Derleme

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Endotel Disfonksiyonu Arasındaki Fizyopatolojik İlişkinin Derlemesi

Dr. Veysel Özgür BARIŞ*,**, Doç.Dr. Meltem TUNCER**, Prof.Dr. Dicle BALKANCI**

Öz

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku sırasında üst solunum yolu tıkanıklığı atakları ile karakterize, hipoksiye neden olan bir hastalıktır. Ancak sadece uyku problemi değil, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkili bir klinik sendromdur. Obstrüktif uyku apne sendromunun hipertansiyon, kalp yetmezliği ve endotel disfonksiyonu gibi bazı kronik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu derlemede, obstrüktif uyku apne sendromu ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi sunduk.

Anahtar Kelimeler: *Obstrüktif uyku apne sendromu, Endotel, Endotel disfonksiyonu*

Review of The Physiopathological Relationship Between Obstructive Sleep Apne Syndrome and Endothelial Dysfunction

Abstract

Obstructive sleep apnea ayndrome is a disease which characterized by upper respiratory tract obstruction attacks during sleeping, causes hypoxia. But it is not only a sleep problem but also a clinical syndrome closely related to cardiovascular diseases. It's known that obstructive sleep apnea ayndrome is associated with some chronic cardiovascular morbid conditions such as hypertension, heart failure and endothelial dysfunction. In this review we presented association between obstructive sleep apnea ayndrome and endothelial dysfunction.

Keywords: *Obstructive sleep apnea, Endothelium, Endothelial dysfunction*

** Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.*
*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.*
Yazışma Adresi: Veysel Özgür Barış, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-posta: veyelozgurbaris@yahoo.com
Geliş Tarihi: 06.12.2018 Kabul Tarihi: 05.02.2019
ORCID NO: V.Ö.B.: 0000-0002-3021-8612, M.T.: 0000-0003-0341-7277, D.B.: 0000-0000-0000-0000

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • http://www.mnkardiyoloji.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Barış VÖ. Tuncer M. Balkancı D. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Endotel Disfonksiyonu Arasındaki Fizyopatolojik İlişkinin Derlemesi. MN Kardiyoloji 2019;26(2):122-126

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), ilk kez 1976'da Guilleminault tarafından tanımlanan, uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu atakları ile seyreden, hipoksiye yol açan bir hastalıktır.[1] Hastalığın prevelansı giderek artmakla beraber, yayınlarda %5-14 arasında olduğu görülmektedir.[2] Gün içinde uyuklama ve aşırı yorgunluk, uykudan sık uyanma, baş ve eklem ağrıları, sinirlilik, cinsel isteksizlik, yatak partnerinin şikayeti en yaygın şikâyetlerdir.[3]

Uyku sırasında 10 saniye veya daha uzun süren parsiyel veya komplet hava yolu obstrüksiyonu OUAS un belirteci olmakla beraber gün içinde aşırı uyuklama hali ve polisomnografide apne hipopne indeksinin 5 ve üzerinde olması OUAS'ı desteklemektedir.[4]

Obstrüktif uyku apne sendromu sadece bir uyku sorunu değil kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkili bir klinik sendromdur. Çeşitli yayınlarda OUAS ile hipertansiyon, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, aritmi gibi birçok kronik kardiyovasküler morbid du-

rumlar arasında ilişki saptanmıştır.[5-8] Bu yazımızda hipertansiyon ve kalp yetersizliği gibi morbiditelerin temel nedeni olan endotel disfonksiyonu ve OUAS arasındaki muhtemel ilişkiyi literatür taraması yaparak incelemek istedik.

Normal endotel ve işlevleri

Endotel yalnızca tüm damarların intima tabakasını oluşturan bir hücre topluluğu değil, aynı zamanda salgıladığı endokrin ve otokrin faktörler ile de bir endokrin organdır. Endotel, fiziksel veya kimyasal uyaranlara cevap olarak çeşitli vazoaktif medyatörler salgılayarak vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde ana rolü oynamaktadır. Bunlar dışında endotel hücrelerinin immün fonksiyonlarda, hemostazda, lipoproetin metabolizmasında, dolaşımda madde geçişinde önemli fonksiyonları bulunmaktadır.

