

6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Fenotipe Göre Tedavi

Doç. Dr. Asiye KANBAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cöğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) solunumsal olayların kardiyometabolik hastalıklara zemin hazırladığı mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıklar spektrumudur. Günümüzde Apne-Hipopne İndeksinin tek başına hastalığın ağırlığını belirlemediğini, hafif dereceli olgularda bile inme ve ölüm gibi ağır tablolara neden olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda hastalığın gelişim mekanizmaları ile oluşturulan fenotipler tanı ve tedavide önemli yol haritası belirleyerek kişiselleştirilmiş tedavileri gündeme getirmiştir. Klinik ve fizyopatolojik verilere dayalı yapılan fenotip tayini mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına, sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi kullanan hastalardaki uyumsuzluğu ortadan kaldırarak farklı tedavi seçeneklerini gündeme getirecektir.

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, diabetes mellitus gibi kardiyometabolik hastalıklarla iç içe yerleşmiş karmaşık mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıklar spektrumudur⁽¹⁾. Hafiften ağır dereceli OUAS'a kadar hastalığı derecelendirirken Apne-Hipopne İndeksi (AHİ)'nin tek başına hastalığın ağırlığını belirlemediğini, hafif dereceli olgularda bile ölüm gibi ağır sonuçlar olabileceği görülmüştür⁽²⁾. Son yıllarda hastalığın gelişim mekanizmaları ile oluşturulan fenotipler tanı ve tedavide klinisyenlere önemli yol haritası belirleyerek kişiselleştirilmiş tedavileri gündeme getirmiştir⁽³⁻⁵⁾. Hastalığı klinik olarak anlamlı özelliklerden biri veya birkaçı ile (semptomlar, demografik özellikler, tedaviye cevap, hastalığın sonuçları, yaşam kalitesi) birbirlerinden ayırt eden kategorizasyon "fenotipleme" olarak tanımlanmaktadır^(6,7). Kanıta dayalı yapılan fenotipleme aynı zamanda klinik araştırmalar için hasta seçimini, mekanizmaların anlaşılmasını, prognoz tayin etmeyi ve uygun kişisel-

leştirilmiş tedavileri oluşturarak OUAS'da heterojeniteyi ortadan kaldıracığı ön görmektedir^(7,8). Diğer taraftan AHİ merkezli olmayan bir yaklaşım, hastalığın genetik ve biyolojik temellerinin daha iyi anlaşılmasına⁽⁹⁾, sürekli pozitif hava yolu basıncı "Continues Positive Airway Pressure (CPAP)" kullanan hastalardaki tedavi uyumsuzluğunu ortadan kaldırarak farklı tedavi seçeneklerini gündeme getirecektir^(10,11).

OUAS fenotipini belirleyen risk faktörleri:

- Obezite,
- Yaş,
- Parmak emme,
- Ergenlik,
- Endokrinopatiler,
- Cinsiyet: Erkek > kadın; postmenapozal dönemde eşit risk,
- Genetik kodlama,

- Kraniofasial anormallikler,
- Konjenital anomaliler (Down sendromu, Marfan Sendromu, Pierre Robin Sendromu vs.),
- Çevresel risk faktörleri (alkol, sedatif kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, sigara, supin pozisyon),
- Nazal pasajda darlık (doğumsal, travma, alerjik hastalıklar).

Fenotiplenmenin amaçları arasında hastalık mekanizmalarının ortaya konulması, tedaviye yanıtı, yan etki risklerini öngörmek, klinik çalışmalarda heterojeniteyi azaltmak ve fenotipe göre tedavi modalitelerini belirlemek yer alır⁽¹²⁾. Buna göre üç tip OUAS fenotipleme, bu fenotiplere göre geliştirilmiş tedaviler bu yazıda yer almıştır.

Fenotipleme tipleri:

- I. Klinik fenotipleme
- II. Anatomik fenotipleme
- III. Fiziopatolojik fenotipleme

I. Klinik Fenotipleme

OUAS'ta majör semptomlar horlama, gündüz aşırı uyku hali (GAUH) ve tanıklı apnedir. Ancak olgular zaman zaman farklı semptomlarla karşımıza çıkmaktadır. Bazen de farklı hastalıkların etiyolojisi araştırırken altta yatan nedenler arasında OUAS düşünülerek olgular uyku laboratuvarlarına yönlendirilmektedir. "Icelandic Sleep Apnea Cohort (ISAC)" çalışma grubunda klinik bulgulara göre alt grupları oluşturmak üzere "Self-reported Symptom Questionnaire" ile yapılan küme analizinde 822 orta-ağır OUAS hasta incelenmiş, buna göre uykululuk ile ilişkili klinik fenotipler;

1. Asemptomatik
2. Gündüz aşırı uyku hali
3. Bölünmüş uyku (insomnia semptomları) olarak belirlenmiştir⁽¹³⁾.

Uyku birbirinden bağımsız nöral ve hümorale mekanizmalar ile regüle edilir. OUAS hastalarının %60 kadarında GAUH yakınması görülür⁽¹⁴⁾. Bu olgularda yüksek oranda konsantrasyon bozukluğu, duyu durum değişikliği ve diğer nörokognitif fonksiyon bozuklukları bildirilmektedir⁽¹⁵⁾. Epidemiyolojik çalışmalar GAUH'un, AHİ'den bağımsız olarak hipertansiyon⁽¹⁶⁾, glikoz metabolizması bozuklukları⁽¹⁷⁾ ve mortalite⁽¹⁸⁾ ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. CPAP veya mandibular ilerletme cihazları ile tedavi

