

8. Obstrüktif Akciğer Hastalıkları ve Uyku Apne Sendromu (OLDOSA)

Prof. Dr. Gökhan KIRBAŞ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

Astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi obstrüktif akciğer hastalıkları (OAH) ve obstrüktif uyku apnesi (OSA) çok yaygın görülen bozukluklardır. OAH ve OSA arasında karşılıklı etkileşimler vardır. Overlap sendromlu hastalarda, tek başına OSA veya KOAH olan hastalara göre daha derin nokturnal oksijen desatürasyonu ve dispne vardır. Overlap sendromlarının belirgin semptomu olan nokturnal hipoksi; atriyal fibrilasyon, sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalık risklerini, mortaliteyi ve morbiditeyi artırır. Aynı bireyde OSA, astım ve KOAH'ın bir arada bulunmasına OLDOSA sendromu denir. OLDOSA hastaları çok yüksek mortalite oranına sahiptir. OLDOSA hastalarında, PAP başlanması ve cihaz uyumu, belirgin oranda daha iyi sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir.

GİRİŞ

Astım bronşiale (astım) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), hava akımı kısıtlanması ile karakterize, sık görülen kronik alt solunum yolu hastalıklarıdır. Tüm dünyada yaşam kalitesini düşüren ve ölüme yol açan en önemli hastalıkların başında gelirler^(1,2). Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz sonuçları giderek daha iyi anlaşılan, mortalite ve morbiditeyi artıran, yaygın görülen diğer bir hastalıktır⁽³⁾.

KOA'nın ve OSAS'ın beraber olması durumu "Overlap Sendromu", astımın ve OSAS'ın beraber olması durumu ise "alternatif overlap sendromu" (AOVS), obstrüktif akciğer hastalıkları olan KOAH ve astımın her ikisinin de aynı hastada olması durumu "Astım-KOA Overlap" (AKO) olarak tanımlanmışlardır. Bu tanımları birleştiren obstrüktif akciğer hastalıkları (OAH) yani KOAH ve astım'ın OSAS ile ayrı ayrı veya hep beraber olması durumu "OLDOSA sendromu" (Obstructive Lung Diseases + Obstructive Sleep Apnea) olarak tanımlanmıştır. OLDOSA tanımı ile beraber obstrüktif akciğer hastalıkları olan KOAH

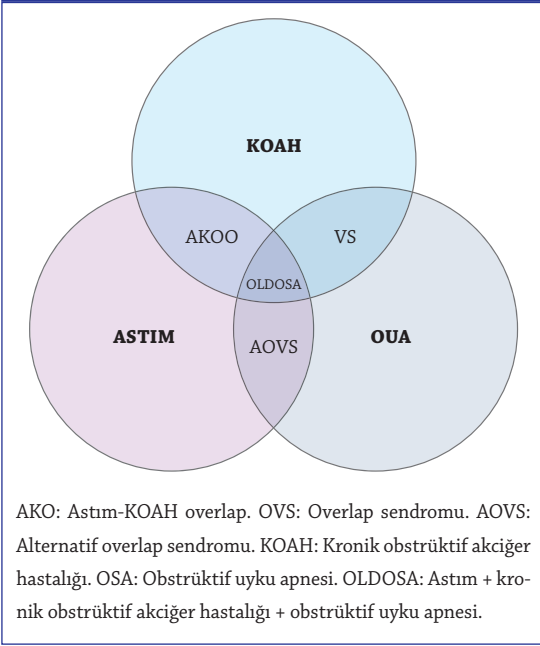
ve astımın obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ile birlikte ayrı ayrı ya da beraber oldukları durumlar, OVS, AOVS ve AKO, OLDOSA tanımı altında birleştirilmişlerdir⁽⁴⁾. Obstrüktif akciğer hastalıkları ile obstrüktif uyku apnesi birliktelikleri Şekil 1'de verilmiştir.

Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apnesi, uyku sırasında üst hava yollarında "apne" olarak adlandırılan tam obstrüksiyon ve "hipopne" olarak adlandırılan kısmi obstrüksiyon sonucu oluşan, gece desatürasyon ve gündüz aşırı uyku hali ile seyreden bir hastalık tablosudur⁽⁵⁾. Uykuda apne ve hipopnelerin yanısıra, artmış solunum çabası, oksijen desatürasyonu, pulmoner ve sistemik kan basıncında artış, uyku defragmentasyonu ve gündüz aşırı uyku hali vardır⁽⁶⁾.

2019 yılında yayımlanan Benjafield ve ark.'nın makalesinde tüm dünyada AHI > 5 alındığında 30-69 yaşlar arasında 936 milyon (95% CI 903-970), AHI > 15 alındığında ise 425 milyon (95% CI 399-450) erişkin OSA hastası olduğu bildirilmiştir⁽⁷⁾. Bir başka

Şekil 1. Obstrüktif akciğer hastalıkları ve/veya obstrüktif uyku apnesi birliktelikleri.



çalışmada ise bu oranın aslında daha yüksek olduğu, ilk grup için 711-961 milyon, ikinci grup için 272-458 milyon arasında olması gerektiği bildirilmiştir⁽⁶⁾. Görüldüğü gibi OSA, tüm dünyada yaklaşık 1 milyar nüfusu etkileyen, mortalite ve morbidite açısından çok önemli bir hastalıktır.

Obstrüktif Akciğer Hastalıkları

a. KOAH: KOAH, genellikle zararlı partikül veya gazlar nedeniyle oluşan, hava yollarında ve/veya alveolar anormalliklere bağlı persistan hava yolu obstrüksiyonu, irreversibl hava yolu hasarı ve kronik pulmoner enflamasyon ile karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir mortalite ve morbidite nedenidir. En sık solunumsal belirtileri; nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmadır. Biomasa maruziyeti, hava kirliliği ve en önemlisi tütün içimi başlıca risk faktörleridir⁽⁹⁾.

KOAH günümüzde en ölümcül üçüncü hastalık olmak üzeredir. Tüm dünyada yılda yaklaşık 3.5 milyon kişinin, ülkemizde ise yaklaşık 30 bin kişinin ölüm nedenidir ve 2040 yılına kadar KOAH'dan ölümlerin %32 artacağı ve yılda 4.4 milyona ulaşacağı ön görülmektedir. KOAH'ın tüm dünyada ki direkt ve indirekt maliyeti 2010 yılı verilerine göre 2.1 trilyon US doları iken, bu maliyetin 2030 yılında 4.8 trilyon US dolara çıkması beklenmektedir⁽¹⁰⁾.

b. Astım bronşiale: Astım bronşiale direkt ya da indirekt uyaranlara karşı hava yolunun aşırı duyar-

lılığı ile gelişen kronik hava yolu enflamasyonu ile tanımlanan obstrüktif akciğer hastalığıdır. Kronik enflamasyon, daha çok gece ve sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışıklık hissi ve hırıltılı solunumla karakterizedir. Genetik predispozisyon ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasında önemli faktörlerdir⁽¹¹⁾.

