

# Hafif obstrüktif uyku apneli hastalarda REM ile ilişkili obstrüktif uyku apne sıklığı ve özellikleri

Hatice KÜTBAY ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Muhammed Emin AKKOYUNLU<sup>1</sup>, Pınar BOSTANLI<sup>2</sup>, Mehmet BAYRAM<sup>1</sup>, Ersan ATAHAN<sup>3</sup>, Murat SEZER<sup>1</sup>, Fatmanur KARAKÖSE<sup>1</sup>, Levent KART<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul,

<sup>2</sup> Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Sakarya,

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

## ÖZET

### *Hafif obstrüktif uyku apneli hastalarda REM ile ilişkili obstrüktif uyku apne sıklığı ve özellikleri*

**Giriş:** REM ile ilişkili obstrüktif uyku apne (OUA), “Hafif ve orta OUA olgularında daha fazla görülmesi nedeniyle uykuda solunum bozuklukları spektrumunun erken bir işareti midir?” yoksa “Tamamen ayrı bir antite midir?” sorusuyla araştırmacıların son zamanlarda oldukça dikkatini çekmektedir. Bu çalışmada, hafif OUA tanılı hastalar arasında REM ile ilişkili OUA hastalarının sıklığını ve diğer hafif OUA tanılı hastalardan farkını görmek; ayrıca REM ile ilişkili OUA hastalarında gündüz aşırı uykululuk ile apne ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** 1 Ağustos 2010 ile 29 Şubat 2012 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Uyku Laboratuvarında polisomnografi tetkiki yapılan toplam 1267 hasta arasından, 134 hafif OUA [Apne hipopne indeksi (AHI)= 5-15] tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. REM AHI/non-REM AHI  $\geq 2$  olan ve non-REM AHI  $< 15$  olanlar; REM ile ilişkili OUA olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Toplam 134 hafif OUA tanılı hastadan 80 (%59)'i REM ile ilişkili OUA olarak değerlendirildi. REM ilişkili OUA ve diğer hafif OUA'lular yaş, cinsiyet, gündüz aşırı uykululuk, beden kitle indeksi, boyun çevresi ve ek hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında; REM ile ilişkili OUA grubunda yalnızca yaş ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu. REM ile ilişkili OUA grubunun %87.3'ünde REM AHI 15'in üzerinde; %39.3'ünde 30'un üzerindeydi. REM ile ilişkili OUA olgularında; REM AHI ile gündüz aşırı uykululuk semptomu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p= 0.81$ ).

**Sonuç:** Hafif OUA olguları arasında, REM ile ilişkili OUA grubunun yaş ortalamasının daha düşük olması, REM OUA'nın “uykuda solunum bozuklukları spektrumunun erken bir işareti” olabileceğini düşündürülebilir. Bu grup hastaların klinik tabibinin bu sorunun cevabı açısından yararlı olacağı kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** OUA, REM ile ilişkili OUA, apne.

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Hatice KÜTBAY ÖZÇELİK, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL - TÜRKİYE

e-mail: hkutbay54@hotmail.com

## SUMMARY

### *The frequency and properties of REM related obstructive sleep apnea among the patients with mild related obstructive sleep apnea*

Hatice KÜTBAY ÖZÇELİK<sup>1</sup>, Muhammed Emin AKKOYUNLU<sup>1</sup>, Pınar BOSTANLI<sup>2</sup>, Mehmet BAYRAM<sup>1</sup>, Ersan ATAHAHAN<sup>3</sup>, Murat SEZER<sup>1</sup>, Fatmanur KARAKÖSE<sup>1</sup>, Levent KART<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Bezmialem Vakıf University, Istanbul, Turkey,

<sup>2</sup> Sakarya University Health Academy, Sakarya, Turkey,

<sup>3</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Cerrahpasa Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey.

**Introduction:** The question if REM related obstructive sleep apnea (OSA) is a specific clinical entity or if it is an early sign of severe sleep disordered breathing as there is high occurrence of REM OSA in mild and moderate cases, recently have attracted the investigators. In this study, we aimed to see the frequency of REM related OSA among patients with mild OSA; and also to evaluate relation between apnea and daytime sleepiness among REM related OSA patients.