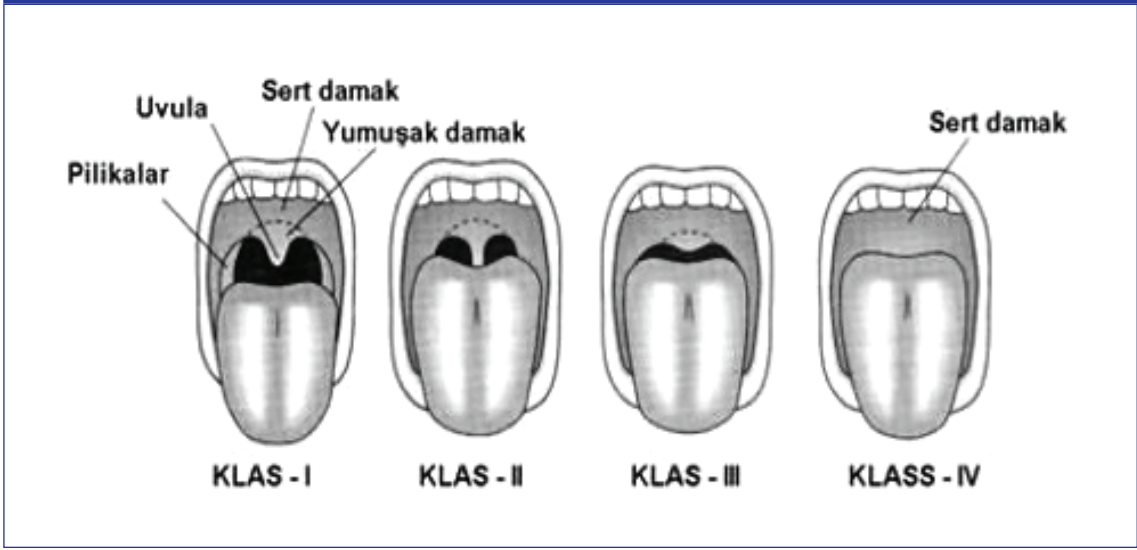
planı yapılan olgularda en önemli tedavi hedeflerinden birisi de GAUH yakınmasını elimine etmektir⁽¹⁹⁾. Uykululuk hali olmayanlar ile karşılaştırıldığında, GAUH'lu hastaların kan basınçları yüksek, koroner arter hastalığı sıklığı daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu olgularda aynı zamanda IL-1ve TNF- α düzeyleri yüksek olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu olgularda tedavi etkinliğini değerlendirmede eşlik eden hastalıkların kontrol altına alınması tedavi hedefleri açısından oldukça önemlidir⁽³⁾. GAUH olan olgularda AHİ ile uykululuk arasında tam bir korelasyon gösterilememiştir. Bu sebeple GAUH OUAS'ın özgün bir fenotipi olduğu kabul edilmektedir⁽²⁰⁾.

Apne ve hipopneiler ile uyku boyunca hastalarda sempatik aktivitede artma ve adrenalın deşarjları oluşmaktadır. Solunumsal olayların çoğu arousallarla yani uyanayazmalarla sonlanması sonucunda bölünmüş uyku ve uykuya dalmakta güçlükler izlenir⁽²¹⁾. Özellikle kadın olgularda uyku bölünmelerinin daha sık olduğu, uyku latansının daha uzun olduğu bildirilmektedir. Bu durum insomnia olarak kliniğe yansıyor uykuya dalmakta güçlük çeken olgularda melatonin ve agonistlerinin uyku latansını azaltmada klinik yararı bilinmektedir⁽²²⁾.

II. Anatomik Fenotipleme

OUAS olguların %10'da üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olacak patolojilere rastlanmaktadır. Nazal polipler, septum deviasyonu, hipertrofik tonsiller, retrognati, mikrognati ve dişlerde overjet durumu bunların başlıcalarıdır. Geri kalan %90 olguda ise radyolojik olarak veya fizik muayene ile tespit edilemeyen uyku sırasında ortaya çıkan kollaplara neden olan "non-anatomik fenotip" olarak adlandırılan fonksiyonel tıkaçıcı patolojiler eşlik etmektedir. Anatomik anormallikleri belirlemede iki boyutlu görüntüleme X-ray ile sefalometrik incelemeler ve üç boyutlu Manyetik Rezonans (MR) incelemeler kullanılmaktadır. Yakın zamanlarda "yüz fenotiplemesi" olarak adlandırılan dijital fotoğrafçılık iskelet ve adipoz doku morfolojik heterojenliğini görüntüleme daha yeni ve daha az maliyetli yöntem olarak bildirilmiştir⁽²³⁾. Yüz fenotiplemesinde tanımlanan mikrognati, retrognati, küçük çene çevreleme alanı, geniş düz orta-alt yüz kilo ve cinsiyetten bağımsız olarak OUAS gelişimi için önemli morfolojik özellikler olarak vurgulanmaktadır. Özellikle çene ile ilgili anatomik bozukluğu olan olgularda maksibulo-mandibular ilerletme cerrahilerinin tedavi etkinliği ve OUAS sonuçları üzerinde PAP tedavisine göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Sefalometrik ve MR incelemeleri günümüzde AİA tedavisi planlanan olgularda üst

Şekil 1. Mallampati skorlaması.



solunum yollarının morfolojisini belirlemede, cerrahi planlanan olgularda cerrahini başarısını değerlendirilmede kullanılmaktadır.

Anatomik ve fonksiyonel obstrüksiyonu belirleme Mallampati skoru ve Müller manevrası farengal kollapsın yerini tayin etmede kullanılan önemli testlerdir (Şekil 1).

Klas-1: Uvula dil kökünün üzerinde ve orofarenksin görüntülenebilmesi

Klas-2: Yumuşak damak elongasyonu nedeniyle uvulanın dil köküne temas ettiği ve orofarenksin kısmi görüntülenebilmesi

Klas-3: Yumuşak damak elongasyonu nedeniyle uvulanın ve orofarenksin tama yakınının görüntülenememesi

Klas-4: Yumuşak damak elongasyonu nedeniyle uvulanın ve orofarenksin tamamen görüntülenememesi

Mallampati skoruna göre uvulası dil kökünün üzerinde kalan ve orofarenksi net gözlenen yumuşak damağı hipertrofiye uğramamış klas-1 olgular OUAS açısından düşük riskli iken yumuşak damak elongasyonu nedeni ile orofarenksi çok az gözlenebilen veya hiç gözlenemeyen klas 3-4 olgular OUAS gelişimi açısından yüksek risklidir⁽²⁵⁾.

Farenks düzeyinde uyku esnasında izlenen fonksiyonel tıkanmayı göstermede kullanılan diğer bir muayene yöntemi Müller manevrasıdır. Fileksibl endoskop nazofarense ileletilir, retropalatal bölgeye ulaşıldığında manevra uygulanır. Hastanın burnu kapatılmış

haldeyken ağızını kapatması istenir. Takiben yutkunması veya emme hareketini yapması istenir. Kollabe olan bölge veya bölgeler görüntülenir. Tıkanıklığın lokalizasyonuna göre uygun cerrahi planlanır.