Astım, çocuklarda ve erişkinlerde sık görülen hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Değişik toplumlarda farklı sıklıkta olmakla birlikte çocuklarda yaklaşık %5-15, erişkinlerde %5-10 oranında rastlanmaktadır⁽¹²⁾.

Obstrüktif akciğer hastalığı ayırıcı tanısı yaşa göre değişir. Çocuklar ve gençler için AB, 40 yaşından büyük yetişkinler için KOAH tanısı daha olasıdır ve yaş arttıkça AB'yi KOAH'tan ayırmak daha zor hale gelir.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında OSAS, KOAH ve Astım

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması ICSD-3 de (International Classification of Sleep Disorders-Third Edition) KOAH ve astım "Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları" başlığı altında, "Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon Bozuklukları" içerisinde "Medikal Bozukluklara bağlı Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon" alt başlığında yer almaktadır. Medikal hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon tanısı kayabilmek için A + B + C kriterlerinin hepsi birden bulunmalıdır⁽¹³⁾.

1. Hipoventilasyon uyku ile ilişkili olmalı,
 - a. Uykuda iken PaCO₂ > 45 mmHg olmalı,
2. Hipoventilasyonun primer nedeni olarak; akciğer parankim veya akciğer hava yolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı hastalığı, nörolojik hastalık veya kas hastalığı bulunmalı,
3. Hipoventilasyona neden olabilecek obezite hipoventilasyon sendromu, ilaç-madde kullanımı veya bilinen konjenital santral alveolar hipoventilasyon bulunmamalıdır.

Medikal Bozukluklara bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyondaki ana problem tidal volüm azalmasına bağlı olarak gelişen arteriyel oksijen desatürasyonudur. Burada dikkat edilmesi gereken nokta uyanırken de hipoventilasyonun olabileceğidir, ama tanı için gerekli şartlar arasında değildir.

Normal Uykunun Solunum Sistemine Etkileri

Solunum sistemi fizyolojik olarak uykudayken ve uyanırken farklı çalışır. Genel olarak solunum kontrolü, solunum kas fonksiyonu ve akciğer mekaniği

uykudayken daha zayıftır. Dil kökü ve yumuşak damak, uyku sırasında, hava akımı direncinin artmasından sorumlu iki ana bölgedir. Sirtüstü pozisyonda, bu yapılar faringeal duvar seviyesinde anterior-posterior daralmaya neden olarak üst solunum yolu direncinin artmasına neden olurlar. Buna bağlı olarak inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basınç, farinksin lateral duvarlarını zorlayarak, çevresel hava yolu kollapsına neden olur. Bu durum özellikle obez bireylerde çok daha belirgindir. Dahası, uyku sırasındaki artmış bu üst hava yolu direnci nedeni ile, diyafragma ve abdominal kaslar, alt solunum yoluna hava akışını sürdürmek için daha fazla çaba sarf etmek zorundadırlar. Fizyolojik olarak, normal bireylerde, uykuda PaO₂'de 3-10 mmHg azalma, PaCO₂'de 2-8 mmHg artış ve SaO₂'de %1-2 azalma olur⁽¹⁴⁾.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Uyku

KOAH hastalarının mevcut solunum sıkıntısı, uykunun fizyolojisi gereği uyurken daha da artar. Solunum sistemi uykunun REM evresinde NREM evresine göre belirgin olarak daha fazla deprese olur. NREM'e göre REM evresinde interkostal kas aktivitesi ve göğüs duvarı hareketliliği azalmıştır. Bu nedenle uykuda gelişen üst solunum yolu kollapsı ve buna bağlı apne ve hipopneler REM evresinde daha yoğundur. Eş zamanlı olarak interkostal kas aktivitesindeki hipotoni sonucu da dakika ventilasyonunda ciddi bir düşüşe yol açar. Uyanıklığa göre dakika ventilasyonundaki bu düşüş NREM uykusunda yaklaşık %16 ve REM uykusunda yaklaşık %32'dir. Dakika ventilasyonundaki bu düşüş ve tidal volümdeki azalma, hipoksi ve hipoventilasyon ile sonuçlanır. REM evresinde göğüs duvarı hareketliliğinin daha da azalması ve interkostal kasların gevşemesi, nokturnal hipoksiyi hızlandırır ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) azaltır. Bu, REM uykusu sırasında alveolar ventilasyonu daha da azaltan hızlı yüzeysel solunum modeli ile sonuçlanır. Bunların yanı sıra KOAH da akciğerdeki şantlar, ölü boşluk hacmini artırır bu nedenle de ventilasyon-perfüzyon (V/Q) oranı da bozulur.

Son olarak, KOAH hastalarında derin hipoksi ve hiperkapni nedeniyle uyku sırasında merkezi solunum dürtüsü de azalmıştır. Ayrıca, KOAH da uyku sırasında öksürük refleksi azalmıştır bu yüzden solunum yolu sekresyonları yeterince dışarı atılmadığından mukus tıkaçları oluşur ve bu da alveolar ventilasyonu daha da azaltır. Gece boyu öksürük olmadığı için sabah produktif bir öksürükle bu sorun giderilmeye çalışılır. Tüm bunlar bir döngü şeklinde tekrarlayarak

KOAH'daki hipopne, apne ve nokturnal oksijen desatürasyonu ortaya çıkar⁽¹⁴⁾.

