

12. Obstrüktif Uyku Apne (OSA) Hastalarında Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Dışı Tedaviler

Prof. Dr. Banu ERİŞ GÜLBAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Obstrüktif uyku apne (OSA), önemli klinik sonuçları olan ve oldukça sık görülen bir uykuda solunum bozukluğudur. OSA'nın primer tedavisi continuous positive airway pressure (CPAP), ağız içi araç ve üst solunum yolu cerrahisidir. Primer tedavilere yanıt vermeyen ya da uyum göstermeyen hastalara alternatif tedaviler uygulanmaktadır. Tedavi seçiminde OSA'nın patofizyolojisi ve hastanın tercihleri mutlaka dikkate alınmalıdır. Yazıda positive airway pressure (PAP) dışı tedaviler, literatürler eşliğinde tartışılacaktır.

Obstrüktif uyku apne (OSA), kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi arttıran, motorlu araç ve mesleki kaza riskinin artmasına katkıda bulunan ve mesleki üretimi azaltan oldukça sık görülen bir uykuda solunum bozukluğudur^(1,2). OSA'lı hastalarda tedavi hedefi OSA'nın temel patogenezi ile ilişkili olarak üst solunum yolundaki (ÜSY) anormal anatomik yükün ve temel olarak uykuda meydana gelen nöromusküler yanıtta bozukluğun üstesinden gelmektir⁽¹⁾.

OSA'lı hastalarda ÜSY üzerindeki anatomik yükte azalmayı sağlayan tedaviler temel olarak; sürekli pozitif hava yolu basınç "Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)", ağız içi araç uygulamaları, ÜSY cerrahisi ve hastalara kilo verdirmektir. CPAP, OSA tedavisinde birinci basamak standart bir tedavi uygulaması olsa da hastaların uzun dönemde düşük tedavi uyumu göstermesi nedeniyle bu durum, OSA tedavisinde uyku klinisyenlerini yeni arayışlara itmiştir⁽¹⁻⁴⁾. Bu amaçla OSA için nöromusküler (musküler duyarlılık) ve nöro-ventilatuar (arousal eşiği, apne eşiği, döngü kazancı-loop gain- gibi...) mekanizmaları he-

defleyen hipoglossal sinirin elektriksel stimülasyonu (HNS), miyofonksiyonel tedavi ve farmakoterapi gibi tedavi yaklaşımları da araştırılmaktadır⁽¹⁾. Tüm tedavi yaklaşımları içinde altta yatan patofizyolojik hedeflere dayalı bir tedavi planlaması, OSA'lı hastalarda optimal tedavinin kişiselleştirilmesinde doğru bir yaklaşım olacaktır.

OSA tedavisinde; birincil, alternatif ve yardımcı tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Birincil tedaviler, tedavi ilk aşamada kullanılması önerilen tedavilerdir. Eğer bu tedaviler, hasta tarafından iyi tolere edilemediyse ya da hastada başarılı olmadıysa birincil tedavilere alternatif tedaviler gündeme gelir. Yardımcı tedaviler ise birincil veya alternatif tedaviler ile birlikte kullanılması gereken tedavilerdir⁽¹⁾. OSA tedavisinde; ağız içi araç kullanımı, pozisyonel tedavi, davranışsal değişiklikler, zayıflama, ÜSY rekonstrüksiyon cerrahisi gibi CPAP'a alternatif tedaviler bulunmaktadır. Ancak çoğu zaman, bu tedavilere de yanıt tam değildir ve hastaların ilave tedavi kullanması gerekmektedir⁽³⁾.

OSA tedavisi ile ilgili temel başlıklar⁽¹⁾, OSA'nın patogeneze uygun olarak;

1. Primer olarak üst solunum yolu anatomik yüklerini hedefleyen tedaviler,
2. Primer olarak nöral ve nöromusküler mekanizmaları hedefleyen tedaviler,
3. Primer olarak nöroventilatuar mekanizmaları hedefleyen tedaviler,
4. OSA'nın yeterli tedavisine rağmen devam eden rezidüel gündüz aşırı uykululuk halinin farmakolojik tedavisi olarak gruplandırılmıştır.

1. PRİMER OLARAK ÜST SOLUNUM YOLU ANATOMİK YÜKLERİNİ HEDEFLEYEN TEDAVİLER

I. Kilo Verme (Tıbbi ya da Cerrahi)

OSA gelişiminde fazla kilo önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Kilolu bireylerde [Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 25 kg/m²] OSA riskinin %41 olduğu tahmin edilmektedir. Obezitenin en önemli etkilerinden biri OSA yüksek prevalansıdır. VKİ'deki her birim artışla OSA gelişme riski 1.14 kat artmaktadır^(1,4). Öncelikle, obezite lateral farengeal yağ yastıkları ile farengeal hava yolunun ön-arka çapını arttırarak geometrisini bozmakta ve kollabilitesini kolaylaştırmaktadır⁽¹⁾. Ayrıca, obezite kaynaklı ÜSY'na uygulanan eksternal yük de kritik basınçta (Pcrit) artışa yol açarak hava yolu kollabilitesini arttırmaktadır. Perifarengeal yağ deposunun klinik işareti, artmış boyun çevresi olup, çalışmalarda boyun çevresinin, artmış hava yolu kollapsibilitesi ile yakından ilgili olduğu gösterilmiştir^(1,5). Obezite, akciğer volümlerini indirekt olarak etkileyerek de ÜSY anatomik yükünü arttırabilmektedir. Santral obezite, trakeal traksiyonu azaltarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) azaltır ve böylece ÜSY kollabilitesi artar. OSA'lıların akciğer volümlerinde azalma olduğu ve OSA patogenezinde de akciğer volümünün etkili olduğu bilinmektedir⁽⁶⁾.

Farenksin intrinsek mekanik özellikleri (anatomik mekanizmalar) ile farengeal dilatör kas aktivitelevlerinin nöral regülasyonu (nöral mekanizmalar) arasındaki etkileşim, farenksin boyutunu belirlemektedir⁽⁷⁾. Bu nedenle, farengeal hava yolu açıklığının akciğer hacmi bağımlılığı;

1. Yapısal değişiklik ve/veya
2. Farengeal dilatör kas aktivitelerindeki artıştan kaynaklanabilmektedir⁽⁸⁾.

Medikal ve cerrahi zayıflamanın OSA tedavisi için kullanılması konusunda yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır⁽¹⁾. Hastalarda kilo verilmesi ile OSA şiddetinde düzelme görülmekle birlikte, OSA'nın tüümüyle ortadan kalkacağı anlamına gelmemektedir⁽⁴⁾.

Ağır OSA'lı ciddi obez hastalarda 10-20 kg arasında hafif bir kilo kaybının, apne-hipopne indeksi (AHİ) değerlerinde %50 civarında bir düşmeye yol açtığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Zayıflama sonunda OSA şiddetinde belirgin düzelmelerin verilen kilonun miktarı ile ilişkili olmakla birlikte, bu düzelme yaklaşık %30-50 oranlarında kilo artışına rağmen bir-dört yıl devam etmektedir⁽¹⁾.

Özellikle obez ve hafif OSA'lıların düşük kalori diyeti ve hayat tarzlarında yaptıkları pozitif değişikliklerle birlikte 12 ayın sonunda ortalama 10.7 kg verdikleri ve bunun diyet uygulamayan kontrol grubuna kıyasla OSA şiddetinde anlamlı düzelme yaptığı saptanmıştır. Orta-ağır OSA'lılarda diyet ile dokuz haftanın sonunda ortalama 18 kg verilmesi ile OSA'larında %17'lik bir düzelme olduğu gösterilmiştir⁽¹⁰⁾.

Meta-analizlerde heterojen gruplara rağmen medikal yöntemler ile kilo verilmesine kıyasla bariatrik cerrahi uygulamasının (cerrahi tipinden bağımsız olarak) hem dramatik olarak vücut ağırlığında daha belirgin azalmaya hem de bunun daha uzun süre devam etmesine neden olduğu görülmüş ve sonuçta, AHİ'de, oksijen desatürasyon indeksinde ve epworth sleepiness scale'de (ESS) anlamlı düzeylerde düzelme olduğu saptanmıştır^(1,4). Ancak, hastalarda verilen kilo miktarı ile AHİ'deki düzelme arasında ilişki bulunmadığı ve klinik semptomlardaki düzelmeye rağmen post-operatif dönemde rezidüel OSA'nın kaldığı vurgulanmıştır⁽⁴⁾.

Kilo verilmesi genel olarak OSA şiddetini azaltmakla birlikte hangi OSA'lı hastanın hangi kilo verme yönteminden daha fazla fayda göreceği net olarak tanımlanmamıştır. Ancak cerrahi uygulamaların perioperatif uzamış hastane yatışı, venöz tromboemboli gibi riskleri unutulmamalı ve kilo verdirme yöntemi hastanın OSA şiddeti, VKİ ve eşlik eden hastalıklarına göre belirlenmelidir⁽¹⁾.