III. Fizyopatolojik Fenotipleme

Uyanıklıktan uykuya geçiş, kardiyorespiratuar kontrolün bozulmasına yol açar. Uykuya geçişte, uyanıklık stimulusları ve davranışsal etkiler kaybolur ve solunum düzensizleşir. Uykuda üst solunum yolu (ÜSY) dilator kaslarının ve diğer solunum kaslarının tonüsü düşer, ÜSY'da direnç artar, ventilasyon azalır. Torasik pompa kasları tarafından oluşturulan intraluminal basınç, ÜSY kaslarının dilatör güçlerini aşarsa ÜSY kapanır. Bu nedenle, negatif intraluminal basınç hipotonik ÜSY'da emme etkisi yaparak ÜSY obstrüksiyonuna neden olur. Farengal açıklık ÜSY anatomisi ile farengal dilatör kasların aktivitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (P_{crit} =critical closing pressure of the upper airway) olarak tanımlanmaktadır. Solunum kontrolünde kemoreseptör uyarılar anahtar rol oynar. Kemosensitivite; pO_2 ve pCO_2 'deki değişime karşı verilen ventilatuar yanıtı tanımlar ki kişiden kişiye farklılık gösterir. Artmış kemosenitivite, solunum stabilitesinde bozulmaya neden olur. Böyle kişilerde, kimyasal stimuluslardaki çok küçük değişimler bile abartılı solunum yanıtlarına neden olur. Karbondioksit basıncı yükseldiği zaman solunum yanıtında artış fazla olur, pCO_2 normal düzeylerin altına iner ve hipokapni gelişir. pCO_2 'nin kritik eşik değerinin altına düşmesi apne oluşmasına yol açar.

Bu eşik değere “apne eşığı” denir. $p\text{CO}_2$ yeniden artıp normokapnik düzeyin üzerine çıktığında solunum ritmi restore edilir. Solunumun bu şekilde feedback mekanizmayla kontrolü “loop gain” olarak isimlendirilir. Uykunun başlangıcında kemosensitivite azalır, uyanıklıktaki kontrolün hızla ortadan kalkması, kemoreseptör yanıtının gecikmesine neden olur ve apne-hipopneler ortaya çıkar. Uykudaki arousal eşığı önemli olan bir diğer faktördür. Arousal eşığı düşük olanlar, bir başka ifadeyle sık arousal yaşayanlarda solunum stabilitesi bozulur. Bu durumda düşük arousal eşığı solunumu destabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yüksek arousal eşığı olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir. Sağlıklı kişilerde solunum ritminde oluşan yukarıda tanımlanan tüm bu değişiklikler, kemoreseptör duyarlılığı ile ilişkilidir⁽²⁶⁾.

Uyku esnasında gelişen fizyopatolojik değişiklikler göz önüne alındığında solunumsal olayların gelişiminde dört faktör oldukça önem kazanmaktadır:

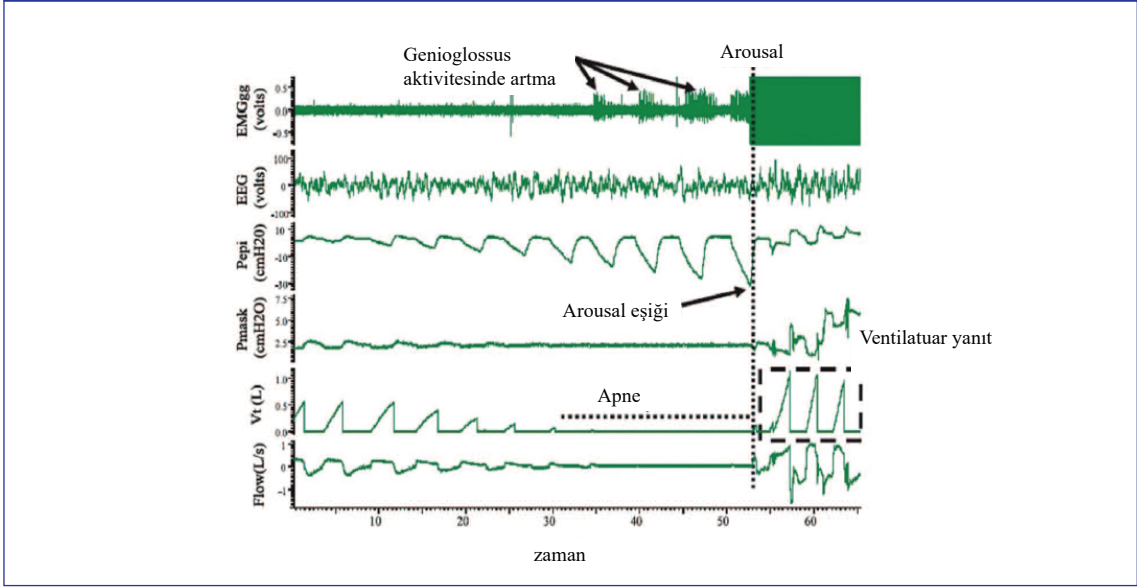
1. Üst solunum yolu anatomisi, kollapsibilitesi,
2. Üst solunum yolu dilatör kasların yanıtı,
3. Solunum stimülasyonuna karşı arousal eşığı (üst solunum yolunda daralma ile oluşan arousal),
4. Loop gain (solunum kontrolünde aşırı duyarlılık, yüksek loop gain).

