

# 11. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksi Bozukluklarında PAP Cihaz ve Mod Seçimi

Uzm. Dr. Aliye Gamze ÇALIŞ<sup>1</sup>, Prof. Dr. Hüseyin LAKADAMYALI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Antalya

<sup>2</sup> Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

## ÖZET

Günümüzde artış gösteren obezite salgını, kullanılan bazı ilaçlar, medikal hastalıklar ve nadir genetik bozukluklar uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksi bozukluklarının başlıca nedenleri olarak sıralanır. Uyku ilişkili hipoventilasyon sendromları içerisinde yer alan obezite hipoventilasyon sendromu ise saf bir hastalık ve/veya obstrüktif uyku apne sendromunun eşlik ettiği karmaşık bir sorun olarak karşımıza çıkar. Bu yazının temel amacı ise uyku ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi bozukluklarının etkin tedavisinde yer alan pozitif havayolu basınç tedavisinde tercih edilecek cihaz ve doğru modların seçiminin güncel literatür eşliğinde sunulmasıdır.

Solunum fonksiyonu; merkezi olarak medulla oblongata ve ponsda bulunan nöronlar ile kontrol edilmektedir. Periferde ise solunum regülasyonu aortik ve karotid cisimcikteki kemoreseptörler ile sağlanmaktadır. Santral solunum merkezini esas olarak uyaranlar karbondioksit artışı ve pH dengesinin bozulması iken periferik kemoreseptörler için belirleyici hipoksidir<sup>(1)</sup>.

Fizyolojik durumlarda alveolar ventilasyon, metabolizma ile koreledir. Normal şartlarda arteriyel karbondioksit basıncı 35-45 mmHg arasında ölçülür. Akut olarak bireyin dakika ventilasyonunun değişmesi ile asid-baz dengesi bozulur ve pH normal sınırların dışına çıkar. Ancak kronik süreçlerde hipoventilasyon veya hiperventilasyon durumu renal bikarbonat ile dengelenir. Kronik hipoventilasyon durumlarında parsiyel karbondiyoksit basıncı 45 mmHg seviyesinin üzerine çıkmasına rağmen metabolik kompanzasyon ile pH normal aralıkta kalır<sup>(2)</sup>.

Uyku süresince alveolar ventilasyon azalmakta ve buna bağlı olarak PaCO<sub>2</sub> seviyesinde ortalama 3 ila 7 mmHg civarında yükselme; PaO<sub>2</sub> seviyesinde ise 3 ile 10 mmHg arasında bir düşüş izlenmektedir. Ayrıca, uykuda solunumun tetiklenmesi için gereken eşik PaCO<sub>2</sub> seviyesi artmaktadır<sup>(3)</sup>. Özellikle REM döneminde solunumun düzensizleşmekte ve solunum merkezinin kan gazındaki değişimlere verdiği cevap azalmaktadır. Alveolar hipoventilasyon sonucu artan CO<sub>2</sub> düzeyi, santral merkezlerin uykuda duyarlılığının azalmasıyla beraber uyanıklıkta olduğu gibi solunumu tetikleyememekte ve sonucunda arteriel karbondioksit basıncının artmasına yol açmaktadır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından 2014 yılında yapılan sınıflama ile birlikte uykuda solunum bozuklukları sınıflamasında yer alan uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve uyku ile ilişkili hipoksemi sendromuna güncel çalışmalar ışığında yakından bakmayı planladık<sup>(4)</sup>.

## 11. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksi Bozukluklarında PAP Cihaz ve Mod Seçimi

### 1. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları;

- Obezite hipoventilasyon sendromu,
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu,
- Hipotalamik bozuklukla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon,
- İdiopatik santral alveolar hipoventilasyon,
- İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon,
- Tıbbi bozukluğa bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon.

### 2. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları;

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanı kriterleri:

- Uyku sırasında arteriyel parsiyel karbondiyoksit basıncının en az 10 dakika süre ile 55mmHg üzerine seyretmesi,
- Uykuda en az 10 dakika süreyle parsiyel karbondiyoksit basıncının uyanıklık dönemine göre 10 mmHg artış göstererek 50 mmHg'nın üzerine çıkması,
- Tanısal yaklaşımda hipoventilasyonu gösterebilmek için arteriyel PaCO<sub>2</sub> yerine indirek ölçümler (end-tidal PCO<sub>2</sub>, transkutanöz PCO<sub>2</sub>) kullanılabilir.

