

# Physiologic Consequences of Upper Airway Obstruction in Sleep Apnea



*Ali Azarbarzin, PhD; Gonzalo Labarca, MD; Younghoon Kwon, MD; and Andrew Wellman, MD, PhD*

# Uyku Apnesinde Üst Hava Yolu Tıkanıklığının Fizyolojik Sonuçları

HAZIRLAYAN: ARAŞ. GÖR. UMUT BALTA

MODERATÖR: PROF. DR. MEHMET KARADAĞ

19.11.2024

# SUNUM PLANI

1. Giriş
2. OSA Şiddetinin Ölçülmesi ve Fizyolojik Sonuçları
3. Olaya Bağlı Ventilasyon Bozukluğu
4. Olaydan Bağımsız Ventilasyon Açığı
5. Ventilasyon Açığı Ölçümlerinin Sınırlamaları
6. Olaya Bağlı Oksijen Desatürasyonu
7. Olaydan Bağımsız Oksijen Desatürasyonu
8. Oksijen Desatürasyonu Ölçümlerinin Sınırlamaları
9. Hava yolu Tıkanıklığına Yanıt Olarak Hemodinamik Değişiklikler
10. Olayla İlişkili Kardiyovasküler Reaktivite
11. Gelecek Yönelimleri

# GİRİŞ

- **Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA):** Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolunun tam veya parsiyel obstrüksiyonları sonucunda oksijen saturasyonunda azalma ve uyanmalar (arousal) ile karakterize bir sendromdur
- OSA tanısında en yaygın kullanılan yöntem **Apne Hipopne İndeksi (AHI)**'dir

# GİRİŞ

- **Apne Hipopne İndeksi (AHI):** Uyku saati başına en az 10 saniye süren ortalama kısmi (hipopne) veya tam (apne) hava yolu tıkanıklıklarının sayısıdır

# GİRİŞ

- AHI, ventilasyon açığı ve ilişkili hipoksemi, kardiyak otonomik yanıt ve kortikal aktivite gibi solunum olaylarının özellikleri ve fizyolojik sonuçları hakkında önemli bilgileri göz ardı ederek solunum olaylarının (apne veya hipopne) sayısını ölçer

# GİRİŞ

- Prospektif gözlemsel kohort çalışmaları, OSA'nın çeşitli kardiyovasküler hastalıklarla (KVH) güçlü ilişkilerini göstermiştir
- CPAP tedavisinin KVH riskini azaltmak için bir yararı tespit edilemedi

# GİRİŞ

- Son yıllarda, OSA ile ilişkili solunum bozukluğunun büyüklüğünü ve fizyolojik sonuçlarını daha iyi ölçmek için yeni metodlar önerildi
- Bu derlemede, OSA'nın polisomnografik heterojenliğini yakalayan yöntemler üzerinde duruldu



# GİRİŞ

- Tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıkları uyku sırasında OSA'yı karakterize eder
- OSA, aralıklı oksijen desatürasyonları, sempatik aktivasyonlar, intratorasik basınç değişiklikleri, uyarılmalar ve uyku bölünmeleri dahil olmak üzere akut fizyolojik ve hemodinamik değişikliklere yol açar

# GİRİŞ

- OSA ile ilişkili bu rahatsızlıkların her gece ortaya çıkması, KVH, nörobilişsel bozukluk, kanser ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkili altta yatan bir mekanizma olarak kabul edilir

# GİRİŞ

- Gözlemsel çalışmalar, OSA ile çeşitli KVH'ler arasında güçlü bir bağlantı olduğunu gösterse de, CPAP'ın randomize kontrollü çalışmalarında, OSA'lı seçilmemiş bireylerde tutarsızlıklar görüldü
- Bunun nedeni, konvansiyonel ölçümlerin OSA'nın fizyolojik sonuçlarının büyüklüğünü doğru bir şekilde ölçmedeki sınırlamalarıdır ve bu nedenle CPAP tedavisinden en fazla fayda sağlayacak yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde zorluklar yaşanır

