



DERLEME

TIKAYICI UYKU APNESİ SENDROMUNDA FARMAKOTERAPİLER

Dr. Alper CEYLAN, Dr. Fatih ÇELENK, Dr. Hakan TUTAR
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Tıkayıcı uyku apnesi (TUA), sık karşılaşılan, özellikle kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri ile ciddi morbiditeye neden olan bir hastalıktır. CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) oldukça etkili bir tedavi seçeneği olmasına rağmen, hastaların pek çoğu alternatif yöntemler aramaktadırlar. TUA tedavisinde pek çok ilaç üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu ilaçların pek çoğu etkisiz bulunmuş ya da istenmeyen yan etkiler yaratmışlardır. TUA'nın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ile ilaç tedavisinin belirli hastalarda fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu derlemede TUA tedavisinde etkili olabileceği düşünülen ilaçlar tartışılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Tıkayıcı uyku apnesi, Tedavi, Medikal

PHARMACOTHERAPIES IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

SUMMARY

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder, causing considerable morbidity particularly because of its effects on cardiovascular system. Continuous positive airway pressure (CPAP) is extremely effective in the majority of patients but most patients would prefer an alternative. Various drugs have been investigated for the treatment of OSA. Most of the drugs have been found to be ineffective or have produced intolerable adverse effects. It seems likely that by better understanding the pathophysiology of OSA in individual patients, drug therapy might be beneficial in a certain group of patients.

Keywords: Obstructive-sleep apnea, Treatment, Medical

GİRİŞ

Tıkayıcı Uyku Apnesi

Tıkayıcı Uyku Apnesi (TUA) uyku sırasında tekrarlayan asfiksi ataklarına yol açan aralıklı üst havayolu tıkanıklıkları ile karakterize bir hastalıktır. Kapalı havayoluna karşı devam eden solunum eforu, negatif intratorasik basınç dalgalanmalarına sebep olur. Bunun sonucu gelişen bradikardi ve arteryel kan basıncındaki düşüş nedeni ile kardiyak output azalır. Arteryel oksijen saturasyonunda genellikle düşme gözlenir. Apneler genellikle sempatik aktivitenin artması, taşikardi, arteryel kan basıncının yükselmesi ve uykudan uyanma ile sonlanır. Hava yolunda parsiyel tıkanma ya da solunumda tam kesilme olmadan (hipopne) azalmalar da uyanmaya yol açabilir. Uyku sırasında olan solunumsal olayların sıklığı TUA'nın şiddetini gösterir. Apne hipopne indeksinin (AHİ) saatte >5 olması TUA tanısı için yeterlidir¹; AHİ >15 olduğu durumlarda tedavi başlanmalıdır².

Hava yolu tıkanıklığına yol açan faktörler, hava yolu açıklığını sağlayan kuvvetler ve hava yolunun şekli ve boyutu ile ilişkilidir. Retrognati, makroglossi ve tonsil hipertrofisi olan hastalar,

kapanma ihtimali daha yüksek olan dar hava yoluna sahiptir. TUA'nın boyun çevresi ve obezite ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır³. Boyun çevresi 48 cm'den fazla olan olgularda uyku apnesi sıklığında 20 kat artış izlenmektedir⁴. Bazı hastalarda uyku pozisyonu da önemlidir. Hava yolunun supin pozisyonda yatarken kapanma ihtimali daha yüksektir. Statik kapanma kuvvetleri, özellikle diyaframda olmak üzere, oluşturulan negatif basınç ve hava akımının havayolu boyunca oluşturduğu dinamik kuvvetler ile etkileşir. Üst havayolunu değişik seviyelerde genişleten kaslar kapatmaya yol açan kuvvetlere karşı koyar. Bu kaslar dili öne doğru çeken ve hava yolunu stabilize eden yumuşak damak ve genioglossus kaslarıdır. Bu kasların tonusu uyanıklık ile karşılaştırıldığında uyku sırasında düşer ve apnelerin en fazla olduğu REM uykusunda en alt seviyeye iner⁵. Obez hastalarda azalmış oksijen rezervi ve artmış metabolizmanın neden olduğu uyku sırasında hava akımı ihtiyacındaki artış uyku apnesi riskini arttırmaktadır⁶. Solunum uyarısındaki düzensizlik periyodik solunum eforuna yol açarak TUA'yı kötüleştirir. Horlama titreşiminin, hava yolu basınç değişimlerini kompanse eden refleks arkının afferent uzantısına zarar verdiği kanıtlanmıştır⁷. Efektör kasların tonusu alkolün de içinde yer aldığı sedatif medikasyonlarla düşürülebilir⁸ ve horlamanın fizyolojik travmasıyla kas liflerinde ve afferent sinirlerde kalıcı hasar oluşabilir⁷.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Fatih Çelenk, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, Tel: 0312 202 64 73, E-mail: fcelenk@gazi.edu.tr