Endotel hücrelerinin vazomotor tonustaki görevini araştıran en temel çalışma Furchgott ve Zawadski'nin tavşan aortu üzerinde yaptıkları deneydir. Bu çalışmada vazodilatör etkisi bilinen asetilkolinin endoteli sağlam ve hasarlanmış denekler üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Asetilkolinin sağlam endotel dokusu olan damarda vazodilatasyon yaptığı, hasarlı endotel dokusu bulunan damarda ise vazokonstriksiyon yaptığı gösterilmiştir.[9] Bu çalışmaya kadar vazomotor tonusa etki edecek kadar büyük bir organ olduğu düşünülmeyen endotel tabakasının aslında vazomotor tonustaki ana belirleyici olabileceği anlaşılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar da bu bulguları desteklemiştir. Sonuç olarak endotel hücrelerinin nitrik oksit (NO) ve prostaglandin salınımı ile vazodilatasyon, tromboksan A2, anjiyotensin ve endotelin salınımı ile de vazokonstrüksiyon yaptığı gösterilmiştir. Endotel hücreleri dilatasyon ve konstriksiyon ile etki göstermesinin yanında salgıladıkları peptidler ile antikoagülan ve antienflamatuvar bir çevre de oluşturmaktadır.

Endotel disfonksiyonu

Kronik enflamasyon, kontrolsüz diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu, yaşlanma ve sigara kullanımı gibi nedenler endotel hasarına yol açabilmektedir. Endotel hasarı durumunda salgılanan vazodilatatör maddelerde azalma olmakta, vazokonstriksiyonda artış belirmekte; antikoagülan ve antienflamatuvar mikroçevrenin proenflamatuvar, proliferatif ve prokoagülan ortama dönüştüğü gözlenmektedir.[10] Vazokonstriksiyon hâkimiyeti ve prokoagülan ortam oluşması endotel disfonksiyonu (ED) olarak adlandırılmaktadır. ED durumunda endotel bağımlı vazodilatasyonda azalmanın temel nedeni NO salınımında azalma olarak görülmektedir.[11]

Klinik çalışmalarda ED'yi belirlemenin yolu da bu fizyolojik prensiplere dayanmaktadır. Furchgott ve Zawadski'nin yaptığı gibi asetilkolin infüzyonu ile vazodilatasyon ölçümü bu yöntemlerin başında gelmektedir. Sirkulatuar NO düşüklüğü de ED'yi gösterebilmektedir. Ayrıca endotel hücrelerinde kan akım artışına bağlı olarak NO sentez ve salınımında artış ve buna bağlı olarak vazodilatasyon olduğu bilinmektedir.[12,13] Bu durum akım bağımlı vazodilatasyon olarak adlandırılmaktadır ve klinik çalışmalarda yaygın kullanım alanı bulmuştur.[14]

Akım bağımlı vazodilatasyon dışında klinikte ED'yi gösterebilecek invazif ve non-invazif teknikler mevcuttur. Venöz oklüzyon pletismogafisi ve koroner akım rezervi ED'yi gösterebilecek invaziv tekniklerdir. Akım bağımlı dilatasyon gibi periferal arteryal tonometri de ED' yi non invazif olarak gösterebilecek tetkiktir, kolay ve tekrarlanabilir olması bu tetkiklerin en önemli avantajını oluşturmaktadır.

Endotel disfonksiyon, şu an dünyadaki tüm ölümlerde ilk sırayı alan aterosklerozun ve komplikasyonlarının gelişmesindeki ana etkendir.[15,16] ED ve ateroskleroz arasındaki bu ilişki düsünüldüğünde, ED aynı zamanda istenmeyen kardiyovasküler olayların ana belirleyicisi olarak ele alınabilmektedir.[17]

