterirken, OUAS'ın şiddetiyle istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon göstermiştir⁽¹⁷⁾.

Rezidüel uykululuk hali bulunan OUAS'lılarda davranışsal ve nörofizyolojik sorunların geliştiği bilinmekle beraber patofizyolojik mekanizmaları aydınlanmamıştır. Kronik intermitan hipoksi teorisi bu durumu bir derece izah edebilir. Bu teoriye göre kronik intermitan hipoksi; GAUH ile sonuçlanan, nöronal beyin hasarı yapar. Feng ve ark.'nın yaptığı deneysel bir çalışmada kronik intermitan hipoksinin hipokampal hasara yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada intermitan hipoksinin oksidatif strese yol açtığı, bunun da enflamasyon ve apoptozisi ortaya çıkardığı bunun sonucu olarak da, hücre hasarı ve nöronlarda yıkım olduğu ifade edilmiş-

tir⁽¹⁸⁾. Bunu destekleyen bir başka çalışmada, Gozal ve ark.'nın fareler ile yaptıkları araştırmadır. Bu çalışmada fare korteksi ve hipokampüsündeki hücre hasarın, intermitan hipoksiye bağlı olduğu aynı zamanda hipoksinin bu farelerde gelişen davranışsal bozukluklarla ve öğrenme gücüyle de ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹⁹⁾. Apne ve hipopneler sonucu gelişen kronik intermitan hipoksi, vücuttaki tüm organları etkilediği gibi nöronları da etkilemektedir. Hipoksi sonucu gelişen sitokin ve adezyon molekülleri, vasküler ve nöronal dokuda hasara yol açmaktadır⁽⁴⁾.

Greenberg ve ark.'ı, OSUS'a bağlı kronik intermitan hipoksi nedeniyle, kardiyovasküler dokuda nükleer faktör kappab (NF-kB) aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bilindiği gibi NF-kB; oksidan sensitif, pro-inflamatuvar bir transkripsiyon faktördür. Vasküler doku, monosit ve nötrofillerde üretilir. Nükleer faktör kappab bir transkripsiyon faktörü olarak, interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) gibi sitokinlerin üretimini sağlar. Aynı zamanda adezyon moleküllerinden; intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin yapımında da rol alır. Nükleer faktör kappab'nin konsantrasyonu, vasküler yataktaki inflamasyonun şiddeti arttıkça tüm vücutta olduğu gibi beyin dokusunda da artacaktır⁽²⁰⁾. Kronik intermitan hipoksi altındaki OUAS'lı hastalarda NF-kB konsantrasyonunun, OUAS'ın şiddeti ile doğru orantılı olduğu, CPAP tedavisi ile VCAM-1 ve E-selektin düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu Htoo ve ark.'ları tarafından gösterilmiştir⁽²¹⁾. Kr. Hipoksi altında, NF-kB ve buna bağlı gelişen sitokinler; IL-6, IL-8 ve TNF- α , kısır bir döngüye girerek bu kaskadın daha da kötüleşmesine yol açarlar. Böylece kardiyak, vasküler ve serebrovasküler yatakta harabiyet oluşur. Bunun olası sonuçları da beyinde nöron ölümü ve/veya laküner infarkt oluşumudur⁽⁴⁾.

Obstrüktif uyku apne sendromlarında TNF- α ve IL-6'nın yükseldiği bilinmektedir. Vgontzas ve ark. TNF- α inhibitörü, "etanercept" in GAUH üzerine olası etkilerini incelemişler; Etanercept, Ortalama Uyku Latansı'nın (mean sleep latency-MSL) belirgin olarak iyileştiğini, IL-6 düzeyinin anlamlı derecede düştüğünü, TNF- α seviyesinin, plasebo ile aynı kaldığını saptamışlardır. Böylece, tedavi görmeyen OUAS da, etanercept ile kr. hipoksinin geliştirdiği kısır döngüye müdahale edilerek, GAUH'da iyileşme olduğu gösterilmiştir⁽²²⁾.

Obstrüktif uyku apne sendromundahipoksi, hiperkapni, artmış solunum eforu ve arousallara bağlı olarak sempatik sinir sistemi tonusunun arttığı bilinmektedir. Artmış sempatik tonus vazokonstrüksiyona, bu da periferik arteriyel tonusun artmasına neden olur. Böylece serebrovasküler yatakta kan akımı azalır ve doku kapiller yatağında da intermitan hipoksi gelişir.