II. Pozisyonel Tedavi

Pozisyonel OSA (POSA) tanımlamasında supin AHİ non-supin AHİ'nin iki katından fazla olmalıdır^(1,11). OSA'lıların %50'sinden fazlasının POSA'lı olduğu tahmin edilmekte olup sıklıkla obez olmayan ve hafif-orta dereceli OSA'lılarda görülmektedir. Farklı POSA klinik tanımlarının karşılaştırıldığı bir me-

ta-analizde POSA prevalansının %16-60 arasında olduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Hastanın sırt üstü uymasını engelleyen amaçlayan pozisyonel tedavi (PT), POSA'lılarda; primer ya da alternatif olarak düşünülmektedir⁽¹⁾. Aslında POSA için universal bir tanımlama olmaması nedeniyle, PT'nin rutin kullanımını sınırlıdır^(11,12).

POSA'lı hastanın tedavisinde PT ile AHİ'de belirgin iyileşme olduğunu gösteren çok sayıda olgu serisi bulunsa da PT'nin hem primer olarak kullanıldığı kontrollü çalışma sayısı hem de uzun dönem sonuçlarına ilişkin bilgiler sınırlıdır^(1,11). Dört haftalık bir çalışmada⁽¹³⁾, 86 orta dereceli POSA'lı hasta; kullanılan tedavi koluna göre kontrol ve aktif gruba ayrılmıştır. Aktif tedavi grubunda hayat tarzı konusunda eğitim ile birlikte pozisyonel düzeltme için tenis topu kullanılırken, kontrol grubunda egzersiz, kilo verme, lateral pozisyonda uyumayı içeren hayat tarzı konusunda eğitimden oluşan tedavi yaklaşımı uygulanmıştır. Aktif grupta sırt üstü yatmadaki azalma ile korale olarak AHİ'de %46 azalma olurken, kontrol grubunda bu azalma %23 olmuş, ancak AHİ'deki bu iyileşmeye rağmen uyku hali ve hayat kalitesinde düzelmeler açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

PT için kullanılan cihazlar, tenis topunu taklit eden basit cihazlardan, çeşitli özellikleri bulunan özel yapılmış aparatlara kadar değişmektedir⁽¹¹⁾. FDA tarafından klinik pratikte kullanılmasına onay verilen üç cihaz bulunmaktadır.

1. Elastik bir kayışa tutturulmuş ve üst gövde etrafında (Zzoma Pozisyonel Uyuyan, Uyku Uzmanları, LLC, Abington, PA) giyilerek sırt üstü uymayı engelleyen hafif yarı sert kama şeklinde bir cihaz^(11,14).
2. Pili bir boyun konumlandırma cihazı (Night Shift Sleep Positioner, Advanced Brain Monitoring, Carlsbad, CA) supin pozisyonda titreşim ile sırt üstü yatmayı sınırlandırmaktadır^(11,15).
3. Çift eğimli üçgen bir yastık (SONA Pillow, Kissimmee, Florida) uyku sırasında kalıcı biçimde lateral pozisyonu ve çenenin aşağı doğru konumlanmasını sağlamak için kullanılmaktadır^(11,16).

PT için kullanılan tüm cihazlar ile uyku sırasında gelişen pozisyon değişiklikleri sırasında gelişen sık arousallar nedeniyle uyku mimarisi bozulabilmekte, bu da hastaların uzun dönem tedavi uyumlarını azaltabilmektedir^(1,17). PT uyumunu arttırmak için, OSA'lı hasta için PT'nin primer değil, ek tedavi olması dü-

şünülebilir. Örneğin; primer tedavinin etkinliğine rağmen rezidüel solunumsal olaylar devam ediyorsa ağız içi araçlar ya da CPAP ile birlikte kullanılması önerilebilmektedir⁽¹⁾.

III. Ekspiratuar Nazal Rezistörler

Ekspiratuar nazal rezistör (ENR), yüzeysel olarak burun deliklerine yerleştirilen ve bir yapıstırıcı ile burun derisine sabitlenen tek yönlü valf içeren bir cihazdır. Bu valf, inspirasyona engelsiz olarak izin verirken, ekspirasyonda kısmi olarak kapanmaktadır. Valfin kapanması, ardışık inspirasyonlar sırasında ÜSY'nu stabilize ettiği düşünülen farekste ekspiratuar positive airway pressure (EPAP) ile sonuçlanan ekspiratuar nazal rezistansta artışa neden olur⁽¹⁾. Böylece ÜSY'nda çok düşük bir inspiratuar dirence karşılık yüksek bir ekspiratuar dirence oluşturulur^(1,18).

ENR kullanımı ile EPAP üretiminde çeşitli etki mekanizmaları varsayılmıştır. ENR kullanımı ile temel amaç ÜSY'ndaki mekanik yükleri hafifletmektir. Öncelikle, ekspiratuar farengeal hava yolu dilatasyonu, ardışık inspiratuar hava yolu daralmasını azaltabilir^(1,19). ÜSY'nun dinamik incelemesi, havayolu çapının en sık, farengeal kas tonusunun tonik kas aktivitesine bağımlı olduğu end-ekspiratuar dönemde daraldığını desteklemektedir. Araştırmacılar, fiberoptik endoskopi kullanarak apne gelişmeden önce farengeal hava yolunda anlamlı ekspiratuar daralmanın olduğunu bildirmişlerdir⁽²⁰⁾. Bu gözlemden yola çıkarak sonraki inspirasyon sırasında farengeal kollapsın önlenmesi için end-ekspiratuar hava yolu çapında bir artış olduğu varsayılmıştır. İkincisi, CPAP ile benzer olarak ENR akciğer volümlerini arttırır, böylece trakeal traksiyon artar ve ÜSY kollapsibilitesi azalır. Son olarak ENR kullanımı; ENR-induced hipoventilasyon yoluyla hiperkapni gelişimini indükleyerek indirekt kemoresponsive mekanizmalar ile OSA'yı iyileştirebilir. Uykuda ENR uygulaması ile end-tidal CO₂ ölçümlerinin yaklaşık olarak 2-6 mmHg arttığı gösterilmiştir. Bu da genioglossal kas aktivitesinin geri artması yoluyla hava yolu kollapsibilitesini azaltmaktadır^(1,21,22).

Küçük bir çalışma⁽²³⁾ ile çok merkezli başka çalışmada⁽²⁴⁾, nazal EPAP cihazlarının farklı derecelerdeki OSA'lı hasta gruplarında AHİ'yi anlamlı derecelerde azaltmada başarılı olduğu gösterilmiştir. Berry ve arkadaşlarının⁽¹⁸⁾ çalışmasında, yeni OSA tanılı 229 hastanın 119'una nazal EPAP, 110'nuna da Sham uygulamışlar ve üç aylık çalışma protokolünü ise 195 hasta tamamlamış. Üç ayın sonunda ENR uygulanan grupta AHİ'de azalma sham uygulanan gruptakinden

belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, ENR uygulanan grupta hem noktürnal oksijenizasyon parametrelerinde hem de gündüz aşırı uyku haliyle ilgili anlamlı düzeltilmeler saptanmıştır. Öte yandan ENR ile bildirilen temel yan etkiler; baş ağrısı, ağız kuruluğu, solunum rahatsızlığı, burun kaşınması ve vertigo olmuştur.

Eldeki verilere göre ENR, CPAP, ağız içi araç gibi geleneksel tedavileri tolere edemeyen OSA'lı hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılmalıdır. Hafif-orta dereceli ve özellikle POSA'lı hastalar ENR için en iyi adaylardır. Ancak nazal obstrüksiyonu var olan hastaların ENR'yi tolere etme olasılıklarının düşük olduğu unutulmamalıdır⁽¹⁾.

IV. Oral Pressure Tedavi

Oral pressure tedavi (OPT), OSA'lı hastalarda ÜSY'nda mekanik yükü azaltmayı amaçlayan bir başka alternatif tedavi yöntemidir. OPT temel olarak üç ana parçadan oluşmaktadır. Bunlardan ilki gece boyunca takılan özel bir polimer ağızlık (hastaya göre farklı boyut seçenekleri mevcut), ikincisi, bu ağızlık ile bağlantılı fleksible bir tüp ve son olarak da ÜSY dokusunu stabilize etmek için yaklaşık -50 cmH₂O'luk (ağız boşluğuna uygulanan) bir vakum üreten yatak başı konsoldur^(1,25). Boyun MRG ile OPT'nin retropalatal hava boşluğunun lateral ve anteroposterior boyutlarda yumuşak damak ve dilin hareketi ile artmasını sağladığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. OPT dinlenme pozisyonuna geçtiğinde retroglossal alan azalır ve inspirasyon sırasında OPT, vakum aracılığı ile negatif basınç refleksleri aktive olarak hava yolu kollapsı azalmaktadır⁽¹⁾.

OPT'nin etkinliğini değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. İlk çalışmalar daha çok kontrolsüzdür, tek merkezde ve tek gecelik OPT uygulaması ile 76 OSA'lının %38'inde AHİ 10/sa altına inmiş, %47'sinde ise AHİ, en az %50 azalmıştır⁽²⁵⁾. OPT ile ilişkili ağız dokusunda rahatsızlık ve irritasyon, dişlerde rahatsızlık ise en sık görülen yan etkiler olmuştur. Çok merkezli, prospektif 63 OSA'lı hastanın OPT ile tedavinin birinci gecesinde ve 28. gecesinde PSG ile değerlendirildiği dört haftalık çalışmada OPT'nin istatistiksel olarak AHİ ve oksijen desatürasyon indeksinde (ODİ)'de anlamlı düzeltme yaptığı saptanmıştır⁽²⁷⁾.

