

Derleme

Obstrüktif Uyku Apnesinin Kardiyak ve Sistemik Hastalıklar ile İlişkisi

Duygu ÖZOL ¹, Harun KARAMANLI ¹¹ Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uykuda tekrarlayıcı üst hava yolu daralması ile karakterize bir hastalıktır. Hipertansiyon, insülin direnci, felç, aritmi, ateroskleroz ve depresyonun dahil olduğu birçok kardiyovasküler, nörolojik, endokrinolojik hastalığın gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar; apne sonucu gece aralıklı gelişen hipoksemi, artmış sempatik aktivite, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonudur. OSAS sonucu gelişen hipoksi, inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. OSAS için tedavide önerilen altın standart yöntem devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP)'dır ve bu tedavi kardiyovasküler riski azaltmakta ve diğer eşlik eden hastalıkların kontrolüne katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler : Uyku apnesi, hipertansiyon, insülin direnci

ABSTRACT

Relationship between sleep apnea and cardiac-metabolic diseases

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disorder characterized by repetitive episodes of obstruction of airflow during sleep. It is associated with the development and progression of many cardiovascular, endocrine and neurologic pathologies such as systemic hypertension, insulin resistance, stroke, cardiac arrhythmias, atherosclerosis and depression. The pathophysiologic mechanisms for this relationship include nocturnal intermittent hypoxia as a result of apneas, increased sympathetic tone, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction. OSAS induced hypoxia may promote the production of inflammatory cytokines. The gold standard for the treatment of OSAS is continuous positive airway pressure (CPAP) and with this treatment, risk of cardiovascular diseases are reduced and control of other associated diseases are increased.

Key Words : Sleep apnea, hypertension, insulin resistance

GİRİŞ

Uykuda solunum bozuklukları, horlamadan başlayarak uyku apnesini içine alan bir dizi hastalığı kapsamaktadır. Rastgele yapılan toplumsal örnekleme ile orta yaşta erkeklerin %24'ünde, kadınların da %9'unda tanı konulmamış uykuda solunum bozukluğu olduğu saptanmıştır¹. Uykuda solunum bozukluklarının en yaygın görülen tipi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)'dur. OSAS, uyku sırasında tekrarlayan, en az 10 saniye süre ile üst solunum yolunda tıkanma ve sıklıkla kan oksijen düzeyinde azalma ile beraber artmış solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendromdur. Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halinin olması en belirgin bulgularıdır². Obstrüktif uyku apne sendromu %1-5 oranında görülür ve sıklığı yaşla beraber artarak 40-60 yaş arasında prevalansı %4-8'e ulaşmaktadır³.

OSAS' da oluşan Hemodinamik Değişiklikler

Uykuda solunum bozuklukları spontan olarak devam etmesi gereken düzenli soluk alıp vermelerin değişik şiddette azalması ile; kan oksijen düzeyinde düşme, tıkalı farinks varlığında devam eden solunum çabası sonucu intratorasik basıncın aşırı negatifleşmesi ile sempatik aktivitede artış, uyku

yoksunluğuna bağlı sistemik inflamatuvar mediatörlerde yükselme ve oksidatif strese neden olarak tüm sistemleri etkilemektedir⁴. Kronik hipoksi ve hiperkarbinin etkisi en fazla santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlara ve hastalıklara neden olmaktadır. Uykuda görülen kronik intermitant hipoksi de reperfüzyon hasarına benzer bir etki göstermektedir. Uyku bölünmesi proinflamatuvar bir süreci tetikleyerek, interlökin-6, tümör nekrozan faktör-alfa salınımının arttırmaktadır^{5,6}.