**Materials and Methods:** One hundred thirty four patients with mild OSA [Apnea hipopnea index (AHI)= 5-15] among 1267 patients with polysomnography examination at sleep laboratory of Bezmialem University Hospital between 1<sup>st</sup> August 2010 and 29<sup>th</sup> February 2012 were retrospectively evaluated. Patients having REM AHI/non-REM AHI  $\geq 2$  and non-REM AHI  $< 15$  are considered as REM related OSA.

**Results:** Eighty (59%) of 134 patients with mild OSA were considered as REM related OSA. When REM related OSA and non REM OSA are compared for age, gender, daytime sleepiness, body mass index, neck surround and additional diseases; mean age of REM related OSA group was found only significantly lower. Number of AHI in REM was over 15 at 87.3% of REM related OSA group and over 30 at 39.3% of them. There was no relation between REM AHI and daytime sleepiness symptom ( $p= 0.81$ ).

**Conclusion:** We may consider the result of lower mean age in REM related OSA group as a supporting result for early sign of severe sleep disordered breathing. We consider to follow up this group of patients to answer the question about subject.

**Key Words:** OSA, REM related OSA, apnea.

Tuberk Toraks 2013; 61(4): 283-287 • doi: 10.5578/tt.6208

\* Bu çalışma 15. Toraks Yıllık Kongresi (2012)'nde poster olarak sunulmuştur.

\*\* This study was presented as a poster in 15<sup>th</sup> Annual Thorax Congress 2012.

## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne (OUA); üst hava yolunda tekrarlayan tıkanmalarla karakterize, erişkin popülasyonun %2-4'ünü etkileyen uykuyla ilişkili solunum hastalıklarının yaygın bir formudur. Uyku sırasında üst hava yolunda gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir sistemi değişiklikleri ve uykuda bölünmeye yol açması OUA patofizyolojisinde belirleyicidir (1). REM ile ilişkili OUA ise apne ve hipopnelerin REM uykusu esnasında daha yoğun olduğu bir durumdur. REM ile ilişkili OUA prevalansının sınırlı sayıda yapılan klinik çalışmalarda tüm OUA'lı popülasyon içinde %10-36 arasında olduğu ve daha çok kadınlarda görüldüğü gösterilmiştir. Üst hava yolu tonusu non-REM uykuda azalır ve REM uykuda da azalmaya devam eder, böylece üst hava yolu rezistansında ve kollapsında artış meydana gelir. Ayrıca, uykunun REM evresinde hipoksi ve hiperkapniye meduller duyarlılık azalır ve tüm bunların sonucunda

REM'de daha fazla solunumsal olayların yanında daha fazla oksijen desatürasyonu olur (2-5).

REM ile ilişkili OUA, "Hafif ve orta OUA olgularında daha fazla görülmesi nedeniyle uykuda solunum bozuklukları spektrumunun erken bir işareti midir?" yoksa "Tamamen ayrı bir antite midir?" sorusu araştırmacıların son zamanlarda oldukça dikkatini çekmektedir. Bu çalışmada, hafif OUA tanılı hastalar arasında REM ile ilişkili OUA hastalarının sıklığını ve diğer hafif OUA tanılı hastalardan farkını görmek; ayrıca REM ile ilişkili OUA hastalarında gündüz aşırı uykululuk ile AHI ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## MATERYAL ve METOD

1 Ağustos 2010 ile 29 Şubat 2012 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Uyku Laboratuvarında polisomnografi tetkiki yapılan toplam 1267 hasta arasından, 134 hafif OUA (AHI= 5-15) tanılı hasta retrospektif

olarak değerlendirildi. Polisomnografi kaydı Compemedics marka E 3142 series bilgisayarlı sistemiyle yapıldı. Uyku evreleri ve uykuda gözlemlenen solunumsal olayların değerlendirilmesi "American Academy of Sleep Medicine (AASM)" tarafından 2007 yılında yayınlanan rehberine göre yapıldı (6). Apne; oro-nazal hava akımının termistörden alınan kayıta bazale göre en az %90'lık azalması, solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi ve apne için belirtilen amplitüd azalmasının, olay süresinin en az %90'ı boyunca sürmesi olarak tanımlandı. Hipopne ise oro-nazal hava akımında en az %50'lik bir azalmayla birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük bir azalma olması veya beraberinde arousal izlenmesi olarak tanımlandı. Arousal ise uyuyorken uyanmak veya daha yüzeysel bir uyku evresine dönmek olarak tanımlandı. Apne hipopne indeksi uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısı olarak tanımlandı. Epworth uykululuk skalası ile tüm hastalara anket yapıldı ve hesaplanan değerlerin 10'un üzerinde olması gündüz aşırı uykululuk olarak değerlendirildi (7).

