

# Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı ve Uyku

## Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep

Önder Öztürk

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Uyku Bozuklukları Merkezi, Isparta

### ÖZET

Uygunun hava yolu direnci, solunum kaslarının kasılması ve solunum kontrolü dahil olmak üzere solunum sistemi üzerine etkileri bulunmaktadır. Kişinin solunum sorunları yoksa bu değişiklikler fizyolojik sınırlar içinde kalmaktadır. Ancak solunum sorunu olan olgularda ve özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalarında (KOA) uyku ciddi sorun yaratmaktadır. KOA'da solunumun kontrolü, uyku ve uyanıklıkta sağlıklı bireylerle aynı temel özelliklere sahip olmasına karşın, solunum ve gaz değişimi olumsuz etkilenmekte ve hızlı göz hareketleri (REM) sırasında solunum kaslarında görülen atoni hiperkapni ve hipoksiyi derinleştirmektedir. Hipoksi arousalları (uyanayazma), uyku bölünmelerini, pulmoner hipertansiyonu ve mortalite riskini artırmaktadır. KOA'lı olgularda diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hipoksi olmaksızın uyku kalitesi bozulmakta ve tedavide kullanılan ilaçlar da uyku bölünmelerine ve uykusuzluğa neden olabilmektedir. Bu derlemede KOA ile uyku bozukluklarının birlikteliğini, fizyolojik mekanizmaları ve kliniğe yansımalarını incelemek istedik.

**Anahtar sözcükler:** hipoventilasyon, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), pozitif hava yolu basıncı, uyku bozuklukları

### ABSTRACT

Sleep affects the respiratory system by causing changes in airway resistance, respiratory muscle contractility, and central respiratory control. In an individual who has no respiratory problems, these changes remain within physiological limits. However, in patients with respiratory problems, especially chronic obstructive pulmonary disease (COPD), sleep creates a serious problem. Although the control of breathing in patients with COPD follows the same basic principles as it does in normal subjects, both awake and asleep, the respiratory and gas exchange is adversely affected and the atonia of respiratory muscles during rapid eye movement (REM) sleep deepens the hypoxia and hypercapnia. The hypoxia leads to increased arousals, sleep disruptions, pulmonary hypertension, and higher mortality. As with other chronic diseases, the quality of sleep among patients with COPD deteriorates without hypoxia and the drugs used in therapy cause sleep deprivations and insomnia. This review presents an examination of the association of COPD and sleep disorders, including the physiologic mechanisms and their clinical implications.

**Keywords:** Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), hypoventilation, positive airway pressure, sleep disorders

### GİRİŞ

Uyku ile ilişkisi en çok araştırılan akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır. Amerikan Uyku Akademisi "American Academy of Sleep Medicine (AASM)" yeni uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD-2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı *Alt Solunum Yolları Obstrüksiyonuna Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon/ Hipoksemi* (ICSD-2 teşhis) başlığı altında tanımlanmakta<sup>1</sup> ve

*Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon/Hipokseminin Başka Yerde Sınıflandırılan Durumlar* (ICSD-9 Uyku teşhis) grubunda 491.2 (obstrüktif kronik bronşit) ve 492.8 (amfizem, pulmoner) kodu ile yer almaktadır.<sup>2</sup> Noktürnal oksijen desatürasyonu, KOA hastalarında morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli uyku sorunudur (Tablo I).<sup>3-5</sup>

Bu makalede KOA hastalarında görülen uyku bozukluklarının mekanizmaları ve tedavi yöntemleri, güncel literatür yardımıyla tartışılmaktadır.

**Alındığı tarih:** 20 Temmuz 2008; **Revizyon sonrası alınma:** 3 Kasım 2010; **Kabul tarihi:** 6 Ağustos 2011

**Yazışma adresi (Address for correspondence):** Uzm. Dr. Önder Öztürk, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları AD Çünür 32260 Isparta, Tel: 0 (246) 211 24 16; *E-posta:* dronderozturk@gmail.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(2): 67-77

Solunum Dergisi'ne [www.solunum.org.tr](http://www.solunum.org.tr) adresinden ulaşabilirsiniz.

**Tablo I.** KOAH'ta uyku sorunları<sup>3-5</sup>

• Noktürnal oksijen desatürasyonu
• Uyku kalitesinin azalması
• KOAH-OUAS birlikteliği ( <i>Overlap Sendromu</i> )
• Noktürnal öksürük
• İlaçların yan etkileri

## UYKUNUN SOLUNUM SİSTEMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Uyku solunum kontrolünde, kasların aktivitesinde ve akciğer mekaniğinde değişikliklere yol açmaktadır (**Şekil 1**).<sup>6</sup>

### Solunumun kontrolü

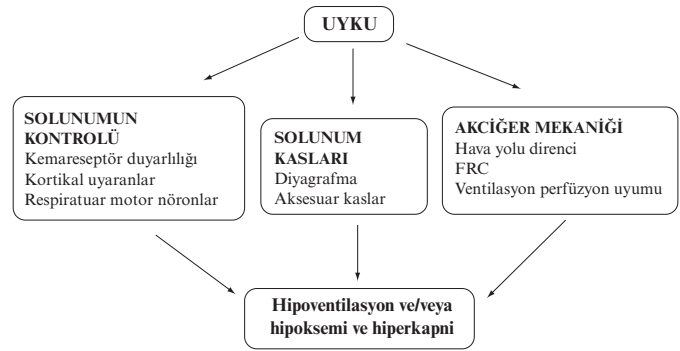
Uykudaki solunum gaz değişimi, ventilatuar çaba, hava akımının oksimetre, pnömotograf, spirometre veya elektromiyograf ile ölçülmesiyle değerlendirilir. Uyku kalitesi ise, özgül uyku evrelerini tarifleyebilen elektroensefalograf ile değerlendirilmektedir.<sup>7</sup> Özellikle REM uykusunda, solunum merkezinin kimyasal, mekanik ve kortikal uyarılara yanıtının azalması sonucu, solunum kaslarının solunum merkezinden gelen uyarılara yanıtı azalır ve dakika ventilasyonu düşer.<sup>8,9</sup> Uyanıklık dönemi ile karşılaştırıldığında REM dönemi, uykuda hipoksi ve hiperkapniye karşı ventilatuar cevabın yeterli olmadığı bir dönemdir (**Şekil 2**).<sup>10</sup> Ventilatuar ve arousal yanıt, hipoksiden çok hiperkapniye karşı gelişmekte, PaCO<sub>2</sub>'deki hafif değişiklikler bile dakika ventilasyonunda (V<sub>E</sub>) azalmaya yol açmaktadır.<sup>11</sup> Özellikle REM uykusunun fazık döneminde tidal hacim ve solunum frekansındaki değişiklikler, non-REM uykusuna göre daha fazladır. Bu fizyolojik değişiklikler sağlıklı bireylerde gaz değişimini olumsuz yönde etkilemezken, solunum yetmezliği olanlarda hipoksemiye yol açmaktadır (**Şekil 3**).<sup>12,13</sup>

