



Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olgularımızda Sistemik Hastalık Birlikteliği

Systemic Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Adem Yılmaz, Aydın Çiledağ*

Çukurova Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Aralık 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında, uyku laboratuvarımızda yatırılarak standart polisomnografi (PSG) yapılmış ve Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı almış 304 olgunun geriye dönük dosya değerlendirilmelerinde; anamnez, kullandığı ilaçlar, laboratuvar tetkikleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Olgularımızda saptanan kronik hastalıklar ile OUAS ilişkisi araştırılmıştır. Tüm olguların hastalık derecesi, anormal solunum olayları Solunum rahatsızlık indeksi (SRI) sonuçlarına göre 3 başlık altında incelenmiştir.

Bulgular: Sonuçlarımıza göre, OUAS ağırlığı arttıkça sistemik hastalıklar ile birlikteliğinin de arttığı görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızda OUAS ile kronik sistemik hastalıkların birlikteliği, özellikleri ve ilişkisi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, sistemik hastalıklar

Summary

Objective: In this study, we investigated 304 patients diagnosed with Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and undergoing standard polysomnography in our sleep laboratory between December, 2013 and January 2015 in terms of anamnesis, drugs used and laboratory test results.

Materials and Method: Chronic diseases were detected in patients and their relations between OSAS were investigated.

Results: Severity of the disease in all patients was investigated under 3 topics according to Respiratory disturbance index (RDI). According to the results as severity of the OSAS increases, co-occurrence with systemic diseases increases.

Conclusion: In this study, co-occurrence of OSAS and chronic systemic diseases, characteristics of OSAS and the relation between OSAS and chronic systemic diseases were investigated.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, systemic diseases

Giriş

Uykuda solunum bozuklukları, düzenli soluk alıp vermelerin şiddetinde azalma ile kan oksijen düzeyinde düşme, tıkalı farinks varlığında devam eden solunum çabası ve onu takip eden intratorasik basıncın aşırı negatifleşmesi sonucu oluşur. Bunun sonucunda, sempatik aktivitede artış ve uyku yoksunluğuna bağlı sistemik enflamatuvar mediyatörlerde yükselme ile tüm sistemler etkilenmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS), gelişen aşırı sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres, artmış sistemik enflamasyon, koagülasyon ve leptin artışı gibi değişiklikler ile diğer sistem organ ve dokularında fizyopatolojik değişikliklere yol açmaktadır (1,2). OUAS, kronik hipoksi ve hiperkarbinin etkisi ile en fazla

nörolojik ve kardiyovasküler sistemde yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlara ve hastalıklara neden olmaktadır. Uykuda görülen kronik aralıklı hipoksi-reperfüzyon hasarına benzer bir etki göstermektedir. Ayrıca, uyku bölünmesi pro-enflamatuvar bir süreci tetikleyerek, interlökin-6, tümör nekrozan faktör alfa salınımını arttırmaktadır. Bunun yanı sıra OUAS'ın kronik solunum yolu hastalıkları, endokrinolojik ve metabolik hastalıklar ile depresyonun gelişmesinde ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinmektedir (2). Bu çalışmada, hastanemiz uyku laboratuvarında Aralık 2013-Ocak 2015 yılları arasında OUAS tanısı almış 304 olguda, OUAS ile birlikteliği saptanan sistemik hastalıklar ve görülme oranları araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Adana Çukurova Devlet Hastanesi uyku polikliniğine başvuran Aralık 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında uyku laboratuvarında yatırılarak standart polisomnografi (PSG) yapılmış ve OUAS tanısı almış 304 olgu dahil edilmiştir. Olguların kayıtları incelenmiş ve retrospektif olarak veriler çıkarılmıştır. Buna göre, tüm olguların cins, yaş, boy, kilo değerleri, öz geçmişleri, ek hastalıkları ve ilaç kullanım bilgileri incelendi. Ek hastalıklar olarak şeker hastalığı Diyabetes mellitus (DM), tiroid hastalıkları gibi endokrinolojik hastalıklar, kronik solunum, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar ile ilgili tüm bilgiler kaydedildi. OUAS ile birlikte ek hastalıkları olan olguların ilgili tetkikleri ve kullanmış olduğu ilaçlar dosya kayıtlarından derlendi.