Gönderilme tarihi: 19.Mart 2007, revizyon isteme tarihi : 30 Temmuz 2007, yayın için kabul edilme tarihi: 01 Ağustos 2007



Uyküda solunum bozukluklarının prevalansı orta yaşlı erkeklerde %4-6 arasında değişmektedir⁹⁻¹¹. Bayanlar arasında prevalans iki-altı kat daha azdır⁹⁻¹¹. Postmenopozal bayanlarda TUA'nın görülme sıklığı premenopozal bayanlara göre dört kat daha fazladır. Populasyon çalışmalarında hormon replasman tedavisi alan kadınlarda TUA riskinin azaldığı gösterilmiştir¹².

TUA büyük çoğunlukla horlamayla ilişkilidir². Şikayetler arasında yetersiz uyku, gün içi uyku hali, zayıf konsantrasyon, azalmış libido bulunur ve TUA'sı olanların partnerlerine karşı davranışları olumsuz olarak değişir¹³.

TUA'nın inme ve konjestif kalp yetmezliğinin arasında bulunduğu kardiyovasküler mortalite için risk faktörü olduğu düşünülmektedir¹⁴. Erkek cinsiyeti, obezite, hipertansiyon, insülin resistansı ve anormal lipidler TUA olan bireylerin ortak özelliklerindedir. TUA birkaç mekanizma ile kardiyovasküler hastalığa neden olmaktadır. Bunlardan en fazla dikkati çeken hipertansiyondur¹⁵⁻¹⁷. TUA'lı hastalarda sistolik ve diastolik kan basıncında artış izlenmektedir¹⁵. Nokturnal uykunun bozulmasının sonucu olarak TUA'lı bireyler kompleks motor işlevleri yaparken zorluk yaşayabilirler. Bu durum trafik kazalarına neden olabilmektedir².

Kardiyovasküler risk ve TUA ile ilgili tartışmalara bakılmaksızın belirtileri olan hastalar mutlaka tedavi edilmelidir. En sık kullanılan tedavi CPAP'tır (continuous positive airway pressure) ve bu tedavinin yüksek oranda etkili olduğu gösterilmiştir.

Uykü Apnesi için Önerilen İlaç Tedavileri

Seks Hormonları

Uykü apnesi kadınlarda erkeklerden daha az sıklıkla görülmektedir. Kadınlar arasında uyku apnesi menopoz sonrasında öncesine göre daha sıktır ve populasyon çalışmalarında hormon replasman tedavisinin koruyucu olduğu gösterilmiştir¹². Bu nedenle progesteron ve diğer seks hormonlarının uyküda solunum bozukluklarının medikal tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

Progesteronun solunum uyarısını arttırdığı bilinmektedir¹⁸. Medroksiprogesteron sadece solunum uyarısını değil aynı zamanda diafragmatik ve üst havayolu tonusunu da arttırmaktadır². Medroksiprogesteronun esas olarak santral apnesi olan bir hasta grubunda uyküda solunum bozukluğu olaylarının frekansını azaltabileceği gösterilmiştir¹⁹; santral apneler ventilasyonun uyarı yetmezliği sonucu oluşur ve solunumu uyarıcı ajanlarla düzelmesi beklenir. Bununla birlikte, çift-kör olarak yapılan bir

çalışmada TUA'lı hastalarda medroksiprogesteronun pozitif etkisinin olmadığını gösterilmiştir²⁰. Ayrıca hormon tedavilerinin ciddi yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır. Meme hassasiyeti, impotans, alopesi, hirsutizm ve tromboembolik hastalık oluşumu gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Uykü apnesinin erkeklerde daha yaygın olmasının sebebi progesteronun koruyucu etkisinden değil, testosteronun uykü apnesi gelişme riskini arttırmasından kaynaklandığı da düşünülebilir. Testosteron erkeklerde uykü apnesini kötüleştirebilir^{21,22}. Flutamid ile yapılan kısa dönem androjen blokajı erkeklerde uyküda solunum bozukluğunda herhangi bir iyileşme sağlamamıştır²³. Zaten uykü apneli hastalarda testosteron seviyeleri normal uykü yapısındaki bozulma sonucu azalmıştır²⁴.