### Solunum kaslarının görevi

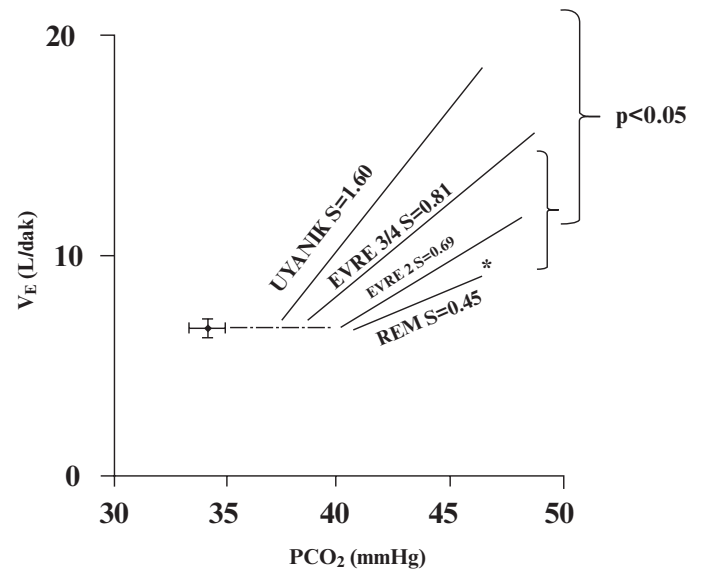
KOAH'ta kullanılan kortikosteroid tedavisi, diyafragma kasının aktivitesine zarar vermektedir. İnterkostal kasların aktiviteleri ise, diyafragmaya göre daha belirgin derecede azalmaktadır. Hiperkapni diyafram kasılmalarını azaltmakta ve böylece ventilatuar cevap azalmakta ve kas yorulduğu oluşmaktadır. Kostaların solunuma katılmaları, uyanıklık ve non-REM uykusu ile karşılaştırıldığında REM uykusunda azdır.<sup>14,15</sup> İnterkostal kasların özellikle aksesuar kasların aktivitelerinde azalma, KOAH'lı hastalarda klinik açıdan önemlidir. Yardımcı solunum kasları ve üst solunum yolu kasları uykuda, özellikle de REM döneminde, solunum işlevine katkıda bulunmaz.<sup>16</sup>

### Akciğer mekaniği

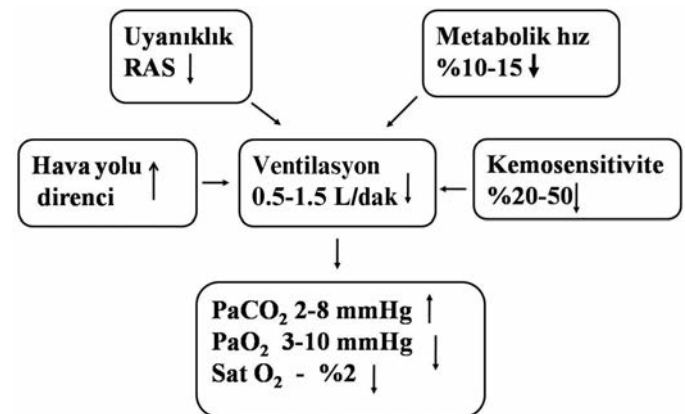
Hava yolu direnci: Uykuda üst hava yolu direncinde ve tidal hacimde değişiklikler olmaktadır. Akciğerlerde bölge-



**Şekil 1.** Uyku sırasında solunumu etkileyen faktörler<sup>6</sup>



**Şekil 2.** On iki olguda PCO<sub>2</sub> ile VE arasındaki ilişkinin gösterilmesi: Ort.±SEM dakika ventilasyonu (dinlenme esnasında/ PCO<sub>2</sub> (uyanırken)). Hiperkapnik ventilatör cevap uyanık döneme göre Evre 2, 3 ve 4'te düşüktür. REM döneminde ise oldukça azalmıştır. \*REM dönemi ile evre 2, 3 ve 4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık mevcuttur.<sup>10</sup>



**Şekil 3.** Uykuda solunum sistemi ve kan gazlarında meydana gelen değişiklikler: retiküler sistemde (RAS), metabolik hızda, hava yolu direncinde ve kemosensitivitedeki değişikliklerle ventilasyonun azalması sonucu ortaya çıkar.<sup>13</sup>

sel reseptörlerin sinir trafiğinin solunum paternini etkilediği, uyku evreleri ve vagal aktivite ile değiştiği, hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>14,17</sup> Uyku sırasında üst hava yolu kaslarındaki tonus kaybının artması da üst hava yolu direncinin artışına yol açmaktadır.

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK): Non-REM ve REM uykusunda fonksiyonel rezidüel kapasite azalır. Bu değişiklik sağlıklı kişilerde ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu oluşturmazken, kronik akciğer hastalarında hipoksemiyle sonuçlanır. Solunum kaslarındaki hipotoni, diyaframın aşağıya doğru yer değiştirmesi ve akciğer kompliyansındaki azalma, FRK'nin azalmasına yol açan mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Akciğer hacminde ve gaz değişimindeki değişiklikler KOAH'lı hastalarda daha çok görülmekte ve tüm uyku evrelerinde FRK'de orta düzeyde azalma saptanmaktadır. Bu da hipoksemiye neden olan ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna yol açmaktadır.<sup>8,18-21</sup>

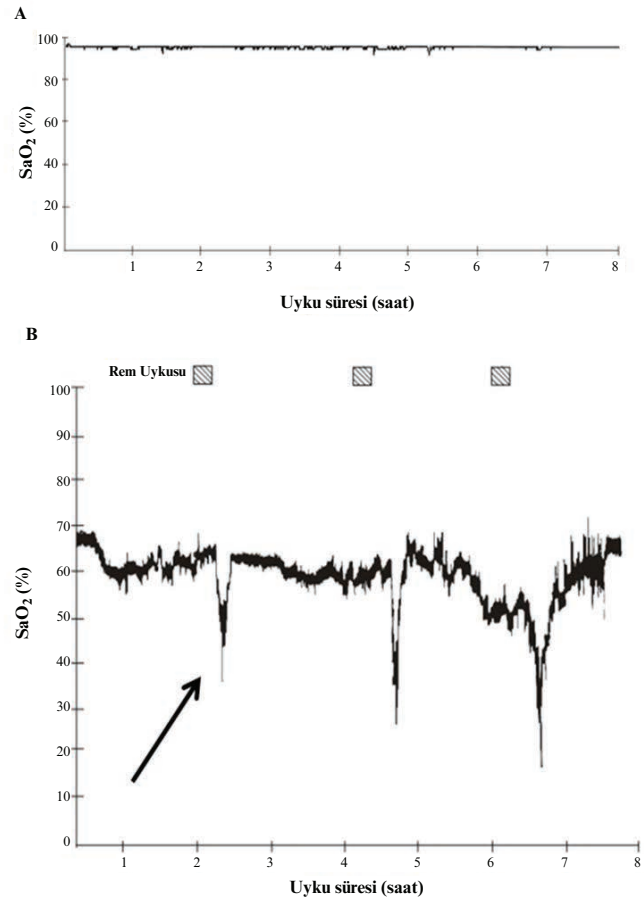
## KOAH'TA UYKUYA BAĞLI SOLUNUM BOZUKLUKLARININ MEKANİZMASI

### Hipoventilasyon

KOAH'lı hastalarda, uyku sırasında, özellikle de REM döneminde oluşan hipoventilasyonun oksijen desatürasyonuna yol açtığı gösterilmiştir.<sup>22</sup> Uykuda kaydedilen oksijen desatürasyon paterni tipiktir. Özellikle REM döneminde derin, ince *spike* desatürasyonlar (çivi paterni) izlenmektedir (**Şekil 4**).<sup>23</sup> Hiperkapninin uyanıklık oksijen satürasyonunun herhangi bir değerindeki normokapniden daha fazla noktürnal oksijen desatürasyonu ile ilişkili<sup>24</sup> olmasına karşılık, noktürnal oksijen satürasyonu ( $SaO_2$ ) ile gündüz arteriyel oksijen basıncı ( $PaO_2$ ) arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır.<sup>25</sup> KOAH'ta noktürnal oksijen desatürasyonu, uykuda görülen fizyolojik hipoventilasyon ve hipoksemik hastalarda rastlanılan oksijen satürasyonundaki derin düşüşlerle ilişkilidir. Uyanıkken hafif hipoksemi görülen hastalarda pulmoner hipertansiyonun gelişiminde geceleyin oluşan noktürnal oksijen desatürasyonu rol oynamaktadır.<sup>26</sup>

### Ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu

Uykuda, özellikle REM döneminde, yardımcı solunum kaslarının solunuma katkıları azaldığından FRK de azalmakta,  $V'/Q'$  kötüleşmekte ve hipoksemi derinleşmektedir. KOAH hastalarında hiperinflasyon sonucu diyaframın kasılma etkinliği azalmaktadır. Ventilasyonu sürdürülebilmek için yardımcı solunum kaslarını kullandıklarından interkostal kasların aktiviteleri de belirgin olarak düşmektedir.<sup>27</sup> Bazı araştırmacılar  $V'/Q'$  uyumsuzluğunun düzensiz noktürnal gaz değişimine yol açtığını düşünseler de, karbondioksit ölçümünün tidal hacmin sonunda yapılmasından dolayı  $PaCO_2$  değerlerinin doğru ölçülmediğini düşünmektedir-



**Şekil 4.** (A) Normal bir olguda, (B) KOAH'lı bir olguda noktürnal oksijen satürasyonu paterni. KOAH'lı olguda NREM evrelerindeki desatürasyonun REM evresinde belirgin derecede derinleştiği spike patern (çivi paterni) görülmektedir.<sup>23</sup>

ler.<sup>28,29</sup> Daha çok indüktans pletismograf ile elde edilen veriler kullanıldığı için uykudaki  $V_E$  değişikliklerinin doğru ölçülmesi zordur. İleri evre KOAH hastalarında, pnömotograf ile  $V_E$ , oksimetre ile oksijen desatürasyonu ölçüldüğünde  $V_T$ 'deki azalma, uyanıklığa göre NREM döneminde %20, REM döneminde ise %40 oksijenizasyonda azalma ile ilişkili bulunmuştur.<sup>30</sup> Ballard ve arkadaşları, ne akciğer hacminde ne de alt solunum yollarının direncinde değişiklik olmadığını ve noktürnal gaz değişimindeki dengesizlikte  $V'/Q'$  uyumsuzluğunun rol oynamadığını düşünmektedirler.<sup>31</sup> Çalışmalarında,  $V_T$ 'deki azalmaya bağlı olarak REM'deki  $V_E$ 'de %35, solunumsal nöromüsküler aktivitede %39 azalma, üst hava yolu direncinde NREM döneminde %163, REM döneminde ise %264 oranında artış olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle uykunun, akciğer hacmini azaltmadığı ya da alt solunum yollarının direncinde artışa neden olmadığı,  $V_T$  ve inspiratuar akımdaki azalmanın artmış üst hava yolu direnci ve solunum kaslarında azalmış aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

## KOAH'TA UYKU KALİTESİ

KOAH hastalarında insomni, kâbus ve gündüz aşırı uyku hali, normal popülasyona göre daha fazladır.<sup>32</sup> Yaklaşık olarak hastaların %50'si uyku kalitesindeki bozukluktan şikâyet etmektedir. Polisomnografik (PSG) çalışmalarda, sık arousal'lar, uyku bölünmeleri ve azalmış yavaş dalga ve REM uykusu dönemleri saptanır.<sup>33</sup> Uyku bozuklukları kullanılan ilaçların yan etkisine bağlıdır ama altta yatan hastalığın sonucu da olabilmektedir. Uyku bozuklukları, kronik yorgunluk, letarji ve hastaların bildirdiği genel anlamda yaşam kalitesi bozukluğu gibi nonspesifik belirteçler gündüz semptomları ile ilişkilidir.<sup>34</sup> Kronik uyku bozukluklarının KOAH'lıların solunum fonksiyon testleri üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak bir gecelik uyku deprivasyonu, zorlu vital kapasite (FVK) ve zorlu vital kapasite birinci saniyede (FEV<sub>1</sub>) geçici düşüşlere yol açmaktadır.<sup>35</sup>

## KOAH'TAKİ NOKTÜRNAL HİPOKSEMİNİN SONUÇLARI

KOAH'lı hastalarda görülen noktürnal oksijen desatürasyonunun (NOD) tipik paterni, önce NREM döneminde oksijen satürasyonunda %3-5'lik dalgalanmalar, ardından da REM döneminde %10-50'ye varan büyük düşüşler şeklindedir. Süresi birkaç dakika ile yarım saat ya da daha uzun olabilmektedir. Oksijen satürasyonunda en büyük düşüşler sabah saat 05.00-07.00 arasındaki en uzun REM döneminde görülmektedir. Aslında noktürnal desatürasyon REM uykusuna spesifik değildir. NREM uykusunda ve özellikle hafif uyku döneminde de (NREM 1 ve 2) görülebilmektedir. Ancak bu desatürasyonların REM döneminde görülenler gibi derin olmadığı ve süresinin çoğunlukla birkaç dakika ile sınırlı kaldığı, bazen bir dakikadan bile az sürdüğü vurgulanmaktadır.<sup>23</sup> Noktürnal oksijen desatürasyonu, uyanırken hipoksemi bulunmadığında bile pulmoner hipertansiyon oluşumu ile ilişkilidir.<sup>36</sup> Noktürnal desatürasyonu ve gündüz hafif hipoksemisi olan KOAH hastalarında gündüz pulmoner arter basıncının, gece desatüre olmayan benzer bir grupla karşılaştırıldığında yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> REM'e bağlı oksijen satürasyonlarındaki düşüşler uyku sırasında artmış pulmoner arter basıncı ile ilişkilidir. Pulmoner hipertansiyon gelişmiş birçok KOAH'lı hastada gündüz hipoksemisi olmasına rağmen oksijen destek tedavisi ile bu durum düzelebilmektedir. Bununla birlikte izole noktürnal pulmoner hipertansiyon varlığının KOAH'lı hastalarda yaşam süresini gösteren bağımsız bir belirteç olduğu yönünde kesin kanıt bulunmamaktadır. KOAH'lı olguların bazılarında uykuda taşikardi, bazılarında ise aritmiler saptanmakta, özellikle sabah saat 03.00-05.00 arasında supraventriküler ve prematür atımlar gözlemlenmektedir.<sup>38</sup> NOD epizodlarının miyokardın oksijen ihtiyacını artırdığı ve KOAH'lı hastalar-

da uyku sırasında artmış prematür ventriküler kasılmaların sıklığının oksijen destek tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir.<sup>39,40</sup> Bu sonuçlar, KOAH'lılarda uyku sırasında koroner dolaşım ile ilgili bir hipoksemik stres olduğunu ve bunun da noktürnal mortaliteyi artırabileceğini göstermektedir. Ancak noktürnal hipoksemimin KOAH'lı olgulardaki mortalitenin doğrudan nedeni olup olmadığı tartışmalıdır.

