
Son dönem böbrek yetersizliğinde uyku bozuklukları

Handan İNÖNÜ¹, Oğuz KÖKTÜRK²

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat,

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Son dönem böbrek yetersizliğinde uyku bozuklukları

Son dönem böbrek yetersizliğine sahip hastalarda uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir. Gündüz aşırı uyku hali, huzursuz bacak sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu, insomniya, uyku apne sendromu en sık görülen bozukluklardır. Semptomların benzer olması nedeniyle uyku ile ilişkili şikayetler çoğunlukla üremiye bağlı bulgular olarak değerlendirilir, bu da tanıda gecikmelere neden olabilir. Eşlik eden uyku bozuklukları hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumunu olumsuz etkilemesinin yanı sıra, mortalite ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Bu nedenle kronik böbrek yetersizliğine sahip veya renal replasman tedavisi almakta olan hastalarda, uyku bozuklukları ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmelidir. Bu yazıda, son dönem böbrek yetersizliğinde sık görülen uyku bozukluklarının etyoloji, patogenezi ve tedavilerinin literatür bilgileri eşliğinde gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Uyku apne, uyku bozukluğu, böbrek yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı.

SUMMARY

Sleep disorders in end-stage renal failure

Handan İNÖNÜ¹, Oğuz KÖKTÜRK²

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gaziosmanpaşa University, Tokat, Turkey,

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Handan İNÖNÜ, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 60100
TOKAT - TÜRKİYE

e-mail: handaninonu@gmail.com

Sleep disorders are common in patients with end-stage renal disease. Daytime sleepiness, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, insomnia, sleep apnea syndrome are the most disturbances. Usually, sleep-related complaints are attributed to uremia because of similar symptoms, and this may cause to delayed diagnosis. Sleep disorders are negative effect on quality of life and compliance to treatment of patients as well as cause increased mortality and morbidity. Therefore, sleep disorders should be evaluated as a different clinical entity in patients with chronic kidney failure or receiving renal replacement therapy. In this article, we aimed to review of etiology, pathogenesis and treatment of common sleep disorders in end-stage renal failure in sight of related literature information.

Key Words: Sleep apnea, sleep disturbances, kidney failure, end-stage renal disease.

Son dönem böbrek yetersizliğine (SDBY) sahip hastalarda gündüz uyukluluk, insomnia gibi subjektif yakınmalar oldukça sık görülmektedir. Bu olgularda uyku bozuklukları prevalansı %44 olarak bildirilmiştir (1). Üremik hastaların %50'den fazlasında huzursuz bacak sendromu, periyodik ekstremitte hareket bozukluğu gibi spesifik uyku bozukluklarına rastlanılmaktadır. Bu olgularda sık görülen anemi, elektrolit bozuklukları, depresyon gibi faktörler bu bozuklukların gelişmesine katkıda bulunur. Bu yazıda SDBY olan hastalarda en sık görülen uyku bozuklukları literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

İnsomnia

Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (American Academy of Sleep Medicine; AASM) tarafından 2005 yılında yayınlanan uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (International Classification of Sleep Disorders; ICSD 2) insomnia şu şekilde tanımlanmıştır: Uykuyu başlatma, sürdürmede güçlük, sabah çok erken uyanma ve bu şikayetlerin uyku kalitesini bozarak dinlendirici olmayan bir uykuya neden olması (2). Toplumda yaygın olarak karşılaşılan bu sorunun SDBY'ye sahip hastalardaki prevalansının %50 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (3). Bu olgularda görülen insomnia nedenleri arasında; üremi, anemi, hiperkalsemi gibi metabolik bozukluklar, kemik ağrıları, kaşıntı, depresyon, sirkadiyen ritim uyku bozuklukları, medikal tedaviler (hipnotik kullanımı), kötü uyku hijyeni, uyku bölünmelerine neden olan huzursuz bacak sendromu, periyodik ekstremitte hareket bozukluğu ve uyku apne sendromu varlığı sayılabilir (4,5). Bu hastaların tedavisinde bilişsel davranışçı terapinin etkili olduğu bildirilmiştir (6).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH)

Gün içinde uyukluluk halinin devam etmesi olarak tanımlanan GAUH'un kronik diyaliz hastalarındaki prevalansı subjektif değerlendirmede %52-67, çoklu uyku latansı testi (multiple sleep latency test, MSLT) ile yapılan objektif değerlendirmede %50 olarak tespit edilmiştir (7). Bu hastalarda görülen GAUH nedenleri arasında; subklinik üremik ensefalopati, tirozin yetmezliği, somnojenik sitokinler, gündüz melatonin salınımının devam etmesi, vücut ısı ritminde meydana gelen değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (8,9).