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, Epworth uykululuk skalası ölçümü, boyun, bel çevresi, beden kitle indeksi (BKİ), uyku etkinliği, REM süresi, REM yüzdesi, REM ve non-REM AHİ'leri ve ortalama AHİ'leri değerlendirildi. Toplam uyku etkinliği %70'in altında olanlar, REM uyku süresi, toplam uyku süresinin %15'inden az olanlar ve/veya REM süresi 30 dakikadan az olanlar ve uyku üzerine etkisi olduğu bilinen ilaçları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. REM AHİ/non-REM AHİ  $\geq 2$  olan ve non-REM AHİ  $< 15$  olanlar; REM ile ilişkili OUA olarak kabul edildi. Çalışma için üniversitemiz etik kurul komitesinden onay alındı.

### İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı veriler; sayı (yüzde) veya ortalama  $\pm$  sapma (SS) olarak verildi. REM'li olgularla non-REM'li olguların parametrelerinin karşılaştırılması student t-testi ve ki-kare testiyle yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS for Windows versiyon 16.0 (SPSS, Chicago IL) kullanılarak yapıldı.

### BULGULAR

Toplam 134 hafif OUA tanılı hastadan 80 (%59)'i REM ile ilişkili OUA olarak değerlendirildi. REM ile ilişkili OUA hastalarının 41'i kadın, 39'u erkekti. REM ile ilişkili OUA ve diğer hafif OUA'lılar yaş, cinsiyet, gündüz aşırı uykululuk, beden kitle indeksi (BKİ), boyun çevresi ve ek hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında; REM ile ilişkili OUA grubunda yalnızca yaş ortalaması anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 1). REM ile ilişkili OUA grubunun %87.3'ünde REM'deki AHİ 15'in üzerinde; %39.3'ünde 30'un üzerindeydi. REM ile ilişkili OUA grubunun %41.8'inde, diğer hafif OUA olgularının ise %50'sinde gündüz aşırı uykululuk mevcuttu. REM ile ilişkili OUA olgularında; REM'deki AHİ ile gündüz aşırı uykululuk semptomu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p = 0.81$ ). En sık görülen ek hastalıklar; hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve diyabetti.

### TARTIŞMA

OUA solunum eforu devam etmesine rağmen hava akımının tamamen durması (apne) ya da kısmi azalması (hipopne) ile sonuçlanan; üst hava yollarında tekrarlayan daralma ve kollaps ile karakterize yaygın bir has-

**Tablo 1. Hafif OUA tanılı hastaların demografik özellikleri ve polisomnografi bulguları**

	REM ile ilişkili hafif OUA (n= 80)	Diğer hafif OUA (n= 54)	p
Yaş (ortalama $\pm$ SS)	45 $\pm$ 11.09	49.8 $\pm$ 12.5	0.04
Epworth (ortalama $\pm$ SS)	8.87 $\pm$ 5.08	9.42 $\pm$ 5.22	0.54
Gündüz aşırı uykululuk (%)	41.8	50	0.44
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	41/39	32/22	0.36
Boyun çevresi (ortalama $\pm$ SS)	40.26 $\pm$ 4.34	40.02 $\pm$ 4.35	0.77
BKİ (ortalama $\pm$ SS)	32.74 $\pm$ 5.22	31.85 $\pm$ 5.71	0.37
Ek hastalık (%)	22.5	20.4	0.93
REM süresi (ortalama $\pm$ SS)	57.55 $\pm$ 24.19	59.37 $\pm$ 28.10	0.73
Uyku etkinliği (ortalama $\pm$ SS)	89.34 $\pm$ 8.94	88.80 $\pm$ 9.22	0.69
REM% (ortalama $\pm$ SS)	15.26 $\pm$ 6.23	15.75 $\pm$ 6.40	0.65
REM'deki AHİ (ortalama $\pm$ SS)	29.09 $\pm$ 7.51	13.09 $\pm$ 5.57	< 0.001
Non-REM'deki AHİ (ortalama $\pm$ SS)	6.72 $\pm$ 3.77	10.72 $\pm$ 3.37	< 0.001