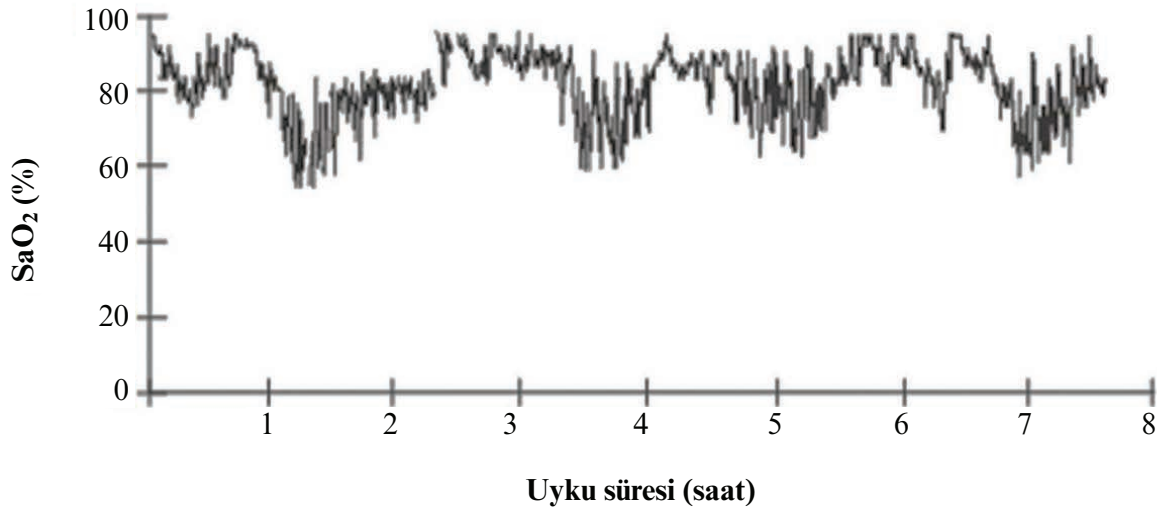
Noktürnal oksijen desatürasyonu ile mortalite arasında, özellikle atak sırasında bir ilişki bulunduğu, noktürnal desatürasyon ile uzun dönem yaşam süresi arasında da anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Fakat aradaki bu ilişkinin akciğer fonksiyonu ve uyanırken alınan kan gazı değerleri gibi etkenlerden bağımsız olduğu açıkça gösterilememiştir. Ayrıca noktürnal oksijen desatürasyonunun düzeltilmesinin yaşam süresi üzerinde etkili olduğuna dair bir kanıt da bulunmamaktadır.<sup>24,41</sup> Bununla birlikte felç ya da kanser nedeniyle ölen hastaların tersine, KOAH atağı nedeniyle hastanede kaybedilen hastaların büyük bir bölümünün gece öldüğü saptanmıştır.<sup>42</sup> Noktürnal mortaliteye, hipoksemi ve hiperkapninin görüldüğü tip 2 solunum yetmezliği olgularında, nonhiperkapnik (tip 1 hastalar) olgulara göre daha fazla rastlanılmaktadır. Bu bulgular atak nedeniyle yatırılan KOAH hastalarının uykuda daha dikkatli takip edilmeleri gerektiğini ortaya koymaktadır.

## KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) VE OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu oldukça sık görülen ve yetişkin popülasyonun %1-5'inde saptanan bir hastalıktır. Aynı şekilde KOAH da sık görülen ve mortalitesi en yüksek akciğer hastalıklarından biridir. Sıklıkları ve bilinen risk faktörlerinin benzer olması nedeniyle bazı kişilerde bu iki hastalığa birlikte rastlanılmaktadır.<sup>4-6</sup> KOAH hastalarında nonapneik NOD'nin varlığı bilinen bir gerçektir. Ancak *overlap* (OVS) adı verilen sendromun, KOAH ve OUAS birlikteliğinde daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Üstelik hafif ya da orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli hipoksemisi olan KOAH'lılarda bile OUAS birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiği ve hastalığın hızlı progresyon gösterdiği bildirilmektedir.<sup>3-5,43</sup>

KOAH ve OUAS birlikteliği olan olgularda noktürnal desatürasyon paterni de farklıdır. KOAH'lıların REM uykusunda tipik olarak, ince *spike* desatürasyonlar (çivi paterni), OUAS'lılarda ise özellikle REM döneminde derinleşen testere dişi (*saw-tooth*) paterni, KOAH ve OUAS birlikteliğinde ise daha geniş oksijen desatürasyonları saptanmaktadır (**Şekil 5, 6**).<sup>3-5,22,43</sup>

OUAS ve KOAH'ın her ikisinin de kronik hipoksemi ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol

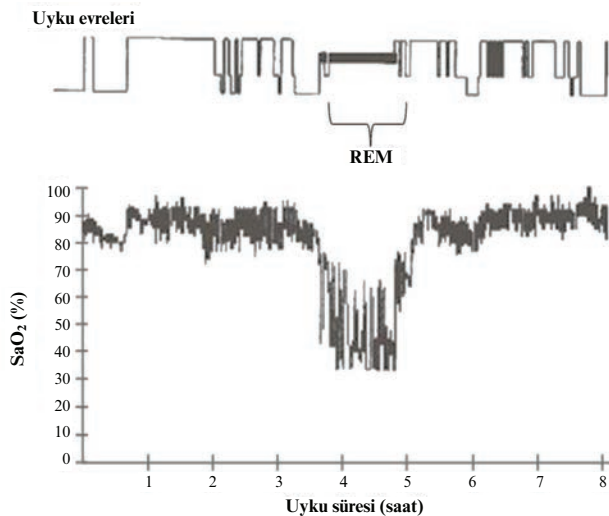


Şekil 5. OUAS'lı bir olgunun tipik noktürnal oksijen satürasyonu paterni (testere dişi="saw tooth paterni").<sup>23</sup>

açan hastalıklar olması sonucu yarattıkları sinerjistik etkinin, ikisinin birlikte bulunduğu hastalarda tabloyu hızlandırdığı sanılmaktadır. Bu nedenle klinik olarak hızlı progresyon gösteren KOAH hastalarının muhtemel bir OUAS birlikteliği açısından değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>3</sup>

### KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH) VE PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ (PLM)

Uykuda periyodik bacak hareketi (PLM), bacaklarda stereotipik tekrarlayan hareketlerle karakterizedir. Tipik ola-



Şekil 6. Overlap sendromlu bir olgunun noktürnal oksijen satürasyonu paterni. REM döneminde desatürasyonun daha geniş ve derin hale geldiği görülmektedir.<sup>22</sup>

rak non-REM uykusunda, alt ekstremitelerde kaslarında 4-90 saniyede bir olan kasılmalar vardır. PLM'den şikâyet eden hastalar aynı zamanda insomni, yorgunluk ve gündüz uyuklama halinden de şikâyet ederler. Ciddi kronik akciğer hastalığı olanlarda noktürnal miyoklonus insidansının arttığı bilinmektedir. KOAH hastalarının %50'den fazlası arousal'lar, uykuya dalmada gecikme, yaygın insomni, gündüz yorgunluk halinden yakınır. <sup>34,44-50</sup> Bir çalışmada uyku ile ilgili şikâyetleri bulunan KOAH'lı hastalarda PLMI (PLM indeksi)-AI (arousal indeksi) insidansının ciddi OUAS'lı hastalarla karşılaştırıldığında sıklığının artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>50</sup> Bu çalışmaya alınan KOAH'lı hastaların hiçbirinde gündüz hiperkapnisi saptanmamıştır. Araştırmacılar, hiperkapninin KOAH'lı hastalarda PLM ve PLMI üzerinde etkisi olmadığı ama RERA'ların KOAH hastalarında artması, hatta üst hava yolu basıncındaki artışın PLM oluşumunda etkili olduğunu düşünmüşlerdir.<sup>30,50</sup>

### KOAH'LI HASTALARI UYKUyla İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI AÇISINDAN NASIL DEĞERLENDİRMEMİZ GEREKMEKTEDİR?

KOAH'lı hastalarda noktürnal oksijen desatürasyonu çok uzun süredir bilinmektedir.<sup>5,30,51-53</sup> Uyku süresinin %30'dan fazlasında oksijen satürasyonunun %90'ın altında seyretmesi ya da REM döneminde uyku süresinin %5'ten fazlasında oksijen satürasyonunun uyanırken ölçülen değerin altında olması, NOD tanısını koydurmaktadır. Noktürnal hipoksemi, solunum fonksiyon testleriyle korelasyonunun düşüklüğüne<sup>30</sup> karşılık kalp yetmezliği ve obstrüktif uyku apne'den (OUA) de etkilenmektedir.<sup>54</sup> KOAH'lı hastalarda noktürnal hipokseminin, ne zaman ve nasıl değerlendirilmesi

gerektiği konusunda genel bir fikir birliği yoktur. 1995 yılındaki rehberine dayanılarak NOD tanısı konulmaktadır:<sup>55</sup>

- Uyku sırasında  $\leq 88$  desatürasyonların olması. Bu, gündüz hipoksemisinden ( $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg) tahmin edilebilir. Amaç uykunun %70'inde arteriyel oksijen saturasyonunun ( $\text{Sa O}_2$ )  $> 90$  olmasıdır.
- $\text{PaO}_2$  55-59 mmHg olan KOAH'lı hastalarda NOD ölçümü.  $\text{PaO}_2 > 60$  mmHg düzeyinde tutabilmek, titre edilmesi gereken kor pulmonale ve polistemi durumları dışında önerilmemektedir. OUA bulguları taşıyan KOAH'lı hastalara gece boyunca PSG tetkiki uygulanması gerekmektedir.