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) ve Periyodik Ekstremitte Hareket Bozukluğu (PEHB)

HBS, bacaklarda karşı konulamaz hareket etme ihtiyacı ile karakterize sensorimotor hastalıktır. Bu hareket hissi bacaklarda karıncalanma, yanma, acıma, ağrıma, zonklama şeklinde olabilen tarifi güç bir disestezi şeklindedir (10). Hastalığın patogenezinde dopaminerjik sistemde ve demir kullanımında bozukluk sorumlu tutulmaktadır (11). SDBY'ye sahip hastaların %80'den fazlasında HBS olduğu bildirilmiştir. Bu durum hastalarda yaşam kalitesinde bozulma, nöropsikiyatrik semptomlar, bilişsel bozukluk ve ilgide azalma ile ilişkilidir (12). Ciddi semptomatik olgularda mortalitede artma ve sağkalımda azalma ile de ilişkili olduğu belirtilmektedir (13). PEHB, uykuya daldıktan sonra daha çok alt ekstremitelerde meydana gelen tekrarlayan stereotipik hareketlerdir. HBS'de olduğu gibi dopaminerjik bozukluğun etiolojide rol aldığı düşünülmektedir (14). SDBY'ye sahip hastaların %50'den fazlasında PEHB görülmektedir (15). PEHB, uykuda solunum bozuklukları ve HBS ile birlikte sık görülür. Bu birliktelik uykuda bölünmelere neden olarak,

hastalarda dikkat eksikliği, hafıza zayıflığı, yorgunluk, depresyon gibi belirtilere yol açar. SDBY'de görülen HBS ve PEHB nedenleri arasında; anemi, elektrolit dengesizliği, sinir sisteminde dopamin ve opioid aktivitesindeki değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (16). Ayrıca böbrek hastalığı nedeni olarak altta yatan diabetes mellitus varlığı da periferik nöropatiye neden olarak HBS ve PEHB gelişimine neden olabilmektedir. Tedavi genel önlemler, farmakolojik tedavi ve böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesini içerir. Genel önlemler olarak kafein, alkol ve nikotin alımının azaltılması, medikal yaklaşımlar olarak anemi ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesi ve dopamin agonistlerinin kullanılması sayılabilir.

Uyku Apne Sendromu

Uyku apne sendromunun prototipi olan tıkaıcı uyku apne sendromu (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS); uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyon epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (17). Ankete dayalı incelemelerde SDBY'de uyku apne sendromu prevalansı %54-80 arasında bildirilirken, altın standart tanı yöntemi olan polisomnografi (PSG) ile bu oranın %30.9 dolaylarında olduğu raporlanmıştır (18). Bu oran genel popülasyona göre (%2-4) belirgin yüksektir (19). Erten ve arkadaşlarının çalışmasında, uyku şikayeti olanların %66'sında PSG ile OSAS tespit edilmiştir (20). Horlama, tanıklı apne ve GAUH, OSAS'ın majör tanı kriterleridir. Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerin aksine, SDBY olan hastalarda uyku apnenin klinik şekli biraz farklıdır. Bu hastalarda tanıklı apne daha az sıklıktadır, horlama az gürültülüdür ve hastalar çoğunlukla normal kilodadırlar (21). OSAS'ın karakteristik sonuçları olan depresyon, yorgunluk, bilişsel ve seksüel fonksiyonlarda bozulma gibi bulgular genellikle böbrek yetmezliğine bağlı komorbiditeler olarak değerlendirildiği için, bu hastalarda uyku apne tanısı sıklıkla gözden kaçır (22). OSAS tanısı, bu hastalar için klinik öneme sahiptir çünkü;

a) OSAS varlığı gündüz uykululuk, yorgunluk, nörokognitif fonksiyon bozukluğu gibi böbrek yetmezliğine bağlı semptomlarda artışa neden olarak renal rehabilitasyonu engeller (23).

b) OSAS kardiyovasküler komplikasyonlarda artışa neden olarak, bu hastalarda morbidite ve mortalitede artışa yol açar (24). OSAS sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık prevalansında artışa yol açan bağımsız bir faktördür (25-27).

c) OSAS uyku deprivasyonuna neden olarak immün fonksiyonlarda bozulmaya yol açar ve bu da hastalarda infeksiyöz komplikasyonların gelişmesine yakınlığı artırır (28).

Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı OSAS'ın tanı ve tedavisi böbrek yetmezlikli hastalarda yaşam kalitesi ve sağkalımda iyileşme açısından son derece önemlidir.

Böbrek yetmezlikli olgularda OSA gelişmesine faringial daralmanın neden olduğu belirtilmektedir (29). Faringial daralma oluşumunda ileri sürülen patofizyolojik mekanizmalar; artmış sıvı yükünün interstisyel ödeme neden olması ve kronik üremi veya böbrek hastalığına neden olabilecek altta yatan diyabet varlığının yarattığı nöropati veya miyopatinin, üst solunum yollarında genişlemeye yardımcı olan dilatör kaslarda fonksiyon bozukluğuna yol açtığı şeklindedir (30,31). Tedavide konvansiyonel yöntemler olan obezitenin tedavisi, apne sıklığında artışa neden olan sırtüstü yatış pozisyonunun düzeltilmesi, alkol ve sedatif kullanımının azaltılması yanı sıra, uyku sırasında üst solunum yolu açıklığını sağlayan sürekli havayolu basınç (continuous positive airway pressure; CPAP) tedavisi kullanılabilir. CPAP tedavisinin, SDBY'ye sahip hastalarda kullanımı ile ilişkili çalışma sayısı kısıtlı olmakla beraber, tedaviye uyum oranlarının böbrek fonksiyonları normal olan popülasyona benzer olduğu görülmüştür (32). İki ayrı olgu çalışmasında, başarılı böbrek transplantasyonu sonrası uyku apne sendromunda düzelme raporlanmıştır (33,34). Diyaliz programındaki hastalarda, diyaliz sonrası uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının azaldığı ancak bu iyileşmenin daha çok kronik dönemde ortaya çıktığı belirtilmiştir (35,36). Konvansiyonel diyalize oranla özellikle gece uygulanan diyaliz programları ile daha başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (37).

Bir diğer uyku apne sendromu tipi olan santral uyku apne sendromu (central sleep apnea syndro-

me; CSAS), uyku sırasında santral solunum merkezinin, solunum kaslarına komut vermeyi durdurmasıyla karakterizedir. Solunum çabası ve intoratorasik basınç değişimi yoktur (38). CSAS, hiperkapnik ve nonhiperkapnik olmak üzere ikiye ayrılır. Böbrek yetmezliğinde periyodik solunum ile karakterize nonhiperkapnik CSAS görülür. Periyodik solunum gelişiminden, kemosenitivitenin artması sonucu solunumun santral kontrolündeki stabilizasyonun bozulması sorumlu tutulmaktadır (39). Solunum kontrolündeki instabilite ile geçici olarak karbondioksit basıncı (pCO_2) düşer ve solunumu stimüle eden eşik değerini altında kalır, bu da apne gelişimine neden olur. Ayrıca kronik metabolik asidoza solunum adaptasyonunun, hipokapni gelişimine yol açarak periyodik solunum patogeneğinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (40). Periyodik solunum, apne süresince hem üst solunum yolu kaslarının kontrolünü azaltarak, hem de inspiratuvar kasların kontrolünü orantısız bir şekilde artırarak üst solunum yolu oklüzyonu gelişimine yol açabilmektedir (41,42). Böbrek yetmezliğindeki CSAS'nin tedavisinde öncelikle altta yatan nedenin tedavi edilmesi gereklidir. Bunun dışında CSAS'ye yönelik tedaviler olan oksijen tedavisi, solunum stimülanları, CO_2 inhalasyonu ve PAP tedavisi kullanılabilir.