Nokturnal Oksijen Desatürasyonu (NOD)

Literatüre bakıldığında uyanırken SPO₂'si normal sınırlarda olan KOAH olgularının %70'inde NOD bulunmuştur⁽⁴⁾. KOAH'da ki NOD gelişimi ile OSAS'da ki obstrüksiyon sonucu olan hipoventilasyon ve hipokseminin gelişimi farklı mekanizmalar üzerindedir. Nokturnal oksijen desatürasyonu, gündüz hipoksemisi olmayan veya gündüz hipoksemisi PO₂ ≥ 60 mmHg olan KOAH'lılarda, polisomnografi kayıt süresinin %30'dan fazlasında, SaO₂'nin %90'ın altına düşmesi olarak tanımlanmıştır. Nokturnal hipoventilasyon, uyku sırasında en az 10 dakika süreyle PaCO₂'nin 55 mmHg'den fazla olması veya uyku sırasındaki PaCO₂ değerinin uyanırken ki sirtüstü değerine göre en az 10 mmHg üzerinde artması olarak tanımlanır. NOD'un gelişiminin en önemli nedenlerinden biri alveoler hipoventilasyon olmakla beraber bunun kadar önemli diğer bir neden de "Oksijen Disosiasyon Eğrisi"nin doğasıdır⁽¹⁵⁾.

KOAH'lı olmayan normal kişilerde PaO₂ ≥ 60 mmHg olana kadar SO₂ %90'ın altına düşmez. Gündüz hipoksemik olan KOAH'lılar da hipoksi, hiperkapni ve asidoz nedeni ile oksijen disosiasyon eğrisi sağa doğru kaymıştır ve eğrinin inen ayağı dikleşmiştir. Bu durumda PaO₂'deki küçük düşmeler oksijen satürasyonunda büyük düşümlere neden olacaktır. Uyanırken zaten hipoksemisi olanlarda uyku sırasında hipoksemi daha da derinleşecektir. Bu durumdaki hastada uyku ile ilişkili hipoventilasyon geliştiğinde oksihemoglobin satürasyonunda derin düşüşler olur. Normal erişkinlerde uykudaki oksijen desatürasyonu %1-2 kadardır. SaO₂, KOAH'da uykunun NREM döneminde %3-5 ve REM döneminde %10-50'ye varan derin düşüşler (spike patern) gösterir. NOD'lar belirgin gündüz hipoksemisi (PO₂ ≤ 60 mmHg) olan hiperkapnik fenotipteki KOAH'lılar (blue bloater) için karakteristiktir. Aynı şekilde FEV₁/FVC oranı %65'in altında olanlarda gece desatürasyonlarının görülme riski yüksektir.

Uyku bozuklukları, KOAH hastalarında nefes darlığı ve yorgunluktan sonra yaşam kalitesini en çok etkileyen üçüncü faktör olarak kabul edilmektedir. KOAH hastaları sık tekrarlayan arousallar nedeni ile uykuya dalmakta ve uykularını sürdürmekte güçlük çekerler. Bu nedenle KOAH hastalarında uyku defragmentasyonu, düşük uyku kalitesi ve gündüz yorgunluğu genel yakınmalardandır⁽⁶⁾.

OVERLAP SENDROMU

KOAH ve OSA birlikteliği Overlap Sendromu olarak isimlendirilir. KOAH ve OSA ayrı ayrı hipoksi ve hipoventilasyon nedeni olduklarından aynı hastada birlikte bulunmaları halinde klinik ve prognoz kötüleşecektir.

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar, genel popülasyonda, yetişkin erkeklerde OVS prevalansını yaklaşık %1 ile %3.6 arasında göstermektedir, ancak toplumdaki asemptomatik KOAH'lılar olduğu da düşünülürse, KOAH + OSA birlikteliği çok daha yüksek olmalıdır⁽¹⁶⁾. Çalışmalar, orta ila şiddetli KOAH hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek OSA ve OSA hastalarında da daha yüksek KOAH ve astım varlığı bulunmuştur⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. KOAH'ın horlama (OR= 1.34), apne (OR= 1.46) ve EDS varlığı (OR= 2.04) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. KOAH'da OSA riski akredite anketlerle değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre yükselmiş bulunmuştur (%50'ye karşı %7.5)^(19,20). Tablo 1'de farklı yazarların çalışmalarında bulunan overlap sendromu prevalansları gösterilmiştir⁽²¹⁾.

Patofizyoloji

Overlap Sendromunda üst solunum yolu direnci arttığından diyafram ve yardımcı solunum kaslarının çabası artmıştır. Bunun yanı sıra solunum mukozasındaki enflamasyon ve hava yolunda sekresyonların birikmesi de olayı ağırlaştırır. Aynı zamanda solunum merkezinin hiperkapnik ve hipoksik ventilatuar yanıtının azalması ile apne-hipopne sırasında hipoksemi ve hiperkapniye eğilim artmıştır. Bunlara ek olarak REM uykusunda ventilasyon azaldığından ölü boşluk miktarı artmıştır⁽²²⁾.

Klinik Sonuçlar

Overlap sendromlu hastalar, sadece KOAH'lı veya sadece OSA'lı ile hastalar ile karşılaştırıldığında artmış morbidite ve mortaliteye sahiptirler. Overlap sendromlularda hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendromun sadece KOAH ya da sadece OSA'sı olanlara göre daha yüksek prevalanslı olduğu bildirilmiştir. Aynı şekilde, Overlap sendromlu hastalarda atrial fibrilasyon ve kor pulmonale insidansıda sadece KOAH ya da sadece OSA'sı olanlara göre daha yüksektir^(23,24). Bir başka çalışmada, KOAH'lı OSA hastalarında ölüm riskinin yedi kat arttığı gösterilmiştir⁽²⁵⁾. KOAH'lı

Tablo 1. Literatürdeki overlap sendromu prevalansları⁽²¹⁾.

	Genelde OVS	Hastanede OVS	KOAH'da OVS	OSA'da OVS
Bednarek ve ark.	%1			
Sanders ve ark.	%2.7			
Azuma ve ark.	%3.6			
Ganga ve ark.		%1		
Stanchina ve ark.		%2.1		
Shaya ve ark.			%2.87	
Larsson ve ark.			%5.4	
Periments ve ark.			%10.28	
Machado ve ark.			%15.7	
Kumar ve ark.			%18	
Diomidous ve ark.			%21.4	
Soler ve ark.			%65.9	
Greenberg-Dotan ve ark.				%7.6
Chaouat ve ark.				%11
Shlina ve ark.				%12
Rizzi ve ark.				%19.5
O'Brien ve ark.				%41
Chokhani ve ark.				%43.8
Lopez ve ark.				%55.7

hastalarda OSA komorbiditesi, tedavi edilmediğinde, ölüm riskine de arttırır⁽²⁶⁾.