# GİRİŞ

- AHI, uyku saati başına en az 10 saniye süren ortalama kısmi (hipopne) veya tam (apne) hava yolu tıkanıklıklarının sayısıdır
- AHI, bozukluğun varlığını veya yokluğunu tanımlamak için yararlı olabilse de, bozukluğun ve alt tiplerinin heterojenliğini 5 veya 15 olay/saat tanısal eşığının ötesinde yakalamada sınırlıdır

# GİRİŞ

- AHI bu eşiklerin ötesine geçtikçe, derinlikleri, süreleri ve fizyolojik yanıtları açısından solunum olaylarında artan bir heterojenlik potansiyeli vardır
- OSA ile ilişkili bu bozuklukların bireyler arasında değişiklik gösterdiği, AHI ve diğer geleneksel OSA şiddeti ölçütleri tarafından yakalanamayan önemli heterojenliğe yol açtığı düşünülmekte

# GİRİŞ

- Son yıllarda, OSA ile ilişkili bu özellikleri daha iyi yakalamak için yeni yaklaşımlar geliştirildi
- Bu yaklaşımların faydaları, artan olumsuz sonuç riskini tahmin etme veya CPAP'tan en fazla fayda görecekten OSA'lı bireylerin alt gruplarını belirleme yetenekleri karşılaştırılarak değerlendirildi

# GİRİŞ

- Bu makale, OSA'ya özgü olduğu düşünülen polisomnografik ölçümlere odaklanıyor
- Bu yöntemlerin klinik faydasını destekleyen kanıtları gözden geçiriyor ve sınırlamalarını ve gelecekteki yönlerini tartışmayı hedefliyor

# OSA Şiddetinin Ölçülmesi ve Fizyolojik Sonuçları

- OSA, uyku sırasında hava akışında sık görülen azalmalar olarak kendini gösterir ve bu da bir dizi akut fizyolojik sonuca yol açar





# OSA Şiddetinin Ölçülmesi ve Fizyolojik Sonuçları

- Apne, olay öncesi taban çizgisine göre hava akışında en az 10 saniye süren  $> \%90$ 'lık bir azalma olması durumu olarak tanımlanır
- Hava akışındaki azalma yüzdesi  $\%30$  ile  $\%90$  arasında değiştiğinde ise hipopne olarak tanımlanır

# OSA Şiddetinin Ölçülmesi ve Fizyolojik Sonuçları

- Solunum olaylarını tam olarak karakterize etmek için OSA'ya özgü bir ölçüm,
  1. solunum olaylarının süresini
  2. derinliğini
  3. sıklığınıiçermeli ve olaylar ortadan kaldırıldığında tamamen hafifletilmeli

# Olaya Bağlı Ventilasyon Bozukluğu

- Ventilasyon bozukluğunun değerlendirilmesindeki parametrelerden biri, olay süresidir
- Hava akışında aynı düzeyde azalma için, daha uzun bir olay süresi, daha büyük bir ventilasyon açığını yansıtır
- Daha uzun bir olay süresinin olumsuz sonuçlarla ilişkili olması beklenir

# Olaya Bağlı Ventilasyon Bozukluğu

- Bazı çalışmalarda da tutarsız bulgular gösterildi
- Butler ve arkadaşları, Uyku Kalp Sağlığı alışması (SHHS) kohortunda, kısa olay süresinin, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördüğünü gösterdi
- Başka bir çalışmada, uzun olay süresi hipertansiyon ile ilişkilendirildi