OPT konusunda veriler sınırlı olmakla birlikte OSA, araştırmacılar özellikle CPAP ya da ağız içi araç tedavisini kullanmayan OSA'lılarda OPT'nin noninvaziv alternatif bir tedavi olabileceğine dikkat çekmişlerdir⁽¹⁾.

V. Yüksek Akım Nazal Tedavi

Az sayıdaki çalışmalarda; bir hava kompresörü ile oluşturulan ve nazal kanül aracılığıyla uygulanan sabit yüksek-akım-hızlı (20-30 L/dakika) ısıtılmış ve nemlendirilmiş havanın OSA tedavisindeki etkileri araştırılmış (sistem kaynaklı gürültü minimal). Yüksek akım hızlı nazal (HFN) tedavinin CPAP ile benzer mekanizmalar ile end-ekspiratuar farengal basıncı arttırarak ÜSY'nda mekanik yük üzerinde iyileşme sağladığı düşünülmektedir. End-ekspiratuar farengal basınçta ufak bir artış bile akciğer volümünde artışa yol açmaktadır. Bu durum da hem oksijen depolarında artışa hem de ÜSY açıklığında iyileşmelere yol açmaktadır. İlave olarak, HFN nöral mekanizmalarla farengal çökmeyi de önleyebilmektedir. HFN ventilasyonun düzelmesini sağlayarak uyku sırasında solunum stabilize olmasına ve arousal sıklığının azalması ile uykunun kesintisiz devamının sağlanmasına neden olur. Tüm bunlar AHİ'de daha fazla azalmaya katkıda bulunmuş olabilir^(1,28).

Hafif-orta-ağır dereceli 11 OSA'lı hastaya HFN uygulaması ile peak inspiratuar hava akımında artış ile supraglottik basınç dalgalanmasında azalma saptanmış ve özellikle hipopnelerde daha baskın olmak üzere hastaların AHİ değerlerinde düşüşlere neden olmuştur⁽²⁸⁾. Hangi OSA'lı hastanın HFN'ye yanıt vereceğini tahmin etmek için 56 OSA'lıya (hafif-orta-ağır) HFN uygulanmış ve sonuçta OSA derecesinin HFN başarısını öngörmeye etkili olmadığını, obstrüktif hipopne ile REM ilişkili solunumsal olaylarda HFN tedavisinin daha başarılı olduğunu ve %10'dan fazla santral apne varlığının ise HFN için başarısız tedavi yanıtı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır⁽²⁹⁾. Özellikle hipopne ağırlıklı OSA'lılarda CPAP tedavisine alternatif bir tedavi yöntemi olarak önerilebilmektedir. Ancak uzun dönem kullanımına ait klinik sonuçlara ihtiyaç bulunmaktadır^(1,29).

OSA için primer ya da alternatif tedavi yöntemi değil de potansiyel bir tedavi seçeneği olarak nazofarengal stentler bulunmaktadır. Ancak OSA şüphesi olan hastalarda, aktif hava yolu obstrüksiyonu durumunda hastane koşullarında acil entübasyon ihtiyacını önlemek için kullanılmaktadır^(1,30).

OSA'sı olmayan sağlıklı kişilerde, uyanırken bacaklarda bulunan sıvının yer değiştirmesi ile uykuda boyun çevresinde, farengal dirençte ve hava yolu kollapsibilitesinde artış gözlenmiştir. Buna dayanarak OSA'lı hastalarda uygulanan venöz kompresyon çorapları ile bacak sıvı hacminde ve AHİ'de azalma gösterilmiş olsa da bu bulgular, kompresyon çorapları

rının OSA tedavisi için primer olarak kullanılmasını desteklememektedir. Ancak OSA'lı bir hastada eşlik eden konjestif kalp yetmezliği, kronik venöz staz ya da kronik böbrek yetmezliği gibi volüm yükünü arttıran durumlar varlığında venöz kompresyon çorapları, CPAP tedavisine yardımcı tedavi olarak kullanılması önerilmektedir^(1,31).

2. PRİMER OLARAK NÖRAL VE NÖROMÜSKÜLER MEKANİZMALARI HEDEFLEYEN TEDAVİLER

Uzun zamandır uyku sırasında nöromusküler fonksiyonda ortaya çıkan bozuklukların farengal obstrüksiyonda kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir. Normal koşullarda, ÜSY nöromusküler aktivitesi uyku sırasında ÜSY açıklığını idame ettirir. OSA'lı hastaların ÜSY obstrüksiyonuna verdiği dinamik yanıtların bozulduğu, tonik genioglossal kas aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Farenks kollabe olduğunda genioglossal ve daha fazla da inspiratuar kas aktivitesi artmakta, böylece farengal transmural basınç genioglossal kas aktivitesinden daha fazla artarak, ÜSY kollapsibilitesini kolaylaştırmaktadır^(1,32). Gerçekten de ÜSY anatomisindeki değişiklikler ve nöromusküler kontroldeki bozulmalar, uyku sırasında ÜSY obstrüksiyonu gelişiminde rol almaktadır⁽³³⁾. Bu nedenlerle OSA'lı hastalarda tedavi hedefleri içinde ÜSY'da nöromusküler fonksiyondaki bozukluğu iyileştirmek ya da ÜSY nöromusküler yanıtı arttırmak bulunmaktadır. Bu tedaviler arasında hipoglossal sinirin elektriksel uyarımı, miyofonksiyonel terapi ve farmakoterapi yer almaktadır.

1. Hipoglossal Sinir Stimülasyonu

İlk kez 2001 yılında⁽³⁴⁾ tanımlanan hipoglossal sinir stimülasyonu (HNS)'nun OSA tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır^(1,2).

Fizyolojik olarak, ÜSY nöromusküler refleksi arkında basitçe, afferent yolda; superior laringeal sinir, farenksten kalkan uyarıları nükleus solitariusa taşımakta, efferent yolda da hipoglossal nükleus aracılığı ile hipoglossal sinir rol almaktadır. ÜSY'nun primer dilatör kası olan genioglossusu uyarmaktadır. OSA'lı hastalarda uykuda solunum ile anormal bir genioglossus aktivitesi olduğu yani, uykuda solunumun nöromusküler kontrolünde değişiklik bulunduğu ve bu durumun da OSA patofizyolojisine katkı eden bir faktör olduğu düşünülmektedir⁽³⁾. Tüm bu nedenlerden dolayı, HNS OSA tedavisinde geliştirilen son cerrahi yeniklerden biri olmuştur⁽¹⁻³⁾.

HNS, hipoglossal siniri stimüle ederek ÜSY dilatör kası olan genioglossus'u aktive eder, böylece uykuda

ÜSY açıklığı idame edilir⁽¹⁾. İlk olarak hayvan çalışmalarında genioglossus kasının ekstresek elektriksel olarak stimülasyonunun uykuda ÜSY açıklığını korunmasında başarılı olduğu gösterilmiş^(3,35) ve sonrasında pilot insan çalışmaları yapılmaya başlanmıştır⁽¹⁾. Oliven ve arkadaşları⁽³⁶⁾, genioglossus kasının (dil protrusoru) selektif olarak stimülasyonunun, hava akımını ve hava yolu stabilitesini iyileştirdiğini, buna karşın stiloglossus ve hipoglossusun (dil retrusorları) selektif olarak stimülasyonunun da hava yolu kollapsibilitesini arttırdığını göstermişlerdir.

Geleneksel OSA cerrahi yaklaşımlarında ÜSY açıklığını arttırmak için, temel olarak fazla yumuşak doku/dokular çıkarılır ve obstrüksiyon ile ilgili olan anatomik yapılar modifiye edilir. Oysa, HNS'de, ÜSY'nun kollapsibilitesini azaltmak için tek bir prosedür uygulanır ve böylece nöromusküler tonüsün artışı yoluyla çok seviyeli olarak (retrolingual, retropalatal, ...) ÜSY açıklığının iyileştirilmesi hedeflenir. Bu amaçla selektif nörostimülasyon yöntemi kullanılır ve HNS sistemleri de implante edilmiş kalp pili gibi solunum algılama lead'ine bağlı bir pulse üretici içermektedir^(1,3). Sonuçta bu işlem, çok düzeyli yıkıcı bir cerrahi ile benzer düzeyde ÜSY açıklığı sağlar, üstelik bu sırada fizyolojik anatomik yapılara herhangi bir zarar verilmez^(2,37,38). Üstelik, HNS ayarlanabilir ve etkinliğini arttırmak ve hasta konforunu idame ettirmek için titre edilebilir medikal bir cihazdır. Böylece HNS, hastaların kendi bakımlarında aktif bir rol almalarını sağlar⁽²⁾.

Bugün piyasada üç farklı sistem mevcuttur⁽²⁾.

1. Inspire Medical System® (Inc., Maple Grove, MN), hipoglossal sinir boyunca distal ucuna yerleştirilen elektrotlar ile dilin genioglossus kas liflerini uyarır (B). 2014 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayını almıştır^(1,4).
2. ImThera® sistemi, daha proksimal bölgeye yerleştirilen elektrotlar ile dilin ve farengal duvarların arka tarafını güçlendirmek için hem dil çıkıntılarını hem de refraktörleri uyarır.
3. Genio™ sistemi (N8e, yxoah SA, Mont-Saint-Guibert, Belçika) yeni geliştirilmiştir. Temel farkı; enerji bataryasının vücut dışına ve stimülatör implantının da çeneye yerleştirilmiş olmasıdır. Böylece genioglossus kası üzerinde "at üzerindeki eyer gibi" hipoglossal sinirin her iki dalı ile temas halinde olmaktadır^(39,40).