OUAS tanısı alan 304 olgunun hastalık şiddeti derecesi anormal solunum olayları Solunum rahatsızlık indeksi (SRI) sonuçlarına göre 3 başlık altında incelenmiştir. Buna göre, SRI 5-14 arası hafif, SRI 15-29 arası orta ve SRI \geq 30 olanlar ise ağır OUAS olarak gruplandırılmıştır. Sonuçlar, OUAS ve sistemik hastalık birlikteliği ilişkisi yönünden değerlendirilmiştir.

Bulgular

Olgularımızın 233'ü (%76,6) erkek, 71'i (%23,3) kadındı. PSG sonuçlarına göre 133'ü (%43,7) hafif derecede, 95'i (%31,2) orta derecede ve 76'sı (%25,0) ağır derecede OUAS hastası olarak yorumlanmıştır. Hastaların yaş ortalaması 50,57 \pm 10,05 (22-92 yaş) olarak bulunmuştur. OUAS tanısı ile birlikte 124 (%40,7) hastada ikinci bir kronik hastalık birlikteliği mevcuttu. Olgularımızda, OUAS ağırlık derecesine göre ek hastalık görülme oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olgularımızda saptanan ek hastalıklar OUAS'ın şiddetine göre dağılım Tablo 2'de verilmiştir. Buna göre, kronik kalp hastalıkları (KKH), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kronik kalp yetmezliği (KKY) aritmi, ilk sırada yer almış, daha sonra kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), DM,

astım, depresyon, hipotiroidi, hipertiroidi ve birer olgu ile kronik böbrek hastalığı ve kronik karaciğer hastalığı saptanmıştır. Ağır OUAS olan 55 olgunun 31'inde (%56,3) HT, KOAH ve KKH mevcuttu. Olgularımızın 5'inde ise HT ve DM, bir diğer 5'inde HT ve KOAH, 4'ünde ise KKH ve DM birlikteliği mevcuttu. Orta ve özellikle ağır OUAS hastalarında, sistemik hastalık varlığı daha sık olarak saptanmıştır.

Tartışma

OUAS; kardiyovasküler morbidite, metabolik sendrom, obezite ve mortalitenin belirgin artış gösterdiği, ateroskleroz, akut koroner sendrom ve ani ölüm ile seyreden ve genel popülasyonda yaygın görülen klinik ve sosyal bir sorundur (3). Ülkemizde OUAS ile birlikte görülen hastalıkları araştıran çalışmalara bakıldığında, uykuda solunum bozukluğu ön tanısı ile polisomnografik inceleme yapılan bir çalışmada (4) 268 olgu değerlendirilmiş, 228 (%85,1) olguda OUAS tespit edilmiş, olguların 176'sında (%77,1) ek hastalık birlikteliği saptanmıştır. En sık tespit edilen ek hastalık olan HT'si (%31,7) gastroözefajyal reflü (%29,9), sinüzit (%11,9) ve depresyonun (%8,6) izlediği bulunmuştur (4). Uyar ve ark.'nın (5) yaptığı 62 olguluk çalışmada, olguların %35,5'inde HT, %11,3'ünde diabet, %16,1'inde iskemik kalp hastalığı %5,9'unda subklinik hipotiroidi, %1,6'sında

Tablo 1. Obstrüktif Uyku Apne sendromu şiddetine göre sistemik hastalık birliktelik oranları

SRI sınıflandırma	OUAS sayıları	Ek kronik hastalık sayısı	OUAS+ek hastalık birlikteliği (%)
Hafif OUAS	133	31	23,3
Orta OUAS	95	38	40,0
Ağır OUAS	76	55	72,3
Toplam	304	124	40,7

SRI: Solunum rahatsızlık indeksi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Tablo 2. Obstrüktif Uyku Apne sendromu şiddetine göre sistemik hastalıkların dağılım oranları