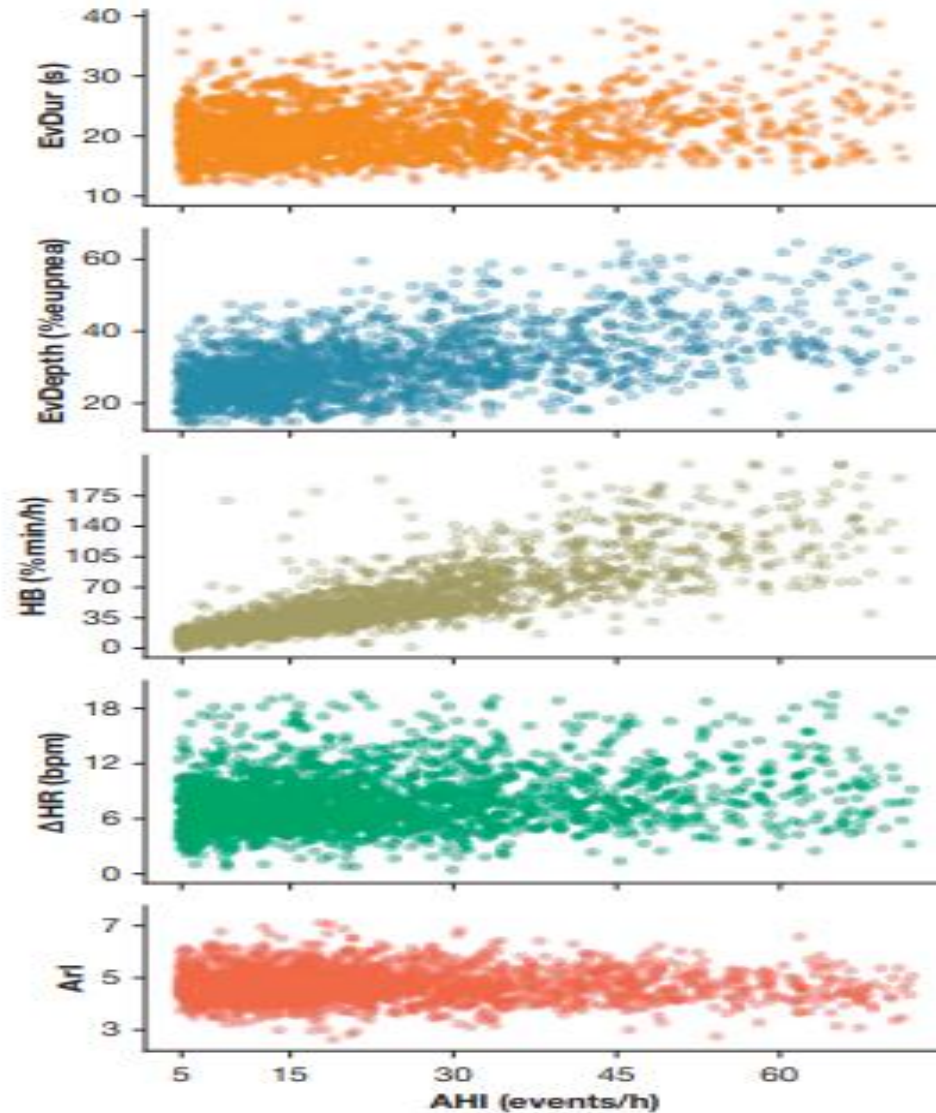
*Apnea-Hypopnea Event Duration Predicts Mortality in Men and Women in the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med. 2019 doi: 10.1164/rccm.201804-0758OC.*

Wu H, Zhan X, Zhao M, Wei Y. Mean apnea-hypopnea duration (but not apnea-hypopnea index) is associated with worse hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(48):e5493.

# Olaya Bağlı Ventilasyon Bozukluğu

- Labarca ve arkadaşları, iki popölasyon temelli kohortta, artmış KVH ve mortalite riski ile ilişkili olayla ilişkili ventilasyon açığı (ventilasyon yükü) ölçütünü tanıttı
- Bu çalışmada, desatürasyon veya uyarılma kriterlerinden bağımsız olarak hava akışındaki azalmaya dayalı bir olay tanımlandı

# Olaya Bağlı Ventilasyon Bozukluğu



# Olaydan Bağımsız Ventilasyon Açığı

- Standart puanlama kriterlerini karşılamayan hava akışı sınırlı nefesler, AHI'den bağımsız olarak özellikle hafif OSA'da ve hamilelik sırasında olumsuz sağlık sonuçlarının öngörücüsü olabilir

# Olaydan Bağımsız Ventilasyon Açığı

- Horlama sesinin yüksekliğinin, AHI'den bağımsız olarak hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkili olan hava yolu tıkanıklığının ve solunum dürtüsünün bir göstergesi olduğu ileri sürüldü