Endotel disfonksiyonun obstrüktif uyku apnesi ile ilişkisinin önemi

Endotel disfonksiyon yukarıda belirtildiği gibi aterosklerozun ve komplikasyonlarının ana etkeni olması nedeniyle sadece bir araştırma konusu değil aynı zamanda bir halk sağlığı sorunudur. ED'nin aşikar bir çok nedeni olduğu gibi henüz ilişkisi net kurulamayan olası bir çok faktör üzerinde de durulmaktadır. ED geliştikten sonra komplikasyonlarının tedavisi hem yüz güldürücü değildir hem de daha yüksek maliyet getirdiğinden, araştırmacılar ED'nin nedenlerini bulup tedavi etme yoluna girmiştir. Yazının başında belirttiğimiz gibi OUAS ile aterosklerotik hastalıkların yaygın birlikteliği OUAS'ın ED'ye yol açabileceği hipotezini doğurmuştur. OUAS tedavi edilebilir bir sendrom olması nedeniyle, oluşabilecek ED'nin baştan önlenebilmesi bu ilişkinin önemli yanını oluşturmaktadır.

Obstrüktif uyku apnesi ve endotel disfonksiyonu ilişkisi

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ED arasında bir

ilişki olabileceği ilk kez 1993 yılında Hedner ve ark.[18] tarafından ileriye sürülmüştür. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler ile OUAS'lı hastalarda akut miyokard enfarktüsü ve akut inme gibi trombotik olay riskinin arttığı saptanmıştır. Bu ilişki OUAS ve akut trombotik olayların benzer risk faktörlerine sahip olmanın ötesinde OUAS'ın kendisinin de risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Fizyopatolojik mekanizmanın ise apne sırasında oluşan hipoksi ve sempatik aktivasyon olabileceği öne sürülmüştür.[18]

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ED'nin direkt ilişkisi olabileceğini gösteren ilk çalışma Carslon ve ark.[19] 1996'da yaptığı çalışmadır. Bu çalışma hipertansiyonu ve OUAS'ı olan, sadece hipertansiyonu olan, sadece OUAS'ı olan ve tamamen sağlıklı bireylerden oluşan dört grubu içermektedir. Çalışmada, önceki çalışmalarda gösterildiği üzere ED'yi gösterebilecek asetilkolin ve sodyum nitropurrusid infüzyonu ile ön koldaki kan akımı ve vasküler rezistans ölçümleri yapılmıştır. Hipertansif bireylerde kan akımı etkilenmezken, OUAS'lı bireylerde kan akımının belirgin etkilendiği saptanmıştır. Bu çalışma OUAS'ın hipertansiyondan bağımsız olarak ED ye yol açabileceğini göstermesi açısından önemlidir.[19] Daha sonra yapılan çalışmalar da bu sonuçları desteklemiş, aynı zamanda OUAS'ın sol ventrikül doluş basınçlarını artırarak diyastolik disfonksiyona da yol açabileceği gösterilmiştir.[20,21] Bu çalışmaların dayandığı temel fizyopatolojik mekanizma; OUAS hastalarında apne sırasında oluşan hipoksinin oksijen bağımlı olan endotelyal NO üretimini etkileyerek akut etki ile ED'ye yol açabileceğidir.[20] Hipoksinin ve sonrasında oluşan yeniden oksijenasyonun kronik olarak devam etmesi, reaktif oksijen metabolitleri birikimi ile enflamasyona yol açarak vasküler fibrozis ve düz kas proliferasyonu ile ED'nin kronikleşmesine neden olmaktadır.[20,22]

Ip ve arkadaşlarının[23] bu düşüncelerden yola çıkarak yaptığı köşetaşı çalışmada; sirkülatuar NO düzeylerinin (nitrit ve nitrat düzeylerinin) OUAS hastalarında normal bireylere göre belirgin düzeyde düşük olduğu göstermiştir. Ayrıca OUAS derecesi arttıkça sirkülatuvar NO düzeyleri düşmekte ve OUAS'ın tedavisi ile bu düzeyler tekrar yükselmektedir.[23] Bu çalışma ile OUAS ile ED arasında fizyopatolojik ilişki direkt olarak kurulabilmiş ve tedavi ile düzelmenin sağlanabilmesiyle sonradan oluşabilecek vasküler advers olayların da önlenebileceği ima edilmiştir.[23] Aynı araştırmacı grubu daha sonra yaptıkları çalışmada nitrogliserin ile indüklenen akım bağımlı vazodilatasyonu önceki çalışmalara benzer şekilde OUAS hastalarında düşük saptamış, ilave olarak noninvazif devamlı pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) tedavisi ile normal değerlerine döndüğünü göstermiştir.[24] Böylece önceki çalışmalarını tedaviden sonuca giderek destekleyebilmişlerdir.

