

PAP Dışı Tedavi Seçenekleri: Farmakolojik Tedaviler ve Gelecek Perspektifler

Prof. Dr. Elif Torun Parmaksız

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Profesör Dr.
İlhan Varank Eğitim Ve Araştırma Hastanesi*

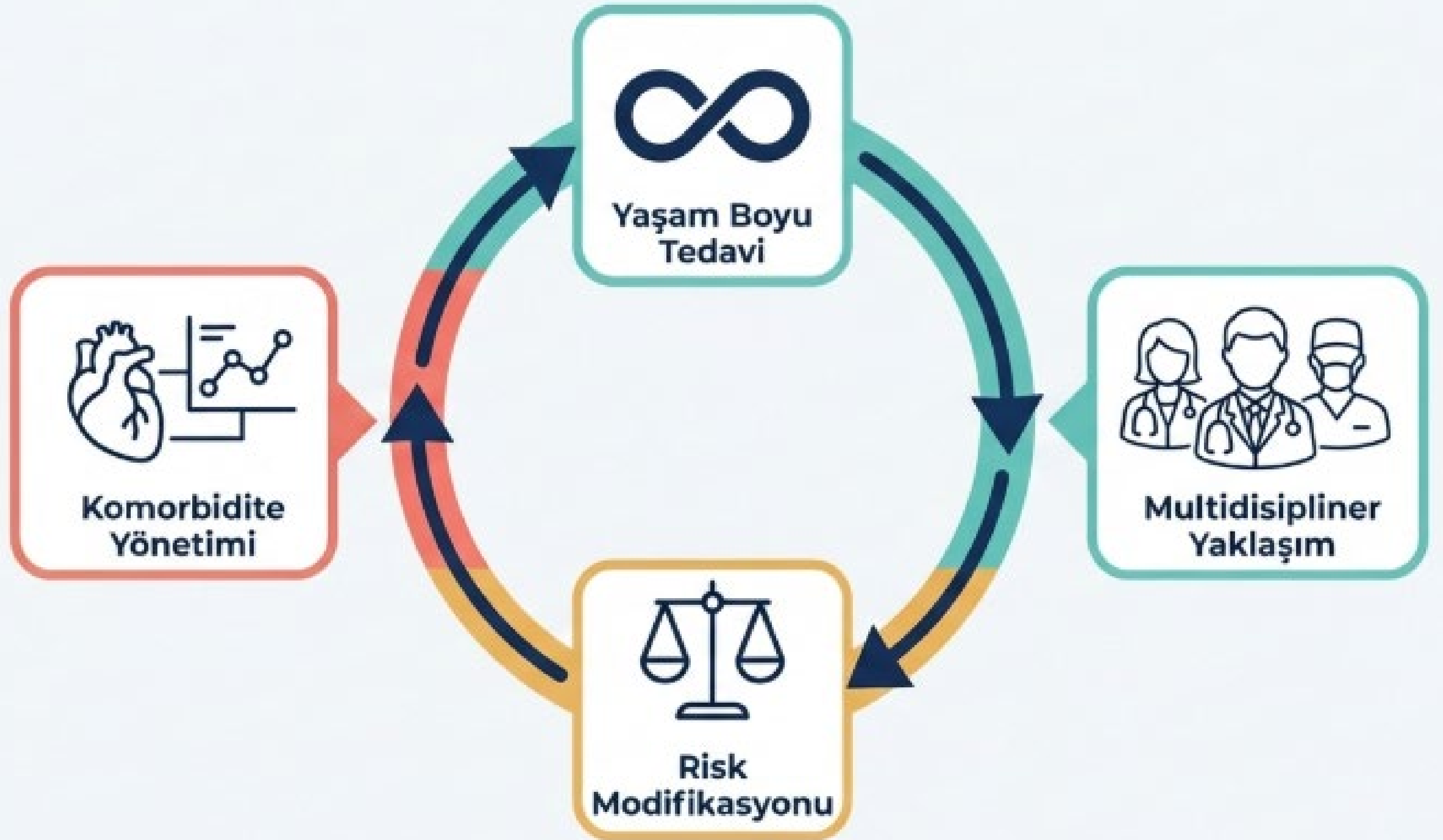


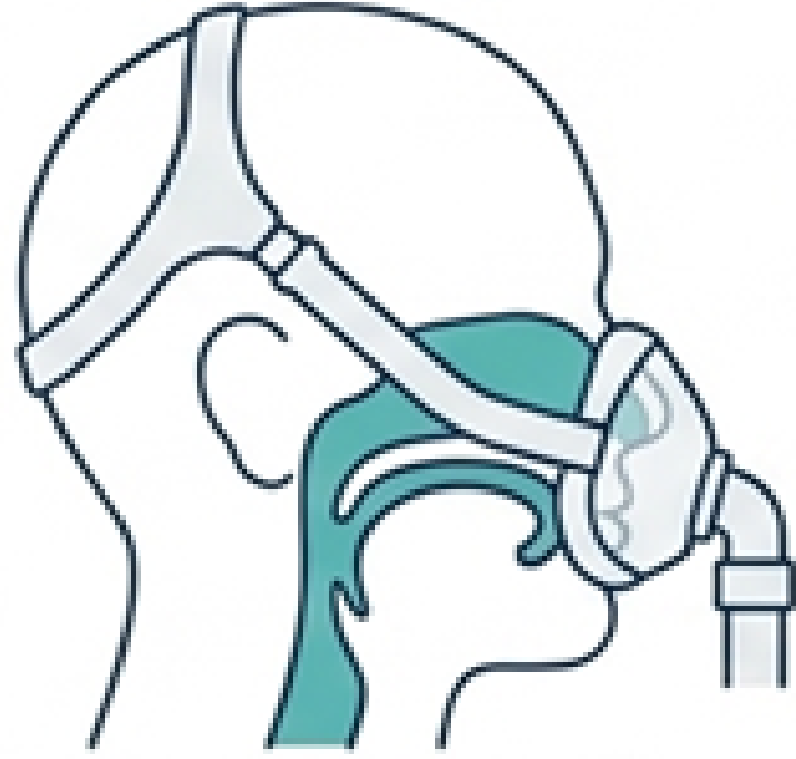
*Kaliteli Tedavi,
Sağlıklı Gelecek*



Maskenin ötesi.....