# Ventilasyon Açığı Ölçümlerinin Sınırlamaları

Uyku sırasında alınan ve verilen hava akışının ölçümü ile ilgili doğal zorluklar nedeniyle ventilasyonla ilgili ölçümlerin faydası belirsiz

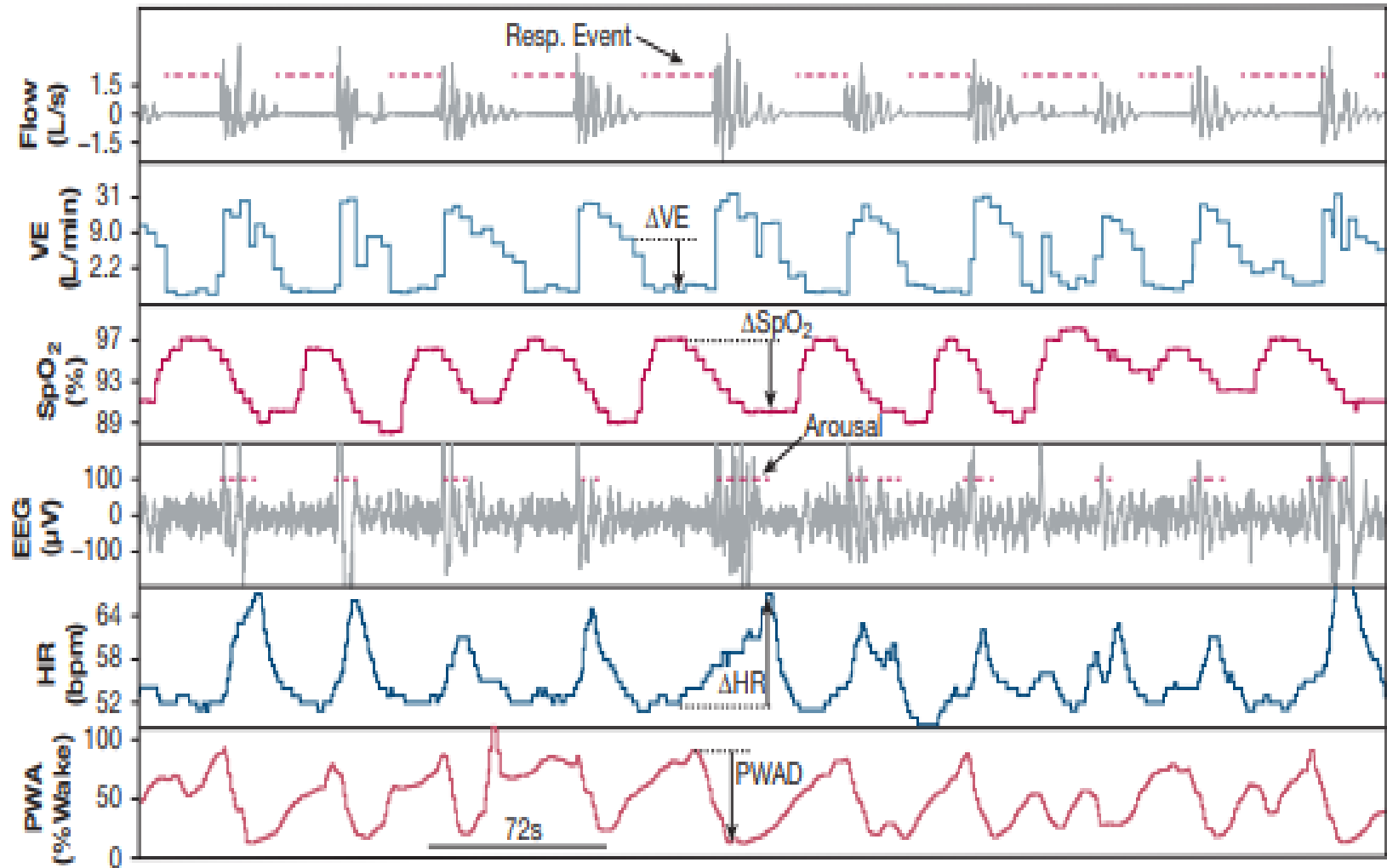
Şu anda, oronazal pnömotakografi "gerçek" ventilasyonu ölçmek için tek standart yöntem olarak kabul edilmekte, Ancak kullanımı özel laboratuvarlarla sınırlı