Tanı

OVS tanısı için en güvenilir semptomlar, horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve dispne varlığıdır. Sık gece uyanmaları ve noktüri görülebilir. Kronik akciğer hastalığı olan hastalar, uyku kalitelerinin kötüleştiğini bildirmelerine rağmen genellikle gündüz aşırı uyku halini şikayet olarak bildirmezler, bu nedenle anamnezde özellikle sorgulanmalıdır. Pulmoner hipertansiyonu olan Overlap sendromlu hastalarda, spirometri veya oksijen satürasyonu ölçüldüğünde genellikle hafif anormalliklere sahiptir (örneğin; SFT'de hafif obstrüksiyon, SpO₂ ≥ %93). Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) verilmesi planlanan KOAH hastalarına noktürnal oksimetre yanında TcPCO₂ eşliğinde polisomnografi yapılması önerilmektedir. Pulmoner hipertansiyonu ve/veya sigara içme öyküsü olan OSA hastalarına mutlaka spirometri yapılmalıdır⁽²⁷⁾.

Tedavi

Amaç, uykudaki solunum bozukluğunu önlemek ve yeterli oksijenizasyonu sağlamaktır. Kilo vermek ve sigarayı bırakmak için yaşam tarzında değişiklik yapmak çok önemlidir. OSA ve obezitesi olanlar kesinlikle kilo vermelidir. KOAH için kaşeksi hastalık şiddetini arttırırken, kilo kaybı artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Sigarayı bırakmak için pulmoner rehabilitasyon yapılmalıdır. Sigarayı bırakmak uyku kalitesinin iyileşmesi ve yüksek hayat kalitesi ile de ilişkilidir.

a. Oksijen tedavisi: Literatürde sadece bir çalışma Overlap sendromunda uykuda PO₂ tedavisini incelemiştir. Gece PO₂ verildiğinde, obstrüktif olayların süresinin arttığı, end-apneik PCO₂ yükselmesi ve pH'da düşme olduğu görülmüştür. Bu nedenle Overlap sendromunu tedavi etmek için tek başına oksijen tedavisi uygulanmamalı mutlaka NIMV desteği alınmalıdır⁽²⁷⁾.

Hem gündüz hem de noktürnal hipoksemi olan KOAH'da oksijen tedavisinin > 15 saat/gün kullanımının sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Stabil KOAH hastaları için USOT endikasyonları ve uygulama şekli şöyledir⁽⁹⁾;

- Aşağıdaki koşullardan birinin varlığında USOT endikedir;
 - Hiperkapni olsun veya olmasın, en az üç hafta aralıklarla iki kez ölçümde; PaO₂ ≤ 55 mmHg veya SaO₂ ≤ %88 ise

- PaO₂ = 55-60 mmHg arasında ve beraberinde;
 - Hematokrit > %55 (polistemi!) veya
 - konjestif kalp yetmezliğini düşündürecek periferik ödem veya
 - pulmoner hipertansiyon varlığında.
- SaO₂ ≥ 90 olacak şekilde O₂ konsantrasyonu titre edilir.
- Her 60 veya 90 günde aşağıdaki şartlar kontrol edilir;
 - O₂ tedavisi halen gerekiyor mu?
 - Reçetelenen O₂ tedavisi efektif mi?

b. Bronkodilatörler ve kortikosteroidler: Teotropium gece oksijen satürasyonunu yükseltir ve uyku kalitesini iyileştirir, aynı zamanda gece uyanma sayısını da azaltır. LABA ve kombine LABA-LAMA kullanımı benzer etkiler gösterir. İnhal kortikosteroidlerin uyku ile ilgili yararına ilişkin veri yoktur. Teofilinin apne ve hipopne sayısına, uyku etkinliğine ve uyku yapısı üzerine etkinliği konusunda yetersiz veriler vardır. Teofilin veya doksofilin'in noktürnal oksijen desatürasyonu ve pCO₂ üzerinde net bir olumlu etkisi gösterilememiştir. Overlap sendromunda KOAH tedavisi gece oksijen desatürasyonunu iyileştirir ve CPAP'a ek olarak oksijen desteği ihtiyacını azaltır^(29,30).

c. KOAH'da noninvasiv mekanik ventilasyon: OSAS'ın standart tedavisi pozitif hava yolu basıncı (PAP), OVS'nin standart tedavisi bilevel PAP (BİPAP) uygulamasıdır. PAP'ın intratorasik basıncı artırması sonucunda fonksiyonel kapasite artar, böylece ölü boşluk hacmi azalır ve akciğer kompliansı artar, intrinsik PEEP dengelenmiş olur. Bu durum bozulmuş olan V/Q oranına olumlu etki eder ve solunum yükünü azaltır. PAP ile uyku sırasında oluşan üst hava yolu direnci azaldığından solunum kasları dinlendirilmiş olur. Solunum kaslarının yükünün azaltılması sonucu hipoventilasyon, O₂ tüketimi ve solunum kaslarının CO₂ üretimi de azalır. PAP'ın tek başına hipoksemiye düzeltmediği durumda tedaviye oksijen eklenir⁽²⁷⁾.

OVS tedavisinde etkin ve yeterli süreli BİPAP kullanımı çok önemlidir. Orta-şiddetli OSAS'lı, hipoksemik KOAH hastaları ile yapılan bir çalışmada, postbronkodilatör FEV₁ değerinden bağımsız olarak BİPAP + O₂ kullananlarda beş yıllık sağ kalım %71, tek başına O₂ kullananlarda %26 olarak bulunmuştur⁽³¹⁾. Marin ve ark.'nın 12 yıl boyunca 651 hasta üzerinde yaptık-

ları çalışmada; BİPAP'ın mortalite oranını ve KOAH alevlenmeleri nedeniyle hastaneye yatışları azalttığını göstermişlerdir⁽³²⁾. Stanchina ve ark. 3396 olguluk bir kohortta, BİPAP kullanım süresinin artması ile mortalitenin azaldığını ve yaşın bağımsız bir faktör olarak hayatta kalım süresine negatif etkisi olduğunu göstermişler⁽³³⁾.

Standart tedaviye uzun süreli BİPAP'nin eklenmesi, hiperkapnik, stabil KOAH'lı hastaların sağkalımını iyileştirir⁽³⁴⁾.

GOLD 2021'e göre KOAH'da noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları Tablo 2'de verilmiştir.

Amerikan Toraks Derneği Klinik Uygulama Kılavuzuna göre kronik stabil hiperkapnik KOAH'da uzun süreli noninvaziv ventilasyon uygulaması için öneriler⁽³⁵⁾.