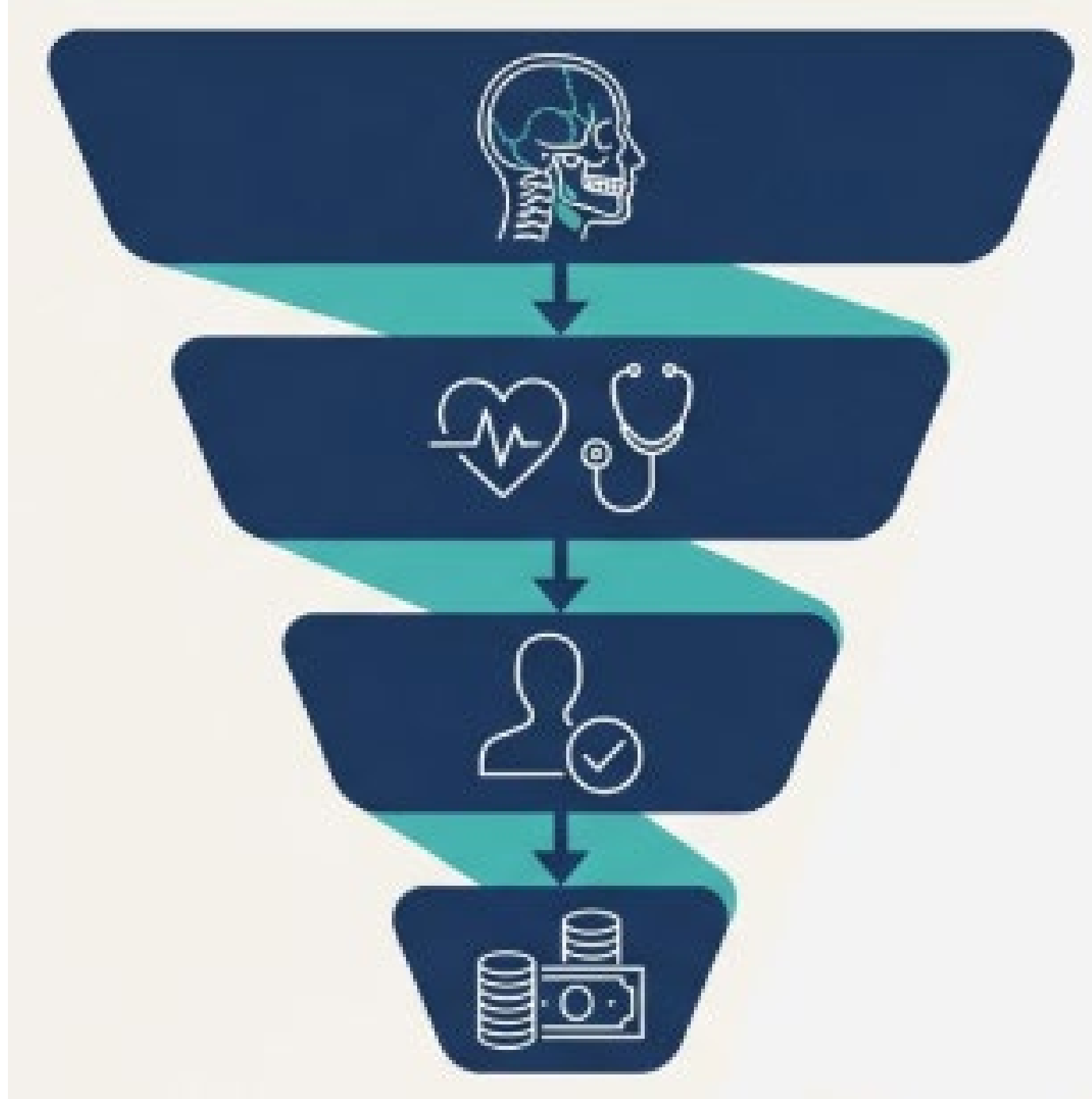
Avantaj

- Üst hava yolundaki mekanik tıkanıklığı pnömatik splint ile anında çözer.

Eksiklik

- Hastalığın temelindeki obezite ve sistemik inflamasyon patolojisini tedavi etmez.

Neden PAP tedavisine alternatif arıyoruz?



- Anatomik bozukluk

- Komorbiditeler, ilaçlar, vardiyalı çalışma

- Hasta uyumu

- Maliyet

Altın standard deęiřmeli mi?



Geleneksel yaklaşım

Anatomik obstrüksiyonu mekanik olarak aşmaya odaklanır.

AHI'yi düşürür,
gündüz uykululuğu azaltır,
kan basıncını düzenler.....

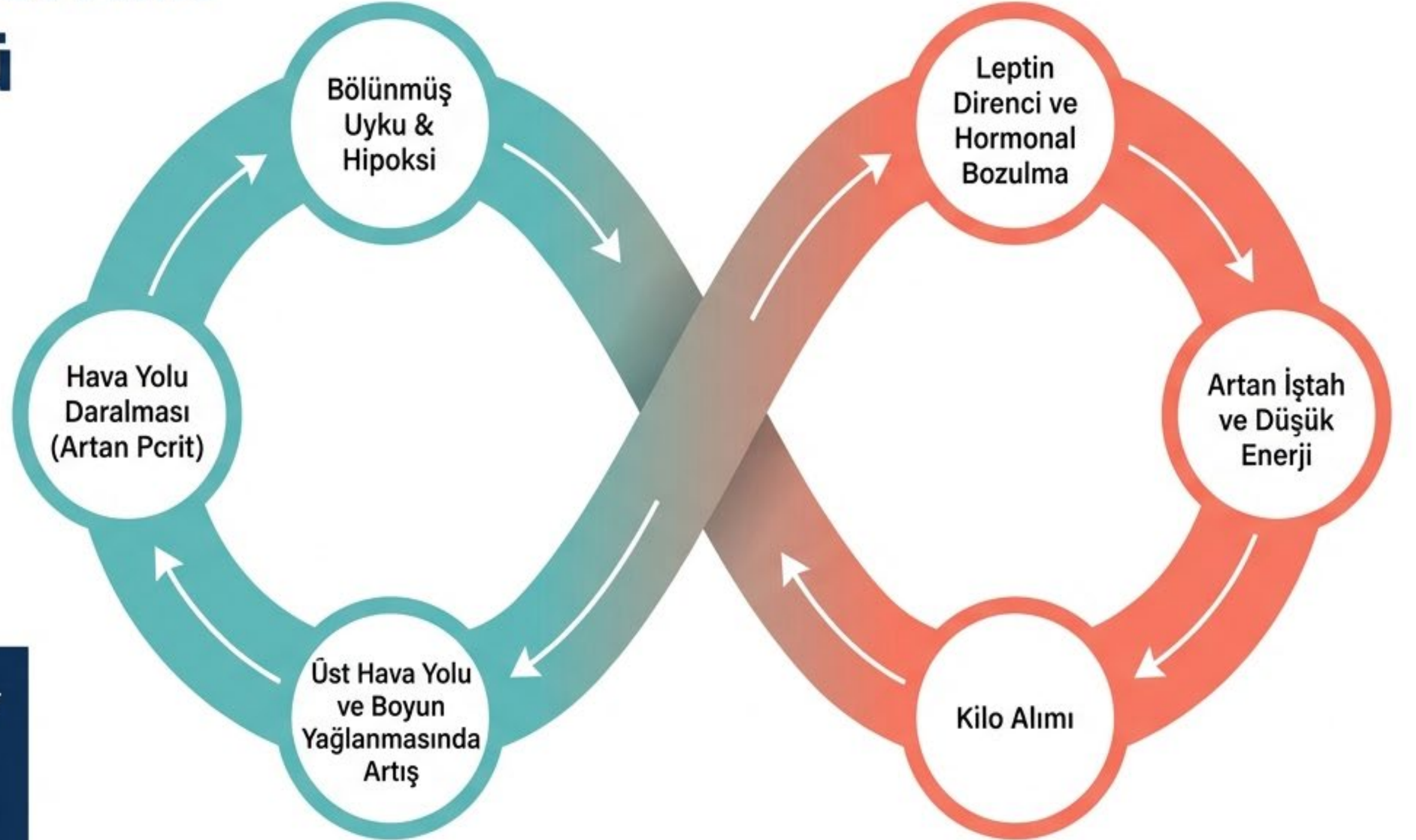
Ama
Uyum oranı %50'ye varan oranlarda düşük kalmaktadır.



Yeni vizyon: Kişiselleştirilmiş tedavi

- Obezite yönetimi
- Patofizyolojiye yönelik farmakoterapi
- Nöromodülatör cihazları içeren bütüncül yaklaşımlar

Obezite ve OUA'nın Kısırdöngüsü



Obezite ve OUA tek yönlü bir sebep-sonuç ilişkisi değil, birbirini besleyen ve amplifiye eden biyolojik bir tuzaktır.

Temel önlemler



Sürüş Güvenliği

Tedavi edilmeyen OSA, motorlu taşıt kazası riskini artırır. Uykulu araç ve tehlikeli makine kullanımı kesinlikle önlenmelidir.