Uyku sırasında hava akışını ölçmek için mevcut seçenekler arasında termistör, nazal kanül ve solunum bantları bulunur

# Ventilasyon Açığı Ölçümlerinin Sınırlamaları

- Bu yöntemlerin, kalibrasyon gereklilikleri, normal solunumun belirlenmesi ve ağızdan nefes alma dahil olmak üzere, toplam ventilasyon yükü ölçümünün doğruluğunu etkileyebilecek sınırlamaları vardır
- Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için uyku sırasındaki solunum yükünün daha stabil ve standardize edilmiş temsili değerleri kullanılır

# Ventilasyon Açığı Ölçümlerinin Sınırlamaları



# Olaya Bağlı Oksijen Desatürasyonu

- Hava yolu tıkanıklığı, OSA'nın zararlı sonuçlarına aracılık eden kan gazı değişikliklerine neden olur
- Bu değişiklikler OSA'nın şiddetini veya olumsuz sonuçlarını tahmin etmek için kullanılabilir

# Olaya Bağlı Oksijen Desaturasyonu

## Desatürasyon şiddeti ölçümlerinin kullanımının sınırlamaları

En düşük  
SpO2

Başlangıç SpO2'sine bağlıdır, tüm apneler ve hipopnelerle bağlantılı toplam gecelik hipoksemiyi yakalamada sınırlı ve diğer hipoksemi ölçümlerine kıyasla ölçüm hatasına daha fazla eğilimli

T90

Diğer koşullar nedeniyle düşük olabilen ve OSA ile ilişkili hipokseminin ayırt edici bir özelliği olan aralıklı hipokseminin bir ölçüsü olmayan başlangıç SpO2 değerine bağlı

# Olaya Bağlı Oksijen Desatürasyonu

- Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için gece aralıklı hipokseminin polisomnografi ile türetilmiş birkaç belirteci önerildi
- Bunlar arasında; OSA ile ilişkili desatürasyon eğrisi altındaki alan (hipoksik yük) gibi oksijen desatürasyonlarının derinliğini, süresini ve sıklığını içeren kümülatif ölçümler bulunur

# Olaya Bağlı Oksijen Desatürasyonu

- Yüksek hipoksik yüke sahip bireylerde, akut koroner sendromlu ve uyuyamayan OSA'lı hastalarda KVH vakalarında CPAP tedavisi ile bir azalma gösterildi
- Hipoksik yük, optimal CPAP kullanımı ile tamamen hafifler çünkü sadece solunum olayına bağlı desatürasyonu yakalar

# Olaydan Bağımsız Oksijen Desatürasyonu

- Hava akışı tarafından belirlenen solunum olaylarına güvenmek, hava akışını kaydetmeyen ayarlarda, olayla ilgili oksijen desatürasyon ölçümlerinin kullanımını sınırlayabilir
- Bu sınırlamalar nedeniyle geçici oksijen desatürasyonlarından kaynaklanan hipokseminin şiddetini tanımlayan ölçümler geliştirildi




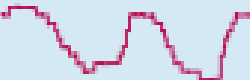

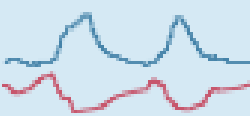
# Olaydan Bağımsız Oksijen Desatürasyonu

- SHHS analizinde olayla ilişkili hipoksik yük ve desatürasyon şiddeti parametresinin karşılaştırmalı bir çalışmada, yalnızca olayla ilişkili hipoksik yük KVH mortalitesini öngördü