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) gören ileri evre KOAH'lı hastaların %20'si uykusunda ölmekte, bu ölümlerin %26'sının beklenmedik ölümler olduğu bildirilmektedir.<sup>56</sup> Plywaczewski ve arkadaşları<sup>57</sup> uzun süreli oksijen tedavisi gören, özellikle oksijen solurken  $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mmHg ve  $\text{PaO}_2 < 65$  mmHg olan KOAH'lı hastaların yarısının, uyku sırasında oksijen akımını  $> 1$  L/dak artırmaya ihtiyaç duyduklarını belirtmektedirler.

Polisomnografi, belli bir alt grup dışında KOAH hastaları için önerilmemektedir (Tablo II). OUAS şüphesi olan olgular,  $\text{FEV}_1$ 'de orta-ileri derecede azalması olan hiperkapnik kişiler, obez ve horlayan kişiler ile noktürnal oksijen tedavisini takiben baş ağrısı olan kişilere PSG tetkiki yapılmalıdır. KOAH'lı hastada uzun süreli oksijen tedavisinin ilk 6-18 ayında  $\text{PaCO}_2$  artarsa, mortalite riski de artmaktadır.<sup>58</sup> Kan gazı takibi hekimi uyarması açısından yararlı bir laboratuvar yöntemidir.

Polisomnografi ile solunum fonksiyon testleri arasındaki olası ilişkiyi inceleyen bir çalışmada  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ 'si  $< 65$ , uykuda apne-hipopne olmaması durumunda uyku desatürasyonu (toplam uyku süresinin %5'inden fazlasında  $\text{SaO}_2 < 90$ ) için *odd* (olabilirlik) oranı 1.9'dur. Hafif KOAH ile uyku apne-hipopne arasında ilişki bulunmazken,  $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 65$  ile uyku desatürasyonu arasındaki ilişki yüksek risklidir. Bu risk ikisinin birlikte görüldüğü olgularda, tek başına görülen olgulara göre daha da artmaktadır.<sup>59</sup>

## TEDAVİ

### Oksijen tedavisi

Uygun tedavinin yapılabilmesi için uygulanacak tüm gece oksimetre, seçilecek oksijen akım hızı hakkında bize yardımcı olur. Evde oksijen tedavisine karar verilirken bazı ölçütlere dikkat etmek gerekir;

Grup 1 ölçütü: a) uyanırken  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg veya  $\text{SaO}_2 \leq 88$  veya b) uykuda en aşağı  $\leq 85$  ile, en az 5 dakika boyunca  $\text{SaO}_2 \leq 89$ ,

Grup 2 ölçütü: a) Uyanırken (dinlenirken veya egzersiz sırasında)  $\text{PaO}_2 \leq 56-59$  mmHg veya  $\text{SaO}_2 \leq 89$ . b) Uykuda en aşağı  $\leq 85$  ile,  $\text{SaO}_2$ 'da en az beş dakika boyunca %5'in üzerinde azalma,

1. Konjestif kalp yetmezliğine bağlı ödem
2. Pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale varlığı
3. Hematokritin  $> 56$  olduğu eritrositemi.<sup>7</sup>

Belirgin persistan hipoksemisi olan (stabil durumda  $\text{PaO}_2$  55 mmHg) KOAH'lı olgularda uzun süreli oksijen tedavisi günde en az 16 saat ve mümkünse 18 saatten fazla olmamalıdır. Gündüz hipoksemisi derin olanlarda uykuda hipoksemi daha belirgin olacağından, oksijen tedavisi 1.5-3 L/dakika arasında ayarlanmalı, uyku süresinin en az %90'ında  $\text{SaO}_2$  %90 olmalıdır.

Oksijen tedavisinin ve özellikle gece oksijen tedavisinin potansiyel bir komplikasyonu progresif hiperkapnidir. Ancak bu riskin, en azından stabil KOAH'lılarda düşük olduğu gösterilmiştir. Bu artış genellikle 6 mmHg'dan düşüktür. OUAS ile KOAH birlikteliği olan hastalarda ise durum değişik olabilir. Bu da muhtemel bir OUAS birlikteliğini araştırmanın önemini ortaya koymaktadır.<sup>23</sup>

### ilaç tedavisi

KOAH'lı olgularda uykuya ilişkili hipoksemisinin spesifik bir tedavisi yoktur. Ancak bazı ilaçların bu hastalardaki diüurnal hipoksemiye düzelttiği bilinmektedir.<sup>3-6,61,62</sup>

Almitrin: Periferik kemoreseptör agonisti. Pulmoner vasküler tonusu artırarak V/Q dengesini ve noktürnal oksijenasyonu düzeltir.

Progesteronlar: Medroksiprogesteron asetat ve klormadinon asetat solunum stimulanları olarak kullanılmışlardır. Medroksiprogesteron asetat ile bazı KOAH'lı hastalarda olumlu sonuçlar alınmıştır, ancak uzun süreli kullanımda empotans ve diğer potansiyel toksisiteyi nedeniyle kullanılmamaktadır.

Asetazolamid: Santral kemoreseptörler üzerine direkt etkisi nedeniyle kullanılmıştır. KOAH'lılarda uykuda oksijen saturasyonunda ve uyku kalitesinde anlamlı düzelmeler sağlanmıştır. Ancak parestezi, nefrolitiazis ve metabolik asidoza neden olması uzun süreli kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarca bir haftanın üzerinde iyi tolere edilebilmektedir.

Protriptilin: KOAH'lılardaki NOD üzerinde sağladığı yararlı etkisinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir

Tablo II. KOAH'lılarda polisomnografi endikasyonları<sup>60</sup>

- OUAS semptomları olan KOAH olgularında (*overlap* sendromu)
- Gündüz  $\text{PaO}$  değeri  $\geq 60$  mmHg olan hastalarda polisitemi varlığında
- Gündüz  $\text{PaO}$  değeri  $\geq 60$  mmHg olan hastalarda pulmoner hipertansiyon varlığında
- Uykuda oksijen tedavisi alan KOAH'lılarda sabahları baş ağrısı varlığında
- CPAP/BPAP tedavisi uygulanacak *overlap* sendromlu olgularda tedavi basıncının belirlenmesinde (CPAP/BPAP titrasyonu)

ama REM uykusunu kısaltarak kan gazlarında düzelme sağladığı sanılmaktadır. Bu ilacın noktürnal oksijenizasyon üzerinde yarattığı yararlı etkinin geçici olabileceği gösterilmiştir.

Teofilin: Noktürnal oksijen desatürasyonu üzerindeki etkileri konusunda fikir birliğine varılamamıştır. Noktürnal oksijenizasyonda belirgin düzelmeler sağladığı ve uyku kalitesi üzerinde negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak bunların tersini savunan çalışmalar da vardır.