Rutin Aşılar

Tüm hastalara standart yetişkin aşılamaları yapılmalıdır.



Madde ve Alkol Kısıtlaması

Uykudan 2-4 saat önce alkol alımı durdurulmalıdır. Sigara ve elektronik sigara bırakılmalıdır.



İlaç Etkileşimleri

MSS depresanları, benzodiazepinler ve opiatlardan kaçınılmalıdır. Cerrahi ve gebelik durumlarında hekimler bilgilendirilmelidir.

OSA Sadece Mekanik Değil, Metabolik Bir Hastalıktır



Mekanik Yaklaşımın Sınırları

Dünyada **900 milyondan** fazla insan OSA hastasıdır.

Mevcut standart tedavi (PAP) hava yolunu mekanik olarak açık tutar ve semptomları hafifletir.

Ancak PAP, hastalığın kök nedenini (aşırı adipozite) çözmez ve kardiyovasküler sonuçları iyileştirdiğine dair kanıtlar yetersizdir.



Metabolik Kök Neden

Aşırı adipozite, OSA ve komplikasyonları için majör, geri döndürülebilir bir etiyolojik risk faktörüdür.

Kilo kaybı OSA'yı tersine çevirebilir; ancak yaşam tarzı değişiklikleriyle sürdürülebilir **%10+ kilo kaybına** nadiren ulaşılır.

GIP/GLP-1 reseptör agonisti olan **Tirzepatid**, bu metabolik kök nedeni hedef alarak holistik bir çözüm sunma potansiyeli taşır.

Kilo kontrolü



Yaşam tarzı değişikliği

Diyet ve egzersiz



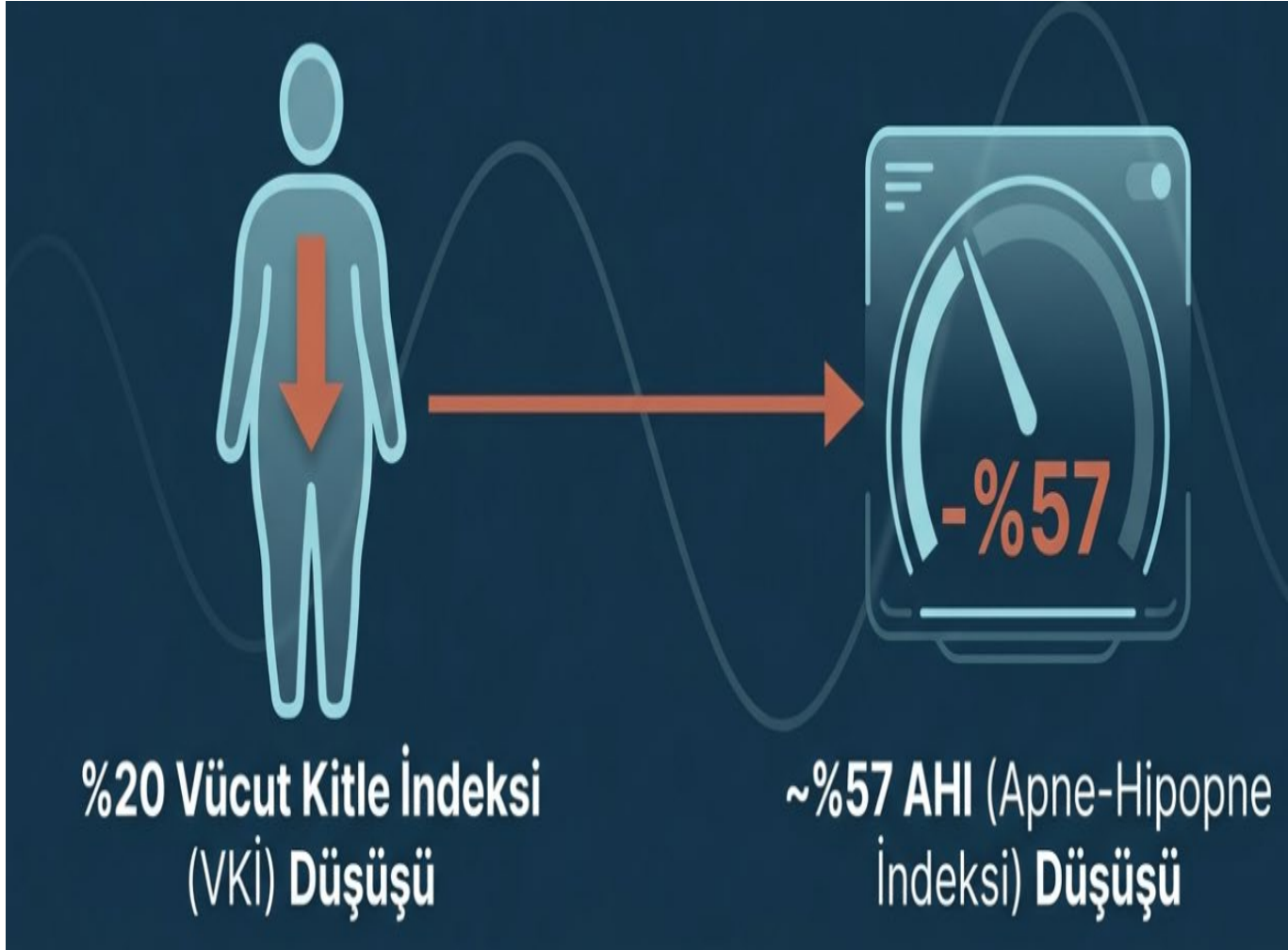
Farmakoterapi

Tirzepatide (10-15 mg/hafta) PAP kullanan/kullanamayan obez OSA hastalarında AHI'yi yarı yarıya düşürür. Phentermine/topiramate ve Liraglutide destekleyicidir.