## 1. UYKU İLE İLİŞKİLİ HIPOVENTİLASYON

### a. Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS)

Tanı kriterleri:

- Gündüz PaCO<sub>2</sub>'nin 45 mmHg üzerine olması ile uyanıklık alveolar hipoventilasyonun varlığı
- Vücut kitle indeksi (VKİ) > 30 kg/m<sup>2</sup> olması (obezite)
- Hipoventilasyonu açıklayacak diğer nedenlerin ekarte edilmesi

Bu üç tanı kriteri varlığında OHS tanısı doğrulanmaktadır. OHS vakalarının yaklaşık %70-80'inde eşlik eden obstrüktif uyku apne sendromu da mevcuttur<sup>(5)</sup>.

**OHS patofizyolojisi:** Göğüs duvarı ve karın etrafında biriken yağ doku akciğer volümlerini etkilemekte, diyafram hareketlerinin kısıtlanması, fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve hava yolu direncinin artmasına sebep olmaktadır. Obez kişilerdeki bu solunum güçlüklerini kompanse edebilmek için santral solunum kontrolünün daha güçlü olması gerekmek-

tedir. Ancak bu sağlanmazsa özellikle REM evresinde hipoventilasyon gözlenebilmektedir. Mekanik olarak solunumun zorlaşması ile ortaya çıkan ventilasyon-perfüzyon dengesizliği ve santral solunum merkezinin yeterli yanıtı verememesi birlikte OHS'a sebep olmaktadır.

**OHS tedavisi:** Tedavide amaçlanan, parsiyel karbondioksit basıncını düşürmek, uyku siklusunu düzenlemek, ortaya çıkacak komorbideteleri azaltmaktır. Öncelikle hastaların diyet veya bariyatrik cerrahi ile kilo vermesini sağlamak birincil yaklaşımdır. Solunum dürtüsünü uyarmayı hedefleyen medikal tedavi (progesteron, astezolamid, teofilin vb.) yöntemlerinin yararlılıkları ise sınırlıdır. Günümüzde pozitif havayolu basınç (PAP) tedavisi en etkili yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Hem üst havayolu stabilitesi sağlamak hem de yeterli ventilasyona destek olmaktadır.

### PAP seçimi:

#### CPAP/Non-invaziv mekanik ventilasyon (NIV):

OHS tanısı alan hastalar için ilk aşama CPAP titrasyonu yapılmasıdır. Uyku laboratuvarında yapılacak ölçümler eşliğinde destürasyon ve hiperkapniyi kontrol altına alacak uygun basınç düzeyi tespit edilir. Titrasyona rağmen gece boyu devam eden destürasyon ve/veya hiperkapninin devam etmesi durumunda BPAP cihazına geçilir. BPAP ile stabilizasyon sağlanamayan durumlarda ise AVAPS seçeneği düşünülmelidir.

Her OHS hastası için aynı basamakların izlenmesini destekleyen çalışmalar literatürde yaygındır. Yeni yapılan araştırmalarda ise OHS'nin homojen bir hastalık olmadığı, mutlaka alt fenotiplerinin tanımlanması gerektiği ve her bir fenotip için uygun cihaz seçeneğinin farklı olabileceği belirtilmektedir<sup>(6)</sup>. OHS olgularının önemli bir bölümünde OSAS'ın da eşlik ettiği aşıkardır. Yapılan güncel bir çalışmada OHS tanılı hastalar arasında AHİ > 15/saat olan vakalar seçilerek son iki aydır NIV kullanan kişilerin yedi gece boyunca noktürnal hipoksemi, transkutanöz karbondioksit ölçümleri ve ortalama AHİ skorları kaydedilerek sonrasında bu hastalar bir hafta boyunca herhangi bir PAP cihazı kullanmaksızın takip edilerek sonrasında önceki kullandıkları NIV'e ait EPAP basıncının 2 cmH<sub>2</sub>O üzerine CPAP basıncı ayarlanarak hastalara bir ay boyunca bu CPAP cihazları uygulanmıştır. Bu süre sonrasında yedi gün boyunca gece boyu hipoksemi, hiperkapni, AHİ skorları kaydedilmiştir.

CPAP ve NIV kullandıkları dönemler karşılaştırıldığında CPAP ile NIV arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalara hangi cihaz ile devam etmek istedikleri sorulduğunda ise hastalar CPAP'ı tercih etmişlerdir. Ayrıca, NIV yerine CPAP tercih edilerek her bir hasta için yıllık ciddi bir maddi kazanç sağlanmıştır. Sonuç olarak, OHS ile birlikte ağır obstrüktif uyku apne sendromu olan vakalar için CPAP cihazının yeterli ve maliyet etkin olduğu belirtilmiştir. Yapılan benzer çalışmalar da bu sonucu desteklemektedir<sup>(7,8)</sup>.