# Olaydan Bağımsız Oksijen Desatürasyonu

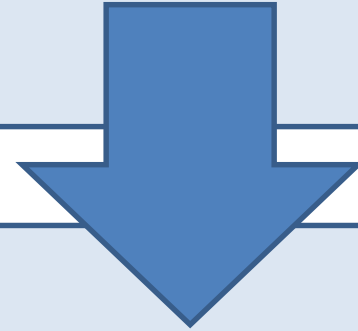
- Son zamanlarda, otomatik olarak tanımlanan oksijen desatürasyonlarına dayalı olarak olayla ilişkili hipoksik yükün bir ölçümü geliştirildi
- Bu ölçüm, hipertansiyon ve gündüz aşırı uyku hali ile ilişkilendirildi ve KVH mortalitesini öngördü

# Olaydan Bağımsız Oksijen Desatürasyonu

Domain	First author (reference)	Metric	Relationship with Obstruction Severity	Association with Cardiometabolic Outcomes/Mortality (references)	CPAP-related Risk Reduction (references)	Association with Symptoms/Cognitive Outcomes (references)
<b>Airflow/Ventilation</b> 	Labarca et al. (23)	Ventilatory Burden	Yes	CVD and Mortality (23)	?	?
	Parekh et al. (28)	Ventilatory Burden	Yes	Mortality (28)	?	Sleepiness (28)
<b>Oxygen Saturation</b> 	Azarbarzin et al. (12)	Hypoxic Burden	Yes	Hypertension, Diabetes, CKD, CVD, and Mortality (12, 15, 23, 35, 36, 43)	Reduction in CVD Risk (37)	Sleepiness (43)
	Kulkas et al. (39)	Desaturation Severity Parameter	Yes	Cardiac Troponin I (40)	?	Vigilance (41)
	de Chazal et al. (34)	Respiratory Event Desaturation Transient Area	Yes	Mortality (34)	?	?
<b>EEG/Arousal</b> 	Shahrbabaki et al. (63)	Arousal Burden	?	Mortality in women, inconsistent in men (63)	?	?
	Younes et al. (68)	Odds Ratio Product	?	?	?	Sleepiness, quality of life (69), car crash† (71)
<b>Hemodynamic</b> 	Azarbarzin et al. (13)	Heart Rate Response	Yes	Subclinical CV Biomarkers, Incident CVD, Mortality (13)	Reduction in CVD Risk and BP (14, 51)	?
	Soleihac et al. (59)	Low Pulse Wave Amplitude Drop Index	?	CVD and Mortality (59, 60)	?	?

# Oksijen Desatürasyonu Ölçümlerinin Sınırlamaları

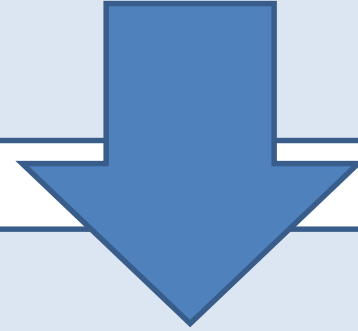
1-Desatürasyon oranı, akciğer hacmi, ventilasyon perfüzyon uyumu ve metabolizma hızı gibi OSA ile ilişkili olmayan faktörlere de bağlı olabilir



2-Tedaviden fayda gören yüksek riskli OSA tiplerinin belirlenebilirlikleri ileri prospektif çalışmalar ile doğrulanmalı

# Oksijen Desatürasyonu Ölçümlerinin Sınırlamaları

3- Bu çalışmalardaki örneklerin çoğu beyaz ve erkek katılımcıları içerir ve bu nedenle, oksimetre tabanlı ölçümlerin genelleştirilebilirliğini doğrulamak için daha çeşitli örneklere ihtiyaç vardır



4- Derin ve yüzeysel desatürasyonlar ile OSA'daki olumsuz sonuçlar arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