Bariyatrik Cerrahi

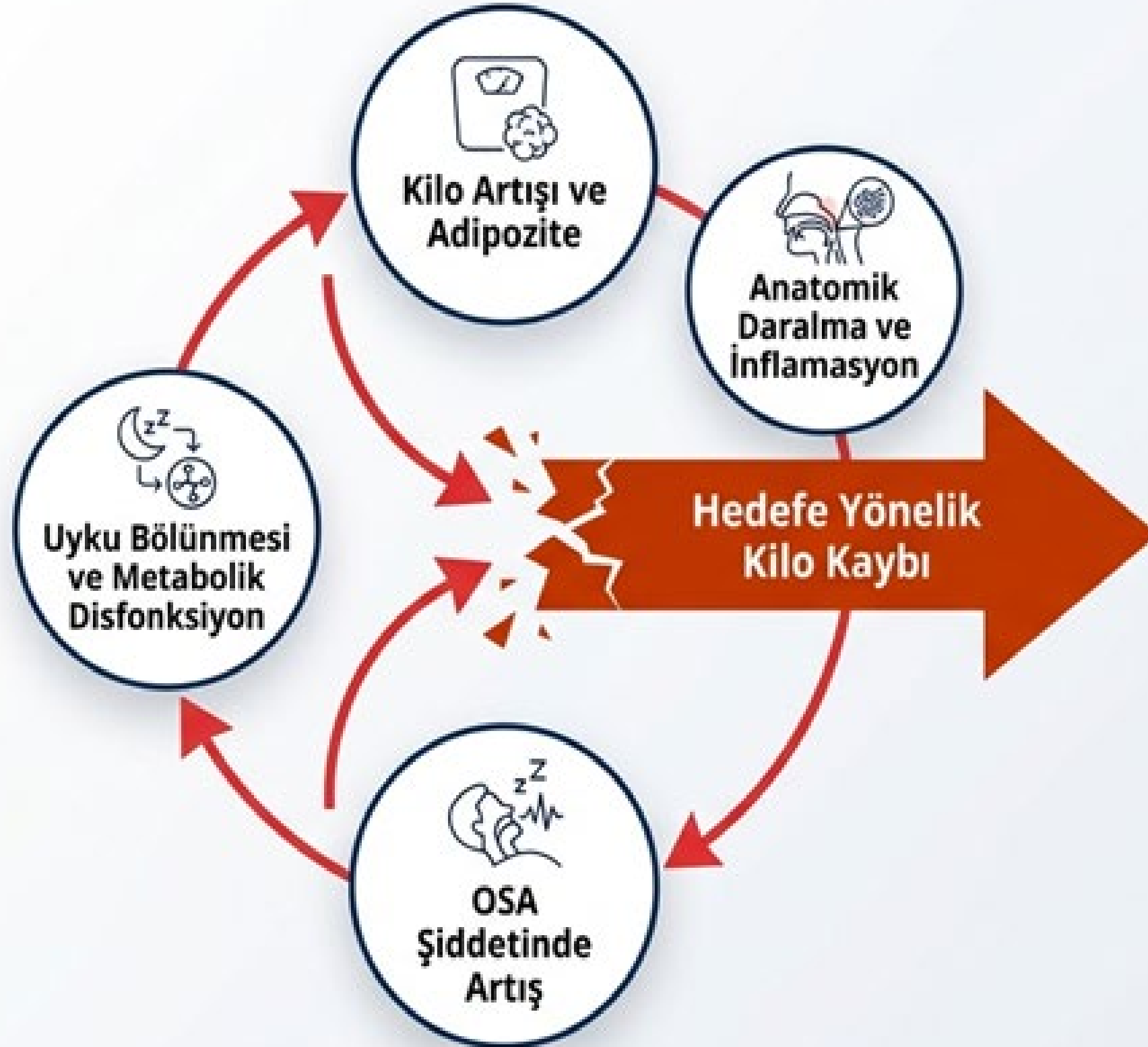
AHI'yi önemli ölçüde azaltır, ancak hastalar operasyon sonrası hala 'PAP' ihtiyaç duyabilir. Tam remisyon nadirdir.



Obez bireylerde (AHI ≥ 15 /saat) kilo kaybı ve OSA üzerine etkisi – Meta-analiz (2000–2023)

- 27 çalışma-kilo kaybı ile OSA şiddetinde anlamlı azalma arasında doğrudan ilişki
- VKİ’de %20 azalma \rightarrow AHI’de yaklaşık %57 düşüş sağlıyor.
- Sonuç: AHI’de iyileşme kaybedilen kilo miktarına bağlıdır; ancak >20 kilo kaybında ek faydanın hızı yavaşlar.
- Tam remisyon, özellikle şiddetli OSA’da nadir \rightarrow çoğu hastada ek tedaviler (PAP) gerekebilir.

Obezite ve OSA: Doz-Yanıt İlişkisi ve Kısır Döngünün Kırılması

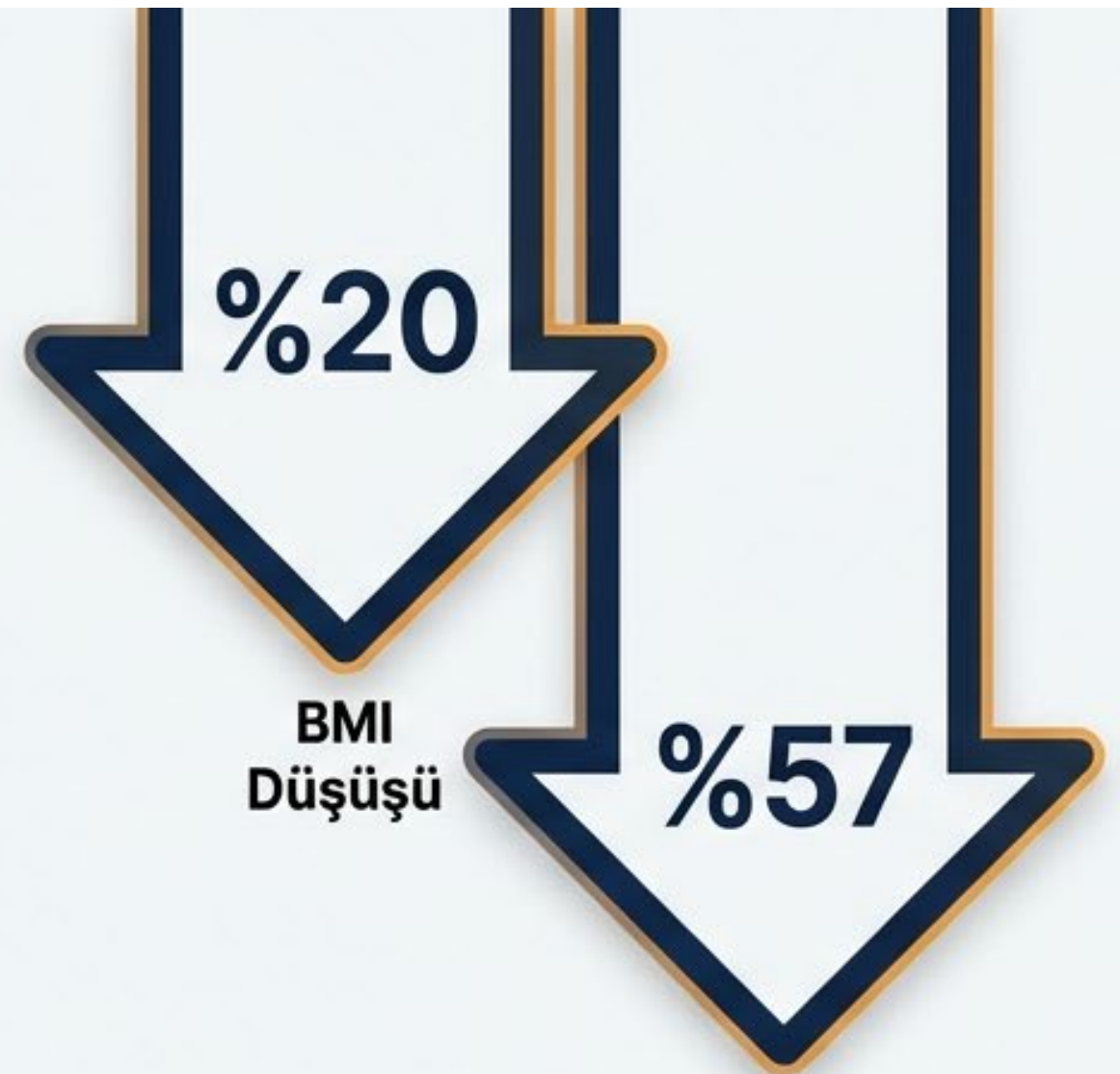


- **Patofizyolojik Etki:** Artmış adipozite hem anatomik daralmaya (faringeal kollaps) hem de sistemik inflamasyona yol açar.
- **Klinik Kanıtlar:** Vücut Kitle İndeksinde (BMI) %20'lik bir azalma, AHI'de (Apne-Hipopne İndeksi) %50'den fazla (**%57**) düşüş sağlar.
- **Mevcut Sınırlar:** Kapsamlı yaşam tarzı müdahaleleri ile tam OSA remisyonu nadirdir ve obezite cerrahisi her hasta için uygun değildir.
- **Kritik Hedef:** OSA tedavisinde farmakolojik kilo yönetimi, hastalığın kök nedenine inen en güçlü stratejilerden biri haline gelmiştir.