Düşük AHİ, zorlu vital kapasitenin azalması, VKİ yüksek olması, gece boyu oksijen saturasyonunun %90'ın altında kaldığı sürenin uzun olması CPAP başarısızlığı için etkenler olabilir<sup>(9,10)</sup>. Benzer şekilde başka bir çalışmada ileri yaş, akut solunum yetmezliği, akciğer fonksiyonlarının zayıflamasının OHS'de CPAP başarısını düşüreceği gösterilmiştir<sup>(11)</sup>.

OHS ile birlikte %70 oranında OSAS bulunduğu, OSAS-OHS birlikteliğinde yapılan değerlendirmelerde gaz değişimi, gündüz uyuklama, uyku ve yaşam kalitesi, oksijen destek tedavisi ihtiyaçları açısından CPAP ve NIV kullanan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca, her iki grubun mortalitesi, acil servise başvurusu, hastanede kalış süreleri benzer bulunmuştur. NIV, CPAP'a göre titrasyon ve eğitim ekipmanı olarak daha fazla kaynak gerektirdiği için ulaşımı ve yararlanımı daha düşüktür<sup>(12)</sup>.

Kılavuzlarda OSA eşlik etmeyen veya hafif-orta OSA olan OHS vakalarında NIV kullanımının daha efektif olduğu ve NIV kullanımının bu OHS alt tipi için yararlı olabileceği belirtilse de mevcut veriler stabil kronik OHS vakalarında herhangi bir PAP tedavisinin diğerine kesin üstünlüğünü göstermemektedir. Bu bilgileri doğrulamak için daha geniş çalışmalarla ihtiyaç duyulmaktadır<sup>(11)</sup>.

Genel yaklaşım olarak OHS vakalarında hiperkapsinin NIV ile CPAP'a kıyasla daha başarılı çözümlenebileceği düşünülse de bunu destekleyecek anlamlı farklılık çalışmalarda saptanmamıştır<sup>(9,13,14)</sup>.

OHS tedavisinde CPAP ve BPAP kullanan hastaların tedaviye uyumu karşılaştırıldığında ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. OHS'de PAP uyumunu sağlayan faktörler olarak hastalara verilen eğitim ve destekleyici hizmetlerin önemi vurgulanmıştır<sup>(5)</sup>. Benzer şekilde bir başka çalışmada CPAP ve BPAP kullanan OHS hastaları karşılaştırıldığında karbondiyoksit seviyelerinde düzelme ve gün içinde hayat kalitelerinde benzer düzeylerde iyileşmeler saptanmıştır<sup>(15)</sup>.

OHS'de PAP seçimini nasıl yapmalıyız? sorusunun yanıtı OHS fenotipinin doğru belirlenmesi temeline dayanır ve tedavi başarısı için önemli bir kriterdir. Obstrüktif olayların göreceli olarak az olduğu, saf OHS vakalarında (AHİ < 30), NIV öncelikli sırada yer alırken daha sıklıkla gördüğümüz OHS ve OSAS birlikteliği vakalarında (AHİ > 30) CPAP tedavi için ilk seçenek olarak düşünülmelidir.

Tüm bu çalışmaların ışığında OHS tanılı obstrüktif apnesi olan hastalarda ilk seçenek CPAP olup, kontrol takiplerinde akut solunum yetmezliği ile tekrar hastane başvurusu olması durumunda veya yetersiz klinik yanıt veya arter kan gazında yeterli düzelme sağlanamayan hastalarda NIV'e geçmek doğru bir sıralama olacaktır. Obstrüktif apnesi olmayıp saf OHS tanısı alan hastalarda ise doğrudan NIV tercih edilmesi daha yararlı olacaktır.

### **b. Konjenital Santral Alveolar Hipoventilasyon**

PHOX2B genindeki heterozigot mutasyon ile ortaya çıkan otozomal dominant bir hastalıktır. Kesin tedavi sağlayacak bir yöntem saptanamamıştır. Yeni doğanda başka bir sebeple açıklanamayan hipoventilasyon, hipotoni, siyanoz gibi bulgularla kendini gösterir. Tanı: uyku ile ilişkili hipoventilasyonun gösterilmesi ve PHOX2B gen mutasyonunun varlığı ile konulur. Tedavide ise mekanik ventilasyon ile solunumun devamı sağlanır. Non-invaziv mekanik ventilatörler (NIMV) tedavi sürecine katkıda bulunmaktadır.