Yapılan meta-analizlerde bu üç stimülasyon sisteminin klinik sonuçlarını güçlü kanıtlarla karşılaştırmak için yeterli veri olmadığı gösterilmiştir⁽⁴¹⁾.

Costantino ve arkadaşlarının⁽⁴¹⁾, 2019 yılında yayınladıkları meta-analizde HNS'nin orta-şiddetli erişkin OSA'lılarda efektif ve güvenilir -düşük oranda ciddi advers olay ile- bir cerrahi prosedür olduğu gösterilmiştir. HNS uygulaması ile hastaların AHİ seviyelerinde, ODI'lerinde ve ESS skorlarında azalma saptanmış ve veriler, optimal klinik iyileşmenin 12. ayda olduğunu ve bunun beş yıl idame edebildiğini göstermiştir. Hastaların sadece %6'sında HNS uygulamasından beş yıl sonra nörostimülatör veya implante lead'lerin cerrahi olarak yeniden konumlandırılması ya da değiştirilmesi gerekmiştir. Hastaların çok azında uygulanan cerrahi işlem (yara yeri enfeksiyonu, hematoma, sinir felci, ...) ya da uzun dönem cihaz ile ilgili (örneğin; tekrarlayan elektrik stimülasyonu ile komşu diş tarafından dil abrazyonu, geçici dil zayıflığı, elektrik stimülasyonunun rahatsızlığı, kuru ağız, ...) yakınmalar bildirilmiş olsa da zaman içinde hemen tüm hastalarda tam bir iyileşme sağlanmıştır^(1,2). Ancak çalışmalarda, HNS ile uygulanan tedavi yaklaşımının, uzun vadeli maliyet etkinliğinin olup olmadığı henüz gösterilememiştir⁽²⁾.

CPAP'ın uzun süreli tedavi başarısı ile ilişkili sonuçlar temel olarak hasta uyumu ile ilişkilidir^(42,43). Çalışmalarda HNS'nin gece kullanımına ait hastaların kendi bildirdiği sonuçların %80'ler civarında olduğu gösterilmiştir. Ancak bu sonuçlarda, OSA'lı bir hastada HNS uygulamasına karar vermede en önemli kriterlerden birinin CPAP uyumsuzluğu olduğu unutulmamalıdır⁽⁴¹⁾. Öte yandan HNS işlemi öncesi CPAP uyumu kötü olan bu hastalara diğer cerrahi seçenekleri de sunulmuştur. Çoğunlukla önerilen bu cerrahi işlemler, çok seviyeli ve oldukça invaziv karakterde olmuştur. Dolayısıyla HNS, diğer tedavileri başarısız olan ve bu nedenle de tedavileri daha zor olan hasta grubunda uygulanmıştır.

Özellikle preoperatif olarak HNS tedavisine yanıt verecek hastaları öngörmeye mevcut OSA şiddeti, VKİ, ilaçla indüklenen uyku endoskopisi [(drug-induced sleep endoscopy; DISE)] sırasında kollaps paterni son derece önemlidir^(1,2).

Tüm tedavi yöntemlerinde olduğu gibi HNS tedavisi için uygun hasta seçimi başarılı uzun dönem klinik sonucu için çok önemlidir. Ayrıca, stimülasyon elektrotlarının cerrahi sırasında doğru yerleştirilmesi ve kasların eğitiminin optimizasyonu için ileri titrasyon tedavisi de uzun dönem sonuçlarında etkili olacaktır⁽²⁾.

HNS uygulanması planlanan hastalar, uyku hastalıkları ile kraniyofasiyal anatomi dahil olmak üzere ÜSY

anatomi (nazal, farengeal, iskeletel anatomi), medikal öykü, eşlik eden sistemik hastalıklar bakımından kapsamlı olarak değerlendirilmelidir. Hastada eş zamanlı olarak insomnia ya da cihazın stimülasyon voltajının doğru kurulmasına izin vermeyecek psikolojik faktörler bulunması, HNS başarısızlığına neden olabilecek temel hatalı hasta seçim nedenleridir^(2,3).

HNS için aday hastalarda en önemli ön koşul, CPAP intoleransı (yani, haftada beş gecedan az, dört saatin altında CPAP kullanımı) ya da CPAP başarısızlığıdır (yani, CPAP kullanımına rağmen santral uyku apneleri hariç AHİ > 20 olmasıdır). Ayrıca, bazı hastalar CPAP kullanmak istemiyor ya da başka bir tedaviyi tercih ediyor olabilmektedir. Dikkatlice seçilmiş hastalara uygulanan cerrahi bir prosedür olan HNS için; FDA tarafından belirlenmiş üç temel dahil edilme kriteri vardır:

- I. Orta-ağır OSA varlığı (AHİ: 15-65 arasında),
- II. VKİ ≤ 32 kg/m²,
- III. Yumuşak damak düzeyinde tam konsantrik kollaps [complete concentric collapse (CCC)] olmasıdır^(1,2,44).

Hem OSA şiddetini değerlendirmede hem de hasta için doğru tedavi seçiminde; bazal AHİ temel ölçütür. Ancak, HNS sonuçlarının değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda OSA şiddetini belirlemek için kullanılan bazal AHİ değerinin tedavi cevabını öngörmeye başarılı olmadığı gösterilmiştir⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Ancak tedavi yanıtını tanımlamak için Sher(48) kriterleri (AHİ < 20 olmak şartıyla AHİ'de %50'lik azalma) kullanılırsa, HNS için yüksek bir AHİ (> 65) değeri kontrendikasyon oluşturmamaktadır^(2,49,50). Öte yandan bazı hafif OSA'lı hastalar da potansiyel olarak HNS'den yararlanabilmektedirler⁽⁵⁰⁾. Ancak HNS'nin hem pahalı hem de invaziv bir işlem olması nedeniyle hafif OSA'lı hastaların tedavisinde kullanılması pek uygun bulunmamaktadır⁽²⁾.

OSA gelişimi için bir risk faktörü olsa da yüksek VKİ değerinin, OSA tedavisi için negatif bir prediktör olduğu bilinmektedir. Klinik sonuçları bakımından VKİ'si > 32 kg/m² olan OSA'lılarda⁽⁵¹⁾ HNS uygulamasının güvenle ve etkili bir biçimde yapılabildiğini gösteren çalışmalar olsa da VKİ'nin artan her bir ünitesi için HNS başarısının %8.5 azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır⁽⁴⁹⁾. Özellikle yüksek VKİ'nin hastalarda DISE ile gösterilen ve HNS başarısını negatif etkileyen CCC olasılığı ile pozitif korelasyon gösterdiği tanımlanmıştır⁽²⁾.

Hastalarda uyanıklık endoskopisi dışında, DISE de yapılmalıdır. DISE ile çökme bölgesinin spesifik noktasını (örneğin; retro-palatal, retro-lingual), obstrüksiyonun paternini (kosantrik, anteroposterior, lateral) ve derecesini (tam, kısmi) belirlemek mümkündür. Üstelik DISE'nin, CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda da güvenle uygulanabildiği unutulmamalıdır. DISE ile hastanın velum seviyesinde CCC saptanması, HNS uygulaması için en güçlü kontrendikasyonu oluşturmaktadır⁽²⁾.

OSA'lı hastaların yaşı, HNS uygulanacak hasta seçiminde ya da HNS başarısızlığını öngörmede belirleyici bir faktör değildir. Özellikle, 65 yaş üzeri hastalarda HNS ile AHİ'de azalmanın genç hastalara kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir⁽⁵²⁾. Bu durumun nedeni çok net olmasa da HNS kullanımına uyumun yaşlı hastalarda daha yüksek olarak saptanmasının, kısmen etkili olduğu düşünülmektedir.

Daha önce uvulopalatafaringoplasti (UPPP) uygulanan hastaların HNS'ye yanıtlarının kötü olduğu saptanmış, ancak hasta alımı artınca bu eğilimin olmadığı görülmüştür⁽²⁾. Yine benzer retrospektif bir çalışmada daha önce palatal cerrahi uygulamasının HNS klinik sonuçları üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır^(2,53). Sonuçta, OSA nedeniyle hastaya daha önce uygulanmış bir cerrahi işlemin HNS yanıtını öngörmede bir prediktör olmadığı kabul edilmektedir ve HNS klinik sonuçlarıyla ilişkisi bulunmamaktadır.

Hastada; mevcut apnelerin %25'den fazlasının santal olması, pozisyonel OSA varlığı, tonsil boyutunun tip 2'den büyük olması, dil malformasyonu, dilin motor aktivitesinde değişiklik, belirgin tükrük bozukluğu, nöromusküler hastalıklar, hipoglossal sinir felci, aktif psikiyatrik hastalık olması, insomnia gibi non-respiratuar uyku hastalıkları, gebelik, majör bir sistemik hastalık varlığı, MRG ihtiyacı gibi nedenler ile hipoglossal sinir stimülatörü ile etkileşim olasılığı nedeniyle başka bir implante edilebilir cihazın varlığı; sıklıkla HNS uygulaması için dışlama kriteri olarak kullanılmaktadır⁽²⁾.