Davranışsal Modifikasyonlar ve Temel Destekleyici Bakım

Yeni nesil tedavilere geçmeden önce klinik temel sağlamlştırılmalıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri AHI'yi ve kan basıncını düşürse de, tam remisyon nadirdir.

- **Kilo Kontrolü:** Vücut kitle indeksinde (BMI) %20'lik bir azalma, OSA şiddetinde %57 oranında dramatik bir düşüş (AHI) sağlayabilir.
- **Pozisyonel Terapi:** Sadece sırtüstü yatışta ortaya çıkan OSA için vibratuar geri bildirim cihazları, CPAP'a benzer uykululuk (EDS) iyileşmesi sağlarken, cihaz uyumunda avantaj sunar.
- **Santral Sinir Sistemi Depresanlarından Kaçınma:** Alkol, benzodiazepinler, gabapentin ve opiatlar uyku mimarisini bozar, hava yolu direncini artırır ve apne sürelerini uzatır.



Pozisyonel Terapi

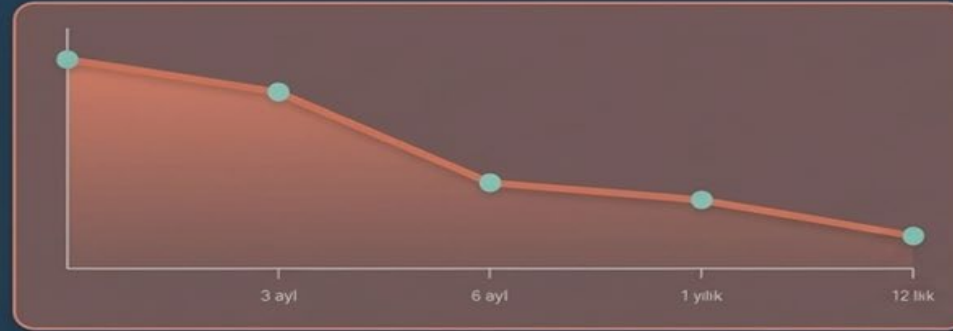


CNS Depresanlarından Kaçınma

Düşük Kalorili Diyet ve Yaşam Tarzı Danışmanlığı

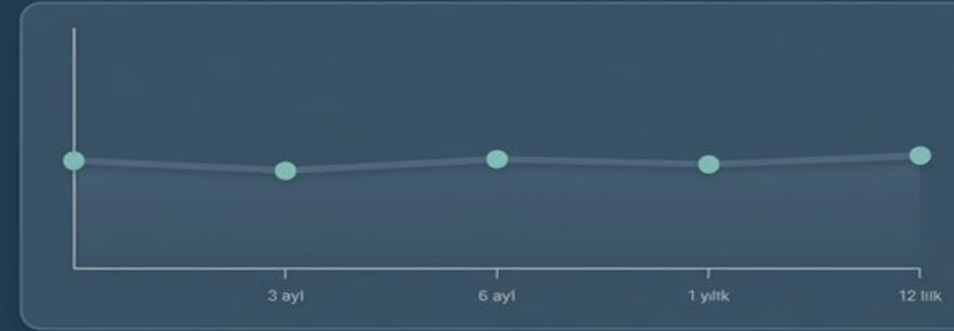
Hafif OSA ve Obezite hastalarında 3 aylık diyet ve 1 yıllık takip sonuçları:

Müdahale Grubu



- Ortalama 11 kg kilo kaybı.
- AHI'de anlamlı azalma (-4 olay/saat).
- Ek Faydalar: Kan basıncında düşüş, yaşam kalitesinde artış, gündüz aşırı uyku halinin azalması.

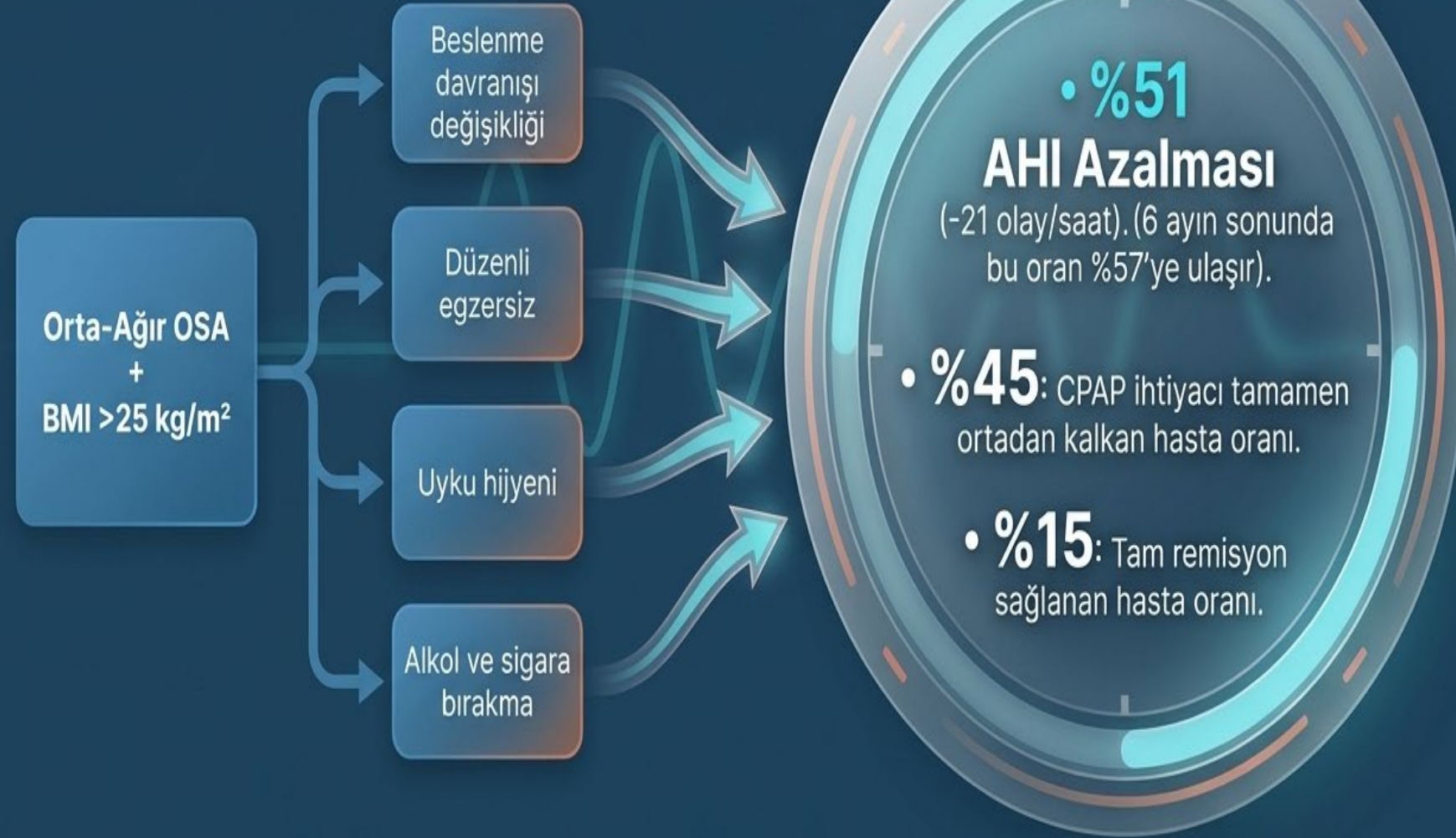
Kontrol Grubu



- Yalnızca 2 kg kilo kaybı.
- Minimal AHI değişimi.

