

1. Uykuda Solunum Fizyolojisi

Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE

Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat

ÖZET

Uyku, solunum fizyolojisinde uyanıklık haline göre uyarılara yanıtın değiştiği bir süreçtir. Solunumun istemli kontrolü ve uyanıklık uyarısının, uykuda kaybolması ile kemoreseptörlerin ve mekanoreseptörlerin yanıt eşiği değişmektedir. Beyin sapında lokalize olan geniş bir nöron ağı bu kompleks işleyişi düzenlemektedir. Solunum döngü kazanım kavramı, dengeli bir ventilasyon kontrolünü tanımlamaktadır. Uykuda, üst solunum yolu çökebilme olasılığı artmaktadır. Uykuda solunum fizyolojisinin araştırılması, uykuda solunum ile ilişkili hastalıklarının tedavilerinde yeni yaklaşımlar getirecektir.

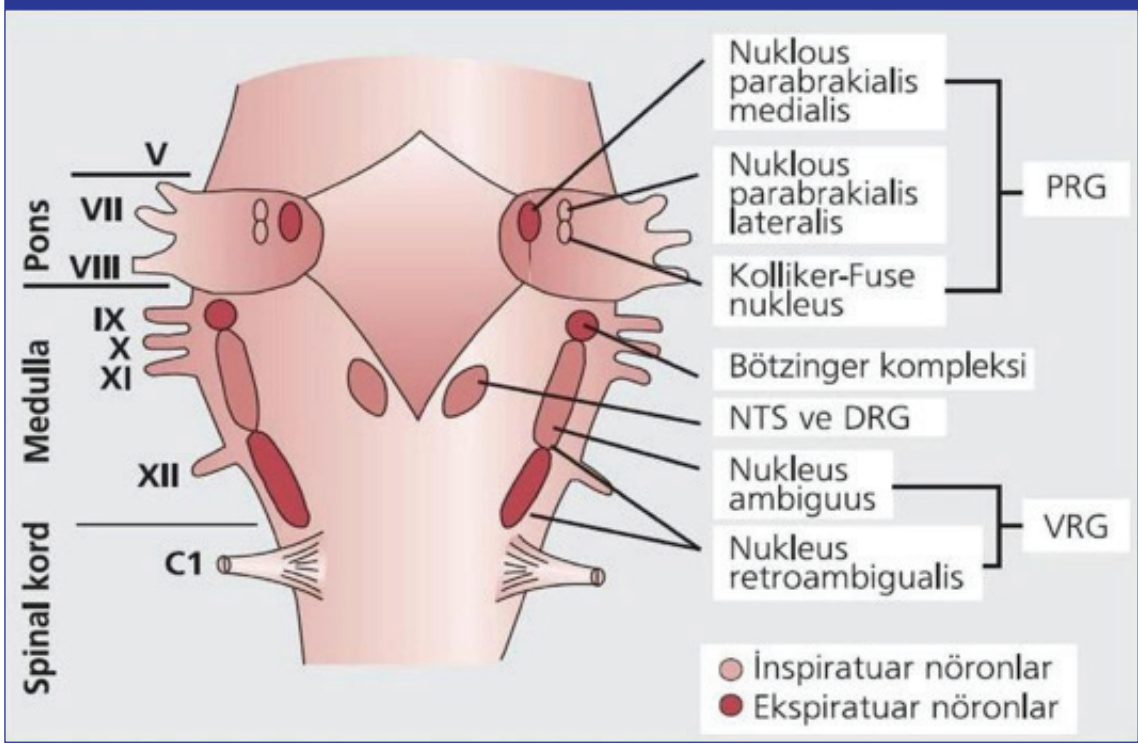
GİRİŞ

Uyku, solunum sisteminin savunmasız kaldığı bir süreçtir. Merkezi sinir sistemi (MSS), solunum ile ilişkili motor nöronlar ve solunum kasları arasında fizyolojik olarak karmaşık bir etkileşim vardır. Solunum sisteminin esas görevi atmosfer ile hücreler arasında O_2 ve CO_2 geçişi ve taşınmasını gerçekleştirerek vücudun asid-baz dengesini, renal sistem ile birlikte sağlamaktır. Uyanıklıkta, ökapniyi sağlamak için gerekli olan dakika ventilasyon sayısı, istemli ve metabolik ihtiyaçlara bağlıdır. "Uyanıklık uyarısının" ortadan kalkması ile başlayan uyku sürecinde ise, dengede bir CO_2 seviyesini korumak ise sadece vücudun homeostazını sağlamak için gereken metabolik ihtiyaçlar ile ilişkilidir. Obstrüktif veya restriktif akciğer hastalıkları, dar üst hava yolu veya nöromusküler hastalıkları olan kişilerde, "uyanıklık uyarısı" ile aktiflenen yardımcı kaslar ile gerekli olan dakika ventilasyonu sağlanmaktadır. Uykuda bu uyarının kaybolması ile horlama, obstrüktif veya santral apne, cheyne-stokes solunumu, biot solunumu veya hipoventilasyon gibi çeşitli solunum bozuklukları ortaya çıkmaktadır⁽¹⁻³⁾.

SOLUNUM NÖROBİYOLOJİSİ

Solunumun santral sinir sisteminde kontrolü medulla oblongata ve pons da bulunan nöronlar topluluğu ile sağlanmaktadır (Resim 1). Tek bir solunum merkezi olmayıp, birbiriyle bağlantılı nöronlar merkezleri ağı bulunmaktadır. İnspirasyon fazında, burun deliklerinden başlayan, ardından üst ve alt solunum yollarında devam eden kas aktivasyonunun dakik bir çalışması