Akut atak döneminde olmayan, $FEV_1/FVC = 0.70$ ve istirahatte $PaCO_2 > 45$ mmHg olan KOAH'lı hastalar için;

1. Kronik stabil hiperkapnik KOAH'lı hastalar için standart tedaviye ek olarak gece noninvaziv ventilasyon (NIV) kullanımını önerilmiştir, (şartlı öneri, orta düzeyde kesinlik).
2. Kronik stabil hiperkapnik KOAH'lı hastalara uzun süreli NIV başlamadan önce OSAS aranmalıdır, (şartlı öneri, çok düşük kesinlik).
3. Kronik hiperkapnik solunum yetmezliğinde akut bir başvuru sırasında uzun süreli NIV başlatılmamasını, bunun yerine atak çözüldükten (after resolution) iki-dört hafta sonra NIV için yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir, (şartlı öneri düşük kesinlik).
4. NIV başlanacak kronik stabil hiperkapnik KOAH hastalarında NIV'i titre etmek için polisomnografi (PSG) yapılması önerilmemiştir, (şartlı öneri, çok düşük kesinlik).

Tablo 2. GOLD 2021'e göre KOAH'da noninvaziv mekanik ventilasyon endikasyonları.

Aşağıdakilerden en az biri olmalı;

$PaCO_2 > 45$ mmHg ve arteriyel pH < 7.35
(solunumsal asidoz varlığı).

Solunum kası yorgunluğunu düşündüren; şiddetli dispne, yardımcı solunum kaslarının kullanılması,

Karın paradoksal hareketi veya interkostal kasların geri çekilmesi varlığı.

Ek oksijen tedavisine rağmen kalıcı hipoksemi.

ALTERNATİF OVERLAP SENDROMU (ASTIM + OSAS) (AOVS)

Bronşiyal astım, farklı ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkileyen yaygın bir inflamatuvar solunum hastalığıdır. Bronşiyal aşırı duyarlılık ile karakterizedir ve hastalığın şiddetine göre değişen hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve öksürük gibi değişken semptomlarla kendini gösterir. Tanı için altın standart, 100-200 mg salbutamol inhalasyonundan sonra ilk saniyede (FEV_1) $> \%12$ ve 200 mL'de zorlu ekspiratuvar hacmin 10-20 dakika düzelmesidir⁽¹¹⁾.

Astımlıların neredeyse %5-10'unda optimal tedaviye rağmen şiddetli, refrakter astım vardır ve sık alevlenmeler, hastaneye yatışlar ve sağlık hizmeti kullanımı yaşarlar. Genellikle yüksek dozda inhale veya oral steroid kullanırlar. Astımlı hastaların %70 gibi önemli bir yüzdesi, uyku sırasında semptomlar yaşar ve bu nedenle noktürnal dispne yakınmaları vardır. Astımın geceleri gelen semptomları özellikle kontrolsüz astımda uyku kalitesini aşırı derecede bozar. Astım tedavisinin amacı astım kontrolünü sağlamaktır ki, bu da semptomların mümkün olan en düşük seviyeye çekilebilmesidir⁽³⁶⁾.

Kontrol altına alınamamış astım popülasyonunda OSA için yüksek risk bulunmuştur⁽³⁷⁾. Ağır ve özellikle yaşlı astım hastalarında daha fazla OSA tanısı konulmuş ve CPAP kullanımının, yaşlılarda şiddetli astım olasılığını azalttığı gösterilmiştir⁽³⁸⁾. Hastalığı kontrol etmesi zor olan dirençli astımlılarda, astım bronşiale artmış OSA riski ile ilişkilendirilmiş ve bu hastalarda OSA için tarama yapılması önerilmiştir⁽³⁹⁾.

OSA'nın, astım alevlenmesi nedeniyle hospitalize edilenlerde tekrar hastaneye yatış riskini artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle astım hastalarında eşlik eden OSA'ya tanı konulması hem OSA için hem de astım yönetiminin optimize edilmesi için çok önemlidir⁽⁴⁰⁾.

OSA ve astımın ortak özellikleri vardır. Her ikisi de obstrüktif solunum yolu hastalıklarıdır, ancak obstrüksiyonun gelişim mekanizmaları farklıdır. Astımlı OSA hastası uyku sırasında hem üst hem de alt solunum yolu obstrüksiyonu ile karşı karşıyadır. Her iki hastalıkta da obezite, alerjik rinit ve gastro-özofageal reflü (GER) gibi ortak morbiditeler vardır. OSA ve astım hastaları morbidite ve mortalitede artışa neden olan düşük uyku kalitesine sahiptirler. OSA ve astım'ın bir arada bulunması, onu kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve OSA olarak adlandırılan Overlap sendromundan ayırmak için "alternatif overlap sendromu" (AOVS) olarak tanımlanmıştır⁽³⁶⁾.

Tablo 3. Astım bronşialede üst solunum yolu direnci oluşum mekanizmaları.

Astım bronşialede üst solunum yolunda direnç oluşumuna yol açan nedenler	
Enflamasyon nedeniyle üst hava yolu kesit çapının azalması	Nazal poliplere bağlı burun tıkanıklığı
Faringeal yağ birikimi nedenleri <ul style="list-style-type: none"> • Uyku yoksunluğu • Depresyon • Egzersiz sınırlaması • Obezite • Steroid kullanımı 	Adenoid hipertrofisi
Üst hava yolu kas disfonksiyonu nedenleri <ul style="list-style-type: none"> • Steroid kullanımı • Enflamasyon nedeniyle duyuşal sinir ağının fonksiyon bozukluğu 	Alerjik rinit

Astım Bronşialenin Obstrüktif Uyku Apnesine Etkisi

Noktürnal astım semptomları olanların akciğerleri gün içinde hiperinflasyon gösterir, yani fonksiyonel rezidüel kapasiteleri (FRC) sağlıklı kontrollere kıyasla artmıştır. Ancak uykuda iken bu durum değişir, FRC uykuda iken belirgin olarak düşer ve bu düşüş özellikle de REM uykusunda belirgindir. Akciğer hacmi ile solunum yolu direnci arasında ters bir ilişki vardır, uykuda sırasında FRC'nin düşmesi solunum yolu direncinin artmasıyla sonuçlanır. Gece semptomları olan astımlılarda, nöral mekanizmalara bağlı olarak, gece boyunca solunum yolu direncinin akciğer hacminden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir⁽³⁶⁾. Üst solunum yolu direncini artıran diğer nedenler Tablo 3'te verilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apnesinin Astım Bronşialeye Etkisi

OSA, hem solunum yolunun kendisinde lokal olarak hem de tüm vücutta sistemik olarak enflamasyon süreçlerini indükler. Kollabe üst solunum yolunun tekrarlayan epizotları hipoksiye ve sonunda oksidatif strese yol açar, bu da C-reaktif protein, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi sitokinleri serum seviyelerini artırarak sistemik enflamasyona yol açar. Astımda distal hava yolu enflamasyonu atakların sıklığını artırır. Ek olarak, OSA'da, proksimalde burun mukozasından, en distaldeki hava yolları duvarlarına kadar nötrofil ağırlıklı bir enflamasyon vardır ve hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, intermitant hipoksi ile birlikte kollabe üst solunum yoluna karşı artan inspirasyon çabasının akciğer enflamasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁽³⁶⁾.