### **c. Hipotalamik Disfonksiyonla Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon**

Tanı kriterleri:

- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı.
- PHOX2B gen mutasyonu yoktur.
- Bulgular erken çocuklukta ortaya çıkar.
- Obezite, hipotalamik kaynaklı endokrin bozukluklar, nöral tümörpatolojilerinden en az iki tanesi mevcuttur.
- Bu durumu açıklayacak başka bir sebep yoktur.

Tedavide varsa endokrin patolojilerin tedavisi ve NIMV kullanılır.

### **d. İdiopatik Santral Alveolar Hipoventilasyon**

Tanı kriterleri:

- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı,
- Durumu açıklayacak neden bulunamaması.

## 11. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksi Bozukluklarında PAP Cihaz ve Mod Seçimi

Tedavide ise NIMV desteği kullanılır.

### e. İlaç, Madde Kullanımına Bağlı Hipoventilasyon

Tanı kriterleri:

- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı
- Buna neden olacak solunum sistemini baskılayan ilaç, madde kullanım öyküsü varlığı
- Altta yatan başka bir sebep olmaması

Tedavide ise hastalığa sebep olan ilaç ve maddelerin bırakılması sağlanmalıdır.

### f. Medikal Hastalıklara Bağlı Uyku İle İlişkili Hipoventilasyon

Tanı kriterleri:

- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı,
- Hipoventilasyona sebep olacak akciğer parankim veya havayoluna ait hastalıklar, pulmoner vasküler patolojiler, nörolojik veya kas hastalığının varlığı,
- Diğer nedenlerin dışlanması.

Tedavide ise altta yatan medikal hastalığın tedavisi ve ihtiyaç halinde NIMV desteğinin sağlanmasıdır.

## 2. UYKU İLE İLİŞKİLİ HİPOKSEMI

2014 yılına kadar uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi başlığında tanımlanırken ICSD-3 sınıflamasına göre ayrı bir grup olarak yer almıştır.

Tanı kriterleri:

- Uykuda en az beş dakika arteriyel oksijen saturasyonunun %88'in altında olması,
- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon olmaması.

Tedavide ise esas olan noktürnal oksijen desteğinin sağlanmasıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Öztürk L. Solunum Fizyolojisi. İç: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı. İstanbul Tıp Kitabevi; 2010: 57-68.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Fact sheets; 2019 [accessed 2019; April 24]. Available from: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Priou P, Hamel J-F, Person C, Meslier N, et al. Long term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome. *Chest* 2010; 138: 84-90.
4. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders (ICSD) Third Edition, 2014.
5. Almeneessier SA, Aleissi S, Olaish AH, BaHammam AS. Long term adherence to positive airway pressure therapy in Saudi ambulatory patients with obesity hypoventilation syndrome and severe obstructive sleep apnea: A one-year follow-up prospective observational study. *Nat Sci Sleep* 2021; 14: 63-74.
6. Orfanos S, Jaffue D, Perrin C. Switch of noninvasive ventilation (NIV) to continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obesity hypoventilation syndrome: a pilot study. *BMC Pulmonary Medicine* 2017; 17: 50.
7. Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, et al. Efficacy of different treatment alternatives for obesity hypoventilation syndrome: Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 86-95.
8. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008; 63: 395-401.
9. Pérez de Llano LA, Golpe R, Ortiz Piquer M, et al. Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: Therapeutic implications. *Respiration* 2008; 75: 34-9.
10. Salord N, Mayos M, Miralda RM, et al. Continuous positive airway pressure in clinically stable patients with mild-to-moderate obesity hypoventilation syndrome and obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2013; 18: 1135-42.
11. Soghier I, Brožek JL, Afshar M, et al. Noninvasive ventilation versus CPAP as initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 1295-303.
12. Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I, et al. Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1721-32.
13. Howard ME, Piper AJ, Stevens B, et al. A randomised controlled trial of CPAP versus non-invasive ventilation for initial treatment of obesity hypoventilation syndrome. *Thorax* 2017; 72: 437-44.
14. Mokhlesi B, Tulaimat A, Evans AT, et al. Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 57-62.
15. Masa JF, Pépin JL, Borel JC, et al. Obesity hypoventilation syndrome. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 180097.