	Hafif OUAS (n=31)	Orta OUAS (n=38)	Ağır OUAS (n=55)	OUAS+sistemik hastalık (n=124)
Hipertansiyon	7 (%5,6)	9 (%7,2)	14 (%11,2)	30 (%24,1)
Kronik kalp hastalıkları (KKY, KAH, Aritmi)	5 (%4,0)	5 (%4,0)	7 (%5,6)	17 (%13,7)
KOA	8 (%6,4)	9 (%7,2)	10 (%8,0)	27 (%21,7)
Astım	2 (%1,6)	2 (%1,6)	3 (%2,4)	7 (%5,6)
HT+KOA	0 (%0,0)	3 (%2,4)	2 (%1,6)	5 (%4,0)
KKH+DM	1 (%0,8)	0 (%0,0)	3 (%2,4)	4 (%3,2)
DM	4 (%3,2)	3 (%2,4)	7 (%5,6)	14 (%11,2)
HT+DM	1 (%0,8)	2 (%1,6)	2 (%1,6)	5 (%4,0)
Depresyon	2 (%1,6)	3 (%2,4)	5 (%4,0)	10 (%8,0)
Hipotiroidi	1 (%0,8)	0 (%0,0)	1 (%0,8)	2 (%1,6)
Hipertiroidi	0 (%0,0)	1 (%0,8)	0 (%0,0)	1 (%0,8)
Kronik böbrek yetmezliği	0 (%0,0)	1 (%0,8)	0 (%0,0)	1 (%0,8)
Kronik karaciğer hastalığı	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,8)	1 (%0,8)

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne sendromu, HT: Hipertansiyon, KKY: Kronik kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diyabetes mellitus, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKH: Kronik kalp yetmezliği

serebrovasküler olayın OUAS'a eşlik ettiği gösterilmiştir. Hoş ve ark.'nın (6) yapmış olduğu 1331 olguluk değerlendirmede 1044 olguda (%78,44) eşlik eden kardiyovasküler, endokrin veya nöropsikiyatrik kronik ek bir hastalık olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda OUAS tanılı 304 olgunun 124'ünde (%40,7) ikinci bir hastalık birlikteliği bulunmuştur.

Çalışmamızda, OUAS'ın şiddeti ile orantılı olarak sistemik hastalıkların birlikteliğinin arttığı saptanmıştır. Hafif OUAS'lı 133 hastanın 31'inde (%23,3) ek hastalık saptanırken 76 ağır OUAS hastasının 55'inde (%72,3) ek sistemik bir hastalık saptanmıştır. Sıklık sırasıyla, HT, KOAH, kronik kalp hastalığı, diyabet, depresyon ve astım olarak saptanmıştır. Ağır OUAS'lı olgularımızın da özellikle solunumsal ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, OUAS şiddeti arttıkça kalp hastalıkları, DM, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve HT görülme oranının arttığı saptanmıştır (7). PSG yapılan 213 olguluk bu çalışmada basit horlamalı hastaların 45'inde (%33,8), hafif şiddette OUAS olan hastaların 23'ünde (%34,8), orta şiddette olan hastaların 17'sinde (%42,5) ve ağır şiddette OUAS olan hastaların 14'ünde (%56,0) devamlı ilaç kullanmalarını gerektiren bir veya birden fazla bir hastalık hikayesi mevcuttur (7).

KOAH ile OUAS sıklıkla birlikte görülmektedir. KOAH'ta kronik hipoksi ve hiperkarbi santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlara ve hastalıklara neden olmaktadır. Uykuda görülen kronik aralıklı hipoksi de reperfüzyon hasarına benzer bir etki göstermektedir. Köktürk ve ark., (8) 49 KOAH olan hastada yaptıkları çalışmada "Overlap sendromu" prevalansını %6,1 olarak bulmuşlardır. Chaouk ve ark. (9) ise 31 OUAS olan 265 hastada KOAH prevalansını %11,3 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışma da basit horlamalı grupta hastaların %1,5'inde, şiddetli OUAS olan grubun ise %12'sinde KOAH öyküsü ve ilaç kullanımı tespit edilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise 304 olgunun 32'sinde (%10,4) KOAH saptanmıştır.