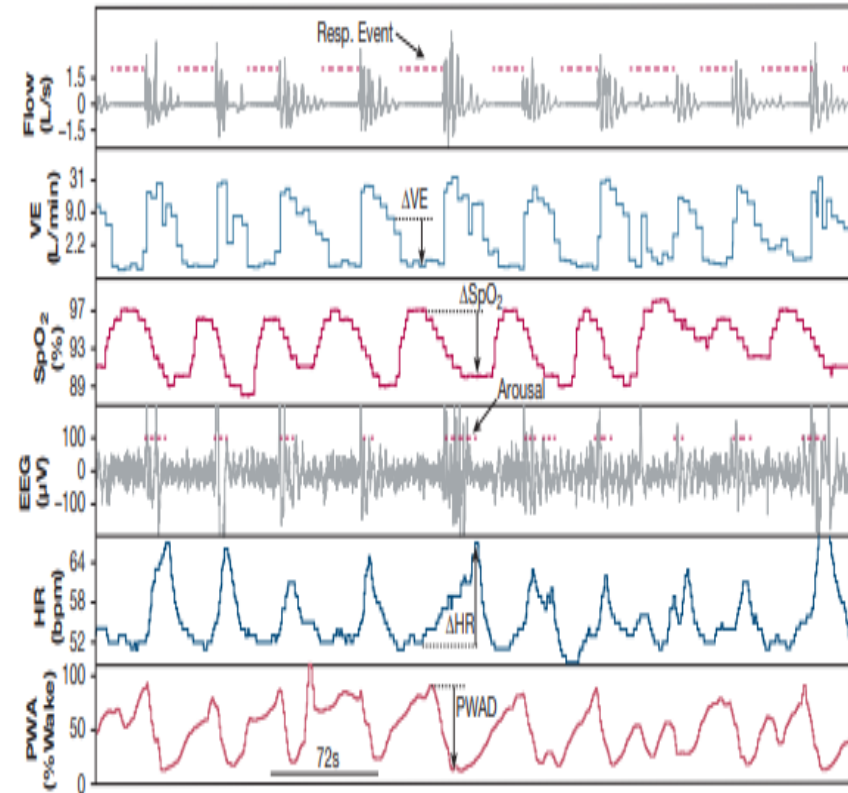
# Havayolu Tıkanıklığına Yanıt Olarak Hemodinamik Değişiklikler

- Bir süredir tıkalı olan bir hava yolunun açılması, fizyolojik yanıtla yol açabilecek ventilatuar ve hemodinamik değişikliklerle ilişkilidir
- Yanıtın büyüklüğü, önceki solunum olayı şiddetinin ve katılımcıya özgü yanıtın bir fonksiyonudur

# Olayla İlişkili Kardiyovasküler Reaktivite

## Kalp Atış Hızı Yanıtı:

- Bir solunum olayının sonunda, kortikal uyarılma olmasa bile kalp atış hızında bir artış olur
- Hava yolu açıklığındaki maksimum dalgalanma ile olay sırasındaki minimum kalp atış hızı arasındaki fark olarak tanımlanır



# Kalp Atış Hızı Yanıtı

- Kalp atış hızı yanıtının büyüklüğü, olayın ciddiyetine bağlı
- Arousal ile biten olaylar, arousal olmayanlara göre daha güçlü bir kalp atış hızı yanıtına sahip olma eğiliminde
- Bireysel varyasyonlara ek olarak, ortalama kalp atış hızı yanıtı bireyler arasında önemli ölçüde değişir (0 ile > 30 atım/dk)



# Olayla İlişkili Kardiyovasküler Reaktivite

## **Kan Basıncı Yanıtı:**

- Çok sayıda çalışma, uyku sırasında düşen KB paterninin olmamasını, önceden var olan veya gelecekteki KVH'nin bir belirteci olarak kabul etmiştir
- Uyku sırasında kan basıncının düşmemesi veya artması OSA'lı kişilerde daha sık görülür

# Kan Basıncı Yanıtı

- Gece boyunca solunum olaylarına karşı KB yanıtının ölçülmesi, hem olayların şiddeti hem de kardiyovasküler reaktivite hakkında önemli bilgiler sağlayabilir
- Yetersiz örnekleme, maliyet, parmak rahatsızlığı ve harekete duyarlılık gibi sorunlar nedeniyle, ambulatuvar KB izleme cihazları ve diğer yaklaşımlarla gece KB ölçümü sınırlıdır