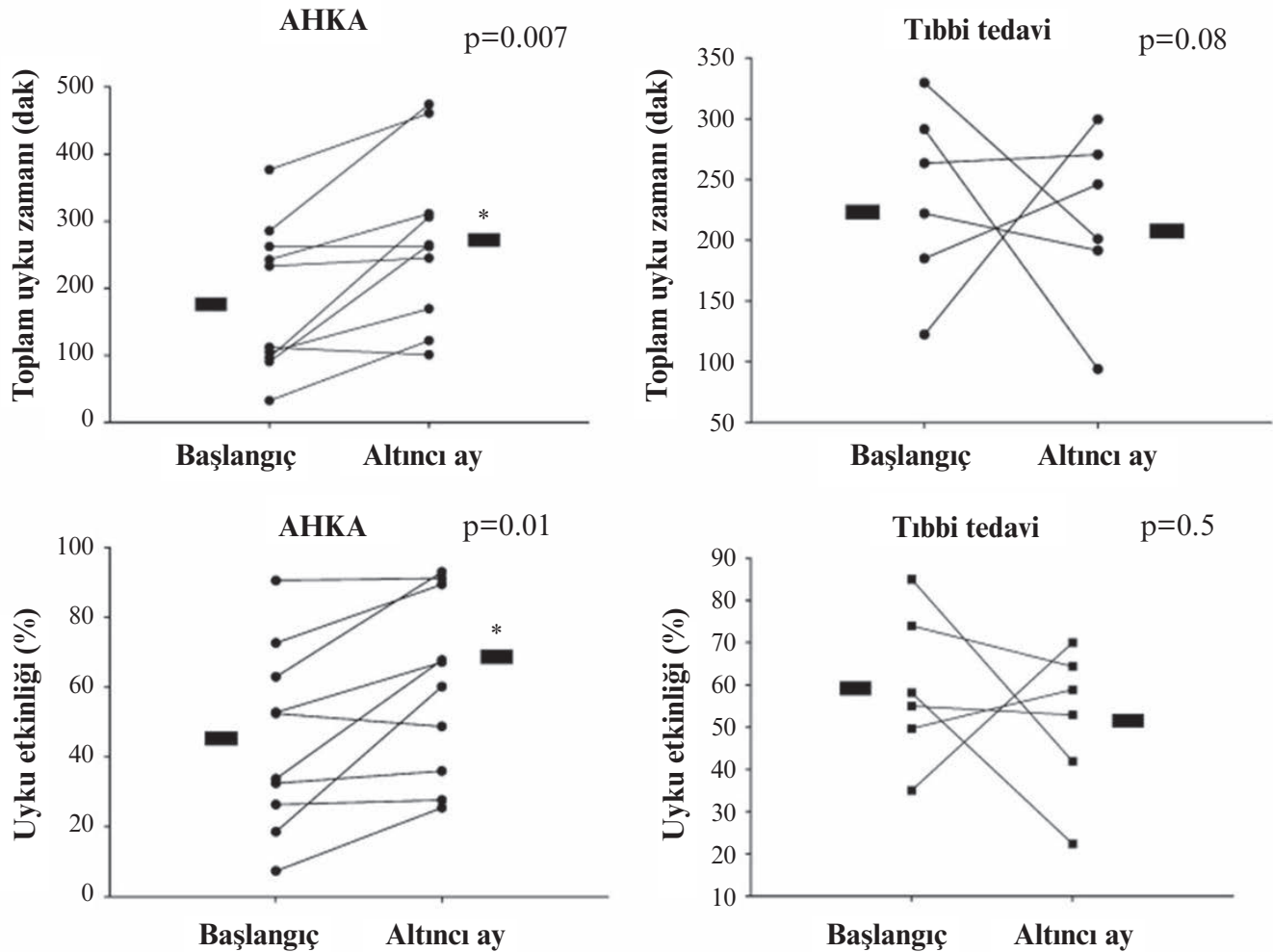
Melatonin: Yatmadan bir saat önce alınan 3 mg melatoninin orta-ağır KOAH'lı hastaların uyku kalitesini iyileştirdiği ama gündüz akciğer fonksiyonlarını ve egzersiz kapasitesini etkilemediği gösterilmiştir.<sup>63</sup> Melatoninin uyku üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Melatoninin sirkadiyen değişiklik gösteren cGMP düzeyini artırdığı ve suprakiazmatik çekirdek düzeyinde sirkadiyen döngüyü engelleyerek uykuyu kolaylaştırdığı düşünülmektedir.<sup>64,65</sup> Melatonin, hipnotiklerin tersine, uykulu olma halinde ve kognitif performansta hızlı düzelme yapmamak-

**Tablo III.** KOAH'lılarda noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon endikasyonları<sup>73</sup>

- PaCO<sub>2</sub> ≥55 mmHg olan hastalar
- PaCO<sub>2</sub> 50-54 mmHg arasında olan ve noktürnal desatürasyonu bulunan (2 L/dakika oksijen tedavisi alınırken SaO<sub>2</sub> %88 olması) hastalar
- PaCO<sub>2</sub> 50-54 mmHg arasında olan ve bir yıl içinde en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalar

tadır.<sup>66</sup> Uzun süreli kullanımı hakkında yeterli çalışma olmamasına karşın KOAH'lı hastaların uyku problemlerinin tedavisinde yararlı olacağı düşünülmektedir.<sup>63,67</sup>

Noninvazif Pozitif Basınçlı (NPPV) ventilasyon tedavisi: NPPV'nin KOAH alevlenmelerindeki yararı gösterilmiştir.<sup>68</sup> Ancak stabil KOAH hastalarındaki etkinliği ile ilgili



**Şekil 7.** AHKA ve tıbbi tedavinin, altı ay sonra toplam uyku süresi ve uyku etkinliği üzerine etkisi.<sup>87</sup>

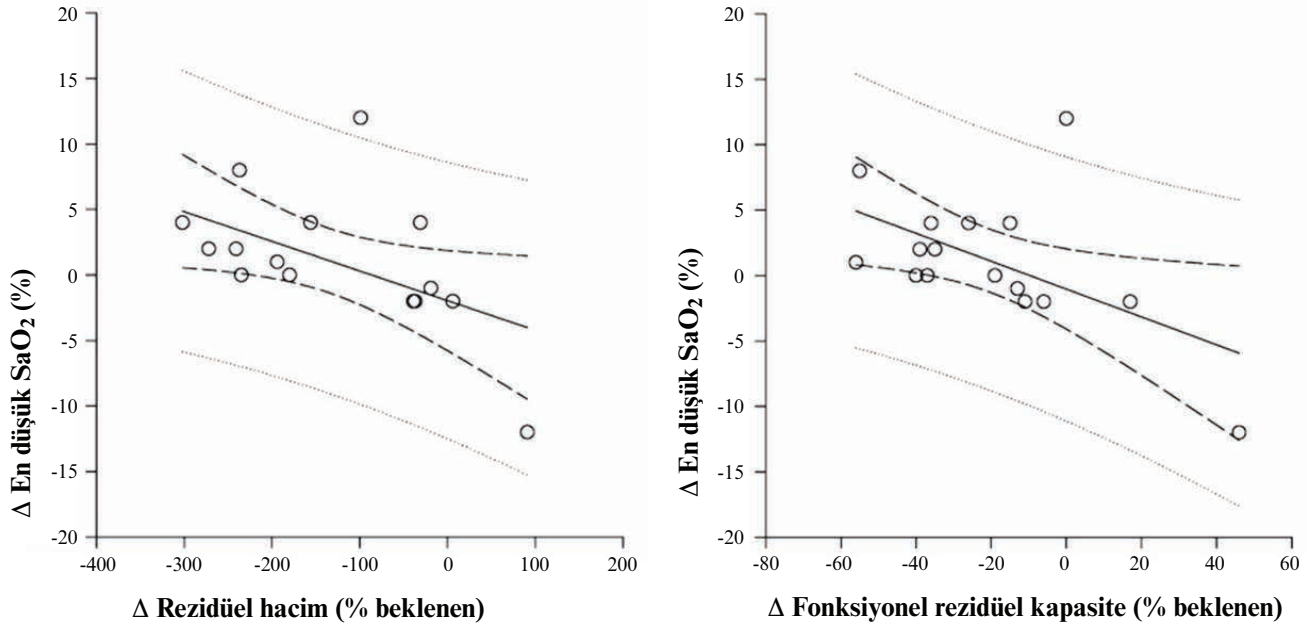
çalışmalar yeterli değildir. İleri evre KOAH ve hiperkapnisi olan küçük bir grupta yapılan kontrolsüz bir çalışmada, evde NPPV kullanımının oksijenizasyonu iyileştirdiği ve hastaneye başvuruları azalttığı görülmüştür.<sup>69</sup> Kontrollü bir çalışmada, NPPV inspiratuar destek modunda ileri evre, hiperkapnik stabil KOAH hastalarında gaz değişiminde iyileşme yapmadan, uyku etkinliğinde ve toplam uyku süresinde iyileşme sağlamaktadır.