Buraya kadar bahsedilen literatür bir araya getirildiğinde; sempatik tonusun artışı, sitokin ve inflamatuvar belirteçlerin varlığı, OUAS'da vasküler yataktaki inflamasyonun çok önemli olduğunu gözler önüne sermektedir. Bu inflamasyon ve sitokinlerin CPAP tedavisi ile azaltılabildiği gösterilmiştir. El-Solh ve ark.'nın çalışmasıyla, tedavi öncesi GAUH yakınması olan OUAS'lılarda, CPAP tedavisi ile C-reaktif protein, IL-6 ve TNF- α düzeylerinin yükselmediği gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre, tedavi edilmeyen OUAS'da IL-6 ve TNF- α 'nın, uykululuk halinden sorumlu olduğu, CPAP tedavisi ile de endotelial hasar riskinin ve GAUH'un azaldığı gösterilmiştir⁽²³⁾.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı kullanan OUAS'lı hastalardaki rezidüel uyku halinin gelişmesinde azalmış santral kolinerjik aktivitenin de rol oynadığı ileri sürülmüştü⁽¹⁾.

Oreksin, diğer adı ile hipokretin, uyanıklığın sürdürülmesini sağlayan ve aynı zamanda beslenmeyi stimüle eden bir nörotransmitterdir. Oreksin, glukoz ve leptin tarafından inhibe edilir. Leptin, normal kişilerde tokluk hissini veren anoreksijenik bir hormondur. Farelerle yapılan deneylerde oreksin, leptin ile negatif korelasyon gösterir. Leptin ve oreksin arasındaki primer ilişki, enerji balansını sağlamak ve gıda alımını dengelemektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda leptin rezistansı olduğu gösterilmiştir. Leptinin, oreksin üzerine inhibe edici etkisi ve oreksinin uyanıklığın sürdürülmesindeki fonksiyonu nedeni ile OSAS'daki uykululuğun gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir⁽⁴⁾.

OUAS'da Rezidüel Uykululuğun tedavisi

Literatür tarandığında, optimal CPAP tedavisine rağmen devam eden rezidüel uyku halinin tedavisi için modafinil ve r-izomeri olan armodafinil kullanılır.

Uyanıklığı stimüle eden bu ilaçların narkolepsi, varidyalı çalışma bozukluğu ve CPAP tedavisine rağmen rezidüel uykululuk hali olan OUAS için, Amerika FDA kurumu (US Food and Drug Administration) tarafından kullanımı onaylanmıştır. Modafinil, 1997 yılından beri GAUH ve hafızayı güçlendirmek için kullanılmaktadır. Gece uykusunun kalitesini bozmadan ve solunumu etkilemeden gün boyu uyanıklık sağlar ve hafızayı güçlendirir.

Modafinil ve armodafinil'in etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bununla beraber, dopamin taşıyıcı (dopamine transporter-DAT) proteine bağlanarak, dopamin reuptake'ini inhibe etmekte ve ekstrasellüler dopamin düzeyini arttırmaktadır⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Pack ve ark. rezidüel uykusuzluğu olan OUAS'lı hastalarla yaptıkları çalışmada, CPAP ve modafinili beraber kullanan olguların, tek başına CPAP kullanan olgulara göre MSLT değerlerinin anlamlı derecede normalleştiğini göstermişlerdir⁽²⁷⁾. Schwartz ve ark. MSLT ile Bittencourt ve ark. ise MWT ile CPAP ve modafinili beraber kullanan hastaların yaşam kalitesinin, sadece CPAP kullanan hastalara göre anlamlı derecede yükseldiğini göstermişlerdir^(28,29). Uzun dönem etkinlik açısından bir yıl boyunca modafinil kullanan olgularda GAUH gelişmediği ve yaşam kalitesinin yüksek olduğu gösterilmiş, armodafinil ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır⁽⁴⁾.

Modafinil ve armodafinil 'in en sık yan etkileri; baş ağrısı, migren ve sersemliktir. Obstrüktif uyku apne sendromundaki rezidüel uykululuğun tedavisinde, modafinil ve armodafinil güvenli ve etkili ajanlardır. Erişkin ve adolesanlar için modafinil dozu; sabahları günde bir kez 200mg oral yolla alınır. Geriatrik hastalar için doz günde bir kez 100mg'dır. Günde 800mg ve üstü dozlarda hipertansiyona ve taşikardiye neden olur. Erişkin ve adolesanlar için armodafinil dozu; sabahları günde bir kez 150-250mg oral yolla alınır. Geriatrik hastalar için daha düşük doz kullanılmalıdır⁽¹⁴⁾.

Rezidüel uykululuk şikayeti ile başvuran OUAS hastasının değerlendirilmesi ve yönetimi şu sıra ile yapılmalıdır:

1. Uyku süresinin yeterliliğinden emin olunmalıdır.
2. OUAS tanısı doğrulanmalıdır.
3. CPAP titrasyonunun doğruluğu kontrol edilmelidir.
4. CPAP kompliansı ve tedavi etkinliği doğrulanmalıdır.
5. Depresyon, narkolepsi vb. gibi rezidüel uykululuk yapan durumların varlığı dışlanmalı ve gerektiğinde tedavi edilmelidir.
6. Yeterli ve uygun CPAP tedavisine rağmen devam eden uykululuk durumunda stimülan ilaçlar uygulanmalıdır.

Sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisine rağmen rezidüel uykululuğu olan OUAS'lılar zor hastalardır. Her

hasta kendi içinde değerlendirilmeli, tıp biliminde hastalık değil, hasta var kaidesi unutulmamalı ve bu hastaların multidisipliner yaklaşılması gereken hastalar olduğu hiçbir zaman akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Otuyama LJ, Rizzi CF, Piovezan RD ve ark. *The cholinergic system may play a role in the pathophysiology of residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. Medical Hypotheses* 2013; 81: 509–11.
2. Pepin JL, Viot-Blanc V, Escourrou P, Racineux JL, Sapeine M, Levy P. *Prevalence of residual excessive sleepiness in CPAP-treated sleep apnoea patients: the French multicentre study. Eur Respir J* 2009; 33: 1062–1067.
3. Karadağ M. *Moderatör. CPAP Tedavisine Persistan Uykululuk, Değerlendirme ve Tedavi. Santamaria J, Iranzo A, Montserrat JM, Pablo J. Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: Evaluation and treatment. Sleep Medicine Reviews* 2007; 195-207. <http://gogus-hast-tuberkuloz.uludag.edu.tr/literatur6.pdf>
4. Boethel CD, Al-Sadi A, Barker JA. *Residual Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea Differential Diagnosis, Evaluation, and Possible Causes. Sleep Med Clin* 2013; 8: 571–82.
5. Pack AI. *Advances in sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 7-15.
6. Nofzinger EA, Thase ME, Reynolds CF III, et al. *Hypermotility bipolar depression: a comparison with narcolepsy using the multiple sleep latency test. Am J Psychiatry* 1991; 148: 1177–81.
7. Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. *Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: A replication study. J Affect Disord* 2007; 97: 181–6.
8. Freedman N. *Quantifying sleepiness. UpToDate. April, 2014. http://www.uptodate.com/contents/quantifyin-sleepiness?topicKey=PULM%2F7688&elapsedTimeMs=3&source=see_link&view=print&displayedView=full%E2%80%A6*
9. *AASM, PAP Titration Task Force: Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-168.
10. *Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. Report of Joint Nordic Project. Finnish Office for Health Care Technology Assessment. (FinOHTA), Helsinki. 2007; 172-4.*
11. *NSF (National Sleep Foundation) 2000 Omnibus Sleep in America Poll, 2000. <http://www.sleepfoundation.org/publications/2001poll.html>*
12. Ohayon MM, Caulet M, Philip P, Guilleminault C, Priest RG. *How sleep and mental disorders are related to complaints of daytime sleepiness. Arch Intern Med* 1997; 157: 2645–52.
13. Kjelsberg FN, Ruud EA, Stavem K. *Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. Sleep Med* 2005; 6: 341–6.
14. Nishino S, Mignot E. *Wake-Promoting Medications: Basic Mechanisms and Pharmacology. In: Kryger MH, Roth T, Dement W (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine; Expert Consult Premium Edition. 2010; 520-2.*
15. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. *Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. In J Obes* 2005; 29: 1048-54.
16. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. *Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. DoLiborations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL.: American Academy of Sleep Medicine, 2012; 8: 597-619*
17. O'Donoghue FJ et al. *Magnetic Resonance Spectroscopy and Neurocognitive Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea before and after CPAP Treatment. Sleep* 2012; 35: 41-48.
18. Feng J, Wu Q, Zhang D, et al. *Hippocampal impairments are associated with intermittent hypoxia of obstructive sleep apnea. Chin Med J* 2012; 125: 696–701.
19. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. *Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. J Neurosci* 2001; 21: 2442–50.
20. Greenberg H, Ye X, Wilson D, et al. *Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- κ B in cardiovascular tissues in vivo. Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 591-6.
21. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, et al. *Activation of nuclear factor- κ B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. Sleep Breath* 2006; 10: 43-50.
22. Vgontzas AN, Zoumaki E, Lin HM, et al. *Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- α antagonist. J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4409-13.
23. El-Solh AA, Akinnusi ME, Moitheennazima B, et al. *Endothelial function in patients with post-CPAP residual sleepiness. J Clin Sleep Med* 2010; 6: 251-5.
24. Nishino S, Mao J, Sampathkumaran R, Shelton J. *Increased dopaminergic transmission mediates the wake-promoting effects of CNS stimulants. Sleep Res Online* 1998; 1: 49-61.
25. Nishino S, Okuro M. *Armodafinil for excessive daytime sleepiness. Drugs Today (Barc)* 2008; 44: 395-414.
26. Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. *Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. Sleep* 1994; 17: 436-7.
27. Pack AI, Black JE, Schwartz JR, et al. *Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1675–81.
28. Schwartz JR, Hirshkowitz M, Erman MK, et al. *Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in Residual Sleepiness in OSA 581 obstructive sleep apnea: a 12-week, open-label study. Chest* 2003; 124: 2192–9.
29. Bittencourt LR, Lucchesi LM, Rueda AD, et al. *Placebo and modafinil effect on sleepiness in obstructive sleep apnea. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 552–9.