vardır. Milisaniyeler sonra solunum kasları, nöral uyarılar ile akciğerin ve göğüs kafesinin artmış rekoil güçlerini aşarak havayı akciğerlere solumak için gerekli intratorasik alt basıncı oluşturur. Larengeal abdükör kasları da eş zamanlı olarak larenksi açmak için aktiflenir. Postinspirasyon fazında, inspiratuar kasların kontrollü gevşemesine neden olan nöral inspiratuar uyarılar ile akciğer hacimleri korunurken, tüm inspiratuar aktivite sonlanır. Bu fazda konuşma, şarkı söyleme gibi ses çıkarma işlevleri gerçekleşmektedir. Ekspirasyon fazında ise ekspiratuar nöronlar aktiflenir ve inspiratuar aktivite tamamen sonlanır. Normal solunumda, ekspirasyon pasiftir. Hava yolu dilatör kaslarının aktivitesinin azalmasına bağlı olarak hava yolu direnci artar ve birikmiş rekoil güçlerin

Resim 1. Santral sinir sisteminde solunum merkezi.



boşalmasıyla artan intrapulmoner basınç akciğerlerden havanın atımını sağlar^(2,4).

Beyin sapında iki taraflı yerleşik olan, dorsal ve ventral respiratuar gruplar (DRG-VRG), solunum döngüsünde farklı aktivite göstermektedirler. DRG, özellikle inspirasyondan sorumlu iken, VRG hem inspirasyon hem de ekspirasyon aktivitelerine sahiptir. DRG nöronları, traktus solatariyus çekirdeğinde yerleşik olup, akciğerlerden gelen vagal uyarıların, santral kemoreseptörlerin (pH), karotid ve aortik kemoreseptörler (O_2 ve CO_2) ve baroreseptörlerin (kan basıncı) merkezi duyuşsal etkileşimlerinden sorumludur. VRG de ise ambiguus çekirdeği, bötzinger kompleksi (ekspiratuar), rostral (inspiratuar) ve kaudal (ekspiratuar) retroambiguus nöron gruplarını içermektedir. Pacemaker özelliği olan pre-bötzinger (inspiratuar) merkezi de VRG'da bulunmaktadır. DRG ve VRG'dan köken alan bulbospinal sinirler, spinal motor nöronları üzerinden interkostal kasları ve diyaframı uyarırlar. Pontin respiratuar grup (PRG) ponsda yerleşik ekspiratuar nöronlar olup, medullar respiratuar merkezin aksiyonlarını düzenler. Ayrıca, C 1-2 spinal seviyesinde inspiratuar nöronlarda bulunmaktadır. Larenks ve farenks kaslarının yutkunma ve konuşma gibi farklı işlevlerinden dolayı, VRG'ye yakın yerleşim gösteren glossofarengeal sinir ile ilişkili ambiguus, trigeminal, fasiyal ve hipoglossal

motor nöron çekirdeklerinden köken alan, farklı pre-motor nöronlar tarafından uyarılmaktadırlar⁽¹⁻³⁾.