- Hafif OSA (VKİ 28–40) n=72
- Çok düşük kalorili diyet + yaşam tarzı programı vs rutin danışmanlık
- Müdahale grubunda ortalama kilo kaybı: 10.7 ± 6.5 kg ($p=0.017$)
- OSA semptomları ve yaşam kalitesinde belirgin iyileşme
- AHI düşüşü, kilo kaybı ve bel çevresi azalması ile güçlü korelasyon gösterdi
- Sonuç: Belirgin kilo kaybı sağlayan aktif yaşam tarzı programları, hafif OSA'da uygulanabilir ve etkili bir birinci basamak tedavidir; kazanımlar ≥ 1 yıl korunabilir.

CPAP ve Yaşam Tarzı Müdahalesi: Sinerjik Etki



Not: Kan basıncı ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme.

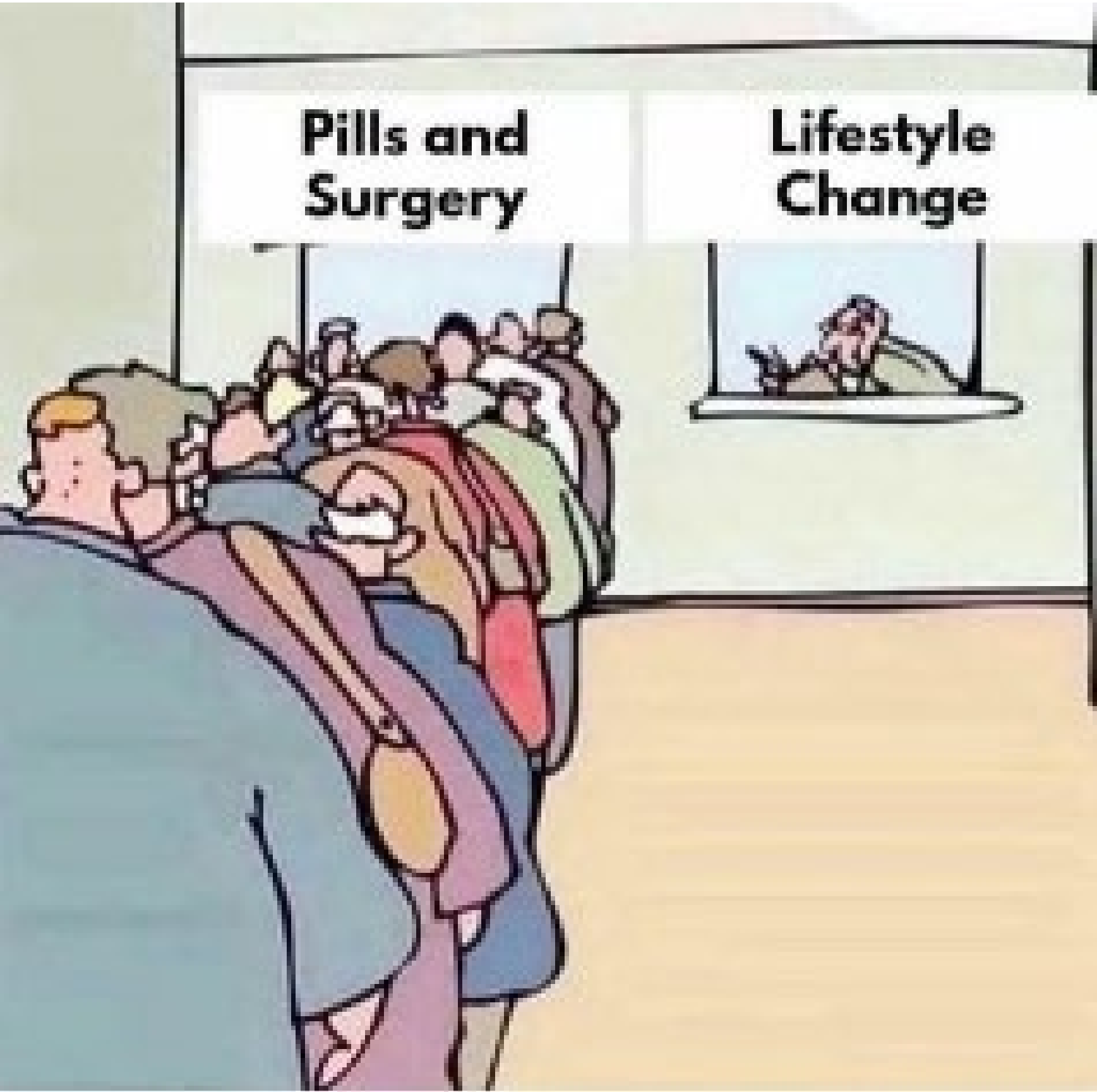
NotebookLM

- Orta-şiddetli OUA'da (CPAP kullanan, VKİ ≥25)
- 89 İspanyol erkek, 8 hafta beslenme davranışı değişikliği + aerobik egzersiz + uyku hijyeni + alkol/tütün bırakma programı
- AHI'de azalma: %51 (8. hafta) → %57 (6. ay)
- CPAP ihtiyacında azalma: %45 (8. hafta) → %61.8 (6. ay)
- Remisyon: %15 (8. hafta) → %29.4 (6. ay)
- Kardiyometabolik kazanımlar: kilo -7.1 kg, KB -6.5 mmHg, yağ kütlesinde azalma
- Yaşam kalitesinde belirgin iyileşme

Egzersizin Bağımsız Terapötik Etkisi

12 randomize klinik çalışmayı içeren meta-analiz verileri, egzersizin belirgin bir kilo kaybı (veya ciddi BMI düşüşü) olmasa bile OSA üzerinde doğrudan iyileştirici gücü olduğunu kanıtlamıştır. Bu etki, OSA şiddetinden bağımsız olarak ortaya çıkar.