Asetazolamid

Asetazolamid karbonik anhidraz enzimini inhibe eder, metabolik asidoz oluşturur ve solunum uyarısını artırır. Kontrollü olmayan çalışmalarda santral apneli hastalarda semptomları düzelttiği²⁵ ve TUA'lı hastaların dörtte birinde apne frekansını düşürdüğü gösterilmiştir²⁶. Randomize, kontrollü bir çalışmada asetazolamid uykü apneli hastaların AHI'ni düşürmüştür²⁷; AHI saatte 50 den 26'ya düşerek neredeyse yarılanmıştır (p<0.03). Fakat uyanma frekanslarında ve toplam uykü zamanında değişiklik olmamıştır. Hastalar tedavi sonrası kendilerini dinlenmiş hissetmemiş ve gün içi uykü hallerinde düzelme olmamıştır. Asetazolamid üç hastaya uzun dönem tedavi olarak önerilmiş ancak sadece bir hasta devam edebilmiştir. Diğer hastalarda ilacı kesmeye neden olan yan etkiler gelişmiştir; bir hastada tolere edilemeyen parestezi ve diğerinde nokturnal diürez olmuştur. Bu bilgilerden asetazolamidin uykü apneli hastalara yarar sağlamadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca asetazolamidin elektrolit seviyelerinde ve asit-baz dengesinde bozulma, sistemik asidozis ve hiperkapni gibi yan etkileri de bulunmaktadır.

Teofilin

Teofilinin santral yoldan solunumu uyarıcı etkisi vardır²⁸. Santral apne tedavisinde kullanılmaktadır ve OSAS tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Üst hava yolu tonusunu etkilediği öne sürülmüştür; ayrıca aminofilinin diyafragmatik kontraktileti arttırdığına dair kanıtlar vardır²⁹. Teofilin ve aminofilin ile iki plasebo-kontrollü çalışma vardır. Teofilin çalışmasında, 12 hasta dahil edilmiş, tedavi ile plasebo arasında AHI'de herhangi bir fark bulunamamıştır³⁰. Gece arteriyel desaturasyonda azalma tespit edilmiştir.



Fakat, bu görünür düzelmenin sebebi aktif tedavi sırasında bir saatten fazla azalma gösteren toplam uyku süresidir. Aminofilin çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında aktif ilaç tedavisinde uykuda harcanan süre %24 daha azdır³¹. Apne frekansında düzelmeye izlenmemiştir. Daha yeni bir çalışma teofilini CPAP ile karşılaştırmıştır³². Teofilin ile gece solunum olaylarında azalma izlenmiş, fakat CPAP'ın çok daha etkin olduğu görülmüştür. Teofilin ile tedavi edilen hastaların toplam uyku süresinin daha kısa olduğu gözlenmiştir. Günümüzde TUA'da teofilin kullanımını destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır².

Opiod Antagonistleri

TUA'lı hastaların beyin omurilik sıvılarında bazı opioid seviyelerinin arttığına dair kanıtlar vardır³³. Bu seviyeler TUA nedeniyle başarılı bir şekilde opere edilen altı hastada azalmıştır³³. On obez hastadan oluşan bir gecelik çalışmada opioid antagonisti olan nalokson, serum fizyolojik infüzyonuyla karşılaştırılmıştır³⁴. Nalokson infüzyonuyla saatteki desaturasyon sayısında azalma olduğu gibi oksijen saturasyonundaki maksimum düşüşün de daha az olduğu görülmüştür. Uyku evrelemesi her hastaya yapılamamış, fakat yapılanlarda REM uykusu %80 azalmıştır.