Sonuç olarak, HNS OSA'nın primer tedavisine alternatif tedavi olarak, özenli biçimde seçilmiş hastalarda genel anestezi eşliğinde eğitimli personel tarafından sadece özelleşmiş merkezlerde yapılmalıdır⁽¹⁾. HNS uygulaması ile; hem tek bir prosedürle hava yolunda çok seviyeli iyileşme sağlanır hem de anatomik değişiklik olmadığı için teknik olarak reversibledir. Üstelik tıbbi cihaz hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanabilir özelliklere sahiptir⁽³⁾.

II. Miyofonksiyonel Terapi

Miyofonksiyonel terapi (MT); nazal solunumu, yüz görünümünü ve mandibular gelişimi iyileştirmek için kullanılan oral (dudak, dil) ve orofarengal yapıları (yumuşak doku, lateral farengal duvar) hedef alan izotonik ve izometrik egzersizlerden oluşmaktadır^(1,54).

Guimares MT'yi OSA tedavisi için kullanılmasını önermiştir⁽⁵⁵⁾. En kapsamlı MT egzersizleri yine Guimare ve arkadaşları⁽⁵⁶⁾ tarafından tanımlanmıştır. Bu egzersizler yumuşak damak, dil ve yüz kaslarını içermekte olup, stomatognatik fonksiyonları hedeflemektedir. Hastalar yumuşak damak egzersizleri için sesli sesleri; sözel biçimde sürekli (izometrik egzersizler) veya aralıklı olarak (izotonik egzersizler) telaffuz eder. MT içindeki dil egzersizleri; dili dişlerin üst ve yan yüzeyleri boyunca hareket ettirmeyi, dil ucunu sert damağın ön tarafına doğru konumlandırmayı, tüm dili sert ve yumuşak damağa bastırmayı ve dili ağız tabanına zorlamayı, yüz egzersizleri ise dudak (yani orbicularis oris'in kasılması ve gevşemesini), buccinator'ları (yani emme hareketlerini ve buccinator kaslarına karşı ağız içi parmak basıncının uygulanmasını) ve çene kaslarını (yani yan çene hareketlerini) içermektedir⁽⁵⁶⁾. OSA tedavisinde MT için belirli ses dersleri, müzik aletleri ve orofarengal egzersizlerin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Ojay ve arkadaşları⁽⁵⁷⁾, şarkı söyleme egzersizlerinin boğaz dokularındaki kas tonusunu arttırarak, horlamayı azaltmak için invazif olmayan bir tedavi olarak kullanıp kullanamayacağını araştırmak için 20 kronik horlayıcıda, şarkı tekniği ve şarkı alıştırma eğitiminin sonra üç ay boyunca günde 20 dakika şarkı söyleme uygulamasını sağladı. Özellikle egzersizleri doğru ve düzenli olarak yapan, fazla kilolu olmayan ve nazal problemi bulunmayan bireylerde horlamanın azaldığını göstermişlerdir.

Bir didgerido eğitmeninin bu cihazı kullananların gündüz uykululuk ve horlama yakınmalarının azaldığına dikkat çekmesinin ardından Puhan ve arkadaşları⁽⁵⁸⁾, 25 OSA'lı (AHİ:15-30) hastada (14 hasta aktif didgerido çalıyor, 11 hasta -kontrol grubu- dersler için bekleme listesinde) didgerido derslerinin gündüz uykululuk ve hayat kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmışlar. Haftada en az beş gün ve günde 20 dakika didgerido çalan hastalarda dört ay sonunda gündüz uykululuk azaldığı gözlenmiş ve ÜSY kollapsibilitesinin azaldığına işaret eden AHİ'de düşme saptanmıştır.

Adenotonsillektomi sonrası orofarengal egzersiz uygulanan 14 çocuk aktif grubu oluşturulmuş, 13 çocuk ise kontrol grubu (orofarengal egzersiz yok) olarak

randomize edilmiş ve sonuçta, MT uygulanmasının çocuklarda OSA'ya ait rezidüel semptomların giderilmesinde başarılı olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾.

OSA tedavisinde MT'nin etkisini değerlendirmek için yapılan sistematik inceleme ile konu ile ilgili 11 çalışmanın meta-analizinin sonucunda MT'nin AHİ'de erişkinlerde yaklaşık %50 iyileşme sağladığı görülmüş. Genel olarak oral ve orofarengeal egzersizlerdeki heterojeniteye rağmen MT'nin horlamayı ve subjektif gündüz uykuluğu azalttığı yanı sıra oksijen desatürasyonu dahil polisomnografi parametrelerinde iyileşme sağladığı saptanmış ve MT'nin primer tedavi olarak değil, ancak diğer OSA tedavilerine ek yardımcı olabileceğini desteklemiştir^(1,54).

III. OSA İçin Nöromusküler Kontrolü Hedefleyen Farmakoterapi

Solunum kontrolünün karmaşıklığı, solunumu sağlayan çoklu nörokimyasal yollar, uyku durumu ile etkileşimler nedeniyle, OSA'yı başarılı bir şekilde tedavi edebilecek farmakolojik hedeflerin seçilmesi ve incelenmesinde birtakım kısıtlamalar bulunmaktadır^(60,61).

OSA tedavisi için ideal bir farmakolojik ajanın;

1. Hem Non-REM hem de REM uykusu sırasında normal hava yolu açıklığının ve solunum drive'ının sürdürülmesi ve
2. Solunumsal olaylar sırasında gelişen aralıklı arousal ve hipoksemiye ait etkilerin hafifletilmesi dahil olmak üzere birden fazla özelliğe sahip olması gerekir.

Halen tüm bu özellikleri bütünüyle kapsayan bir farmakolojik ajan mevcut değildir. Ancak bu bağlamda çeşitli ilaçlar incelenmekte olup, bu ilaçlar OSA tedavisinde primer olarak kullanılan tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır^(1,62).

1. Ventilatuvar stimulanlar:

a. Metilksantin deriveleri: Metilksantin derivelerinin mekanizması adenosin reseptörlerini bloke etmek ve ventilatuvar drive'ını stimüle etmektir. İntravenöz aminofilin ve oral teofilin kullanımını içeren çalışmalarda, metilksantin derivelerinin, santral ve mikst apne sıklığını azaltsa da obstrüktif apne sıklığı ve süresini düzeltmede etkili olmadığı gösterilmiştir. Üstelik, hastalarda total uyku süresi ve uyku etkinliğinde azalma gibi önemli yan etkiler de sık izlenmiştir^(1,62,63).

b. Opioid antagonistleri: Opioid antagonistleri (OAnt), solunumu inhibe eden endorfinleri bloke

ederek ya da santral sinir sistemini (SSS) stimüle ederek ventilasyonu stimüle ederler. OSA'lı hastalarda bir OAnt olan naloxone verilerek yapılmış çalışmada ne AHİ düzeyinde ne de desatürasyon şiddetinde düzelme olmamış, üstelik uyanıklık periyodlarının artması ve total uyku süresinin azalması ile birlikte hastaların uyku mimarisinde bozulma saptanmıştır⁽⁶⁴⁾.

Sonuç olarak, naloxone, teofilin ve bromocriptine (dopamin agonisti) kullanımının obstrüktif apne sıklığı ve süresi üzerinde yararlı bir etkisi gösterilememiş ve hiç birisinin OSA'nın tedavisinde primer olarak kullanımı uygun bulunmamıştır⁽¹⁾.

c. Doxapram: Doxapram periferel karotid kemoreseptörleri aracılığı ile solunum stimülasyonu yapmaktadır. Oksihemoglobin desatürasyonu üzerinde bir miktar düzelme yapsa da apne sıklığı üzerinde etkisi bulunmamıştır⁽⁶²⁾.

d. Nikotin ajanları: Nikotin ajanları, dilatör kas ve diafram üzerindeki çeşitli reseptörler ile pozitif inspiratuvar etkileri nedeniyle kullanılmıştır. Nikotinik reseptör alt tipine bağlı olarak, bu ajanların etkileri farklıydı. Örneğin; tonik nikotinik asetilkolin reseptörleri hipoglossal motor nöronları modüle eder veya genioglossus ve diyafragmatik kas aktivitesini arttırırken, bir taraftan da rostral trakeal segmenti daraltmaktadır. Kullanımları sonucunda apne indeksi üzerinde eksik ve değişken bir etki ile birlikte uyku verimliliğini azaltıp, uyku mimarisini bozmışlardır⁽⁶²⁾.

e. Glutamat antogonistleri (GluAnt): Glutamat, eksitator bir amino asittir (EAA). Hiperpne/takipne yanı sıra apne ile sonuçlanan solunum sayısında azalmayı indükler. Bir benzotiazol türevi olan Sabeluzole, 13 orta ila şiddetli OSA'lıda denendiğinde uyku apne semptomları üzerinde hiçbir etkisi olmadan ODİ'de hafif bir azalmaya ve oksijen satürasyonunda küçük iyileşmelere yol açtığı görülmüştür. Bir GABA-b agonisti ve GluAnt olan baclofen; respiratuvar indeks üzerinde etkisi olmaksızın bir yandan uyku başladıktan sonra uyanmayı azaltmış bir yandan da ortalama gece oksijen satürasyonunu hafifçe azaltmıştır. Hafif uyku apnesi hastalarında düşük dozda baclofen uyku sürekliliğine yardımcı olabileceği için özellikle hem nörolojik kas kontraktürü hem de OSA'sı olanlarda yardımcı olabileceği ön görülmüştür⁽⁶²⁾.