Tablo 1. Obstrüktif uyku apne sendromunda patofizyolojik mekanizmalar

- Sempatik hiperaktivasyon
- Endotel disfonksiyonu
- Artmış oksidatif stress
- Artmış sistemik inflamasyon
- Hiperkoagulopati
- Hiperleptinemi

A- OSAS ve Kardiyovasküler sistem

Normal uyku sırasında kalp hızı ve kan basıncında hafif bir azalma beklenir. Genelde kardiyak debi pek etkilenmez ya da %10 kadar azalabilir⁷. Uykunun

REM döneminde kan basıncı hafif yükselse de yine de uyanıklık durumuna göre daha düşük seyredir.

1-Aritmiler: Apneye bağlı olarak gelişen hipoksi ve hiperkapni, pulmoner gerilme reseptörü kaynaklı tonik sempatik inhibisyonun ortadan kalkması ve kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışı hem vagus sinirini hem de karotis cisimciğini uyararak geçici olarak parasempatik deşarjla bradiaritmi yapabilmektedir. Apne sonrası ortaya çıkan uyanma (arousal) ve kortikal merkezlerle solunumun tekrar sağlanması sempatik aktivite artışına ve vagal tonusun azalmasına neden olur. Böylece, apne sonrası dönemde kalp hızı ve kan basıncında belirgin bir artış olur⁸.

OSAS'da en sık rastlanan aritmiler sinüzal bradikardi, sinüzal duraklama, kalp hızının siklik değişkenliğidir⁹. Gelişen hipoksinin özellikle ventriküler kaynaklı aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir¹⁰.

2- İskemik kalp hastalığı: Uyku sırasında görülen oksijen desatürasyonlarının ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak koroner olaylarda artış saptanabilmektedir. Artmış protrombotik ve proinflamatuvar mediatörler (fibrinojen, plazminojen aktivator inhibitör artışı ve fibrinolitik aktivitede azalma) endotel fonksiyonlarını bozarak, ateroskleroza yol açmaktadır¹¹.

3- Hipertansiyon: Uyku apnesi olan hastalarda özellikle gece olan ama gün boyu da devam eden artmış sempatik aktivite mevcuttur. Uyku apnesi ile hipertansiyon arasında obezite, yaş gibi diğer faktörlerden bağımsız bir ilişki saptanmıştır¹². OSAS'ın en yaygın tedavisi sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulamasıdır¹³. Bu tedavi yaklaşımı kardiyovasküler sistemi olumlu etkileyerek, diurnal sempatik tonusu anlamlı ölçüde azaltır¹⁴. Hem noktürnal hem de gün içi kan basıncını düşürmeye yardımcı olur.

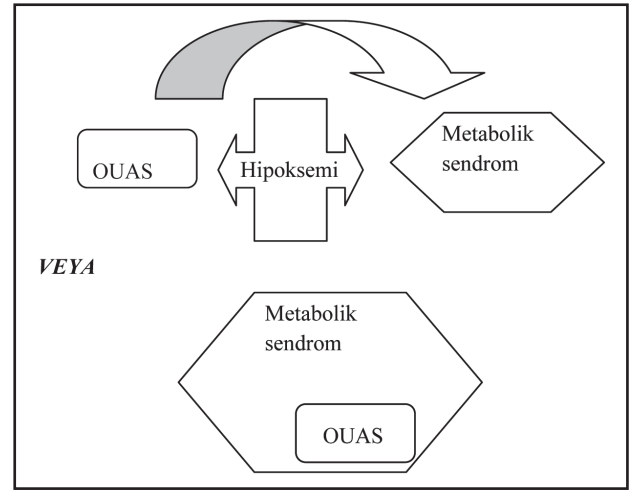
4- Kalp yetmezliği: Negatif intratorasik basıncın artışı ekstrakardiyak ve intrakardiyak basınçlar arasındaki dengeyi bozarak sol ventrikül transmural basıncının artmasına yol açar. Artan venöz dönüş, interventriküler septumda sola kayma yaratarak, sol ventrikül dolumu ve debisini azaltır¹⁵. Konjestif kalp yetmezliği hastalarında santral apne ve cheyne stokes solunumu %40, OSAS ise %11-32 oranında bildirilmiştir^{16,17}. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30'dan az olan ardışık 81 kalp yetmezliği hastasının %51'inde ciddi derecede uykuda solunum bozukluğu bulunmuştur. Bu uykudaki solunumsal olayların tedavisi, sol ventrikül fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelme yapmaktadır¹⁸.