Apne, hipopne veya artan rezistans ile uyku sırasında havayolu açıklığı azaldığında solunum dürtüsü artar ve belli bir eşik değere ulaştığında arousal gelişir. Bu eşik kişiler arasında farklılık gösterir. Eğer kişinin farengal havayolu darsa uyku sırasında havayolunu açmak için farengal kas aktivasyonuna ihtiyaç duyar. Ancak bu kaslar uyku sırasında genellikle yavaş yanıt verir, PaCO_2 artar, havayolu basını negatifleşir. Bu kasların yeterince aktifleşmesi ve havayolu açıklığını sağlaması için kişinin yeterince süre uykuda kalması gerekir. Eğer arousal çok kısa sürede gerçekleşirse kişide uyku hipopnesi ve uyanıklık hiperpnesi şeklinde siklus gelişir. Sonuçta artmış solunum dürtüsüne karşı var olan düşük arousal eşığı uyku apneye eğilim yaratır. Sonuç olarak düşük arousal eşığı olan bireylerde solunum destabilizedir, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkması kolaylaşır. Yüksek arousal eşığı olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir. Tüm bu olayların gelişim sürecindeki patofizyolojik mekanizmalar göz önüne alınırsa anatomik ve nonanatomik fenotipik özelliklere göre OUAS’lu olgular PALM ölçeği adı verilen poli-

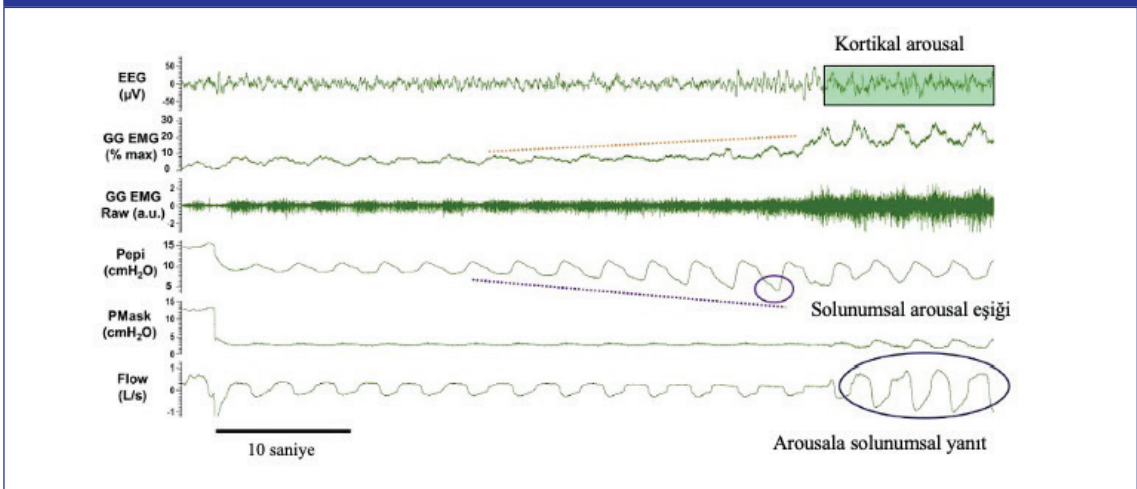
somnografik verilerden elde edilen skorlama sistemi ile hastalar kategorize edilebilir ve bu kategorilere göre kişisel tedaviler belirlenebilir⁽²⁷⁾. “PALM ölçeği” patofizyolojiye dayanan uyku apnesinin daha derin fenotiplemesine yönelik bu yaklaşım, çok sayıda özelliklerin aynı anda ölçülmesi; ÜSY’nın kapanma basıncı; Pcrit, uyarılma eşığı; Arousal Thershold, uyarılma öncesinde ventilasyon solunum kontrol stabilitesi: Loop gain ve ÜSY kas yanıtı; Muscle Responsiveness baş harflerinden elde edilmiştir⁽⁷⁾. Polisomnografik olarak Genioglossus kas aktivitesi, arousal eşığı göstergesi: Epiglot basıncı, Ventilatuvar yanıt: Nazal maske basıncı, apne gelişimi tidal volüm ve flow üzerinde gösterilmektedir. Şekillerde ağır OUAS’da obstrüktif uyku apne sırasında artmış genioglossus EMG aktivitesi görülmekte, arousal olmadan hava akımının düzeltilemediği gösterilmiştir. Arousal eşığı Pepi kullanılarak karakterize edilir ve bu değer arousaldan hemen önceki epiglottik basınçtır. Arousalı takiben büyük bir solunum yanıtı gerçekleşir (Şekil 2A,B).

Eckert ve arkadaşlarının, 75 OUAS hasta ile yaptığı araştırmada bu ölçek ile uyku apneli olguların heterojenliğini çalışma grubunda göstermiştir. Olguların yarısında yüksek loop gain , düşük arousal eşığı ve düşük loop gain gibi nonanatomik patofizyolojik faktörler saptanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre ölçek üç sınıfa ayrılmıştır. Oniki hastada (%23); Pcrit > +2 cmH_2O , ÜSY’nda yüksek kollapsibilite görülmüş ve hepsi ağır OUAS olarak tespit edilmiştir. Böylece Pcrit > +2 cmH_2O olgular PALM 1 olarak kategorize edilmiş ve ciddi anatomik obstrüksiyonlu olgular olarak tanımlanmıştır. Otuzüç hastada (%58); Pcrit -2 ve +2 cmH_2O arasında olup ÜSY’nda orta dereceli kollapsibilite tespit edilmiştir. Bu olgular PALM 2 olarak kabul edilip, 2a: Nonanatomik fenotip özellikleri olmayanlar ve 2b: en az bir nonanatomik fenotip özellikleri olanlar olarak iki alt gruba ayrılmıştır. PALM 2a yani nonanatomik fenotip özellikleri olmayanlarda anatomik tedavi yaklaşımı ve PALM 2b yani en az bir nonanatomik fenotip özellikleri olanlarda ise anatomik ve nonanatomik tedavi seçeneği kombinasyonu önerilmiştir. Onbir hastada (%19); Pcrit < -2 cmH_2O olup, hepsinde en az bir nonanatomik özelliğe sahip neden tespit edilip bu grupta PALM 3 olarak kategorize edilmiştir. PALM 3 kriterlerine uyan olgularda etiyolojiye yönelik spesifik özellikleri hedef alan nonanatomik tedavi yaklaşımı önerilmiştir⁽⁷⁾. Upper Airway Resistance Syndrome UARS olarak tanımlanan olgularda Pcrit< - 2 cmH_2O ; düşük ÜSY kollapsibilitesi, normal AHI, düşük arousal eşığı ve artmış arousal sayısı ile PALM 3 kategorisine gi-

Şekil 2A. Polisomnografik olarak üst solunum yolu obstrüksiyonun patofizyolojik nedenlerinin gösterilmesi.