f. Karbonik anhidraz inhibitörü: Karbonik anhidraz inhibitörü olan acetazolamid metabolik asidoz oluşturarak ventilasyonu stimüle etmektedir. Çeşitli çalışmalarda değişken etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle, ventilatuvar sistemin "loop gain" üzerine

etki eden bir ilaç olarak kullanıldığında yüksek irtifaya maruziyet ya da kalp yetmezliğine (yani, sıklıkla yüksek loop gainli unstable ventilatuar kontrolü olan hastalarda) sekonder santral uyku apnesinde ve oksijen saturasyonunda düzelmeler saptanmıştır. Bu nedenle ikincil diafragmatik duraklamalar üzerinde daha fazla etkisi vardır. Bu duraklamalar, obstrüktif olaydan çok arousal ve hiperventilasyon ile irregüler solunum tarafından indüklenir. Yüksek irtifada kalan OSA'lı hasta CPAP mevcut değilse; ventilasyonu stimüle ederek oksijenizasyonu iyileştireceği ve uyku kalitesini arttıracığı için acetazolamiden fayda görülebilir. İlacın aynı zamanda parastezi, kulak çınlaması, noktüri/poliüri gibi önemli yan etkileri bulunmaktadır. Özellikle beraberinde diüretik kullanımı da varsa hastaların potasyum seviyesinin monitörize edilmesi önerilmektedir. Sonuç olarak, acetazolamiden OSA'lılarda sadece alternatif ya da ek tedavi olarak kullanılması önerilmektedir^(1,62).

2. Acetyl-cholinesteraz inhibitörleri: Kolinergic bir nörotransmittör olan acetylcholin, primer olarak REM uykusu sırasında ÜSY motor tonüs modülasyonunda etkilidir. Deneysel bir çalışmada kedilere carbachol enjeksiyonu sonrası hipoglossal sinir aktivitesinde artış ile ÜSY'nun açıldığı gösterilmiş. Hayvan çalışmaları sonrası kolinergic ajanlarla insan deneyimleri de yapılmıştır⁽¹⁾.

a. Physostigmine: Santral mekanizma ile physostigmine sempatik aktiviteyi arttırmaktadır. Aynı zamanda nöromusküler bileşkede end-plate depolarizasyon da oluşturmaktadır. Bu verilere dayanarak, orta-ağır OSA'lıda yapılan bir çalışmada ayrı gecelerde intravenöz yolla physostigmine ya da plasebo enjekte edilmiş ve ardından bir gece uyku çalışması yapılmıştır. Plasebo gecesine kıyasla physostigmine gecesinde total AHİ'de bir miktar azalma olmakla beraber, en büyük azalma REM AHİ'de göstermiştir⁽⁶⁵⁾.

b. Donepezil: Donepezil, reversible bir acetyl-cholinesterase inhibitörüdür, bu da kolinergic transmisyonu arttırmaktadır^(1,62). Çift-kör bir çalışmada OSA'lı (AHİ > 5/dakika) Alzheimer hastalarında donepezil ile AHİ ve oksijen saturasyonunun iyileştiği gösterilmiştir⁽⁶⁶⁾. Bu verilere dayanarak nörodejeneratif hastalığı olmayan 21 OSA'lı hasta AHİ > 10 olarak iki gruba ayrılarak bir gruba donepezil (11 hasta), diğer gruba da (10 hasta) plasebo verilmiş ve bir aylık tedaviden sonra donepezil verilen grupta AHİ ve desaturasyon indeksinde anlamlı bir iyileşme, gündüz uykululuğunda düzelmeler saptanmıştır⁽⁶⁷⁾.

Donepezil ile bildirilen yan etkiler arasında baş dönmesi, mide bulantısı, baş ağrısı, canlı rüyalar ve kabuslar bulunmaktadır. Mevcut çalışmalara ilave olarak, donepezilin OSA tedavisinde bir rolü olup olmadığını belirlemek için daha büyük örneklerde daha doğrulayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır. Şimdilik, donepezil bellekle ilgili durumlar için zaten düşünüldüğünde ve diğer primer veya alternatif OSA tedavilerine tolerans gösterilmediğinde, OSA komorbid Alzheimer'lı hastalarda donepezil için bir rol olabilir⁽¹⁾.

3. Serotoninerjik ajanlar: Serotonin nöronları, hipoglossal motor hücrelerini innerve ederek ÜSY motor out-putunu regüle etmektedirler. Bu nöronlar en çok uyanıklıkta, en az ise REM uykusu sırasında aktiftir. Serotoninerjik solunum kontrolü oldukça komplekstir ve net olarak bilinmemektedir. Gerçekten de bazı serotoninerjik inputlar eksitator olarak davranarak solunumu kolaylaştırırken, bazıları ise ÜSY motor nöron fonksiyonunu inhibe etmektedir^(1,62). Bu nedenle serotonin düzeyini arttıran ya da azaltan sistemik olarak kullanılan ajanlar, OSA şiddetini azaltması ya da alevlendirmesi beklenmektedir⁽¹⁾.

Antidepresan mirtazapine hem 5 HT1 agonisti hem de 5-HT3 ve 5-HT2 antagonistidir. Hayvan deneylerinde santral apneleri azaltmada oldukça efektif olduğu gösterilmiştir. Ancak, uygulanan hemen tüm dozlarında OSA için oldukça önemli olabilecek sedasyon yapma ve kilo aldırma gibi yan etkileri bulunmaktadır ve OSA tedavisinde önerilmemektedir^(1,62).

Protriptyline non-sedatizan bir trisiksiklik anti-depresandır. Serotonin ve norepinefrin reuptake inhibitörü olarak davranır. OSA'lı hastalarda REM süresinde azalmaya neden olarak OSA şiddetinde düzelmeye katkıda bulunduğu ve böylece parsiyel tedavi etkinliğine sahip olduğu gösterilmiştir⁽¹⁾. Ancak ağız kuruluğu, konfüzyon, ataksi gibi yan etkiler ve kullanımı sırasında anlamlı ölçüde rezidüel solunum ve hipoksemi nedeniyle OSA tedavisinde kullanımı sınırlandırılmıştır.

Fluoxetine, paroxetin, ondansetron gibi ilaçların da bulunduğu serotoninerjik ilaçların OSA şiddetini düzeltmede sınırlı etkileri vardır. OSA için daha etkili tedavilerin varlığı ve bu ilaçların bazıları için potansiyel olarak önemli yan etkileri nedeniyle, OSA için birincil tedavi için kullanılmamalı, daha çok diğer OSA tedavileri ile yardımcı tedavi olarak kabul edilmelidir⁽⁶²⁾.

Serotoninerjik ilaçların kullanımı, diğer OSA tedavilerine karşı intoleransı olan hastalarda ve özellikle de eşlik eden komorbid durumlar varlığında akla gelmelidir. Örneğin OSA'ya eşlik eden depresyon varlığında mirtazapine veya protriptyline, anoreksiya varlığında mirtazapine, migren varlığında protriptyline alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir. Ancak bu tedaviler başlandığında dikkatli olunmalı ve hastanın OSA durumu uyku testi ile yakından izlenmelidir⁽¹⁾.

4. Diğer REM uykusunu baskılayan ajanlar:

Tricyclic antidepresanların ve selektif serotonin reupake inhibitörlerinin (SSRI) REM uykusu üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Böylece REM atonisinin azalarak geçici de olsa REM uykusu sırasındaki apne ve hipopne sayılarında azalma izlenmiştir. Ancak bu tarz ilaçların farmakolojik olarak uykuda REM davranış bozukluklarına da yol açabileceği unutulmamalıdır⁽⁶²⁾.

a. Clonidine: Alfa adrenerjik agonist olan clonidinin değişken bir REM süpresan etkisi -tam süpresyondan, %50'lik azalmaya kadar- vardır. Aynı değişken etki REM uykusu ilişkili hem hipoksemi hem de AHİ üzerinde de gözlenmektedir.

Sonuçta, denenen REM baskılayan ilaçların hiçbirinin AHİ veya AHİ ile ilişkili oksijen satürasyon seviyeleri üzerinde net bir etkisi olmamıştır. Bu ilaçların, primer OSA tedavileri ile tamamen tedavi edilemeyen OSA'nın bazı sonuçlarının (çoğunlukla gündüz aşırı uyku hali) tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

5. Cannabinoidler: Dronabinolün afferent vagal sinir aktivitesini inhibe etmektedir. Böylece ÜSY motor nöronlarda disinhibisyon gelişmektedir. OSA'lı hastalarda kullanılmasını takiben AHİ'lerinde %30'lar civarında düşme olsa da kaydedilen yan etkiler arasında uyuklama ve kilo artışı olmadan iştah artışı mevcuttu. Bu nedenlerle, OSA'daki dronabinolün potansiyel etkileri üzerinde kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır⁽¹⁾.