Stabil KOAH'lı hastalarda noktürnal NPPV'nin kullanımı ile ilgili bir metaanalizde, üç ay boyunca uygulanan ventilatör desteğinde akciğer fonksiyonlarında, gaz değişiminde ve uyku etkinliğinde iyileşme olmadığı gösterilmiştir.<sup>70</sup> Bununla birlikte stabil, ciddi KOAH hastaları NPPV tedavisinden yarar görmektedir. CPAP kullanarak uyku kalitesinde düzleme tespit edilen hastaların CPAP tedavisine uyumunun uzun süreli ve daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>71</sup> Hipnotik ilaçlar NPPV kullanımı kolaylaştırması amacıyla verilebilir ama bu konuda ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uykuya ilişkili solunum bozukluğu olan hastaların NPPV kullanımı üç kategoride değerlendirilmektedir: a) ileri evre KOAH, b) santral uyku apne, c) OUAS tedavisinde kullanılan CPAP'a uyumsuzluk.<sup>72</sup> "The American College of Chest Physicians'in (ACCP) konsensusuna göre, KOAH'lı olgularda NPPV endikasyonları **Tablo III**'te görülmektedir (**Tablo III**).<sup>73</sup>

Hipnotikler ve KOAH: İlaç tedavisine, uyku ile ilişkili yakınmalar gündüz fonksiyonlarını etkilediği zaman başlanmaktadır. Bu durumda kısa süreli ilaç tedavisi öneril-

mektedir. İlaç tedavisinin sık tekrarlanmaması ve tedavinin dört haftayı geçmemesi önerilmektedir.<sup>74</sup> Hipnotikler, özellikle benzodiazepinler, KOAH'lı hastalarda solunumu ve gaz değişimini ters yönde etkileyebilir. Bu ajanlar üst solunum yolu tonusunu azaltır, dolayısıyla hava yolu direncini artırır. Bununla birlikte zolpidem gibi bazı hipnotikler, çok ileri evrede bulunmayan KOAH olgularında gaz değişiminde ciddi yan etkileri olmadan kullanılabilir.<sup>75</sup>

OUAS ve KOAH birlikteliği olan hastaların tedavileri: Uzun süreli devamlı nazal pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) tedavisi OUAS'nin tedavisinde ilk tercih edilen tedavi yöntemidir.<sup>76</sup> Bu tedavi uykuya ilişkili hipoksi, apne ve hipopneleri baskılamakta etkilidir. Bununla birlikte tedaviye uyum bazı hastalarda oldukça kötüdür. Bu da tedavinin uzun süreli sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir. KOAH hastalarında nCPAP tedavisi geceleyin oluşan hipoksileri düzeltmede yetersiz olabilmektedir.<sup>77,78</sup> Bu hastalarda özellikle REM döneminde devam eden hipoksemiler görülmektedir. Sonuç olarak nCPAP tedavisi altında SaO<sub>2</sub> değeri %90'ın altında olduğu zaman, nCPAP tedavisine 1.5-3 L/dak oksijen tedavisi eklemek gerekmektedir. Bu durumda bir başka moda, bilevel pozitif hava yolu basıncına (BPAP) geçilebilir. Ciddi hiperkapnisi olup, OUAS ile ilişkili olmayan noninvazif ventilasyon (NIV) ile tatmin edici sonuçlar elde edilmiştir.<sup>79-81</sup> NIV tedavisi, özellikle obezite hipoventilasyonu olan olgularda mükemmel sonuç vermektedir.<sup>82-85</sup> NIV tedavisinin etkinliğinin, noktürnal oksimetre ve mevcut durumlarda polisomnografi ile kontrol edilmesi



**Şekil 8.** Gece ölçülen en düşük SaO<sub>2</sub>%'nundaki değişiklik ile rezidüel hacim ile fonksiyonel rezidüel kapasitedeki değişiklik arasında ters yönde ilişki mevcuttu (sırasıyla, n=16; r=-0.5, p=0.04 ve r=-0.6, p=0.03).<sup>87</sup>



gerekmektedir. Ciddi *overlap* sendromu olan olgularda uzun süreli oksijen tedavisi ( $\geq 16-18$  sa/gün) nCPAP veya NIV ile birlikte uygulanmalıdır.<sup>86</sup>

Akciğerin Hacim Küçültücü Ameliyatı: Akciğerin hacim küçültücü ameliyatının (AHKA) akciğerin bazı fizyolojik parametrelerinde, solunum mekaniğinde, gaz değişiminde ve egzersiz toleransında düzelme sağladığı gösterilmiştir. Prospektif ve randomize bir çalışmada altı hastaya tıbbi tedavi, on hastaya hacim küçültücü cerrahi ve ardından tıbbi tedavi verilmiştir. Tüm hastalara polisomnografi uygulanarak altı ay sonra tekrarlanmıştır. AHKA uygulanan ama tıbbi tedavi verilmeyen hastalarda toplam uyku süresi ve uyku etkinliği, arousal indeksine göre uyku kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır (**Şekil 7**). Noktürnal oksijenizasyonun yalnızca AHKA grubunda düzeldiği görülmüştür. Noktürnal oksijenizasyondaki düzelme, hava yolu darlığının, hiperinflasyonun ve hava hapsinin düzelmesi ile açıklanmış, ancak uyku kalitesindeki düzelmenin nedeni açıklanamamış ve noktürnal oksijenizasyondaki düzelmenin bunda etkisi olmadığı belirtilmiştir (**Şekil 8**).<sup>87</sup>

### Teşekkür

Bu makalenin hazırlanması sırasında bilgi ve tecrübeleri ile destek veren Prof. Dr. Ahmet Akkaya ve Prof. Dr. Mecit Süerdem Hocalarıma teşekkür ederim.