Solunumsal propriobulbar, premotor ve motor nöronlardan oluşan bağlantılar ve etkileşimler santral solunum jeneratörünü (SSJ) oluşturmaktadır. SSJ, solunum dürtüsünü (tonik aktivite) ve solunum ritmini (fazik aktivite) solunumun pompa görevi gören kaslara iletmektedir. Tonik dürtü, periferik ve santral kemoreseptörlerden alınan uyarımlarla oluşmaktadır. Hipoksi, hiperkapni, asidoz gibi kan gazında ki değişiklikler geri bildirimli uyarımlardır. Geri bildirimsiz solunum uyarımları ise kan gazından bağımsız düzeyde etki ederek hipo-ventilasyon veya hiper-ventilasyon yaparak kan gazında değişime neden olurlar. Geri bildirimsiz uyarımlar sırasıyla; solunumun davranışsal kontrolünü sağlayan beyin yüksek tabakası, beyin sapı ve orta beyinde yer alan retiküler oluşum, aminojirik (Serotonin ve norepinefrin içeren) beyin sapı nöronları ve hipotalamik oreksinerjik nöronlardır. Fazik aktivite ise VRG ve DRG inspiratuar premotor nöronların, frenik ve interkostal motor nöronlar ile sinapsı ile üretilir. Bötzinger kompleksinde ki ekspiratuar nöronlardan çıkan inhibisyona ile inspiratuar aktivite sonlanır. Farengeal kas motor nöronlarını uyarımların solunum dürtüsünün kontrolü VRG ve DRG'den ziyade retiküler oluşum ile sağlandığı için ekspirasyon ile sonlanmaz. Uykunun başlama-

sıyla, retikuler formasyon aktivitesinin çekilmesi ile üst solunum yolu kaslarının tonik dürtüsü azalarak hava yolları kapanmaya meyilli olmaktadır⁽¹⁻⁴⁾.

UYKUNUN KEMORESEPTÖRLER ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Hipoksi, hiperkapni ve asidoz sırasında spesifik kimyasal uyarılar, kendi aralarında geribildirim döngüleri oluşturarak O₂, CO₂ ve pH dengesini ayarlayarak solunumun kontrolünü sağlarlar. Uyku sırasında O₂, CO₂ ve pH çok dar bir aralıkta tutulur. Yine de solunumsal kemoreseptivite duyarlılığı azalmıştır. Periferik kemoreseptörleri oluşturan karotid ve aortik cisimlerden çıkan uyarılar, solunum ağrı etkileşimi arka beyin sapında bulunan soliter nükleer traktüs ile sağlarlar. Periferik kemoreseptörler, hipoksemi sırasında vücudun ventilasyon dürtüsünü sağlayan, etkisi çabuk ve hızla adapte olan tek uyarar sistemidir. Dinlenme sırasında solunum dürtüsünün %15-40'ını sağlamaktadır. Santral kemoreseptörler ise beyin sapının ön medullar yüzeyinde bulunup, CO₂ ve pH duyarlılığı çok hassastır. İstirahatte solunum dürtüsünün %60-85'ini sağlar ve etkisi çok daha uzun sürüp, adaptasyon süreci yavaştır^(2,3).