OUA: Obstrüktif uyku apnesi. SS: Standart sapma. BKİ: Beden kitle indeksi. REM: Rapid eye movement, AHİ: Apne hipopne indeksi.

talıktır (8). REM uykusu esnasında; üst hava yollarındaki kas aktivasyonunun azalması, genioglossus refleksinde azalma ve azalmış kemosensitivite nedeniyle; solunumsal olaylar daha kolay oluşabilmektedir (1). Böylece REM ile ilişkili OUA insidansının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Ancak bazı çalışmalar bunu desteklerken bazı çalışmalarda tam tersi bulunmuştur. O'Connor ve arkadaşları REM ile ilişkili OUA prevalansını %33.5, Haba Rubio ve arkadaşları ise %36.4 bulmuşlardır (2,9). Bizim çalışmamızda da REM ile ilişkili OUA prevalansı diğer çalışmalarda olduğu gibi, diğer hafif OUA hastalarına göre daha yüksekti. Yu Lui ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise hafif OUA'lardan farklı olarak, orta ve ağır OUA'lı gruplar arasında REM ile ilişkili OUA ve non-REM OUA insidansları karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (1).

O'Connor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kadınlarda OUA'nın erkeklere göre daha hafif şiddette olduğu, kadın grubunda kaydedilen solunum bozukluklarının belirgin olarak REM uykusuyla ilişkili olduğu ve bu nedenle REM ile ilişkili OUA'ya kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir (9). OUA genel olarak; seks hormonları azaldığı için postmenopozal kadınlarda daha fazla görülür (10). Östrojen ve progesteron hormonları kadınları iki mekanizmayla genioglossus tonusitesini artırarak ve ventilasyonu stimüle ederek solunum olaylarından korur (11). Bu mekanizmalarla kadınlar uykuda solunum olaylarından korunmuş olur ancak REM uykusunda atoni meydana geldiği için kadın seks hormonları hava yolu kollapsına yol açan üst hava yolları kaslarını etkileme kabiliyetini kaybeder. Kadınların üst hava yolları erkeklerle karşılaştırıldığında daha küçük yapıda olduklarından REM'de supin pozisyonda kollaps daha fazla olur (12). Böylece REM esnasında hipoksi ve hiperkapniye karşı medüller kemosensitivite azalır ve uykuda progesteronun solunum üzerindeki stimülatör etkisi sınırlanır (11). Normalde erkeklerde OUA insidansı daha yüksek olmasına rağmen, bu nedenlerden dolayı REM ile ilişkili OUA kadınlarda daha fazladır. Bu hipotezler premenopozal ve obez kadınlarda insidansın yüksek olmasını da açıklar (2). Koo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da insidans erkeklerde düşük, postmenopozal kadınlarda orta, premenopozal kadınlarda en yüksek bulunmuştur (4). Haba Rubio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi cinsiyet farklılığı saptanmayan çalışmalar da bulunmaktadır (2). Bizim çalışmamızda da REM ile ilişkili grup ile ilişkili olmayan grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı. REM ile ilişkili OUA'nın yaşa göre dağılımında literatürde farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda REM ile ilişkili OUA daha genç hastalarda saptanır-

ken, bir çalışmada her iki grupta yaşlar benzer bulunmuştur (2,4,9,13).