Şekil 2B. Arousal solunumsal yanıt.



rerken, uzamış ve derin desatürasyonların bulunduğu ağır OUAS'da yüksek arousal eşiği olup, PALM 1 grubuna girerler.

Periyodik solunum, Cheyne-Stokes söz konusu ise solunum kontrolü instabildir ve yüksek loop gain izlenir. OUAS'lu olgularda mikst/santral apneler varsa yine solunum kontrolü instabildir ve yüksek loop gain söz konusudur, nonanatomik fenotipik özellikler içermesi nedeniyle spesifik tedaviler bu grupta eklenebilir⁽⁷⁾.

Daha sonraki araştırmalarda da farklı OUAS hastası gruplarının (örneğin; yaşlılar, pozisyonel) PALM

ölçekleri hastalık nedenlerindeki heterojeniteyi doğrulamıştır⁽²⁸⁾. Olguların PALM ölçeğine göre kategorize edildiği araştırmada eszopiklonun arousal eşiğini arttırdığı, asetazolamidin loop gaini azalttığı ve kilo kaybı veya uvulopalatofaringoplastinin Pcrit'i düşürerek AHI'de azalmalara neden olduğu gösterilmiştir⁽²⁹⁾. Farklı bir araştırmada ise PALM ölçeğinin OUAS'nu tahmin etmede duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %88 ve %80 olarak bulunmuştur⁽³⁰⁾. Günümüzde PAP tedavisi uyumsuzluğunun hala yüksek olmasının nedenlerinden biriside yukarıda bahsedilen uykuda ÜSY'da gelişen obstrüksiyonun nedenlerinin çok iyi anlaşılması ve nedene yönelik tedavi verilmemesidir.

Fizyopatolojik Fenotiplemede Demografik ve Polisomnografik Özellikler

a. Demografik özellikler: Yaş, cinsiyet ve ırk-etnik köken, OUAS gelişimini ve sonuçlarını etkileyen faktörler olarak giderek daha fazla kabul görmektedir⁽⁵⁾. Örneğin; aynı AHİ değerine sahip genç hastalara kıyasla, yaşlı hastalarda OUAS, daha az uyukuluk hali ile ilişkilendirilir⁽³¹⁾ ve sıklıkla kendini enürezis, kognitif fonksiyon bozukluğu ve duyu durum bozukluklarıyla gösterir⁽³²⁾. Ayrıca, artan yaşla birlikte faringeal kritik kapanma basıncı (Pcrit), akciğer hacmi ve ventilasyon kemosensitivite azalması ile üst hava yolu kollapsibilitesi artar. Ayrıca, yaşlanma beraber artan diş kayıplarının; edentulizm yani dişsizlik, çene kemiklerinin yoğunluk ve hacmini azalması da solunumsal olayları artırmaktadır. Bu gözlemler, bazılarının yaşlılarda OUAS'ın farklı bir fizyolojik fenotipi olarak tanımlanması gerektiğine yol açmıştır⁽³³⁾. OUAS'daki yaşa bağlı farklılıklar cinsiyete de bağlıdır. OUAS premenopozal kadınlar arasında daha az yaygındır, ancak menopoz sonrası kadınlar erkeklerinkine benzer bir risk taşır. Kadınlar daha uzun uyku latansı ve daha çok yavaş dalga uykusuna sahip olma eğilimindedir⁽³⁴⁾. Genel olarak, kadınların AHİ'leri özellikle NREM (hızlı olmayan göz hareketleri) uykusu sırasında düşüktür ve solunumsal olayları, REM uykusunda artma eğilimi gösterir⁽³⁴⁾. Söz konusu bulgular, kadınlarda OUAS'ın ayrıca predispozan faktörlerdeki farklılıklar tarafından desteklenen ayrı bir fenotip olduğunu düşündürmektedir. Cinsiyete göre yağ dağılımındaki farklılıklarda kadın veya erkek OUAS özelliklerini oluşturmada rol oynar. Abdominal obezite diyafragmanın hareketini engelleyerek trakeanın kaudal traksiyonunu engeller ve ÜSY açıklığı azalır. Erkeklerin hava yolu kadınların hava yoluna göre daha uzun ve geniş çaplı⁽²³⁾, ancak kollaps olasılığı daha yüksektir⁽³⁵⁾. Retrüziv mandibula hareketi, erkeklerde orofarinks-farinks kesit alanını azaltır, ancak kadınlarda azaltmaz⁽²²⁾. Faringeal yağ dağılımı, üst hava yolu dilatör kas yanıtı, hipoksi veya hiperkapniye ventilasyon hassasiyeti ve üst hava yolu direnci gibi üst hava yolu stabilitesinin bilinen belirleyici faktörleriyle ilgili çalışmaların tümü, erkekleri kadınlarla karşılaştırırken çelişkili sonuçlar göstermektedir⁽³⁴⁾.

b. Polisomnografik ve fizyolojik özellikler: Supin pozisyonda ÜSY kollabilitesinin artması nedeniyle polisomnografik olarak supin AHİ/nonsupin AHİ %50'nin üzerindeki olgular "Pozisyonel OUAS" olarak tanımlanmaktadır⁽³⁶⁾. Pozisyonel (supin bağımlı) OUAS'lı olgular, pozisyonel olmayan OUAS olgula-

rına kıyasla daha gençtirler, beden kitle indeksleri (BKI) daha düşüktür ve genel AHİ düzeyleri daha düşüktür⁽³⁶⁾. Faringeal kollapsibilite (Pcrit), lateral pozisyonda normal basınç aralığına dönmektedir⁽²⁸⁾. Pozisyonel OUAS'lı olguların MR incelemelerinde daha kısa lateral çapa sahip oldukları, lateral farengeal yağ dağılımının daha düşük hacimli olduğu ve yüz yükseklığının daha kısa olduğu dikkati çekmektedir⁽³⁷⁾. Bu olgularda sabit basınçlı PAP tedavisi yerine sadece solunumsal olaylar sırasında basınç uygulayan otomatik basınçlı PAP cihazları tedavi uyumu ve etkinliği açısından doğru seçeneği oluşturmaktadır⁽³⁸⁾. Klinik takiplerde pozisyon bağımlı OUAS'lı olguların yıllar geçtikçe ya da kilo alımı ile pozisyon bağımsız duruma gelebilmeleri nedeniyle bu olgularda gerektiğinde polisomnografik kontrollerin yapılması tedavi seçenekleri açısından önemli olduğu vurgulanmaktadır⁽³⁹⁾.