Uykuda hipoksiye ventilatuar yanıt özellikle REM'de baskılanır. Uyanıklıkta hipoksik ventilatuar yanıt, erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Uykuda ise erkeklerde NREM'de uyanıklığa göre daha düşük iken, kadınlarda benzerdir. Sağlıklı insanlarda isokapnik hipoksi, uyku sırasında saturasyon %70'e kadar düşse dahi arousal için esas uyarar değildir. Hiperkapniye yanıt da uykuda azalmıştır, ancak arousal için hipoksiden çok daha güçlü uyarandır. Uyanıklığa göre CO₂'e yanıt NREM DE %30 ve REM'de %50 azalmıştır. REM fazında tidal volüm yanıtı azalmıştır. Solunum hızı hafif artsa da bu VT'de azalmayı karşılamaz^(1,5). En-tidal CO₂, bazal seviyenin 15 mmHg üzerine çıktığı zaman, hiperkapni uykudan uyandıran arousallara neden olur. Bu duruma hipoksi de eşlik ederse hiperkapnik yanıtın duyarlılığı artar⁽³⁾. Uyku yoksunluğu da solunumun kimyasal dürtüsünü baskılamaktadır. Sağlıklı bireyde bir gece uyku yoksunluğu sonrası, hipoksik ventilatuar yanıt %29, hiperkapnik ventilatuar yanıt ise %24 azalmaktadır⁽¹⁾. Hiperkapniye solunum yanıtı, uyanıklıktan NREM ve REM fazlarına geçtikçe azalsa da solunum kas aktivitesinin hipokapnik inhibisyonu uykuda daha güçlüdür. Uyku sırasında metabolik hız azalsa da, alveolar ventilasyon da ki düşüş daha fazla olduğu için CO₂ seviyesi artmaktadır. Uyanırken CO₂ seviyesi düşse de uyanıklık uyararı ile ventilatuar yanıt devam eder, ancak uyanık iken, etkisi daha az belli olan hipokap-

nin solunum üzerinde ki güçlü baskılayıcı etkisi uykuda daha belirgindir⁽⁶⁾.

VENTİLYASYON KONTROL DENGESİ [RESPIRATORY LOOP GAIN CONCEPT- (SOLUNUM DÖNGÜ KAZANIMI KAVRAMI)]

Uyanıklıkta PaCO₂ seviyesini 40 mmHg'da tutabilmek için gerekli olan ventilasyon kontrolü negatif geribildirim sistemi üzerine kurulmuştur. Solunum döngü kazanımı kavramı (Respiratory Loop Gain Concept) negatif geribildirim yanıtını tanımlamak için kullanılmaktadır. Ventilasyon kontrol sisteminin üç bileşeni vardır; solunum işletmesi, dolaşım gecikmesi ve düzenleyici. Solunum işletmesi; akciğerlerde, dokularda ve kanda bulunan CO₂ seviyesini temsil etmektedir. İşletmenin kazanımı ventilasyonda ki belirli değişime karşılık gelen PaCO₂ değişimidir ($\Delta PaCO_2 / \Delta VA$). Dolaşım gecikmesi ise kanın pulmoner kapillerlerden, periferik ve santral kemoreseptörlere geçiş süresini tanımlamaktadır. Merkezi solunum düzenleyiciler PaCO₂'daki değişime negatif geribildirim üzerinden yanıt vererek VA'nu uygun şekilde değiştirirler. Düzenleyicinin kazanımı ise PaCO₂'da belirli değişime karşılık gelen VA değişimidir ($\Delta VA / \Delta PaCO_2$). Solunum döngü kazanımı, ventilasyonda bozukluğa yanıt olarak gelişen ventilasyon yanıtının oranıdır (ventilasyon yanıtı/ventilasyon bozukluğu). Bu oran, ventilatuar kararlılığın ölçümü olarak kabul edilir. Apne veya hipopneye (ventilasyon bozukluğu) bağlı olarak ventilatuar dürtüsünün geçici azalması ile oluşan PaCO₂ artışının, dolaşım gecikmesi ile ventilatuar dürtüde geçici artışa (ventilasyon yanıtı) dönüşümü ve sonuç olarak PaCO₂ azalması ve tekrar denge seviyesine dönüşümü bir örnektir. Yüksek döngü kazanımı dengesiz ventilatuar sistem ile ilişkili iken düşük oran dengeli bir solunum sistemini tanımlar. Hipoksik (HOVR) ve hiperkapnik ventilatuar (HCVR) yanıtlar solunum döngü kazanımı modelinde düzenleyicinin kazanımlarıdır. HCVR, PaCO₂'da artışa, HOVR ise PaO₂ azalmasına bağlı yanıt olarak ventilasyonun artarak kimyasal hemotazın sağlanmasıdır. Her iki yanıt NREM ve REM'de daha fazla olmak üzere azalmaktadır^(2,7).