Gruplar arasında OUAS şiddeti arttıkça KOAH nedeniyle ilaç kullanım sıklığı artış göstermiştir. Overlap sendromunun bu kadar yüksek oranda görülmesi her iki hastalık için de bilinen risk faktörlerinin (yaş, cins, sigara, obezite gibi) benzer olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Kardiyovasküler hastalıklar da pulmoner hastalıklar gibi OUAS ile sıklıkla birliktelik göstermekte ve bu hastalar için önemli bir mortalite riski oluşturmaktadır (10).

Uyku apnesi olan hastalarda özellikle gece olan ama gün boyu da devam eden artmış sempatik aktivite mevcuttur. Özellikle, uyku apnesi ile HT arasında obezite, yaş gibi diğer faktörlerden bağımsız bir ilişki saptanmıştır (11). Fletcher ve ark. (12) ilaca dirençli HT'si olan hastaların %83'ünde OUAS saptamışlardır. HT saptanan hastalarda OUAS tedavisi ile RDI düşürüldüğü takdirde sistolik kan basıncında da tedavi öncesine göre belirgin azalma olduğu saptanmıştır (12). Çalışmamızda da ağır OUAS'lı hastalar, özellikle kardiyak hastalıklar daha yüksek oranda birliktelik göstermiştir. OUAS ve sistemik hastalık birlikteliği gösteren 124 olgumuzun 30'unda (%24,1) HT görülürken toplamda 61'inde (%49,1) kardiyovasküler hastalık birlikteliği bulunmuştur. Diğer çalışmalarla birlikte bu çalışmamız da göstermektedir ki OUAS ile HT arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Bu sebeple, OUAS olan hastaların semptomatik olmasalar dahi HT bakımından dikkatle incelenmesi gerekmektedir; diğer yandan esansiyel HT'si

olan hastaların da OUAS semptomları bakımından sorgulanması ve gerektiğinde polisomnografik değerlendirme düşünülmelidir. Konjestif kalp yetmezliği hastalarında daha sık olarak santral apne ve Cheyne Stokes solunumu (%40) izlenmekle birlikte, OUAS'da %11-32 oranında bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, konjestif kalp yetmezlikli hastalar arasında OUAS görülme oranı %11 ile %37 arasında bildirilmektedir (13,14). Çalışmamızda, konjestif kalp yetmezliği tanısı olan 7 olgu mevcuttu; kardiyovasküler hastalıklar içinde %11,4 oranıyla yer almıştır.

Uykuda solunum bozukluğu ve horlama ile DM gelişimi arasındaki ilişki bir çok çalışma ile gösterilmiştir (15,16). Karakoç ve ark.'nın (7) çalışmasında da DM ve buna bağlı ilaç kullanım sıklığı basit horlamalı hastalarda %3,8 ve ağır OUAS olan hastalarda %12 olarak tespit edilmiş ve OUAS şiddeti arttıkça hasta gruplarında bu oranın da arttığı gözlenmiştir. Meslier ve ark. da (16) polisomnografi yapılan 40 erkek hastada OUAS saptananların %30,1'inde, OUAS saptanmayan hastaların ise %13,9'unda bozulmuş 2 saatlik glukoz tolerans testi ile tip 2 DM saptamışlardır. Çalışmamızda 23 (%18,5) olguda DM hastalığı tanısı konulmuş olgu benzer çalışmalarla uyumluluk göstermiştir.

Uykuda solunum bozukluğu bulunan hastalarda hipotiroidizm görülme sıklığı genel toplumdakinden daha yüksek bulunmamıştır (17). Bu sebeple OUAS olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri ile tarama yapılması önerilmemektedir. Özışık ve ark.'nın (18) 46 olguluk çalışmasında OUAS ve hipotiroidi birlikte görülme oranı %5,4 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda sadece 1 olgu (%0,8) hipotiroidi, 1 olguda (%0,8) hipertiroidi tanısı almıştır.