Doksapram periferik olarak karotis cisminde, santral olarak solunum merkezinde solunum uyararı olarak etki eder². Opiodlerin solunumu baskılayıcı etkisini antagonize eder, fakat analjezik etkisini antagonize etmez. Dört hastadan oluşan bir çalışmada TUA'nın tedavi edilmesi için doksapram infüzyonu plasebo ile karşılaştırılmış; hastaların apne süreleri azalmış, fakat saatteki desaturasyonları değişmemiş ve uykusuz geçen sürede düzelmeye olmamıştır³⁵. Kısa yarılanma süreleri ve intravenöz yolla verilme yönleri ile değerlendirildiğinde bu ajanların TUA tedavisinde kullanılmaları çok pratik değildir. Solunum bulgularındaki minör düzelmeler, yüksek opioid seviyelerinin TUA'nın şiddetine katkısının az olduğunu göstermektedir.

Uyarıcılar

Nikotin medulladaki solunum nöronlarına doğrudan etki ederek solunum uyarısını ve hipoglossal sinir deşarjını artırır³⁶. Nikotinin hava yolu stabilitesi üzerine olan etkisinin, solunum uyarısına olan etkisinden daha fazla olduğu ileri sürülmüştür ve TUA tedavisi için önerilmiştir. Uyku apneli beşi sigara içen veya içmiş olan sekiz hastadan oluşan bir çalışmada, nikotin sakızı uykunun ilk iki saatinde apne sayısını azaltmıştır³⁷. Randomize bir çalışmada sigara içmeyen ve horlayan 20 hastaya (10'u bayan) transdermal nikotin ya da plasebo uygulanmış; horlamanın şiddeti aktif tedavi ile

düzelirken apne sayısında bir değişiklik izlenmemiştir³⁸. Bu çalışmada nikotin ile uyku kalitesi bozulmuş; uyumak için ilk latans süre yedi dakikadan 18 dakikaya uzamış ve toplam uyku süresi 33 dakika azalmıştır. Hastaların çoğunda belirgin gastrointestinal yan etkiler gelişmiştir. Tedavinin nikotin bağımlılığı yaratma riski TUA tedavisinde nikotinin kullanılmasını engelleyen en önemli nedendir ve tedavinin etkinliğini destekleyen veri yoktur.

Modafinil uykusuzluk sağlayan, kardiyovasküler semptomları ortaya çıkarmayan ya da şiddetlendirmeyen ve amfetamin benzeri yan etkileri olmayan bir ilaçtır³⁹. Güvenlik sınırı geniş ve yan etki potansiyeli azdır. Narkolepsinin gün içi uyku halinde ve diğer uyku sendromlarının tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada düzenli CPAP kullanan fakat aşırı uyku halinden şikayetçi olan hastalarda modafinil kullanımı ile Epworth uykululuk skorunda ve uykululuk belirtilerinde anlamlı iyileşme sağlanmıştır. Fakat modafinilin objektif uykululuk ve uykulans testlerine çok az etki ettiği izlenmiştir. Kan basıncı, nabız ve EKG bulgularında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. CPAP ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Modafinil TUA ile beraber seyreden uykusuzluk sendromlarında kullanılabilir.

Antihipertansif Ajanlar

Antihipertansiflerin sadece kan basıncını düşürmekle kalmayıp aynı zamanda mekanizması belirsiz olsa da apne frekansını azalttığına dair kanıtlar vardır. Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada hem β -adrenerjik antagonisti metoprololun ve hem de anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan silazaprilin apne frekansını yaklaşık üçte bir azalttığı gösterilmiştir⁴⁰. Silazapril ile yapılmış çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir⁴¹. Fakat antihipertansiflerin TUA'da yararlı etkilerinin olmadığını gösteren iyi düzenlenmiş ve rapor edilmiş çalışmalar da vardır. Randomize bir çalışmada silazapril orta şiddetli ile şiddetli TUA'lı 54 hipertansif erkek hastada plasebo ile karşılaştırılmış; hastaların kan basınçlarında ve REM-dışı uyku sırasındaki TUA'larında hafif bir azalma görülürken, REM uyku sırasındaki TUA'larında azalma görülmemiştir⁴². Bir diğer çalışmada hipertansiyonu ve TUA'sı olan 40 hasta, kan basıncı üzerine olan etkilerini karşılaştırmak için tek oral doz şeklinde atenolol 50 mg, amlodipin 5 mg, enalapril 20 mg hidroklorotiazid 25 mg ve losartan 50 mg'dan oluşan beş ajandan ikisiyle tedavi edilmiştir⁴³. İlaçların hiçbirisi TUA şiddetini azaltamazken ve gün içi rahatlığı sağlayamazken, atenolol kan basıncını düşürmede en etkili ajan olarak tespit edilmiştir.