İkiyüzebeş kişilik astımlı bir grupta yapılan çalışmada; SA-SDQ (Sleep Apnea of Sleep Disorders Questionnaire) skoru istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Bu grubun astım semptomlarında, β_2 -agonist reçetelenmesinde ve sağlık hizmeti kullanımında da anlamlı olarak artış vardır. Aynı zamanda bu hastalarda yaşam kalitesi düzeyi de düşmüştür. Daha da önemlisi astmatiklerde balgamdaki nötrofil ve eozinofil oranları da OSA olma riski ile anlamlı derecede ilişkilidir ($p= 0.001$). Bu çalışmaya göre OSA ile nötrofilik astım arasında önemli bir ilişki vardır⁽⁴¹⁾.

Kardiyorespiratuar poligrafi ile tanı konulan şiddetli astımlı ve OSA'lı 55 hastada da benzer sonuçlar bulunmuş, bronş bazal membran kalınlığı ile AHİ arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Astım-OSA etkileşiminde yer alan genel patofizyolojik mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmektedir.

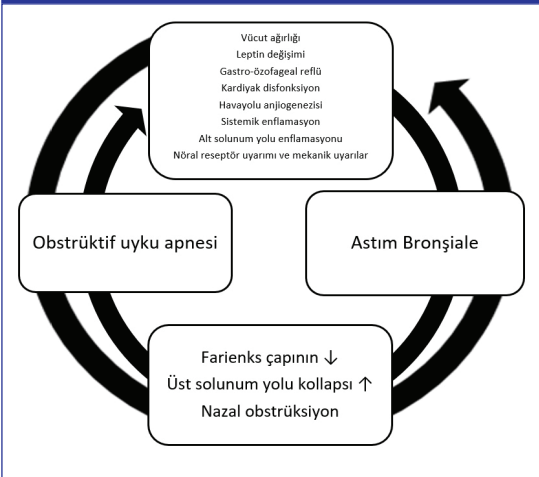
Tedavisi

OSA ve astım arasındaki ilişki çift yönlü bir döngü şeklindedir. Bu nedenle OSA ve astımdan herhangi birisini tedavi etmek diğerinin daha iyi kontrolüne yol açar⁽⁴³⁾. Astımlılarda CPAP kullanımı ile hem astım kontrolü yapılabilmüş hem de yaşam kalitesi iyileştirilebilmiştir^(44,45). Yine astımlılarda CPAP kullanımı ile astım alevlenmeleri oranında, bronşiyal reverzibilitede, GÖR semptomlarında, rinit gelişiminde ve ekshale edilen nitrik oksit seviyelerinde de önemli bir düşüş olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁶⁾. AOVŞ için optimal tedavi uygulaması; her bir hastalığın ayrı ayrı en iyi şekilde tedavisi ve eşlik eden hastalıkların tanınması ve tedavisidir⁽³⁶⁾. Astımın tedavisi için özellikle GINA rehberinin kullanılması önerilir⁽¹¹⁾.

Tablo 3. Astım bronşialede üst solunum yolu direnci oluşum mekanizmaları.

Kriter	Argümanlar
Epidemiyolojik	OAH ve OSA sık görülen durumlardır ve overlepleri (KOAH + astım, OSA + KOAH, OSA + astım ve OSA + KOAH veya astım) tahmin edilenden daha yaygındır. Astım ve KOAH popülasyonlarında horlama ve OSA prevalansı yüksektir. Sigara, obezite, nazal yakınmalar ve kronik enflamasyon yaygın risk faktörleridir. Astım, BKİ'den bağımsız olarak horlama için bir risk faktörüdür.
Patofizyolojik	OAH ve OSA'nın her ikisinde de farklı seviyelerde olmasına rağmen dinamik akım sınırlaması ve hava yolu direncinde artış vardır. OAH, ekspiratuar akım sınırlaması ile karakterize iken, OSA inspiratuar akım sınırlaması ile karakterizedir. Üst ve alt hava yolları arasında mekanik ve enflamatuvar yolakların etkileriyle modüle edilen karmaşık fonksiyonel etkileşimler vardır.
Biyolojik	OAH ve OSA, ortak yolları ve biyolojik kaskatları olan enflamatuvar durumlardır; yine de aynı anda birlikte bulunmaları, tek başlarına yaptıkları hastalıktan farklı bir fenotipe yol açar.
Klinik	Belirsiz OAH fenotipinde; hastalar sıklıkla hem astım hem de KOAH'ın bulgularına sahiptir ve benzer tedavilere yanıt verirler. OAH'da daha çok OSA'ya atfedilebilecek semptomlar görülür. OSA, hem astım yönetiminde zorluk, hem de KOAH morbidite ve mortalitesinde artış ile ilişkilendirilmiştir. PAP ile yapılan OSA tedavisi Astım ve KOAH yönetimini kolaylaştırmıştır.
Ekonomik	Astım, KOAH ve OSA, sağlık sistemine önemli ekonomik yük oluşturan çok sık görülen patolojilerdir.

OAH: Obstrüktif akciğer hastalığı, OSA: Obstrüktif uyku apnesi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BKİ: Beden kitle indeksi; PAP: Pozitif hava yolu basıncı.

Şekil 2. Astım-OA etkişiminde patofizyolojik mekanizmalar.

ASTİM-KOAH OVERLAP (AKO)

2014 yılı the Global initiative for Asthma (GINA) ve the Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) rehberlerinde persistan hava akımı kısıtlaması olan, astım ve KOAH özelliklerini bir arada taşıyan hastalar AKOS "Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS)" olarak tanımladı. Fakat 2018 yılı GINA raporunda astım+KOAH birlikteliğinin ayrı bir sendrom ya da fenotip olmadığı vurgulanarak AKO (asthma-copd overlap -ACO) terminolojisi kabul edildi.