Depresyonun tek başına OUAS kliniğini arttırabileceği, ayrıca bir semptom veya sonuç olabileceği ve uyku apnesinin tedavisinde öncelikli klinik durumlardan biri olduğu bilinmektedir (19). Bizim çalışmamızda sadece 5 (%0,4) olguda depresyon tanısı yer almıştır.

Sonuç

Uykuda solunum bozuklukları, önemli bir sağlık sorunudur ve birçok hastalığın hem ortaya çıkmasında hem de ilerlemesinde rol oynadığı gösterilmiştir. OUAS ile birlikte sık görülen sistemik hastalığı olan hastalarda uyku apnesi ile ilgili semptomlar sorgulanmalı ve gerekli görülen hastalara polisomnografi yapılmalıdır. OUAS düşünülen ve ilgili semptomları olan olgular aynı zamanda; iç hastalıkları, kardiyoloji, endokrinoloji ve nöroloji birimlerince değerlendirilmelidir. PSG tetkikinin yanı sıra gereğinde kan glukoz düzeyi, tiroid fonksiyonları, spirometrik solunum fonksiyon testleri inceleme ve elektrokardiografik incelemelerin de yapılması düşünülmelidir.

Çalışmamız, OUAS düşünülen tüm olguların sistemik yönden değerlendirilip klinik ve laboratuvar verilerinin gerek tanı gerekse takipte daha efektif olarak kullanılabilirliğinin gerektiğini de göstermektedir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, **Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Adem Yılmaz, Aydın Çiledağ, **Dizayn:** Adem Yılmaz, **Veri Toplama veya İşleme:** Adem Yılmaz,

Analiz veya Yorumlama: Adem Yılmaz, **Literatür Arama:** Adem Yılmaz, **Yazan:** Adem Yılmaz, **Hakem Değerlendirmesi:**

Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. 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;89:4409-4413.
2. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003;7: 35-51.
3. Lam JC, Lam B, Lam CL, Fong D, Wang JK, Tse HF, Lam KS, Ip MS. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respir Med* 2006;100:980-987.
4. Salepçi B, Turan D, Fidan A, Kiral N, Saraç G, Çağlayan B. Polisomnografi Yapılan Olgularda OUAS ile Ek Hastalık Varlığının İlişkisi. In: Çöplü L, Selçuk T (eds). *Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongre*; 25-29 Nisan 2007; Antalya, Türkiye;2007: 8 (Ek 2):56
5. Uyar M, Elbek O, Bayram N, Çiftçi N, Fakılı F, Aydın N. ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri ve Komorbid Hastalıklar. In: Çöplü L, Selçuk T, eds. *Türk Toraks Derneği X. Yıllık Kongre*; 25-29 Nisan 2007; Antalya, Türkiye;2007: 8 (Ek 2): 83.
6. Hoş ÜD, Çağırıcı S, Benbir G, Karadeniz D. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında eşlik eden endokrin ve metabolik hastalıklar: klinik ve polisomnografik retrospektif analiz. *JTSM* 2014;1(Özel Sayı 1).
7. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. Obstrüktif uyku apnesi ve kronik hastalıklar. *KBB Forum* 2008;7:15-20.
8. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı. *Tüberk Toraks* 1996;44:7-11.
9. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-86.
10. Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:525-533.
11. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2009;32:428-432.
12. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
13. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-1106.
14. Cormican LJ, Williams A. Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure. *Heart* 2005;91:1265-1270.
15. Al-Delaimy WK, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;155:387-393.
16. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22:156-160.
17. Miller CM, Husain AM. Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened for hypothyroidism? *Sleep Breath* 2003;7:185-188.
18. Özışık NÇ, Yurteri G, Tüzün B, Öztürk Ö, Oruç Ö. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında hipotiroidi taraması yapılmalı mı? *S. D.Ü. Tıp Fak Derg* 2008;15:18-22.
19. Zimmerman M, McGlinchey JB, Young D, Chelminski I. Diagnosing major depressive disorder I: A psychometric evaluation of the DSM-IV symptom criteria. *J Nerv Ment Dis* 2006;194:158-163.