APNE EŞİĞİ VE AROUSAL YANITI

Sağlıklı kişilerde, uyku başlangıcında olan hipovenilasyon ile ökapnik olan seviye 2-8 mmHg artmaktadır. Buna bağlı olarak yüksek duyarlılığa sahip, hipokapniye bağlı gelişen apne eşik oluşarak ökapnik seviyenin 3-6 mmHg altında ortaya çıkan apne ortaya çıkar. Apne eşik ile ökapnik PaCO₂ arası fark ne kadar az ise solunum düzensizliklerin oluşması daha

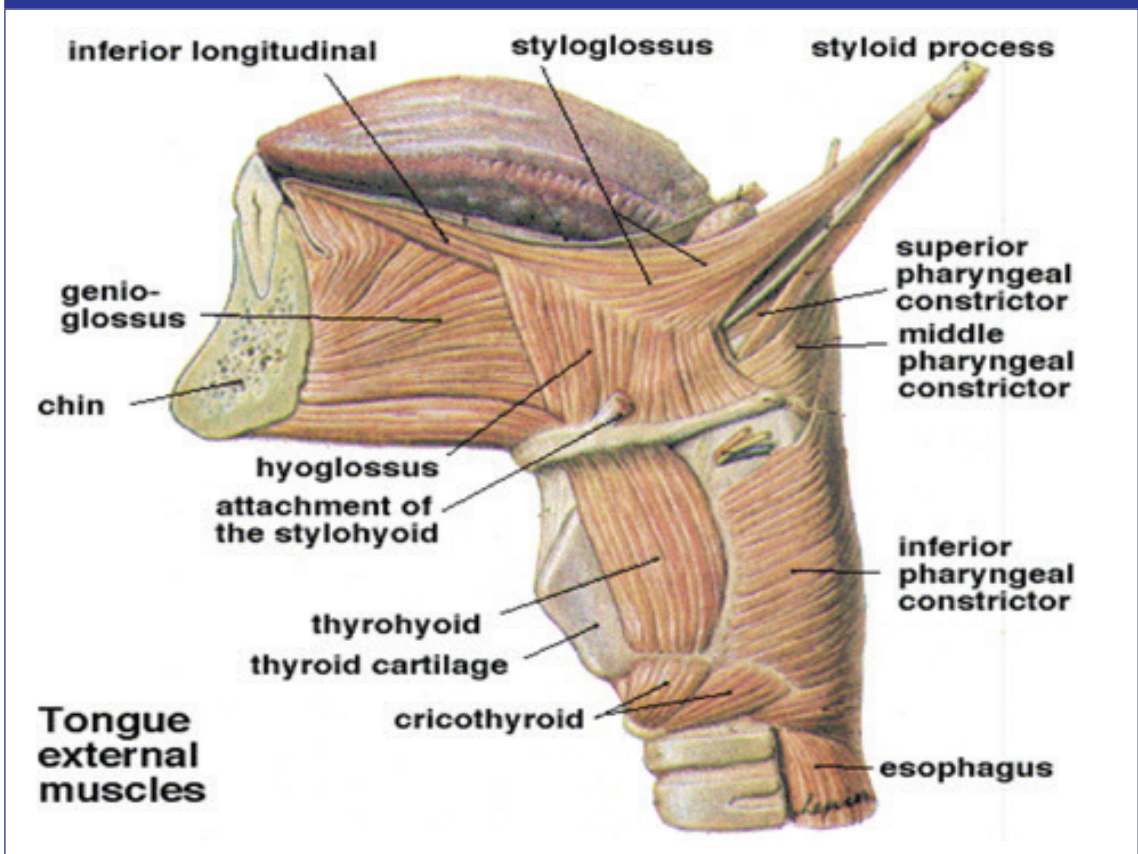
yüksek olasılıktır. Uykuda oluşan mutlak CO₂ seviyesi uyanma CO₂ seviyesinden 1-2 mmHg daha düşük olması uyanık ökapnik CO₂ seviyesinin uykuda ökapnik solunumu sağlamada yetersiz kalacağını göstermektedir. Hava yolu tıkanması veya bozulmuş ventilasyon gibi solunum sistemi patolojilerinin uyanıklığı arttırarak oluşan koruyucu bir tepkidir. Hiperkapni, hipoksi, bronşiyal iritasyon ve hava yollarının tıkanması veya artmış dirence bağlı abartılı ventilatuar efor risk faktörleridir. Hava yolu tıkanmalarına bağlı arousallar REM'de NREM'e göre daha hızlı olmaktadır. Kan gaz durumundan bağımsız olarak artmış nöromusküler efor, arousal için en önemli tetikleyici etkindir^(1,2).