# Olayla İlişkili Kardiyovasküler Reaktivite

## **Nabız Dalgası Genlik Düşüşleri (NDGD):**

- Parmak fotopletismografisi ile ölçülen nabız dalgası genliğinin sempatik aktivasyon ile ilişkili olduğu gösterildi
- NDGD ölçümlerinin OSA ile ne ölçüde ilişkili olduğunu ve CPAP'a ne yanıt verdiğini belirlemek için araştırmalar devam etmekte

# Olayla İlişkili Kardiyovasküler Reaktivite

## **Uyku Bölünmesi ve Arousal:**

- Solunum olayları genellikle EEG frekans analizi ile tespit edilebilen kortikal aktivitedeki bir değişiklikle ilişkilidir
- Tekrarlayan elektrokortikal uyarılmalar uyku bölünmesine neden olur ve bilişsel işlevin bozulmasına yol açabilir

# Uyku Bölünmesi ve Arousal

- Bir PSG'deki uyku bölünmesinin şiddeti, uyku saati başına ortalama uyarılma sayısı ile rapor edilir
- Bir uyarılma ile sona eren ancak minimal oksijen desatürasyonu sergileyen solunum olaylarının; uykululuk, diyabet, hipertansiyon ve KVH ile ilişkili görünmediğini gösteren yakın tarihli bir çalışma bulunmaktadır

# Uyku Bölünmesi ve Arousal

- Sık uyarılmalar uyku apnesinin patofizyolojisine katkıda bulursa da ventilasyon ve desatürasyon ölçümlerinin ötesinde olumsuz sonuç riskini tahmin etme yetenekleri bilinmemekte



# Gelecek Yönelimleri

- Bu derlemede, OSA'nın bazı yeni fizyolojik ölçütleri tartışılmış
- Son zamanlarda yayınlanan bir dizi makale, OSA şiddetine ve bunların sağlık sonuçlarıyla ilişkilerine yönelik çok sayıda ek ölçüt içermekte
- Bu ölçütlerin kardiyovasküler veya nörobilişsel sonuçlarla ilgili rollerini daha iyi anlamak için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç var

# Gelecek Yönelimleri

- Bu derleme makalesinde yer alan çalışmaların çoğu sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olup, retrospektif ve gözlemsel nitelikte
- Bu nedenle, bu ölçümlerin üstünlüğünü daha uzun süre takip edilen genç yetişkinlerden oluşan daha büyük ve daha çeşitli örneklemelerde doğrulamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç var



# Gelecek Yönelimleri

- AHI ile ölçülen OSA şiddetinde gecedan geceye yüksek değişkenliğin hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterildiğinden, bu ölçümlerin tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini belirlemek için gelecekteki çalışmalara da ihtiyaç var

# Gelecek Yönelimleri

- Son olarak, örneklem büyüklüğü ile sınırlı olmadığında, bu ölçütlerin makine öğrenim yöntemleri kullanılarak birleştirilmesi ve ince ayarlarının yapılması yararlı bilgiler sağlayabilir
- Mevcut veriler ve karara bağlanmış sonuçlar, sonuç tahmini için makine öğrenim tekniklerinin kullanılmasına izin verecek kadar büyük olmayabilir

# Özet

- Laboratuvar ve ev tabanlı PSG'ler, AHİ gibi aşırı basitleştirilmiş frekansa dayalı ölçümlerin ötesinde uyku apnesini daha iyi karakterize etmek için kullanılabilecek çok sayıda bilgi içerir
- Bozukluğun daha iyi karakterizasyonu, potansiyel olarak OSA tanısını iyileştirebilir ve bu sonuçları iyileştirerek tedaviden fayda görebilecek yüksek risk altındaki bireylerin daha iyi belirlenmesine yardımcı olabilir

# TEŞEKKÜR EDERİM...



Londra 3575 km	Medine 2697 km
Paris 3262 km	Mekke 3263 km
Berlin 2730 km	Bağdat 1727 km
Moskova 2489 km	Tahran 2335 km
Bosna 1857 km	Konya 135 km
Üsküp 1340 km	Şanlıurfa 832 km
İstanbul 531 km	Kudüs 1295 km
Ankara 294 km	Sarıyer 1102 km