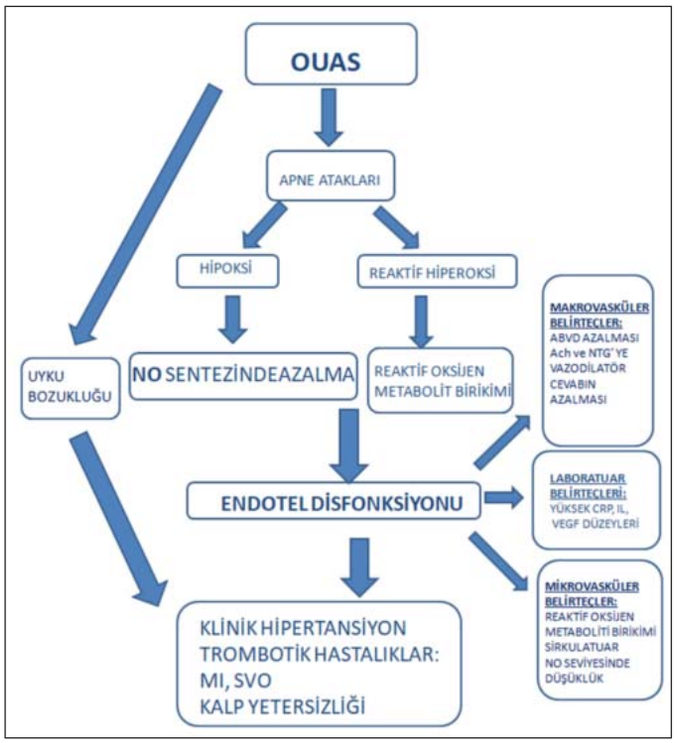
Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalar antebrakiyal vasküler alan üzerinde yapılmış, OUAS ile ED arasındaki ilişkiyi makrovasküler ortamda gösteren çalışmalardır.[19-24] OUAS ile ED arasındaki ilişkiyi mikrovasküler ortamda gösteren ilk çalışma Patt ve ark.[25] tarafından yapılan çalışmadır. Bu çalışmada, ön koldan subkutan biyopsi alınarak endotel hücreler izole edilmiştir. İzole edilen endotel hücrelerinde hızlanmış aterosklerozun belirteci olan eNOS transkripsiyonu ve oksidatif stresin belirteci olan süperoksit dismutaz ve peroksinitrit transkripsiyon düzeyleri bakılmıştır. Bu transkripsiyon düzeyleri OUAS lı hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış ve on iki haftalık nCPAP tedavisi sonrasında düşüş izlenmiştir.[25] Bu çalışma ile OUAS ile ED arasındaki ilişki mikrovasküler ortamda gösterilebilmiş ve makrovasküler ortamdaki gibi tedavi ile düzelebileceği de saptanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ED arasındaki ilişkide NO veya oksidatif stres dışında olası yolaklar da mevcuttur. Khayat ve ark.[26] yaptığı çalışmada OUAS hastalarında aşikar hipertansiyon olmadan endotelyal enflamasyon belirteçlerinden olan endotelyal anjiyotensin 1 (AT-1) reseptör ekspresyonunun yüksek olduğu ve OUAS'ın tedavisi ile düzeylerinin gerilediği saptanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ED arasındaki direkt fizyopatolojik mekanizmayı kurmasa da, OUAS'lı hastalarda sistemik ve endotelyal enflamatuvar yanıt belirteçlerinin yüksek olduğunu ve bu yüzden OUAS ile ED arasında ilişki olabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur.[27-30]

Sonuç

Yaptığımız literatür taramaları ile OUAS ile ED disfonksiyonu arasında makrovasküler ve mikrovasküler ortamda sıkı bir bağlantı olduğunu görmekteyiz. Giderek artan prevelansı ile OUAS'ın kendi morbiditelerinin dışında, en önemli ölüm nedeni olan ED ile arasındaki bu ilişki fizyopatolojik mekanizmaların yanında tedavi edilebilirliği nedeniyle de önemlidir (Şekil 1).