Polisomnografi kayıtlarına göre farklı bir OUAS fenotipi de "REM bağımlı OUAS"dır. REM AHİ/nonREM AHİ %50'nin üzerindeki olgular REM bağımlı OUAS fenotipi olarak kabul edilir. REM evresinde normalden daha düşük kas aktivitesi solunumsal olayların sayı ve şiddetini artırmaktadır. Olguların çoğu genç kadınlar olup bu olgularda aynı yaş grubuna göre hipertansiyon, diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı görülme sıklığı artmıştır. REM evresinde kas tonusunun azalmasının yanı sıra geni glossus aktivitesinde belirgin azalma, santral solunum dürtüsünün azalması ve sempatik aktivitenin artışı klinik tablodan sorumludur⁽²⁶⁾. Bu olgularda sadece REM evresinde gelişen solunumsal olayların olduğu dönemlerde basınç uygulayacak otomatik CPAP cihazları tedavi uyumu ve etkinliği açısından tercih edilmelidir⁽⁴⁰⁾.

OUAS tedavisinde CPAP dışı tedavi seçeneklerinden olan nörostimülasyon tedavilerinin geliştirilmesi sırasında yeni bir fenotip keşfedilmiştir. "Komplet Konsantrik Palatal Kollaps" fenotipi olarak tanımlanan bu tipte ÜSY'da uyku sırasında tam kapanmalar saptanmıştır. Bu olgular nörostimülasyon tedavileri için uygun olmayan olgular olarak vurgulanmıştır. ÜSY dilatator kaslarının yeterince aktif kullanamayan bu olgularda başlıca geni glossus kasını innerve hypoglossal sinirin nörostimülasyonu hedeflenmiştir. Hasta seçimi için nonobez ve AHİ: 20-40 olay/saat olgulara uyku endoskopisi ile ÜSY'nın fonksiyonel komplet obstrüksiyonu göstermediğinin görüldüğüne gerekmektedir. "Drug Induced Sleep Endoscopy" DISE adı verilen yöntemle sedatize bir anestezi ile hasta uyutulup ameliyahaneye koşullarında endoskopik olarak konsantrik olarak daralan alan-

lar olup olmadığı görüntülenir⁽⁴¹⁾. Nörostimülasyon tedavisinin onay almasına neden olan ilk randomize çalışmada 126 komplet palatal kollapsı olmayan olguda nörostimülasyon tedavisi ile iki yıl boyunca olgular takip edilmiş; AHİ, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ), uykululuk hali ve kognitif fonksiyonlarda önemli iyileşmeler olduğu gösterilmiştir⁽⁷⁾. Binikiyüzkırkdokuz hastayı içeren daha geniş serili bir DISE çalışmasında kollaps alanlarının daha çok dil kökü ile velo-farinks düzeyinde olduğu gösterilmiştir⁽⁴¹⁾. Hasta seçimi doğru yapıldığında nörostimülasyon tedavisi ile hastaların %81'inde düzelleme tespit edilmiştir⁽⁴²⁾. Demografik, polisomnografik ve fizyolojik değişiklikler çerçevesinde günümüzde pek çok OUAS fenotipi tanımlanmıştır (Tablo 1).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Olgulara Yaklaşım ve Kişiselleştirilmiş Tedaviler

Astım ve KOAH gibi hava yolu hastalıklarında olduğu gibi OUAS'lu olgularda da klinik tablonun ortaya çıkmasından tek etyolojik neden rol oynamamaktadır. Bu durum uyku tıbbi ile ilgilenen klinisyenleri CPAP dışı tedaviler konusunda araştırma alanlarına yönlendirmiştir (Şekil 3)⁽⁴³⁾. Bazı uyaranlarla (örneğin; hipoksi), loop gain, üst hava yolu direnci ve arousal eşiği etkilenir⁽⁴⁴⁾. Bu durum cinsiyete göre değişiklikler içermektedir⁽³⁵⁾. Arousal eşiğinin trazodon ile düzeltilmesini hedefleyen araştırmalarda çelişkili sonuçlar izlenmiştir⁽⁴⁵⁾.

Tablo 1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) klinik fenotipleri.