### KAYNAKLAR

- American Academy of Sleep Medicine. The international Classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual; 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005;165-167.
- Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007;131:1936-1948.
- Köktürk O. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında uyku sorunları. In: Umut S, Ertürk E, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitaplar. No: 2. Galenos Yayıncılık San Tic. Ltd.Şti. İstanbul; 2000: 167-88.
- Douglas NJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 965-975.
- Douglas NJ. Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1998;19:115-125.
- McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:325-336.
- Gay PC. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Sleep. *Respiratory Care* 2004;49:39-52.
- Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909-939.
- Stradling JR, Chadwick GA, Frew AJ. Changes in ventilation and its components in normal subjects during sleep. *Thorax* 1985;40:364-370.
- Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-762.
- Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:632-639.
- Douglas NJ, Calverley PMA, Leggett RJE, Brash HM, Flenley DC, Brezinova V. Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;1:1-4.
- Mohenseni V. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care* 2005;26:109-116.
- Juan G, Calverley P, Talamo C, Schnader J, Roussos C. Effect of Carbondioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984;310:874-879.
- Tusiewicz K, Moldofsky H, Bryan AC, Bryan MH. Mechanics of the ribcage and diaphragm during sleep. *J Appl Physiol* 1977;43:600-602.
- Chadaroğlu Ç. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve uyku. In: Umut S, Erdinç E, eds. Tanımdan tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Toraks Kitapları. No:6. Galenos Yayıncılık San Tic. Ltd.Şti. İstanbul; 2008;269-275.
- Sullivan CE, Kozar LF, Murphy E, Phillipson EA. Primary role of disease. Respiratory afferents in sustaining breathing rhythm. *J Appl Physiol* 1978;45:11-17.
- Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982;37:840-844.
- Hudgel DW, Devadetta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;57:1319-1322.
- Phillipson EA, Goldstein RS. Breathing during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1984;85:24-305.
- Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, Levison H, Bryan AC. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:463-469.
- Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, Johnson B, Hill P. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;55:669-677.
- Köktürk O, Çiftçi B. Overlap Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003;51: 333-348.
- Bradley TD, Mateika J, Li D, Avenado M, Goldstein RS. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. *Chest* 1990;97:308-312.
- Connaughton JJ, Caterall JR, Elton RA, Stradling JR, Douglas NJ. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988;138:341-344.
- Fletcher E, Miller J, Divine G, Fletcher J, Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;92:604-608.
- Johnson MW, Remmers JE. Accessory muscle activity during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1984;57:1011-1017.
- Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest* 1996;109:387-394.
- Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:429-433.
- Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-118.
- Ballard RD, Clover CW, Suh BY. In fluence of sleep on respiratory function in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:945-951.
- Klink M, Quan S. Prevalence of reported sleep disturbances in a general population and their relationship too bstructive airways diseases. *Chest* 1987;91:540-546.
- Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA. Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1986;41:846-854.
- Breslin E, Van der Schans C, Breubink S, Paula Meek RN, Kent Mercer MS, William Volz RN, et al. Perception of fatigue and

- quality of life in patients with COPD. *Chest* 1998;114:958-964.
35. Phillips B, Cooper K, Burke T. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1987;91:29-32.
  36. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarongos C, Kutka N, Fletcher JG. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95:757-766.
  37. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, et al. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992;5:301-307.
  38. Flick MR, Block AJ. Nocturnal vs diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;75:8-11.
  39. Shepard JW, Schweitzer PK, Kellar CA, Chun DS, Dolan GF. Myocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. *Chest* 1984;86:36-374.
  40. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982;306:125-130.
  41. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime Pa,O<sub>2</sub> greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992;101:649-655.
  42. McNicholas WT, FitzGerald MX. Nocturnal death among patients with chronic bronchitis and emphysema. *BMJ* 1984;289:878.
  43. Folgering H, Vos P. Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 10:303-323.
  44. Spillane JD. Restless legs syndrome in chronic pulmonary disease. *British Medical Journal* 1970;4:796-798.
  45. Van Manen JG, Bindels PJ, Ijzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-293.
  46. Klink ME, Dodge R, Quan SF. The relation of sleep complaints to respiratory symptoms in a general population. *Chest* 1994;105:151-154.
  47. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Symptom's related to obstructive sleep apnea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med* 2001;95:423-429.
  48. Larsson LG, Lunback B, Jonsson AC, Lindstrom M, Jonsson E. Symptoms related to snoring and sleep apnoea in subjects with chronic bronchitis: report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Respir Med* 1997;91:5-12.
  49. Janet H, Vahid M. Can periodic limb movement disorder be diagnosed without polysomnography? A case control study. *Sleep Med* 2003;4:35-41.
  50. Charokopos N, Leotsinidis M, Pouli A, Tsiamita M, Karkoulis K, Spiropoulos K. Periodic limb movement during sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath* 2008;12:155-159.
  51. McNicholas WT. Impact of sleep in COPD. *Chest* 2000;117:48S-53S.
  52. Fleetham JA, Mezon B, West P, Bradley CA, Anthonisen NR, Kryger MH. Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am J Respir* 1980;122:583-589.
  53. Douglas NJ. Nocturnal hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1992;13:523-532.
  54. Orr WC, Shammathman Z, Allen M, Robinson MG. Esophageal function and gastroesophageal reflux during sleep and waking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992;101:1521-1525.
  55. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S121.
  56. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:43-47.
  57. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients under going long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117:679-683.
  58. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, Aiba M, Kira S, Kawakami Y. Prognostic value of hypercapnia inpatients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1998;158:188-193.
  59. Lopata M, Onal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-645.
  60. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in a adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
  61. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC, Public Health Service, US Government Printing Office, 1968.
  62. McNicholas WT. Sleep in chronic obstructive pulmonary disease. In: McNicholas WT, Phillipson EA (eds). *Breathing Disorders in Sleep*. London: WB Saunders, 2002:299-309.
  63. Nunes DM, Mota RMS, Machado MO, Pereira EDB, de Bruin VMS, de Bruin PFC. Effect of melatonin administration on subjective sleep quality in chronic obstructive pulmonary disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2008;41:926-931.
  64. Scheer FA, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005;9:5-9.
  65. Zhdanova IV, Raz DJ. Effects of melatonin ingestion on cAMP and cGMP levels in human plasma. *J Endocrinol* 1999;163:457-462.
  66. Zhdanova IV. Melatonin as a hypnotic: pro. *Sleep Med Rev* 2005;9:51-65.
  67. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ* 2006;332:385-393.
  68. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi R. A, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429-435.
  69. Jones SE, Packham S, Hebden M, Smith AP. Do miciliary nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with respiratory failure due to severe COPD :long-term follow-up and effect on survival. *Thorax* 1998;53:495-498.
  70. Krachman SL, Quaranta AJ, Berger TJ, Criner GJ. Effects of noninvasive positive pressure ventilation o gas exchange and sleep in COPD patients. *Chest* 1997;112:623-628.
  71. Drake CL, Day R, Hudge ID, Stefadu Y, Parks M, Syron ML, et al. Sleep during titration predicts continuous positive airway pressure compliance. *Sleep* 2003;26:308-31.
  72. DMERC Region B website, DMERC regional medical review policy: <http://www.adminastar.com/Providers/DMERC/MedicalPolicy/Files/OxygenOxygenEquipmentRev36.htm>. Accessed 11/08/03.
  73. ACCP. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation - A consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-534.
  74. Stege G, Vos PJE, Van den Elshout F, Dekhuijzen PNR, Van de ven MJT, Heijdra YF. Sleep, hypnotics and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine* 2008;102:801-804.
  75. Steens R, Pouliot Z, Millar T, Kryger M, George C. Effects of Zolpidem and triazolam on sleep and respiration in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep* 1993;16:318-326.
  76. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.

77. Rapopor DM, Garay SM, Epstein H, Goldring HA. Hypercapnia in the obstructive sleep apnoea syndrome: are-evaluation of the Pickwickian syndrome. *Chest* 1986;89:627-635.
78. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9:787-794.
79. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1234-1239.
80. Meecham-Jones DJ, Paul EA, Jones PW. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:538-544.
81. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996;71:533-542.
82. Subramanian S, Stroh IKP. A management guideline for obesity hypoventilation syndromes. *Sleep Breath* 1999;3:131-138.
83. Perezde Liano LA, Golpe R, Piquer MO, Racamonde AV, Caruncho MV, Muinelos OC, et al. Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 2005;128:587-594.
84. Masa JF, Celli BR, Riesco JA, Hernandez M, Sanchez de Cos J, Disdier C. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with non-invasive mechanical ventilation. *Chest* 2001;119:1102-1107.
85. Chouri-Pontarollo N, Borel JC, Tamisier R, Wuyam B, Levy P, Pepin JL. Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of non-invasive ventilation. *Chest* 2007;131:148-155.
86. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S120.
87. Krachman SL, Chatila W, Martin UJ, Nugent T, Crocetti J, Gaughan J, et al. Effects of lung volume reduction surgery on sleep quality and nocturnal gas Exchange in patients with severe emphysema. *Chest* 2005;128:3221-3228.