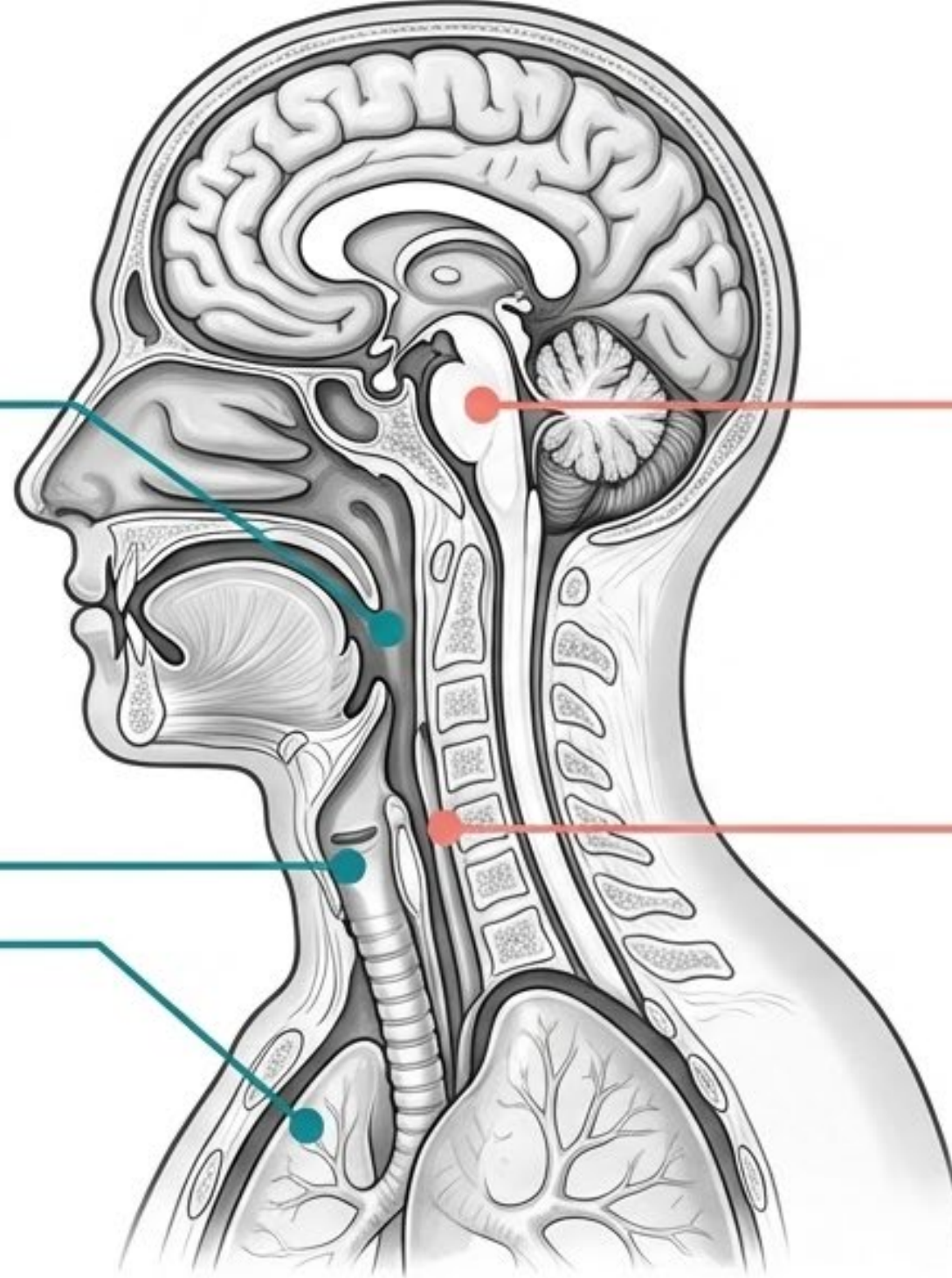


Çift Yönlü Etki: GLP-1 ve GIP Reseptörleri Nasıl Çalışır?

Airway Teal

Mekanik Etkiler

- **Boyun Geometrisi:** Dil kökü ve farengeal yağ depolarında azalma → Lümen genişlemesi.
- **Kaudal Traksiyon:** Visseral yağ kaybı ile artan göğüs duvarı kompliyansı → Akciğer volümlerinde (FRC) artış ve hava yolunda aşağı yönlü mekanik stabilizasyon.