Şekil 1: *Obstrüktif uyku apne sendromu ve endotel disfonksiyon arasındaki fizyopatolojik ilişki*

Çalışmalar OUAS'ın neden olduğu hipoksi ve sonrasında gözlenen reaktif hiperoksi sonucu ile ED'ye yol açtığını göstermektedir. OUAS hastalarında apne atakları sırasında hipoksi, sonrasında ise reaktif hiperoksi oluşmaktadır. Bu durum mikrovasküler ortamda NO miktarında düşüşe, reaktif oksijen metabolitlerinde ise yükselişe yol açarak kendini makrovasküler ortamda ilk önce vazodilatasyon kapasitesinde düşüklük sonrasında aşikâr hipertansiyon olarak gösterebilmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunun hipoksi ve reaktif hiperoksi etkilerinin dışında sadece uyku bozukluğu nedeni ile de ED yapma potansiyeli mevcuttur. Nitekim sağlıklı genç bireylerde deneysel uyku bozukluğu ED'ye yol açabilmektedir.[31]

Ayrıca tedavi ile vasküler bulguların gerilemesi OUAS'da daha kötü morbiditelere yol açabilecek ED'nin önlenmesi açısından üzerinde durulması gereken bir konudur.

Kaynaklar

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med 1976;27:465-84.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013 ;177(9):1006-14.
3. Kara E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu: Patofizyoloji,Tanı ve Tedavi. Arşiv Kaynak Tarama Derg 2011;20:118-29.
4. Çiftçi TU. Türk Toraks Derneği obstrüktif uyku apne sendromu tani ve tedavi uzlaşi raporu. Turk Torac J 2012;13(Suppl 1).
5. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. Am Heart J 1984;108:373-6.
6. 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;160:1101-6.
7. Rivera-Perez SJ, Martinez D, Araujo GN, et al. Severity of obstructive sleep apnea and extension of coronary artery disease. Sleep Breath 2018 Dec 14.
8. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, D'Aloia A, Curnis A, Metra M. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2017;18: 490-500.
9. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980 ;288(5789):373-6.
10. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J Am Coll Cardiol 1999;34(3):631-8.
11. Lerman A, Burnett JC, Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 1992;86(6 Suppl):I II12-9.
12. Cooke JP, Rossitch E, Jr., Andon NA, Loscalzo J, Dzau VJ. Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. J Clin Invest 1991;88(5): 1663-71.
13. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K+ current in vascular endothelial cells. Nature 1988;331(6152):168-70.
14. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002;39(2):257-65.
15. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340(2):115-26.
16. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997;80(9A):11I-6I.

17. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340(8828):1111-5.
18. Hedner JA WI, Sullivan CEo. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnoea. In: Sullivan CE SN, editor. Sleep and breathing, 3rd ed. New York: Dekker, 1993.
19. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. J Hypertens 1996;14(5):577-84.
20. Kato M, Roberts-Thomson P, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000;102: 2607-10.
21. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. Chest 2001;119:1085-91.
22. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(1):187-91.
23. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:2166-71.
24. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:348-53.
25. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:1540-5.
26. Khayat RN, Varadharaj S, Porter K, et al. Angiotensin Receptor Expression and Vascular Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. Am J Hypertens 2017 Sep 27.
27. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation 2005;112 (17):2660-7.
28. Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Respiration 2004;71(1):24-9.
29. Imagawa S, Yamaguchi Y, Higuchi M, et al. Levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Blood 2001;98(4):1255-7.
30. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Int Heart J 2005;46:801-9.
31. Takase B, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, Kurita A. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. Clin Cardiol 2004;27:223-7.