UYKUNUN ÜST HAVA YOLLARI ÜZERİNDE ETKİSİ

Üst hava yolunun çapı, anatomik, fonksiyonel, mekanik ve nörokimyasal bileşenlerinin etkileşimine bağlıdır. Farenksin gerilimi, üst hava yolu kapanmasını arttıran düşük fonksiyonel rezidüel kapasite ile azalır ve trakeanın kaudal çekimine bağlıdır. Farenksde 20'den fazla kas üst hava yolunu genişletmek ve sıkı tutmak için aktiftir. Dilatör kaslardan, tensör palatini gibi temelde tonik olarak aktif kaslar, genioglossus gibi esas olarak fazik olan aktif kaslardan ayırt edilebilir (Resim 2). Solunum ağı bu fazik aktiviteyi kontrol etmektedir. CPAP, genioglossus ve tensör palatiniyi baskılamaktadır. Uyku ile üst hava yollarının bazal dilatör tonik ve fazik aktivitesi azalırken solunum dürtüsündeki artışlara daha az duyarlı olur. Hem fonksiyonel rezidüel kapasite hem de total akciğer kapasitesi yatar pozisyonda, ayakta veya oturur pozisyonlara göre azalmıştır. Uykunun başlangıcıyla, üst hava yolu kas aktivitesi azalarak kompliyansı ve lümen çapı azalarak hava yolu direnci anlamlı (%230) artar^(1,4).

Üst hava yolları dört bölümden oluşur; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks. Üst hava yolunun neredeyse hiç kemik ve kıkırdak desteğinin olmaması, uyku sırasında kapanmasını kolaylaştırılmaktadır. Üst hava yolunun en deforme olabilen bölgesi ve dolayısıyla çökmeye en yatkın bölgesi velofarenks ve bunu orofarenks izler. Diyaframın kontraksiyonu ile üst hava yolu negatif intalüminal basınca maruz kalır. Negatif basınç, hava yolunun dilatör kaslarını (genioglossus) uyararak fazik aktivite ile çökme önlemeye çalışılır. Dakika ventilasyonu (VT),

Resim 2. Üst solunum yolu kasları.



NREM'de %6-16 ve REM'de %25 azalır. Solunum hızı hafif artsa da dakika ventilasyon NREM'de %6-7 ve REM'de %16 düşer. Azalmış ventilasyon ve artmış hava yolu direnci ile PaCO₂ 2-4 mmHg artarken, PaO₂ 3-9 mmHg azalır(2).

Hava yolunun çökmesini sağlayan iki güç vardır; inspirasyon sırasında diyafram tarafından oluşturulan lümen içi negatif basınç ve lümeni çevreleyen dokuların basınçlarıdır (adipoz doku). Faringeal dilatör kas aktivasyonu, çökme kuvvetlerine karşı koyan en önemli güçtür. Genioglossus kasını üç tane nöral yolak kontrol etmektedir. İlki, hava yolunda ki negatif basınç reflex yoluyla uyardığı süperior larngel sinir, ikincisi santral solunum jeneratöründen çıkan fazik nöral uyarılar ve sonuncusu ise serotonerjik veya noradrenerjik nöronların oluşturduğu “uyanıklık uyararı”dır. Bu üç uyarın ile faringeal kas aktivitesi, solunum, hava yolundaki yerel koşullar (negatif basınç) ve uyarılma durumu (uyanıklığa karşı uyku) ile kontrol edilir. Uyku ile, negatif basınç refleksi NREM ve REM'de daha fazla olmak üzere azalır. Ayrıca, diğer iki uyarın sistemi de anlamlı azalarak faringeal kas tonusunda total azalma ile hava yolunda çökme riski artar. Akciğer hacmindeki değişiklikler de faringeal açıklığı önemli ölçüde etkiler. İnspirasyon, trakea ve larenskte kaudal bir traksiyon uygular ve böylece faringeal hava yolunda uzunlamasına bir gerilim yaratır. Bu kaudal kuvvet hava yolunu sertleştirme eğilimindedir ve çökebilirliği azaltır. Sonuç olarak, postürde (dikine doğru) değişiklikler veya uyanıklıktan uykuya geçişler ile ortaya çıkabilen akciğer hacmindeki azalmalara bağlı olarak hava yolu duvarlarında gerginlik azalarak çökebilirlik artar(7).