Haba Rubio ve arkadaşları REM ile ilişkili grup ve diğer grup arasında klinik, öykü ve gündüz uykululuk hali açısından farklılık olmadığını gösterdiler, aynı şekilde Koo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da iki grup arasında semptomlar, gündüz uykululuk hali ve uyku mimarisi arasında bir farklılık saptanmamıştır (2,4). Bizim çalışmamızda da gündüz aşırı uykululuk hali açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Koo ve arkadaşları REM ile ilişkili OUA'nın; OUA'nın başlangıç evresi olduğunu ve özellikle kadınları etkilediğini; klinik bulgularla uyku mimarisi açısından OUA'dan farklı olmadığını savunmuşlardır (4). Çalışmamızda iki grup arasında yaş dışındaki parametrelerde farklılık olmaması bu hipotezi desteklemektedir.

Oksenberg ve arkadaşları REM ile ilişkili OUA hastalarının non-REM OUA hastalarından daha az oranda ağır hastalığa sahip olduklarını (%6.6'ya karşın %49) bildirmişlerdir (12). Campos Rodriguez ve arkadaşları benzer bir şekilde hafif, orta düzeydeki OUA hastalarında REM ile ilişkili OUA görülme sıklığının daha ağır hastalara göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (Odds oranı 8.2) (14). Bizim çalışmamızda orta ve ağır OUA hastalarını almadığımızdan bu gruplardaki REM ile ilişkili OUA sıklığı ve özellikleri hakkında yorum yapamadık. Bizim çalışmamızda da REM ile ilişkili OUA'da ortalama AHİ diğer gruptakinin yarısıydı. Apne indeksi arasındaki farklılık oldukça büyüktü. Non-REM OUA grubunun non-REM AHİ'si, REM ile ilişkili OUA grubundaki AHİ'den anlamlı olarak daha yüksekti, fakat REM AHİ her iki grupta da aynıydı. Gruplar arasında BKİ açısından anlamlı farklılık yoktu. Hipertansiyon insidansı her iki grupta da aynıydı. Bizim yaptığımız çalışmada ise her iki grupta ortalama AHİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. BKİ ve ek hastalıklar açısından ise diğer çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. Literatüre bakıldığında REM ile ilişkili OUA prevalansı %7-36 arasında değişmektedir (1,4,14). Bizim çalışmamızda bulunan %59 yüksek görünebilir ancak bu oran sadece hafif OUA hastalarındaki oranı vermektedir. Haba Rubio ve arkadaşlarının serisinde de hafif OUA'lı grupta REM ile ilişkili OUA oranı %73 olarak bildirilmektedir (2).

## SONUÇ

Hafif OUA olguları arasında, REM ile ilişkili OUA grubunun yaş ortalamasının daha düşük olması, REM OUA'nın "uykuda solunum bozuklukları spektrumunun erken bir işareti" olabileceğini düşündürülebilir. Bu grup

hastaların klinik takibinin bu sorunun cevabı açısından yararlı olacağı kanısındayız.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

### KAYNAKLAR

1. Liu Y, Su C, Liu R, Lei G, Zhang W, Yang T, et al. NREM-AHI greater than REM-AHI versus REM-AHI greater than NREM-AHI in patients with obstructive sleep apnea: clinical and polysomnographic features. *Sleep Breath* 2011; 15: 463-70.
2. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest* 2005; 128: 3350-7.
3. Resta O, Carpanano GE, Lacedonia D, Di Gioia G, Giliberti T, Stefano A, et al. Gender difference in sleep profile of severely obese patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Respir Med* 2005; 99: 91-6.
4. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2008; 12: 259-64.
5. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest* 2008; 134: 1156-61.
6. Iber C, Ancoli IS, Chesson AL, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester; 2007.
7. Yue W, Hao W, Liu P, Liu T, Ni M, Guo Q. A case-control study on psychological symptoms in sleep apnea-hypopnea syndrome. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 318-23.
8. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 144-53.
9. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1465-72.
10. Guidozi F. Climacteric. Sleep and sleep disorders in menopausal women 2013; 16: 214-9.
11. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-62.
12. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 343-8.
13. Su CS, Liu KT, Panjapornpon K, Andrews N, Foldvary-Schaefer N. Functional outcomes in patients with REM-related obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure therapy. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 243-7.
14. Campos-Rodríguez F, Fernández-Palacín A, Reyes-Núñez N, Reina-González A. Clinical and polysomnographic features of rapid-eye-movement-specific sleep-disordered breathing. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 330-4.