OSAS varlığı, diğer etkenler dışlandıktan sonra da (koroner arter hastalığı, hipertansiyon vs), sol vent-

rikül disfonksiyonuna yol açtığı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir¹⁹. CPAP tedavisi ile ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı derecede (%8,8) düzelme ve semptomlarda iyileşme gösterilmiştir²⁰.

B- OSAS ve Metabolik sendrom ilişkisi

Metabolik sendrom (MS) insulin direnci, obezite ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin belirgin artış gösterdiği; ateroskleroz, akut koroner sendrom ve ani ölüm ile seyreden sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, genel popülasyonda yaygın görülen bir hastalıktır²¹. MS dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen önemli bir morbidite nedenidir. Türk popülasyonunda MS sıklığı %30-40 olarak bulunmuştur²². MS ve OSAS iç içe geçen, karmaşık fizyopatolojik olayların etkileşimi ile birbirlerini tamamlayan bazen tek bir hastalık, bazen farklı bir hastalığın sonuçları gibi olabilmektedir^{23,24} (Şekil 1).



Şekil 1. Uyku apnesi ve metabolik sendrom ilişkisi

Kanbay ve ark.'nın çalışmasında OSAS'lı hastalarda MS sıklığı %39,7 olarak saptanmış ve ayrıca OSAS ciddiyeti arttıkça MS gelişme sıklığının da arttığı gösterilmiştir²⁵. Coughlin'in çalışmasında OSAS olması, MS gelişmesini 9 kat arttırmaktaydı²⁶.

Yapılan çalışmalar, MS bileşenleri içinde insulin direncinin diğerleri üzerine etkisini ve patofizyolojideki kritik rolünü açığa çıkarmaktadır. OSAS insulin direncine yol açmakta ve özellikle OSAS ciddiyetinin artması diyabetik hastalarda kan şekeri regülasyonunu güçleştirmektedir²⁷. Spiegel sağlıklı erişkinlerde deneysel olarak yapılan uyku kısıtlamasının insulin direncine ve iştah artışına yol açtığını göstermiştir²⁸. Hayvan deneylerinde zayıf farelerde kronik intermitant hipoksi, obeziteden bağımsız olarak insulin direnci sağlamaktadır²⁹. Tedavide kullanılan CPAP cihazlarının insulin duyarlılığına ve kan şekeri düzeylerine etkisi ile ilgili veriler ise gelişkilidir³⁰⁻³¹.

C. OSAS ve Gastrointestinal sistem

1-Gastroözafajial reflü: Uyku apnesi olan hastalarda reflü prevalansının genel toplumdan belirgin yüksek olduğu bilinmektedir. Apne sırasında artan intratorasik basınç sonucu reflü gelişiminin kolaylaştığı ve reflüye bağlı farinks ve larinks bölgesinde gelişen inflamasyonun ise OSAS'ı kolaylaştırdığı düşünülmektedir³². Yetmiş yedi OSAS tanısı alan hastanın 48'inde (%63,2) gece distal özafagusta pH ölçüm yöntemi ile reflü saptanmış ve üst solunum yollarına yapılan cerrahi müdahalelerin reflü bulgularını da düzelttiği gösterilmiştir³³. Ayrıca CPAP tedavisinin de reflü yakınmalarını düzelttiği, reflü tedavisinin de uyku apnesi ile ilgili bulguları azalttığı saptanmıştır³⁴.