REM fazında, genioglossus inhibisyonunun mekanizması hala tartışma konusudur. REM'de aktif olan aminerjik-kolinerjik mekanizma en geçerli nedendir. Ayrıca, GABA-erjik-glutamaterjik mekanizma da REM uykusunda arousal oluşması ve kas inhibisyonunda önemli yer tutar. Dil kası aktivitesinin esas baskılanma dönemleri de REM uykusunda ortaya çıkar. Serotonin, histamin, noradrenalin, oreksin, asetilkolin ve glutamat içeren nöron grupları beynin “uyanıklık” aktivasyonuna katkıda bulunurlar. Bu uyanıklık sisteminin karşıtı ise GABA'dır. Kolinerjik mekanizmanın aktivasyonu, REM uykusunda ki motor inhibisyonun güçlü kaynağıdır(8).

SONUÇ

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, solunum ağının nöral etkileri, REM'deki kas atonisi, arousal yanıtının ve hipoksik-hiperkapnin kemorefllekslerin baskılanması, faringeal kasların azalmış tonik ve fazik kas aktiviteleri gibi solunum sisteminin uyku ile ilişkili fizyolojik özelliklerinin abartılması sonucu ortaya çıkar. Üst hava yolu daralması ve obezite ile birlikte uykuya bağlı pozisyon değişiklikleri, solunum ve gaz değişiminin mekanizmasını etkiler. Bu değişiklikler, KOAH, restriktif akciğer hastalıkları, nöromusküler hastalıklar ve kalp hastalıkları gibi belirli patolojilerde daha da belirginleşir. Solunum fizyolojisinde uyku ile ilgili değişiklikleri anlamak, hastalığa yatkın kişilerde hipoventilasyonu önlemek için yeni tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Schäffer T. *Respiratory physiology in sleep and wakefulness. Handb Clin Neurol.* 2011; 98: 371-81. doi: 10.1016/B978-0-444-52006-7.00024-1. PMID: 21056199.
2. Sowho M, Amatoury J, Kirkness JP, Patil SP. *Sleep and respiratory physiology in adults. Clin Chest Med* 2014; 35: 469-81. doi: 10.1016/j.ccm.2014.06.002. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25156763.
3. Newton K, Malik V, Lee-Chiong T. *Sleep and breathing. Clin Chest Med* 2014; 35: 451-6. doi: 10.1016/j.ccm.2014.06.001. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25156761.
4. Schäfer T. *Respiratory pathophysiology: Sleep-related breathing disorders. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2006 ;5: Doc01. Epub 2006 Oct 5. PMID: 22073070; PMCID: PMC3199805.
5. Benarroch EE. *Control of the cardiovascular and respiratory systems during sleep. Auton Neurosci* 2019; 218: 54-63. doi: 10.1016/j.autneu.2019.01.007. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30890349.
6. Krinsky WR, Leiter JC. *Physiology of breathing and respiratory control during sleep. Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 5-12. doi: 10.1055/s-2005-864197. PMID: 16052413.
7. White DP. *Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 1363-70. doi: 10.1164/rccm.200412-1631SO. Epub 2005 Aug 11. PMID: 16100008.
8. Horner RL, Hughes SW, Malhotra A. *State-dependent and reflex drives to the upper airway: Basic physiology with clinical implications. J Appl Physiol* (1985) 2014; 116: 325-36. doi: 10.1152/jappphysiol.00531.2013. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23970535; PMCID: PMC3921354.