3. PRİMER OLARAK NÖROVENTİLATUAR MEKANİZMALARI HEDEFLEYEN TEDAVİLER

OSA'nın şiddetinin ekspresyonunda nöroventilatuar mekanizmalar etkili bir rol oynamaktadır. Arousal eşiği, apne eşiği, CO₂ revervi, dolaşım süresi gibi fizyolojik parametreler, bireyin santral ya da periferik herhangi bir nedenden kaynaklanan azalmış ventilasyona yanıtını belirlemektedir. Bu ölçümler, ventilatör instabilitesinin derecesini (loop gain-döngü kazancı) ve solunum hastalığının azaltıp azalmayacağını veya sürdürüleceğini belirlemektedir⁽¹⁾.

I. Oksijen Tedavisi

OSA'da klinik sonuçların çok büyük kısmı noktürnal hipoksemiye bağlı gelişmektedir. CPAP'ın OSA'lı hastalarda yaygın olarak kullanılmasından önce hastalara uyku sırasında verilen oksijenin; oksihemoglobin düzeylerinde düzelmeye neden olduğu, ancak aynı zamanda apne süresini uzattığı ve potansiyel olarak hiperkapni ile respiratuar asidoza yol açtığı saptanmıştır^(1,68). Üstelik bu çalışmalarda OSA'lıların gündüz uykululuklarında da anlamlı bir düzelmeye kaydedilmiştir. On iki haftalık bir klinik çalışmada 318 orta-ağır OSA'lı hastada randomize olarak CPAP ya da noktürnal oksijen tedavisi uygulamasının kardiyovasküler riskleri azaltma konusunda etkileri incelenmiştir⁽⁶⁹⁾. Tedavi periyodu sonunda CPAP kullananların, kontrol grubuna (sham CPAP kullananlar) ya da sadece noktürnal oksijen tedavisi alanlara kıyasla 24 saatlik ortalama arteriyel kan basınçlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Böylece sadece uyku sırasında kullanılan oksijen tedavisinin, OSA'lı hastalarda primer ya da alternatif tedavi olarak kullanılması uygun bulunmamıştır.

Bununla birlikte eşlik eden ciddi kardiyovasküler hastalıkları olan OSA'lıların miyokardiyal iskemiye azaltacağı için oksijen tedavisinden fayda görebileceği de unutulmamalıdır. CPAP gibi primer tedaviyi tolere edemeyen OSA'lılarda kardiyovasküler ve metabolik riskleri azaltmak için, oksijen tedavisi alternatif tedavi olarak uygulanabilir. Ancak bu hastalarda noktürnal hipoksemiye düzeltirken minimal hiperkapniye yol açacak optimal oksijen tedavisinin uyku çalışmaları ile titre edilmesi son derece önemlidir. Ayrıca, oksijen, hipoventilasyonu belirgin olan OSA'lılarda CPAP ya da BPAP tedavisine yardımcı olarak da eklenebilmektedir⁽¹⁾.

II. OSA için Nöroventilatuar Kontrolü Hedefleyen Farmakoterapi

High loop gain, düşük arousal eşiği gibi nöroventilatuar kontrol mekanizmaları hedefleyen ilaçlar içinde OSA için nöromusküler kontrolü hedefleyen ilaçlar bölümünde bahsedilen karbonik anhidraz inhibitörleri, metilksantinler, opioid antagonistleri, dopamin agonistleri ile sedatif ve hipnotikler bulunmaktadır. Bu grup ilaçların kullanımı özellikle santral apne tedavisinde gündeme gelse de primer tedavileri tolere edemeyen OSA'lılarda alternatif ya da araştırma maksatlı da kullanılmaktadır⁽¹⁾.

III. OSA için Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi

Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) terimi tipik olarak allopatik tıp eğitiminin parçası olmayan tedavile-

ri ifade etmek için kullanılmaktadır. Bu tür tedaviler ilaçlarla sınırlı değildir. TAT tedavileri potansiyel olarak OSA için yardımcı veya alternatif tedaviler olarak kullanılabilir. CPAP başta olmak üzere bugün OSA için kabul edilen primer tedavilere hasta uyumu kötü olduğu bilinmektedir⁽¹⁻⁴⁾. Bu nedenle de OSA'lularının çoğunun TAT yaklaşımlarıyla aktif olarak ilgilendiği gösterilmektedir⁽¹⁾.

OSA'nın iyi bilinen kardiyovasküler, serebrovasküler ve metabolik sonuçları ve hastalığın nöromekanik doğası göz önüne alındığında, kullanımının kontrendike olmaması şartıyla, TAT tedavilerinin rolünün OSA'da minimum olması beklenir⁽¹⁾.

Günümüzde OSA'lılarda TAT tedavisi konusunda (akupunktur, bitkisel ve diyet takviyelerinin kullanımı gibi...) yeterli kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle kullanılan TAT tedavileri içinde sadece akupunktur uygulaması ile ilgili bilgi verilecektir.

Brezilya'da 36 OSA'lı hasta; uygulanan tedavi protokolüne göre üç gruba (gerçek akupunktur yapılan, sham akupunktur yapılan ve tedavisiz -uyku hijyeni ve kilo kaybı danışmanlığı verilen-kontrol grubu şeklinde) randomize edilmiştir. Hastalardan 26'sı çalışmayı tamamlamış ve gerçek akupunktur uygulanan OSA'lılarda, diğer gruplara kıyasla AHI, ESS ve kısa form 36 sağlık anketine (SF-36) dayalı bazı yaşam kalitesi alanlarında anlamlı iyileşme göstermiştir⁽⁷⁰⁾. Bu, OSA tedavisinde akupunkturun etkinliğini araştıran ilk çalışmadır.

Akupunkturun OSA şiddetini düzeltebileceği mekanizmalar ve bu tür etkilerin uzun ömürlülüğü bilinmemekle birlikte, bu ön çalışmalar umut vericidir ve daha fazla araştırmayı hak etmektedir. Akupunktur, mevcut kullanımda yerleşik birincil tedavilerin yerini almamalıdır, ancak bu modalite eklenirse, etkilerin standardizasyonunu teşvik etmek için bu disiplinde eğitim almış profesyoneller tarafından yayınlanmış protokoller kullanılarak yapılmalıdır⁽¹⁾.

4. OSA'NIN YETERLİ TEDAVİSİNE RAĞMEN DEVAM EDEN REZİDÜEL GÜNDÜZ AŞIRI UYKULULUK HALİNİN FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Başarılı OSA tedavisi uygulanan hastalarda tedaviye uyum kabul edilebilir düzeyde bile olsa, OSA'lı hastaların%10 kadarının önemli ölçüde gündüz aşırı uykululuk (GAU) bildirmeye devam ettiği tahmin edilmektedir^(1,71). İş ve motor kazaları dahil sonuçları nedeniyle GAUH son derece önemlidir. Ancak bu rezidüel GAU'nun kesin nedeni belirsiz olmakla birlik-

te, OSA'lı hastalarda intermittan noktürnal hipoksi-nin uyku ile ilişkili beyin merkezlerinde oluşturduğu oksidatif hasarın bu durumda etkili olabileceği düşünülmektedir. Uygun OSA tedavisi verilen hastalarda rezidüel GAU devam ediyorsa; yetersiz uyku süresi, uykusuzluk, ilaçla ilişkili yan etkiler veya diğer eşlik eden uyku bozuklukları (narkolepsi, hipersomnolans,...) gibi faktörler de araştırılmalıdır. Böylesi durumlarda hastalara çoklu uyku latansı testi (MSLT) yapılması gündeme gelebilir^(1,72,73).

Yeterli OSA tedavisine rağmen GAU devam ederse, gündüz uyanıklığı arttırmak için sempatomimetik olmayan uyarıcılar (örneğin; kafein) ve psikostimülan ilaçlar (yani amfetamine olmayan veya amfetamine türevleri) kullanılabilir. Non-amfetaminelerden olan modafinil ve armodafinil (etki süresi modafinilden %10-15 daha uzun) yeterli OSA tedavisine rağmen rezidüel GAU tarif eden hastalarda FDA tarafından kullanılmasına onay verilen ilaçlardır. Bu grup ilaçların dopamin aracılıklı yollar üzerinden uyanıklığı arttırdığı düşünülmektedir. Modafinil kullanımı ile hastaların hem ESS hem de hayat kalitesi düzeylerinde düzelmeler olmuştur. Bu noktada unutulmaması gereken ilaçların mutlaka CPAP tedavisi ile birlikte kullanılmalıdır. Hastalar tarafından bildirilen en sık yan etkiler, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk, ateş, cilt döküntüleri ve anksiyetedir. Ayrıca, oral kontraseptiflerin etkinliğini de azaltabilirler. Bu tarz ilaçları kullanmadan önce mutlaka OSA'nın tedavisinin etkili olarak yapıldığı, hastada GAU nedeni olabilecek başka bir uyku bozukluğunun bulunmadığı gösterilmelidir^(1,74).