Sonuç olarak, SDBY'ye sahip hastalarda uyku şikayetleri oldukça sık görülmektedir. Semptomların benzer olması nedeniyle çoğunlukla üremiye bağlı bulgular olarak değerlendirilen klinik bulgular, olgularda tanının gecikmesine neden olabilir. Bu nedenle tıbbın her alanında olduğu gibi, böbrek yetmezlikli olguların takibi de multidisipliner bir çalışmayı gerektirir. Kronik böbrek yetersizliği olan veya renal replasman tedavisi almakta olan hastalarda, uyku bozuklukları ile ilişkili şikayetlerin ayrı bir klinik antite olarak değerlendirilmesi ve tedavisi, kronik hastalık sürecindeki bu hastaların yaşam kalitesini ve tedaviye uyumlarını artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Hanly P. Sleep disorders and end-stage renal disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 543-50.
2. ICSD-2 American Academy of Sleep Medicine. *Insomnia*. In: Sateia MJ, (ed). *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005; 178-81.
3. Holley JL, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991; 37: 456-7.
4. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 751-6.
5. Pai MF, Hsu SP, Yang SY, et al. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. *Ren Fail* 2007; 29: 673-7.
6. Chen HY, Chiang CK, Wang HH, et al. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance in patients undergoing peritoneal dialysis: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 314-23.
7. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2004;17:109-14.
8. Parker KP, Bliwise DL, Bailey JL, et al. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 394-402.
9. Merlino G, Gigli GL, Valente M. Sleep disturbances in dialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21 (Suppl 13): 66-70.
10. ICSD-2 American Academy of Sleep Medicine. *Restless legs syndrome*. In: Sateia MJ, (ed). *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005; 178-81.
11. Montplaisir J, Allen RP, Walters AS, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2005; 839-52.
12. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 900-9.
13. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, et al. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54: 1698-700.
14. ICSD-2 American Academy of Sleep Medicine. *Periodic limb movement disorder*. In: Sateia MJ, (ed). *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005; 182-6.
15. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 833-9.
16. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004; 5: 309-15.
17. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. *Sleep* 1999; 22: 667-89.

18. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, et al. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clin Nephrol* 2000; 53: 460-6.
19. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
20. Erten Y, Kokturk O, Yuksel A, et al. Relationship between sleep complaints and proinflammatory cytokines in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 330-5.
21. Beecroft J, Pierratos A, Hanly P. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 115-21.
22. Weisbord SD, Fried LF, Mor MK, et al. Renal provider recognition of symptoms in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 960-7.
23. Heslegrave R, Thornley K, Ouwendyk M, et al. Impact of nocturnal hemodialysis on sleep and daytime cognitive functioning in patients with chronic renal failure. *Sleep* 1998; 21 (Suppl 3): 1.
24. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, et al. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 184-91.
25. Lavie P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.
26. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, et al. Respiratory disturbance index; an independent predictor of mortality in CAD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
27. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, et al. Snoring increases the risk of stroke and adversely affects prognosis. *Q J Med* 1992; 84: 555-62.
28. Benca RM, Quinlan J. Sleep and host defenses: a review. *Sleep* 1997; 20: 1027-37.
29. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, et al. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: implications for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2007; 30: 965-71.
30. Anastassov GE, Trieger N. Edema in the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 644-7.
31. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, et al. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1990; 33: 247-51.
32. Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, et al. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993; 43: 1134-9.
33. Langevin B, Fouque D, Leger P, et al. Sleep apnea syndrome and end-stage renal disease. Cure after renal transplantation. *Chest* 1993; 103: 1330-5.
34. Auckley DH, Schmidt-Nowara W, Brown LK. Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end-stage renal disease after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 739-44.
35. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, et al. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 1990; 33: 247-51.
36. Venmans BJ, van Kralingen KW, Chandi DD, et al. Sleep complaints and sleep disordered breathing in hemodialysis patients. *Neth J Med* 1999; 54: 207-12.
37. Hanly P, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in chronic renal failure treated by nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102-07.
38. Köktürk O, Çiftçi TU. Santral Uyku Apne Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51: 349-60.
39. Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, et al. Enhanced chemoresponsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur Respir J* 2006; 28: 151-8.
40. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, et al. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. *Eur Respir J* 1998; 11: 7-13.
41. Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, et al. Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 899-906.
42. Onal E, Burrows DL, Hart RH, et al. Induction of periodic breathing during sleep causes upper airway obstruction in humans. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1438-43