Üçüncü bir çalışmada, bir başka β -adrenerjik antagonisti olan seliprolol TUA şiddetini azaltmamıştır⁴⁴. Tüm sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde antihipertansiflerin TUA şiddetini azaltmasındaki etkinliği halen şüphelidir; fakat bozulmaya yol açtığını gösteren bir kanıt yoktur, dolayısıyla TUA'lı hastalarda hipertansiyonun tedavisi önerilmelidir.

Klonidin

Klonidin ve trisiklik antidepresanların REM uykusunu baskıladığı gösterilmiştir⁴⁵. İlacın TUA üzerindeki etkileri sekiz hastadan oluşan plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiş, AHI'de toplam düzelle olmamıştır ve en düşük oksijen saturasyonunda istatistiksel olarak artış olurken, bu durumun klinik olarak önemli olmadığı görülmüştür⁴⁶. Hastaların sadece ikisinde REM uykusu tamamen baskılanmıştır. REM uykusu baskılanmayan hastaların REM süresindeki AHI'leri paradoksik olarak artmıştır. REM-dışı uykuda apne frekansı üzerinde etkisi olmamıştır. Klonidin tedavisinden sonra gün içi semptomlarda düzelle izlenmemiştir. Bu çalışma klonidin TUA için etkili bir tedavi olmadığını göstermektedir.

Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar horlamanın en kötü ve TUA'nın en uzun olduğu dönem olan REM uykusunda geçen süreyi kısaltır. Protriptilin, bazı horlama ve TUA hastalarında sınırlı iyileşme sağlamıştır^{47,48}. Bu ajan sedatif değildir. Total apne sayısını azaltır fakat paradoksik olarak hipopne sayısını artırır. Bu etki muhtemelen ilacın farengeal dilatör kaslara düzenleyici nöral çıkışı arttırmasıyla oluşur⁴⁹. Bazı hastalarda uykuda düzelle sağlamadan gün içi uyanıklığa neden olur; bu etkisinin antidepresan etkisine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ne yazık ki protriptilinin antikolinergik özelliklerinden dolayı yan etkileri vardır. Üriner yan etkiler, ağız kuruluğu, konstipasyon ve impotans görülür. Libido azalması, konfüzyon, ataksi de görülebilir⁴⁷. Bunlar orta ve ileri yaş erkek hastalar için kabul edilemez etkilerdir. Gece kabus görmeler olabilir. Bu nedenlerden dolayı ilacın horlamayı azaltıcı etkisine karşın sınırlı kullanımı vardır. Horlayan bayanlarda kısa süreli kullanım önerilebilir.

Serotonin

Hipoglossal sinir serotonin ile in vivo depolarize olur⁵⁰. Medüller rafeden hipoglossal sinir motor nöronlarına, uyanıklıktan REM-dışı uykuya doğru azalan ve REM uykuda en aza inen tonik-serotonerjik giriş vardır⁵¹. Sıçanlarda hipoglossal çekirdeğe doğrudan serotonin uygulanırsa, serotonin verildiği sürece tonik aktivitede artış olur⁵². Bu

bulguyu insanlarda TUA tedavisinde denerken bazı zorluklar vardır. Serotonin kan beyin bariyerini geçemez, dolayısıyla serotoninin kendisi tedavi için iyi bir seçenek değildir. Değişik alanlarda ve değişik hayvan modellerinde serotoninin genioglossus aktivitesini arttırmadığı, aksine presinaptik reseptörler üzerinde etkili olan oto-regülatör mekanizmayla azalttığı gösterilmiştir⁵³. Benzer şekilde serotonin antagonisti ondansetron tıkayıcı apne frekansını artırması beklenmektedir; TUA'lılarda ondansetron ile ilgili yapılan bir çalışmada herhangi bir etki gösterilememiştir⁵⁴.