KAYNAKLAR

1. Patil SP, Winocur E, Buenaver L, Smith MT. Medical and Device Treatment for Obstructive Sleep Apnea: Alternative, Adjunctive, and Complementary Therapies. In: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger M, Roth T, Dement WC. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, Inc.: 2017: 1139-54.
2. Baptista PM, Costantino A, Moffa A, Rinaldi V, Casale M. Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Patient Selection and New Perspectives. Nature and Science of Sleep 2020;12 151-9.
3. Chou CT, Soose RJ. Upper Airway Stimulation: Implanted Neurostimulation Device for Treatment of Obstructive Sleep Apnea. In: Sleep Apnea and Snoring: Surgical and Non-Surgical Therapy. Friedman M, Jacobowitz O. 2nd ed. China: Elsevier 2020: 273-7.
4. Wong AM, Barnes HN, Joosten SA, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews 2018; 42: 85-99.

12. Obstrüktif Uyku Apne (OSA) Hastalarında Pozitif Hava Yolu Basıncı (PAP) Dışı Tedaviler

5. Sforza E, Bacon W, Weiss T, et al. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 347-52.
6. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; 50: 31-50.
7. Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, et al. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2007; 103: 1379-85.
8. Squier SB, Patil SP, Schneider H, et al. Effect of end-expiratory lung volume on upper airway collapsibility in sleeping men and women. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 109: 977-85.
9. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103: 850-5.
10. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: A randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b4609.
11. Omobomi O, Quan SF. Positional therapy in the management of positional obstructive sleep apnea-a review of the current literature. *Sleep Breath* 2018; 22: 297-304.
12. Levendowski DJ, Oksenberg A, Vicini C, Penzel T, Levi M, Westbrook PR. A systematic comparison of factors that could impact treatment recommendations for patients with Positional Obstructive Sleep Apnea (POSA). *Sleep Medicine* 2018; 50: 145-5.
13. Jackson M, Collins A, Berlowitz D, et al. Efficacy of sleep position modification to treat positional obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2015; 16: 545-52.
14. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 238-43.
15. Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, Westbrook PR. Assessment of a neck-based treatment and monitoring device for positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 863-71.
16. Zuberi NA, Rekab K, Nguyen HV. Sleep apnea avoidance pillow effects on obstructive sleep apnea syndrome and snoring. *Sleep Breath* 2004; 8: 201-207.
17. Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, et al. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 428-30.
18. Berry RB, Kryger MH, Massie CA. A novel nasal expiratory positive airway pressure (EPAP) device for the treatment of obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *SLEEP* 2011; 34 (4): 479-85.
19. White DP. Auto-PEEP to treat obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 538-9.
20. Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1974-81.
21. Oliven A, Odeh M, Gavriely N. Effect of hypercapnia on upper airway resistance and collapsibility in anesthetized dogs. *Respir Physiol* 1989; 75: 29-38.
22. Lo YL, Jordan AS, Malhotra A, et al. Genioglossal muscle response to CO₂ stimulation during NREM sleep. *Sleep* 2006; 29: 470-7.
23. Colrain IM, Brooks S, Black J. A pilot evaluation of a nasal expiratory resistance device for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 426-33.
24. Rosenthal L, Massie CA, Dolan DC, et al. A multicenter, prospective study of a novel nasal EPAP device in the treatment of obstructive sleep apnea: Efficacy and 30-day adherence. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 532-7.
25. Farid-Moayer M, Siegel LC, Black J. Oral pressure therapy for treatment of obstructive sleep apnea: Clinical feasibility. *Nat Sci Sleep* 2013; 5: 53-9.
26. Schwab RJ, Kim C, Siegel L, et al. Examining the mechanism of action of a new device using oral pressure therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2014; 37: 1237-47.
27. Colrain IM, Black J, Siegel LC, et al. A multicenter evaluation of oral pressure therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2013; 14: 830-7.
28. McGinley BM, Patil SP, Kirkness JP, et al. A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 194-200.
29. Nilius G, Wessendorf T, Maurer J, et al. Predictors for treating obstructive sleep apnea with an open nasal cannula system (transnasal insufflation). *Chest* 2010; 137: 521-8.
30. Kumar AR, Guilleminault C, Certal V, et al. Nasopharyngeal airway stenting devices for obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 2-10.
31. White LH, Lyons OD, Yadollahi A, et al. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2015; 16: 258-64.
32. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978; 44: 931-8.
33. McGinley BM, Schwartz AR, Schneider H, et al. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2008; 105: 197-205.
34. Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, et al. Therapeutic electrical stimulation of the hypoglossal nerve in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 1216-23.
35. Oliven A, Odeh M, Schnall RP. Improved upper airway patency elicited by electrical stimulation of the hypoglossus nerves. *Respiration* 1996; 63: 213-6.
36. Oliven A, Odeh M, Geitini L, et al. Effect of coactivation of tongue protrusor and retractor muscles on pharyngeal lumen and airflow in sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1662-8.
37. Soose RJ, Gillespie MB. Upper airway stimulation therapy: A novel approach to managing obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2016; 126 (Suppl 7): 5-8.
38. Heiser C, Edenharter G, Bas M, Wirth M, Hofauer B. Palatoglossus coupling in selective upper airway stimulation. *Laryngoscope* 2017; 127: E378-E383.
39. Eastwood PR, Barnes M, MacKay SG, et al. Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901-320.
40. Heiser C, Maurer JT, Steffen A. Functional outcome of tongue motions with selective hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2016; 20: 553-60.

41. Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2019;doi:10.1007/s11325-019-01923-2.
42. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, et al. A systematic review of CPAP adherence across age groups: Clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 343-56.
43. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: A flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 45: 43.
44. Strohl MM, Yamauchi M, Peng Z, Strohl KP. Insights since FDA approval of hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea. *Curr Sleep Med Rep* 2017; 3: 133-41.
45. Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-49.
46. Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, et al. Outcomes of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German Postmarket Study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 156: 378-84.
47. Thaler E, Schwab R, Maurer J, et al. Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *Laryngoscope*. Epub 2019 Sep 14. doi:10.1002/lary.28286
48. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996; 19: 156-77.
49. Thaler ER, Schwab RJ. Single-institution experience and learning curve with upper airway stimulation. *Laryngoscope*. 2016;126 (Suppl 7):S17-S19. doi:10.1002/lary.26178
50. Sarber KM, Chang KW, Ishman SL, et al. Hypoglossal nerve stimulator outcomes for patients outside the U.S. FDA recommendations. *Laryngoscope*. Epub 2019 Jul 10. doi:10.1002/lary.28175.
51. Huntley C, Steffen A, Doghramji K, et al. Upper airway stimulation in patients with obstructive sleep apnea and an elevated body mass index: A multi-institutional review. *Laryngoscope* 2018;128: 2425-8.
52. Withrow K, Evans S, Harwick J, et al. Upper airway stimulation response in older adults with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161: 714-9.
53. Huntley C, Vasconcellos A, Doghramji K, et al. Upper airway stimulation in patients who have undergone unsuccessful prior palate surgery: An initial evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 159: 938-40.
54. Camacho M, Certal V, Abdullatif J, et al. Myofunctional therapy to treat obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2015; 38: 669-75.
55. Guimaraes KC. Soft tissue changes of the oropharynx in patients with obstructive sleep apnea. *J Bras Fonoaudiol* 1999; 1: 69-75.
56. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, et al. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 962-6.
57. Ojay A, Ernst E. Can singing exercises reduce snoring? A pilot study. *Complement Ther Med* 2000; 8: 151-6.
58. Puhan MA, Suarez A, Lo Cascio C, et al. Didgeridoo playing as alternative treatment for obstructive sleep apnoea syndrome: Randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 266-70.
59. Villa MP, Brasili L, Ferretti A, et al. Oropharyngeal exercises to reduce symptoms of OSA after AT. *Sleep Breath* 2015; 19: 281-9.
60. DeMartinis NA, Kamath J, Winokur A. New approaches for the treatment of sleep disorders. *Adv Pharmacol* 2009; 57: 187-235.
61. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: Current Situation and future strategies. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 33-47.
62. Lin CM, Huang YS, Guilleminault C. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 841-57.
63. Orth MM, Grootoank S, Duchna HW, et al. Short-term effects of oral theophylline in addition to CPAP in mild to moderate OSAS. *Respir Med* 2005; 99: 471-6.
64. Guilleminault C, Hayes B. Naloxone, theophylline, bromocriptine, and obstructive sleep apnea. Negative results. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 632-4.
65. Hedner J, Kraiczi H, Peker Y, et al. Reduction of sleep-disordered breathing after physostigmine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1246-51.
66. Moraes W, Poyares D, Sukys-Claudino L, et al. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: A double-blind, placebo-controlled study. *Chest* 2008; 133: 677-83.
67. Susky-Soranos L, Moraes W, Guilleminault C, et al. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: A double blind placebo controlled Clinical trial. *Sleep medicine* 2012; 13: 290-96.
68. Martin RJ, Sanders MH, Gray BA, Pennock BE. Acute and long-term ventilatory effects of hyperoxia in the adult sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 175-80.
69. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 2276-85.
70. Freire AO, Sugai GC, Chrispin FS, et al. Treatment of moderate obstructive sleep apnea syndrome with acupuncture: A randomised, placebo-controlled pilot trial. *Sleep Med* 2007; 8: 43-50.
71. Launois SH, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. On treatment but still sleepy: Cause and management of residual sleepiness in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 601-8.
72. Darwish M, Kirby M, D'Andrea DM, et al. Pharmacokinetics of armodafinil and modafinil after single and multiple doses in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea: A randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2010; 32: 2074-87.
73. Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1675-81.
74. Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2005; 28: 464-71.