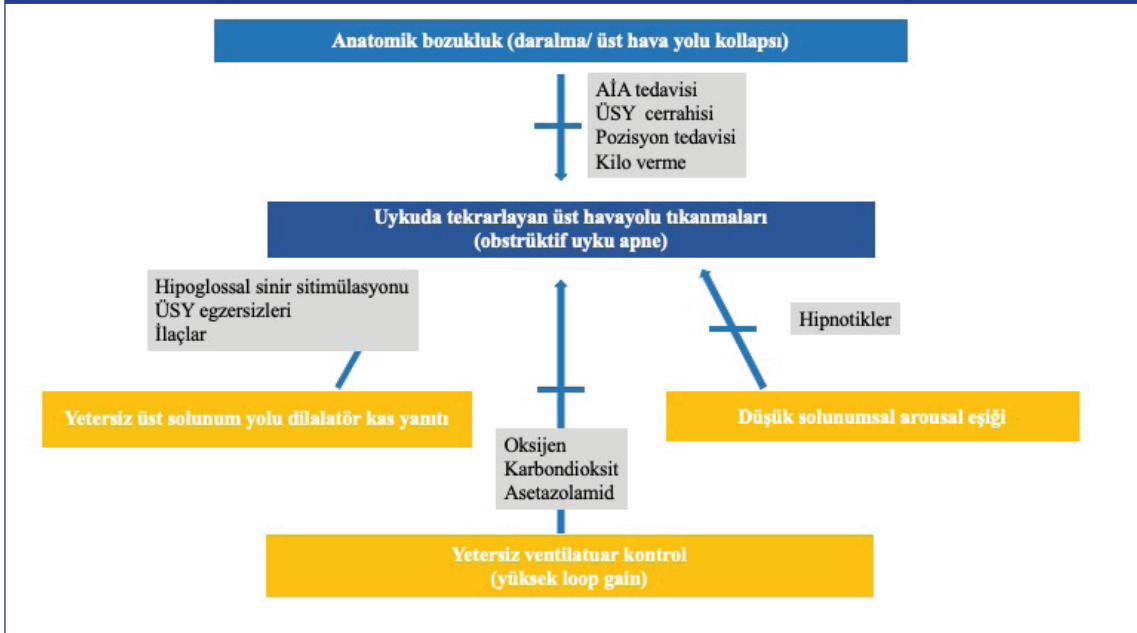
Fenotipleme örnekleri

- Aşırı gündüz uykululuk hali OUAS
- REM bağımlı OUAS
- Pozisyon bağımlı OUAS
- Yaşlı tipi OUAS
- Komplet Konsantrik Palatal Kollaps OUAS
- Non-anatomik olan OUAS (artmış loop gain, düşük ÜSY kas cevabı, düşük arousal eşiği)
- Artmış kemorefleksi ve zayıf uyku kalitesi olan OUAS
- Asemptomatik OUAS
- Kadın tipi OUAS
- Erkek tipi OUAS
- Yüz fotoğrafı fenotipleri (mandibular uzunluk, maksiller-mandibular ilişkili vb.)
- Komorbidite içermeyen orta-ağır OUAS
- Gebelikte gelişen OUAS

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, REM: Rapid eye movement; hızlı göz hareketi, ÜSY: Üst solunum yolu.

OUAS fizyolojisini karakterize etmeye yönelik diğer bir yaklaşım elektrokardiografi (EKG) tabanlı otonom ve respiratuar etkileşim araçlarından (kardiyopulmoner eşleşme) faydalanılabilir⁽⁴⁶⁾. Kardiyopulmoner eşleşmelerin yapıldığı diğer bir çalışmada ise yüksek skorların hipertansiyon ve inme sıklığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır⁽⁴⁷⁾.

Şekil 3. Fenotiplere göre nonCPAP tedavi seçenekleri.



Semptomlara göre olguları kategorize etmek kişiselleştirilmiş tedaviler açısından oldukça önemlidir. Ye ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ağırlıklı olarak erkek uyku apne kohortunda üç hasta grubu tespit edilmiştir: "GUAH" çalışmadaki hastaların %42'sini, "insomnia" %33'ünü ve "minimal semptomatik" olgular %25'ini oluşturduğu izlenmiştir⁽⁴⁸⁾.

OUAS olgularını sınıflamak için yapılan fenotipleme PALM ölçeği, yüz analizi, uyku endoskopisi ve kardiyopulmoner eşleşme oldukça değerlidir. Apne ve hipopneler başta olmak üzere solunumsal olayların tekrarlayan oksijen desatürasyonlarına yol açması ve oksidatif süreç ile serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına, hipoksik inflamatuvar süreçlerin başlamasına neden olur. Kronik hipoksi ve kronik inflamasyon doku düzeyinde kalıcı değişikliklere diğer bir deyişle "remodelling"e neden olur. Ateroskleroz, miyokard hipertrofisi ve vasküler değişiklikler başlıca değişim alanlarıdır. Dirençli hipertansiyon olgularının %70-90'ında OUAS izlenmesi bu olgularda hipoksik ve inflamatuvar süreçlerin mikro RNA etkileşimi ile vasküler yapılarda kalıcı değişikliklere yol açmasıyla açıklanmaktadır⁽⁴⁹⁾.

1. Yetersiz Dilatatör Kas Yanıtını Hedefleyen Tedaviler

Hipoglossal sinir stimülasyonu: Dilin intrinsek ve ekstrinsek kaslarını inerve eden hipoglossal sinirin stimülasyonu ile uykuda ÜSY'un açıklığı korunur. Nörostimülasyon tedavileri olarak adlandırılan bu yöntem yeni bir fenotip olan "Komplet Konsantrik Palatal Kollaps"ı olmayan nonobez OUAS olgularda CPAP'a alternatif olabilecek önemli bir tedavi seçeneğidir. Bu tedavi ile olgularda AHİ ve ODİ oranlarında belirgin düşme izlenirken hastaların GAUH yakınmalarında azalma, kognitif fonksiyonlarında düzelmeler bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Kas eğitimi: Teknik ve mekanizması tam olarak netleşmemekle birlikte bu yöntem ile farengal kas özellikleri ve dinamik fonksiyonlar değişerek, dil yağ dokusu azalmakta, farengal çap armakta, kollapsibilibite azalmaktadır. Dokuz çalışmayı ve toplamda 120 olguyu içeren metaanalize göre orofarengal kas çalıştırma egzersizleri AHİ'yi %50 azaltmakta, SaO₂'yi %2.5 artırmaktadır. Horlama ve GAUH olguların %45'inde düzelmektedir⁽⁵⁰⁾.

Farmakolojik ve deneysel tedaviler: Potasyum kanal blokörünün (nostril) topikal uygulaması ile mekanoreseptör aktivasyonu sağlanarak farengal kas aktivitesinin arttığı ve havayolu kollapsibilitesinin azalttığı gösterilmiştir. Oral aminopyridine ile

potasyum kanallarının bloke edilmesi ile genioglossus kas aktivitesinin düzeldiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Serotonerjik, noradrenerjik ve antimuskarinik etkileri olan disepamine (trisiklik antidepresan)'ın genioglossus kas aktivitesini artırdığı ve ÜSY kollapsibilitesini düzelttiği gösterilmiştir.

2. Düşük Arousal Eşiğini Hedefleyen Tedaviler

Hipnotik ilaçlar: Standart doz eszopiclone, zopiclone, trazodone negatif basınca karşı gelişen arousal eşiğini artırır. AHİ'yi %25-50 azalttığı gösterilmiştir. Bu ilaçların yüksek dozu apnelerin süresini uzatmakta desatürasyonları derinleştirmektedir⁽²⁹⁾.

3. Yüksek Loop Gain'i Hedefleyen Tedaviler

Oksijen tedavisi: Yüksek loop gain'i olan OUAS'lı olgularda %50 oranında loop gain'i, %50 oranında AHİ'yi düşürdüğü gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Karbonik anhidraz inhibitörleri: Asetazolamidin (2 x 500 mg) OUAS'lı olguların %40'ında loop gain'i düşürdüğü ve AHİ'yi %50 oranında azalttığı gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾.