Bugüne kadar TUA'sı için serotonin agonisti ile ilgili çalışma yapılmamıştır. Bununla birlikte SSRI'lar (selective serotonin reuptake inhibitors) ile ilgili veriler vardır. Paroksetinin sağlıklı bireylerde uyanıkken genioglossus aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir⁵⁵. Serotonerjik medüller rafe çekirdekleri uyanıkken en aktiftir ve serotonin geri alımını inhibe ederek büyük etki oluşturması beklenir. Uyku sırasında ve özellikle REM uykusunda bu nöronlar daha az aktiftir, salınan serotonin seviyeleri daha azdır ve geri alımı engellemek daha etkili bir yol gibi görünmektedir. Bir çalışmada TUA tedavisinde fluoksetin, protriptilin ile karşılaştırılmış; fluoksetinin AHI'ni 57'den 34'e düşürerek apneyi kontrol etmede protriptilinden daha etkili bulunduğu belirtilmiştir⁵⁶. REM uykusu sırasında AHI'nde değişiklik izlenmemiştir. Paroksetinin TUA üzerine olan etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada apne frekansında toplam 25'ten 18'e düşme izlenmiştir⁵⁷. REM-dışı uykuda apne sayısında %35 azalma olmuş, fakat REM uykuda frekansta bir değişiklik olmamıştır. TUA ile ilişkili gün içi belirtilerin şiddetinde bir azalma olmamıştır.

Serotonin agonistleri, en azından teorik olarak hava yolu dilatörlerinin tonusunu REM uykuda bile arttırabilmeleri nedeniyle geri alım inhibitörlerinden daha etkili olabilirler². Santral etkili serotonin ilaçları doğrudan hipoglossal çekirdek ve siniri uyarmak amacıyla deneysel olarak kullanılmıştır. Apne sıklığında iyileşme ve solunumun stabilizasyonunu sağlarlar, fakat global sinir sistemi uyarısı yapmaları kullanımlarının önüne geçmiştir.

Metabolik ve Endokrin Bozukluklarda İlaç Tedavisi

Kilo verme özellikle farengeal hava yolunu çevreleyen yağ dokuda azalmaya neden olarak üst hava yolu kesitsel alanını arttırabilir ve bazı bireylerde TUA'yı düzeltebilir⁵⁸.



Obezite tedavisinde diyet ve egzersiz ek olarak kullanılan ilaçların kısıtlı rolü vardır. Orlistat bir lipaz inhibitörüdür ve diyetteki yağların sindirimini ve emilimini azaltır. Emilmez ve sistemik yan etkisi yoktur. Yağlı gaitaya, sık defekasyona ve yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğu gibi yan etkilere yol açar. Orta dereceli kilo kaybı oluşturur. Sibutramin amfetaminden farklı bir anoreksiyandır ve bağımlılık potansiyeli yoktur. Sibutramin noradrenalin, serotonin ve daha az olmak üzere dopaminin geri alımını inhibe eder; tokluk hissini sağlar ve orlistat ile aynı ölçüde kilo kaybı oluşturur. Hipertansiyona neden olabileceğinden TUA'da dikkatle kullanılmalıdır. Kontrol altında olmayan hipertansiyon hastalarında kontrendikedir.

Hipotiroidizm ve TUA'da letarji, obezite ve hipersomnolans gibi benzer klinik bulgular vardır⁵⁹. Hipotiroidizm TUA için bir risk faktörüdür. Tıkayıcı uyku apneli hastalardaki çalışmalarda hastaların %3'ünde tiroid fonksiyon bozukluğu bulunmuştur^{60,61}. Tiroksin ile tedavi bu hastaların TUA'sını düzeltebilir^{59,62}. Tiroksin replasman tedavisinin bir diğer yararlı etkisi kilo kaybı olabilir; fakat hastalarda kilo kaybı olmadan da TUA düzelebilir; bu durumun üst havayolu dilatörlerinin aktivasyonu ile artmış ventilasyon uyarısı sonucu geliştiği düşünülmektedir⁶².

Akromegali, kraniofasiyal anormallikler, makroglossi ve larengeal dokulardaki kalınlaşma yoluyla TUA yatkınlığı yapar⁶³. Büyüme hormonu seviyesinin normale gelmesi, anatomik anormalliğin devam etmesine rağmen, muhtemel hava yolu tonusunu artırıcı ve solunumsal uyarıcı etkisi nedeni ile TUA'da düzelme olabilir^{64,65}. Fakat hastalığın tedavisinin apne üzerine olan etkisi kesin değildir.