Kırk yaş ve üstü, beş paket/yıl veya daha fazla sigara içme ve/veya biomass maruziyeti öyküsü, astım veya

atopi varlığı ve bronkodilatör sonrası FEV₁'de %12 ve 200 mL artış olan hastalar AKO olarak kabul edilir⁽¹¹⁾.

Prevalans

AKO prevalansı, bir çalışmada obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda %15-20 bulunurken, bir başka çalışmada astım ve KOAH'ın tanı kriterlerine, yaş ve cinsiyete bağlı olarak %9-55 olarak bulunmuştur. Diğer bir çalışmada AKO prevalansı genel popülasyonda %0.9 ile %11.1 arasında, astım hastalarında %11.1 ile %61.0 ve KOAH hastalarında %4.2 ile %66.0 arasında bulunmuştur⁽⁴⁷⁾.

Klinik

KOAH'lı hastada reverzibl hava yolu obstrüksiyonu saptandığında veya astımlı hastada persistan hava yolu obstrüksiyonu varsa AKO akla gelmelidir⁽⁴⁸⁾. Hem astım hem de KOAH bulgularının bir arada olduğu AKO hastalarının kliniği, tek başına astım veya KOAH olanlara göre daha ağırdır. AKO hastalarında; alevlenmeler daha siktir, yaşam kalitesi daha düşüktür, akciğer fonksiyon kapasitelerinde daha hızlı düşüş olur, mortalite daha yüksektir, sağlık hizmeti kullanımı ihtiyacı daha fazladır.

Tedavi

AKO tedavisinde ilk adım KOAH tedavisinin temeli olan bir uzun etkili bronkodilatör ajan ve astım tedavisinin temeli olan İKS'yi içerecek şekilde İKS + LABA verilmesidir. Kontrolü sağlanamayan AKO'da İKS +

LABA + LAMA verilmelidir. Ağır vakalarda biyolojik ajan eklenebilir. Ayrıca sigaranın bırakılması, pnömokok aşısı yapılması ve gereğinde pulmoner rehabilitasyon da yapılmalıdır. İnhaler kullanımı eğitimi ve alerjenlerden korunmada aynı derecede önemlidir⁽⁵⁰⁾. KOAH'ın tedavisi için özellikle GOLD rehberinin kullanılması önerilir⁽⁹⁾.

OLDOSA (OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI + OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ)

Literatürde astım, KOAH ve OSA arasında her birinin bir diğeri karşılıklı olarak etkilediğini gösteren yeterli sayıda çalışma vardır. Öncelikle astım ve KOAH'ın bir arada olmaları nadir değildir ve bu durumda klinik ve fonksiyonel kriterlere göre birbirlerinden ayırt edilmeleri zordur. Aynı zamanda OSAS hem KOAH hem de astım popülasyonlarında daha yaygındır ve her ikisinin de kontrol edilmesinde rol oynar. Yine astım ve KOAH da ki inspiratuar ve ekspiratuar akım sınırlanmaları, birbirlerini şiddetlendirme eğilimindedir. Astım ve KOAH ile OSAS, yaşlılık, obezite, sigara kullanımı, gastroözofajial reflü gibi ortak risk veya ağırlaştırıcı faktörleri paylaşırlar. OSAS tedavi edildiğinde bir kısım astım ve KOAH hastalarının kötü seyreden kliniği düzelmektedir. Görüldüğü gibi obstrüktif akciğer hastalıkları ile uyku apne sendromu arasında gerçekten de sıkı bir ilişki vardır⁽⁴⁾. OLDOSA tanımı yapılırken kullanılan argümanlar Tablo 4'te gösterilmiştir.

2020 tarihli, 10 yıllık prospektif bir çalışmaya; akut olarak hastaneye yatan, daha önce tanı almamış, astım + KOAH + OSA üçlüsünün bir arada olduğu 4.980 OLDOSA olgusu alınmıştır. Bunların solunum fonksiyon testleri, polisomnografileri ve PAP titrasyonları yapılmış, medikal tedavileri düzenlenmiş, tedaviye uyumları ve hayat kaliteleri analiz edilmiştir. OLDOSA'lı hastalar için PAP tedavisinin sağ kalım üzerindeki etkisi incelenmiştir⁽⁵⁰⁾.

Bu çalışmada; 10 yıllık kümülatif ölüm oranı %52.8; ortalama ölüm süresi 2.7 yıl bulunmuş, tek başına astım, OSA ve KOAH'ta mortalite oranları sırasıyla %54.2, %60.4 ve %63 bulunmuştur. Farklı gruplar arasındaki overlap sendromlarında mortalite oranları; KOAH + OSA (OVS) %53.2, astım + KOAH (AKO) %62.1, astım + OSA (AOVS) %63.5 ve üçlü Overlap, astım + KOAH + OSA (OLDOSA) %67.8 olarak bulunmuştur. Yani en kötü sağ kalım oranı OLDOSA'dadır, bunu takip eden ilginç şekilde AOVS'dir. PAP tedavisi almayan OSA hastalarında yaş, komorbiditeler ve akciğer fonksiyonuna göre düzeltme yapıldıktan sonraki ölüm riski, tedavi görenlere göre 1.34 (1.05-

1.71) kat daha yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, PAP cihazını düzenli kullanmayan OSA hastalarında, düzeltilmiş ölüm riski, gecenin en az %70'inde ve her gece dört saatten fazla kullananlara göre 1.78 (1.13-2.82) kat daha yüksek bulunmuştur⁽⁵⁰⁾.

Sonuç olarak; astım, KOAH ve OSA'nın bir arada bulunmaları oldukça yaygındır. Astım, KOAH veya OSA'lı olguların mortalite oranları çok yüksektir. OVS, AOVS ve AKO hastaları önemli ölçüde kötü sonuçlara sahipken, OLDOSA en yüksek ölüm oranına sahiptir. Bu nedenle OSA tanısı konduktan sonra derhal PAP tedavisine başlanmalıdır. Kompliyansı yüksek olan hastalarda; cinsiyet, ırk, yaş, komorbiditeler, vücut kütlesi ve akciğer fonksiyonundan bağımsız olarak mortalite anlamlı derecede düşmektedir. Bu nedenle hastanın PAP tedavisine uyumunu sağlamak için azami gayret sarfetmelidir.