Günümüzde AHİ'nin tek başına OUAS'lu bireylerin tanı ve tedavisi için yol gösterici bir belirteç olmada yetersiz olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Uyku Apneli olgularda yapılan fenotipleme, OUAS'da kişiselleştirilmiş tedaviler açısından önemli bir aşamadır. Bu bilgiler ışığında; fenotiplerin klinik olarak anlamlı sonuçlara bağlanmasının geliştirilmesi, ileriye yönelik homojen hasta gruplarıyla yapılan mortalite ve morbidite, tedavi etkinliği araştırmaları, bu konularda daha önceden yapılan araştırmalardaki çelişkili sonuçları ortadan kaldıracağı ön görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ayas NT, Owens RL, Kheirandish-Gozal L. Update in Sleep Medicine 2014. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 415-20.
2. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387-94.
3. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-8.
4. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 1158-67.
5. Roca GQ, Redline S, Claggett B, et al. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in

6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Fenotipe Göre Tedavi

- Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2015; 132: 1329-37.
6. Wenzel SE. Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.
 7. Strollo PJ, Jr., Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 139-49.
 8. Vavougiou GD, George DG, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulis KI. Phenotypes of comorbidity in OSAS patients: Combining categorical principal component analysis with cluster analysis. *J Sleep Res* 2016; 25: 31-8.
 9. Eastwood PR, Malhotra A, Palmer LJ, et al. Obstructive Sleep Apnoea: From pathogenesis to treatment: Current controversies and future directions. *Respirology* 2010; 15: 587-95.
 10. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145: 762-71.
 11. Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep* 2012; 35: 1593-602.
 12. Pillai RA, Calhoun WJ. Introduction to asthma and phenotyping. *Adv Exp Med Biol* 2014; 795: 5-15.
 13. Sutherland K, Kairaitis K, Yee BJ, Cistulli PA. From CPAP to tailored therapy for obstructive sleep Apnoea. *Multidiscip Respir Med* 2018; 13: 44.
 14. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2015; 19: 1387-93.
 15. Vaessen TJ, Overeem S, Sitskoorn MM. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2015; 19: 51-8.
 16. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ, Sleep Heart Health Study G. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008; 31: 1127-32.
 17. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Martinez P, Soriano JB, Pinerola J, Agusti AG. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008; 63: 946-50.
 18. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep* 2011; 34: 435-42.
 19. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev* 2016; 27: 108-24.
 20. Wang Q, Zhang C, Jia P, et al. The association between the phenotype of excessive daytime sleepiness and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int J Med Sci* 2014; 11: 713-20.
 21. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
 22. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: Role of upper airway dimensions. *Chest* 2001; 120: 1442-7.
 23. Perri RA, Kairaitis K, Wheatley JR, Amis TC. Anthropometric and craniofacial sexual dimorphism in obstructive sleep apnea patients: Is there male-female phenotypical convergence? *J Sleep Res* 2015; 24: 82-91.
 24. Lee RW, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Craniofacial phenotyping in obstructive sleep apnea-a novel quantitative photographic approach. *Sleep* 2009; 32: 37-45.
 25. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 996-1004.
 26. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 758-62.
 27. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47-112.
 28. Joosten SA, Edwards BA, Wellman A, et al. The Effect of Body Position on Physiological Factors that Contribute to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2015; 38: 1469-78.
 29. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 505-14.
 30. Owens RL, Edwards BA, Eckert DJ, et al. An Integrative Model of Physiological Traits Can be Used to Predict Obstructive Sleep Apnea and Response to Non Positive Airway Pressure Therapy. *Sleep* 2015; 38: 961-70.
 31. Morrell MJ, Finn L, McMillan A, Peppard PE. The impact of ageing and sex on the association between sleepiness and sleep disordered breathing. *Eur Respir J* 2012; 40: 386-93.
 32. Gooneratne NS, Vitiello MV. Sleep in older adults: Normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clin Geriatr Med* 2014; 30: 591-627.
 33. Edwards BA, Wellman A, Sands SA, et al. Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. *Sleep* 2014; 37: 1227-36.
 34. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 481-96.
 35. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 2005; 99: 2020-7.
 36. Oksenberg A, Goizman V, Eitan E, Nasser K, Gadoth N, Lerman T. Obstructive Sleep Apnea: Do Positional Patients Become Nonpositional Patients With Time? *Laryngoscope* 2020; 130: 2263-8.
 37. Saigusa H, Suzuki M, Higurashi N, Kadera K. Three-dimensional morphological analyses of positional dependence in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Anesthesiology* 2009; 110: 885-90.

38. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure: Relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest* 1999; 116: 1000-6.
39. Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, Hamilton GS. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev* 2014; 18:7-17.
40. Su CS, Liu KT, Panjapornpon K, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Functional outcomes in patients with REM-related obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure therapy. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 243-7.
41. Vroegop AV, Vanderveken OM, Boudewyns AN, et al. Drug-induced sleep endoscopy in sleep-disordered breathing: report on 1,249 cases. *Laryngoscope* 2014; 124: 797-802.
42. Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 433-8.
43. Kirkness JP. Obesity-related ventilatory phenotypes of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 853-4.
44. Edwards BA, Sands SA, Owens RL, et al. Effects of hyperoxia and hypoxia on the physiological traits responsible for obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2014; 592: 4523-35.
45. Eckert DJ, Malhotra A, Wellman A, White DP. Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold. *Sleep* 2014; 37(4):811-819.
46. Thomas RJ, Mietus JE, Peng CK, Goldberger AL. An electrocardiogram-based technique to assess cardiopulmonary coupling during sleep. *Sleep* 2005; 28: 1151-61.
47. Thomas RJ, Weiss MD, Mietus JE, Peng CK, Goldberger AL, Gottlieb DJ. Prevalent hypertension and stroke in the Sleep Heart Health Study: Association with an ECG-derived spectrographic marker of cardiopulmonary coupling. *Sleep* 2009; 32: 897-904.
48. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1600-7.
49. Sanchez-de-la-Torre M, Khalyfa A, Sanchez-de-la-Torre A, et al. Precision Medicine in Patients With Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Blood Pressure Response to Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1023-32.
50. 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.