Sonuç

TUA'lı hastaların en azından bir kısmında duruma göre ilaç tedavisi kullanılabilir. Günümüzde, TUA'da en etkili tedavi seçeneği CPAP'tır. Sınırlı sayıda hastada tiroksin replasmanı, akromegalinin ve obezitenin tedavisi oldukça önemlidir. CPAP'ı tolere eden ve gün içi semptomlarda düzelme hissetmeyen seçilmiş bireylerde gün içi uyku halinin diğer sebeplerinin ekarte edildiği varsayılırsa modafinil yararlı bir ilave tedavi olabilir.

TUA'yı doğrudan ilaç ile tedavi etme çabaları hayal kırıklığıyla sonuçlanmıştır. Asetazolamid gecede apne frekansını azaltır, fakat kabul edilemez yan etkileri vardır. Solunum uyarısını artırma umuduyla verilen ilaçların uyku kalitesini düşürdüğü gösterilmiştir. Antihipertansiflerin AHI üzerinde çok az etkisi olabilir, fakat bu uyumlu bir bulgu değildir ve belirtiler üzerine az etkisi var gibi görülmektedir.

SSRI toplamda apne frekansını azaltabilir, fakat apnelerin daha çok görüldüğü REM uykusu sırasında etkisizdir. Gün içi semptomları düzelttikleri veya TUA'nın uzun dönem risklerini azalttıkları gösterilmemiştir. Serotonin agonistlerinin daha etkili olabileceği düşünülse de etkinliklerini gösteren yayınlanmış çalışma yoktur.

Günümüz için CPAP halen TUA için etkin tedavi seçeneğidir. Üst hava yolu nörofarmakolojisinin daha iyi anlaşılması ile birlikte, en azından bazı TUA'lı hastalarda ilaç tedavisinin gerçekçi bir alternatif olması umut edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Rochester (MM): American Sleep Disorders Association, 1990.
2. Smith IE, Quinell TG. Pharmacotherapies for obstructive sleep apnoea: where are we now? *Drugs*. 2004;64(13):1385-99.
3. Davies RJ, All NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1992; 47: 101-8.
4. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, et al. Likelihood ratios for a sleep apnoea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1279-85.
5. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev*. 2003;7:9-33
6. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, et al. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 829-39.
7. Friberg D. Heavy snorers' disease: a progressive local neuropathy. *Acta Otolaryngol* 1999; 119: 925-33.
8. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 353-9.
9. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing in middle aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
10. Stradling JR, Barbour C, Gleimon J, et al. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic arousal and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res* 2000; 9: 381-8.]
11. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep disordered breathing prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 711-6.
12. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:608-13.
13. Lacasse Y, Godbout C, Series F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2002; 19: 499-503.
14. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.



15. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
16. Lavie P, Heret P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-82.
17. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.
18. Cistuli P, Barnes D, Grunstein R, et al. Effect of short term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in post-menopausal women. *Thorax* 1994; 49: 699-702.
19. Block AJ, Wynne JW, Boysen PG, et al. Menopause, medroxyprogesterone and breathing during sleep. *Am J Med* 1981; 70: 506-10.
20. Cook WR, Benich JJ, Woolen SA. Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest* 1989; 96: 262-6.
21. Yee B, Liu PY, Yang Q, et al. A double blind, placebo controlled randomised crossover study of intramuscular testosterone esters on sleep in men over 60 years of age. *J Sleep Res* 2002; 11 Suppl. 1: 254.
22. Sandblom RE, Matsumoto AM, Schoene RB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration. *N Engl J Med* 1983; 308: 508-10.
23. Stewart DA, Grunstein RR, Berthon-Jones M, et al. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1389-1393.
24. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3394-8.
25. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, et al. Central sleep apnoea: improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1816-9.
26. Tojima H, Kunitomo F, Kimura H, et al. Effects of acetazolamide in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 1988; 43: 113-9. [Özet]
27. Whyte K, Gould G, AMie A, et al. Role of protriptyline and acetazolamide in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep* 1988; 11:463-72. [Özet]
28. Javaheri S, Evers JAM, Teppema LJ. Increase in ventilation caused by aminophylline in the absence of changes in ventral medullary extra cellular fluids, pH and carbon dioxide tension. *Thorax* 1989; 44: 121-5.
29. Aubier M, Detroya A, Sampson M, et al. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305: 249-52.
30. Mulloy E, Mc Nicholas WT. Theophylline in obstructive sleep apnoea: a double blind evaluation. *Chest* 1992; 101: 753-7.
31. Espinosa H, Antic R, Thornton AT, et al. The effects of aminophylline on the sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 80-4.
32. Saletu B, Oberdorfer S, Anderer P, et al. Efficiency of continuous positive airway pressure versus theophylline therapy in sleep apnea: comparative sleep laboratory studies on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 151-9.
33. Gislason T, Almqvist M, Boman G, et al. Increased CSF opioid activity in sleep apnea syndrome: regression after successful treatment. *Chest* 1989; 96: 250-4.
34. Atkinson RL, Suratt PM, Wilhoit SC, et al. Naloxone improves sleep apnea in obese humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1985; 9: 233-9.
35. Suratt PM, Wilhoit SC, Brown ED, et al. Effect of doxapram on obstructive sleep apnea. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 127-31.
36. Shao XM, Feldman JL. Pharmacology of nicotinic receptors in preBotzinger complex that mediate modulation of respiratory pattern. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1851-8.
37. Gothe B, Strohl KP, Levin S, et al. Nicotine: a different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 87: 11-7.
38. Davila DG, Hurt RD, Offord KP, et al. Acute effects of transdermal nicotine on sleep architecture, snoring, and sleep-disordered breathing in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:469-74.
39. Keating GM, Raffin MJ. Modafinil : a review of its use in excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and shift work sleep disorder. *CNS Drugs*. 2005;19:785-803
40. Weichler U, Herres-Mayer B, Mayer J, et al. Influence of antihypertensive drug therapy on sleep pattern and sleep apnea activity. *Cardiology* 1991; 78: 124-30.
41. Mayer J, Peter JH. First experience with cilazapril in the treatment of sleep apnoea-related hypertension. *Drugs* 1991; 41 Suppl. 1: 37-47.
42. Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, et al. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1280-7.
43. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, et al. Comparison of atenolol, amlodipine, cinalapril, hydrochlorothiazide and losartan for antihypertensive treatment in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423-8.
44. Planes C, Foucher A, Leroy M, et al. Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 507-13.
45. Kanno O, Clarenbach P. Effect of clonidine and yohimbine on sleep in man: polygraphic study and EEG analysis by normalized slope descriptors. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;60:478-84.
46. Issa F. Effect of clonidine in obstructive sleep apnoea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 465-9.
47. Smith PL, Haponik EF, Allen RP, et al. Bleeker ER. The effects of protriptyline in sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:8-13.
48. Hudgel DW. Pharmacologic treatment of obstructive sleep apnea. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 13-8.
49. Bonora M, St John WM, Bledsoe TA. Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway



- respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:41-5.
50. Kubin L, Tojima H, Davies RO, et al. Serotonergic excitatory drive to hypoglossal motoneurons in the decerebrate cat. *Neurosci Lett* 1992; 139: 243-8.
 51. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165-229
 52. Jeleu A, Sood S, Liu H, et al. Microdialysis perfusion of 5-HT into the hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol (Lond)* 2001; 532: 467-81.
 53. Morin D, Monteau R, Hilaire G. Compared effects of serotonin on cervical and hypoglossal activities: an in-vitro study in the newborn rat. *J Physiol (Lond)* 1992; 451: 605-29.
 54. Stradling J, Smith D, Radulovacki M, et al. Effect of ondansetron on moderate obstructive sleep apnoea, a single night, placebo-controlled trial. *J Sleep Res* 2003; 12: 169-70.
 55. Sunderram J, Parisi RA, Strobel RJ. Serotonergic stimulation of the genioglossus and the response to nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:925-9.
 56. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416-21.
 57. Kraiczi H, Hedner J, Dahlöf P, et al. Effect of serotonin uptake inhibition on breathing during sleep and daytime symptoms in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 61-7.
 58. Sampol G, Munoz X, Sagales MT, et al. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 12: 1156-9. [Özet]
 59. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 491-4. [Özet]
 60. Kapur VK, Koepsell TD, de Maine J, et al. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1379-83.
 61. Lin CC, Tsan KW, Chen PJ. The relationship between sleep apnea syndrome and hypothyroidism. *Chest* 1992; 102: 1663-7.
 62. Skatrud J, Iber C, Ewart R, et al. Disordered breathing during sleep in hypothyroidism. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:325-9.
 63. Mezon BJ, West P, MacClean JP, et al. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med* 1980; 69: 615-8.
 64. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, et al. Sleep apnoea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 1985; 145: 865-6.
 65. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *BMJ* 1980; 280: 894-7.