KAYNAKLAR

1. Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.
2. WHO. World Health Organization: World Health Report. WHO, Geneva. 2011. [Accessed Feb 2013.] Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html>
3. Qamar A, Kotha K, Ioachimescu O. Obstructive sleep Apnea. In: Ioachimescu OC (ed.) *Contemporary Sleep Medicine*. Bentham Publishing, Sharjah, UAE, 2011: 71-110.
4. Octavian CI, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology* 2013; 18: 421-31.
5. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed.* IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
6. Simonds AK and Backer W. *The European Lung White Book. Chapter 23: Sleep breathing disorders.* <https://books.ers-journals.com/content/ers-handbook-of-respiratory-sleep-medicine>.
7. Benjafeld AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: A literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 687-98.
8. Grote L. The global burden of sleep apnoea. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 645-7.
9. GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 Report*. 2021.
10. Kocabaş A. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)*. Arseven O, Kurt E, İtil O, Bingöl Z (editörler). *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 3. Baskı 2020: 143-7.
11. GINA. *Global Initiative For Asthma. Global strategy for Asthma management and prevention 2020 Update*. 2020.

8. Obstrüktif Akciğer Hastalıkları ve Uyku Apne Sendromu (OLDOSA)

12. Türkaş H, Astım Arseven O, Kurt E, İtil O, Bingöl Z (editörler). *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders kitabı*. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 3. Baskı 2020: 135.
13. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.*
14. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. *Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. J Clin Sleep Med 2015; 11: 259-70.*
15. 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.*
16. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, et al. *Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 7-14.*
17. Soler X, Gaio E, Powell FL, et al. *High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 1219-25.*
18. Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Tal A, et al. *Increased prevalence of obstructive lung disease in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2014; 18: 69-75.*
19. Karachaliou F, Kostikas K, Pastaka C, et al. *Prevalence of sleep-related symptoms in a primary care population-their relation to asthma and COPD. Prim Care Respir J 2007; 16: 222-8.*
20. Sharma B, Feinsilver S, Owens RL, et al. *Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. Lung 2011; 189: 37-41.*
21. Shawon SR, Perret JL, Senaratna CV. *Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. Sleep Medicine Reviews 2017; 32: 58-68.*
22. Mieczkowski B, Ezzie M. *Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. International Journal of COPD 2014; 9: 349-62.*
23. Ganga HV, Nair SU, Puppala VK, Miller WL. *Risk of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with the overlap syndrome: A retrospective cohort study. J Geriatr Cardiol 2013; 10: 129-34.*
24. Sharma B, Neilan TG, Kwong RY et al. *Evaluation of right ventricular remodeling using cardiac magnetic resonance imaging in co-existent chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. COPD 2013; 10: 4-10.*
25. Lavie P, Herer P, Lavie L. *Mortality risk factors in sleep apnoea: A matched case-control study. J Sleep Res 2007; 16: 128-34.*
26. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. *Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 325-31.*
27. Owen RL, Malhotra A. *Sleep-disordered breathing and COPD: The overlap syndrome. Respir Care 2010; 55: 1333-44; discussion 1344-6.*
28. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. *Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2005: CD001744.*
29. Bouloukaki I, Tzanakis N, Mermigkis C, et al. *Tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler to improve sleeping oxygen saturation and sleep quality in COPD. Sleep Breath 2016; 20: 605-12.*
30. Sacco C, Braghiroli A, Grossi E, Donner CF. *The effects of doxofylline versus theophylline on sleep architecture in COPD patients. Monaldi Arch Chest Dis. 1995 Apr;50(2):98-103.*
31. Machado MCL, Vollmer WM, Togeiro SM, et al. *CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. European Respiratory Journal 2010; 35: 132-7.*
32. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, et al. *Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: The overlap syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 325-31.*
33. Stanchina ML, Welicky LM, Donat W et al. *Impact of CPAP use and age on mortality in patients with combined COPD and obstructive sleep apnea: The overlap syndrome. J Clin Sleep Med 2013; 9: 767-72.*
34. Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, et al. *Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: A prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med 2014; 2: 698-705.*
35. Macrea M, Oczkowski S, Rochweg B, et al. *Long-Term Noninvasive Ventilation in Chronic Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: e74-e87.*
36. Damianaki A, Vagiakis E, Sigala I, et al. *The Co-Existence of Obstructive Sleep Apnea and Bronchial Asthma: Revelation of a New Asthma Phenotype? J Clin Med 2019; 8: 1476.*
37. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, et al. *Association of obstructive sleep apnea risk with asthma control in adults. Chest 2010; 138: 543-50.*
38. Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE, et al. *Asthma Control and Its Relationship with Obstructive Sleep Apnea (OSA) in Older Adults. Sleep Disord 2013: 251-567.*
39. Teodorescu M, Barnett JH, Hagen EW, et al. *Association Between Asthma and Risk of Developing Obstructive Sleep Apnea. JAMA 2015; 313: 156-64.*
40. Hirayama A, Goto T, Faridi MK, Camargo CA. *Association of obstructive sleep apnea with all-cause readmissions after hospitalization for asthma exacerbation in adults aged 18-54 years: A population-based study, 2010-2013. J Asthma 2020; 26: 1-10.*
41. Teodorescu M, Broymann O, Curran-Everett D, et al. *Obstructive Sleep Apnea Risk, Asthma Burden and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 566-75.*
42. Taillé C, Rouve-Talleg A, Stoica TM, et al. *Obstructive Sleep Apnoea Modulates Airway Inflammation and Remodelling in Severe Asthma. PLoS ONE 2016, 11, e0150042.*
43. Razak A MR, Chirakalwasan N. *Obstructive sleep apnea and asthma. Asian Pac J Allergy Immunol 2016; 34: 265-71.*
44. Serrano Pariante J, Plaza V, Soriano JB, et al. *Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Allergy 2017; 72: 802-12.*

45. Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: The role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 350-7.
46. Culla B, Guida G, Brussino L, et al. Increased oral nitric oxide in obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2010; 104: 316-20.
47. Uchida A, Sakaue K, Inoue H. Epidemiology of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap (ACO). *Allergol Int* 2018; 67: 165-71.
48. Özden Ş. Astım-KOAH Overlap. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2020; 8: 117-24.
49. Han MK, Wenzel S, Bochner BS, et al. Asthma and COPD overlap (ACO). *UpToDate Feb* 2020.
50. Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, et al. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment. *J Clin Sleep Med* 2020; 16: 267-77.