2-Karaciğer yağlanması: Karaciğer enzimlerinin tedavi edilmeyen OSAS hastalarında yüksel-

diği, ve nokturnal oksijen desatürasyonun ciddiyeti ile aminotransferaz seviyesi arasında korelasyon olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{35,36}. Ayrıca hastanemizde yaptığımız bir çalışmada 106 OSAS hastasında, gece gelişen intermitant hipoksi ve apne indeksi ile karaciğer yağlanması hem varlığı hem de ciddiyeti arasında ilişki olduğunu saptadık³⁷.

Sonuç olarak uykuda görülen solunum bozukluklarından OSAS, önemli bir sağlık sorunudur ve birçok hastalığın hem ortaya çıkmasında hem de ilerlemesinde rol oynamaktadır. Bu hastalıklar ile ilgili semptomlar dahiliye, kardiyoloji, endokrinoloji ve nöroloji gibi bölümler tarafından mutlaka sorgulanmalı ve uygun görülen hastalardan polisomnografi tetkiki istenmelidir.

REFERANSLAR

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
2. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 279-89.
3. Köktürk O. Obstrüktif uyku Apne Sendromu Klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47: 117-26.
4. Scharf SM. In: Sounder NA, Sullivan CE (editors) : Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. *Sleep and breathing*. New York :Merce Dekker 1984: 221-29.
5. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4409-13.
6. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7: 35-51.
7. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993;328: 303-7.
8. Lavie P, Yoffe N, Berger T, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103: 717-21.
9. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 215-8.
10. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106: 466-71.
11. Kasasbeh E, Chi DS, Krishnaswamy G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J*. 2006;99: 58-67.
12. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009;32: 428-3.
13. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1: 862-5.
14. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 187-91.
15. Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bull Acad Natl Med* 2005;189: 445-59.
16. Cormican LJ, Williams A. Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure. *Heart* 2005;91: 1265-70.
17. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1077-8.
18. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 187-91.
19. Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122: 1133-8.
20. Mansfield DR, Naughton MT. Sleep apnea and congestive heart failure. *Minerva Med* 2004;95: 257-80.
21. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100: 980-7.
22. Onat A. Kombine hiperlipideminin halkımızdaki sıklığı, eşlik eden risk faktörleri ve koroner nisbi riski. *Türk Kardiyol Dem Arş* 1998;26: 425-31.
23. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9: 211-24 .
24. Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol* 2006;1;5: 22.
25. Kanbay A, Ciftci TU, Kokturk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome? *Turk J Med Sci* 2009;39: 161-6.
26. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004;25: 735-41.
27. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;15;160: 521-30.
28. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 5762-71.
29. Iiyori N, Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, et al. Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175: 851-7.
30. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004;71: 252-9.
31. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62: 969-74.
32. Friedman M, Gurpinar B, Lin HC, Schalch P, Joseph NJ. Impact of treatment of gastroesophageal reflux on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2007;116: 805-11.
33. Wang L, Liu JX, Qin YX, Wang HM, Liu HY. Research on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2009;44: 26-30.
34. Shepherd KL, Holloway RH, Hillman DR, Eastwood PR. The impact of continuous positive airway pressure on the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292: 1200-5.
35. Chin K, Nakamura T, Takahashi K, Sumi K, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. Effects of obstructive sleep apnea syndrome on serum aminotransferase levels in obese patients. *Am J Med*. 2003;114: 370-6.
36. Norman D, Bardwell WA, Arosemena F, Nelesen R, Mills PJ, Loreda JS, et al. Serum aminotransferase levels are associated with markers of hypoxia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31: 121-6.
37. Özöl D, Türkay C, Kasapoğlu B, Karamanlı H, Kirbaş İ. Obstrüktif Uyku Apnesi Sirasında Oluşan Kronik intermitant Hipoksinin, Karaciğer Yağlanmasıdaki Rolü. *TÜSAD 31. Kongresi Solunum* 2009;11:19.

Yazışma adresi:

Dr. Duygu ÖZOL
Fatih Üniversite Tıp Fakültesi, Çankaya-Ankara
e-mail: dozol@hotmail.com
Yazının geldiği tarih : 30.06.2009
Yayına kabul tarihi : 01.08.2009