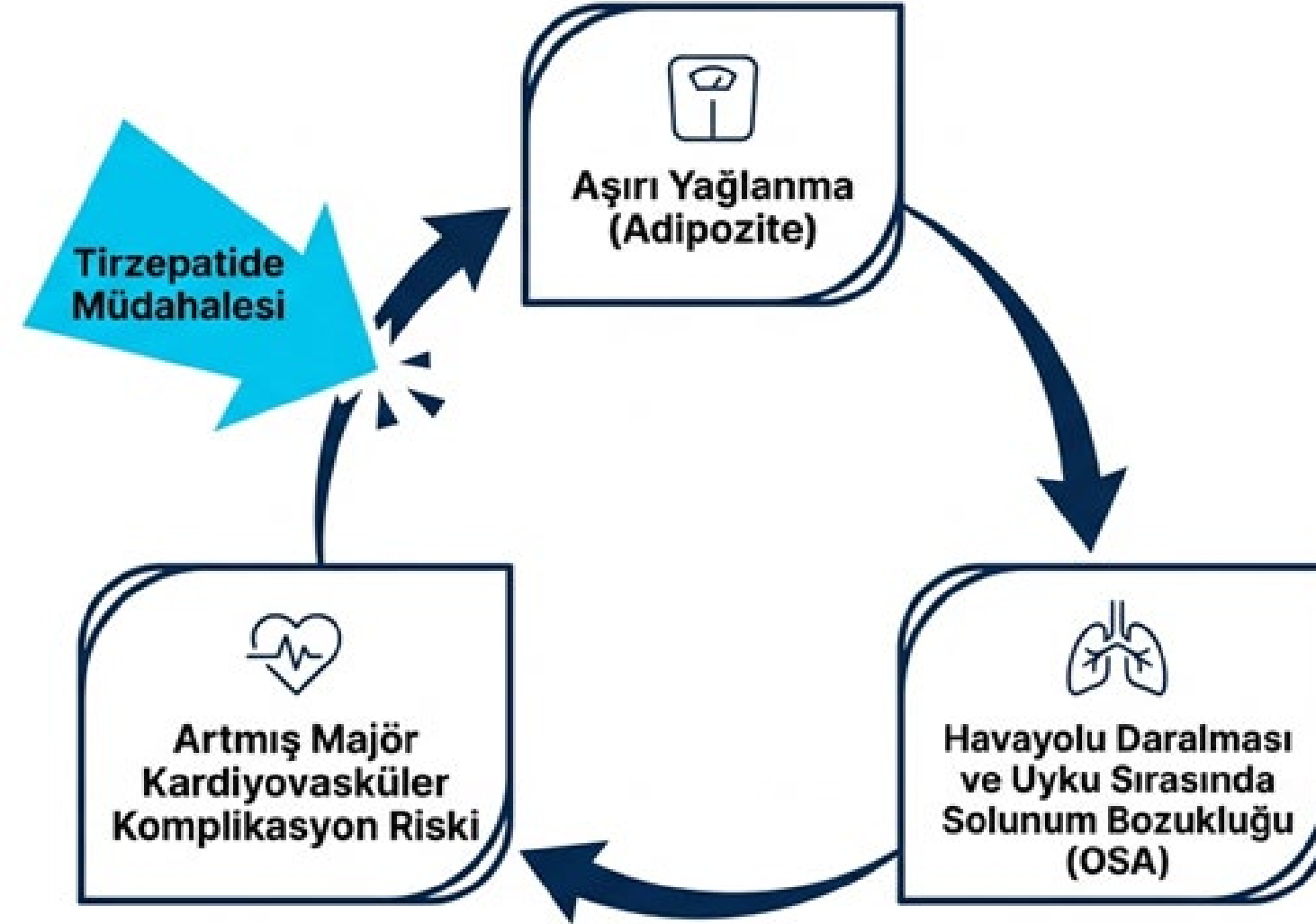


Metabolic Coral

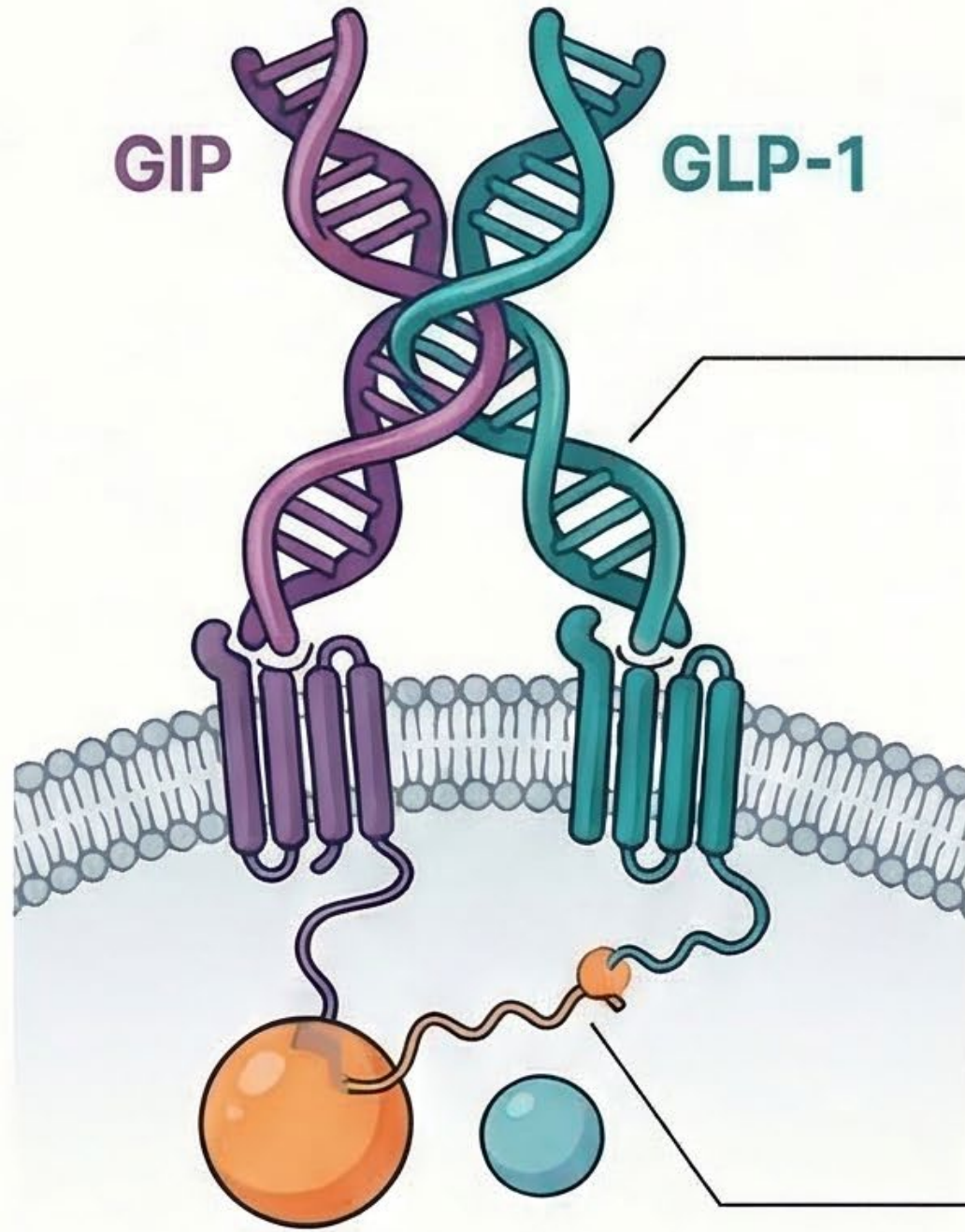
Nörolojik Etkiler

- **Beyin Sapı (NTS & Locus Coeruleus):** GLP-1R aktivasyonu ile solunum dürtüsünün (respiratory drive) artırılması.
- **Karotis Cisimciği (Carotid Body):** Kemoreseptör hassasiyetinin modülasyonu ile hipoksemiye karşı stabilize edilmiş solunum yanıtı.

SURMOUNT-O SA alışması



Klinik Hipotez: Kilo kontrolü ve metabolik iyileşme sağlayan Tirzepatide, sadece semptomları baskılamakla kalmayıp, OSA şiddetini temelden çözebilecek dönüştürücü bir tedavi olabilir mi?



Tirzepatid

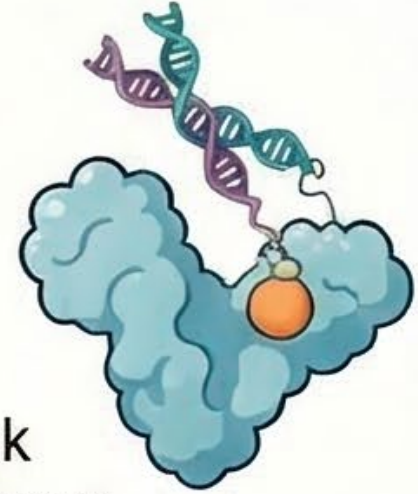
Moleküler Yapı ve Etki Mekanizması

Çift Reseptör Agonistliği

Hem GIP hem de GLP-1 reseptörlerine bağlanarak glikoz kontrolü ve iştah regülasyonunu optimize eder.

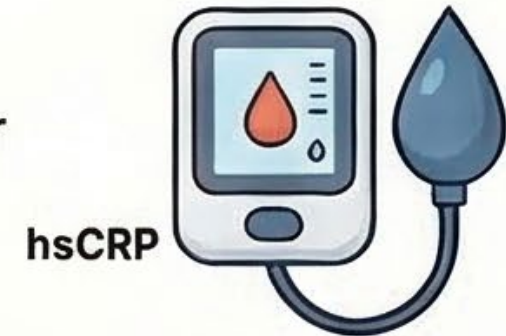
Albümin Bağlama Yoluyla Uzun Yarı Ömür

Yapısındaki C20 yağ diasi zinciri albümine bağlanmasını sağlayarak haftada bir kez kullanım imkanı sunar.



Sistemik İyileşme

İnflamasyonu (hsCRP) azaltır ve sistolik kan basıncında belirgin düşüş sağlar.

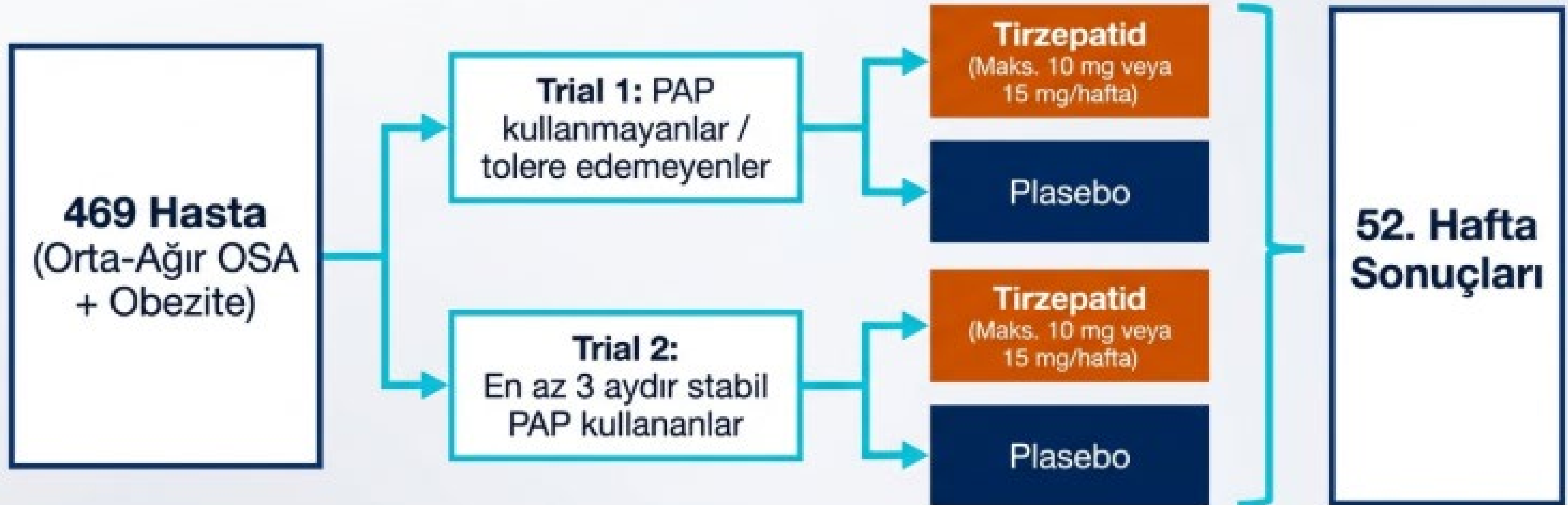


Tirzepatid ve SURMOUNT-OSA Çalışması (NEJM, 2024)

Mekanizma: GIP ve GLP-1 reseptörlerini hedefleyen **çift etkili (dual) agonist**.

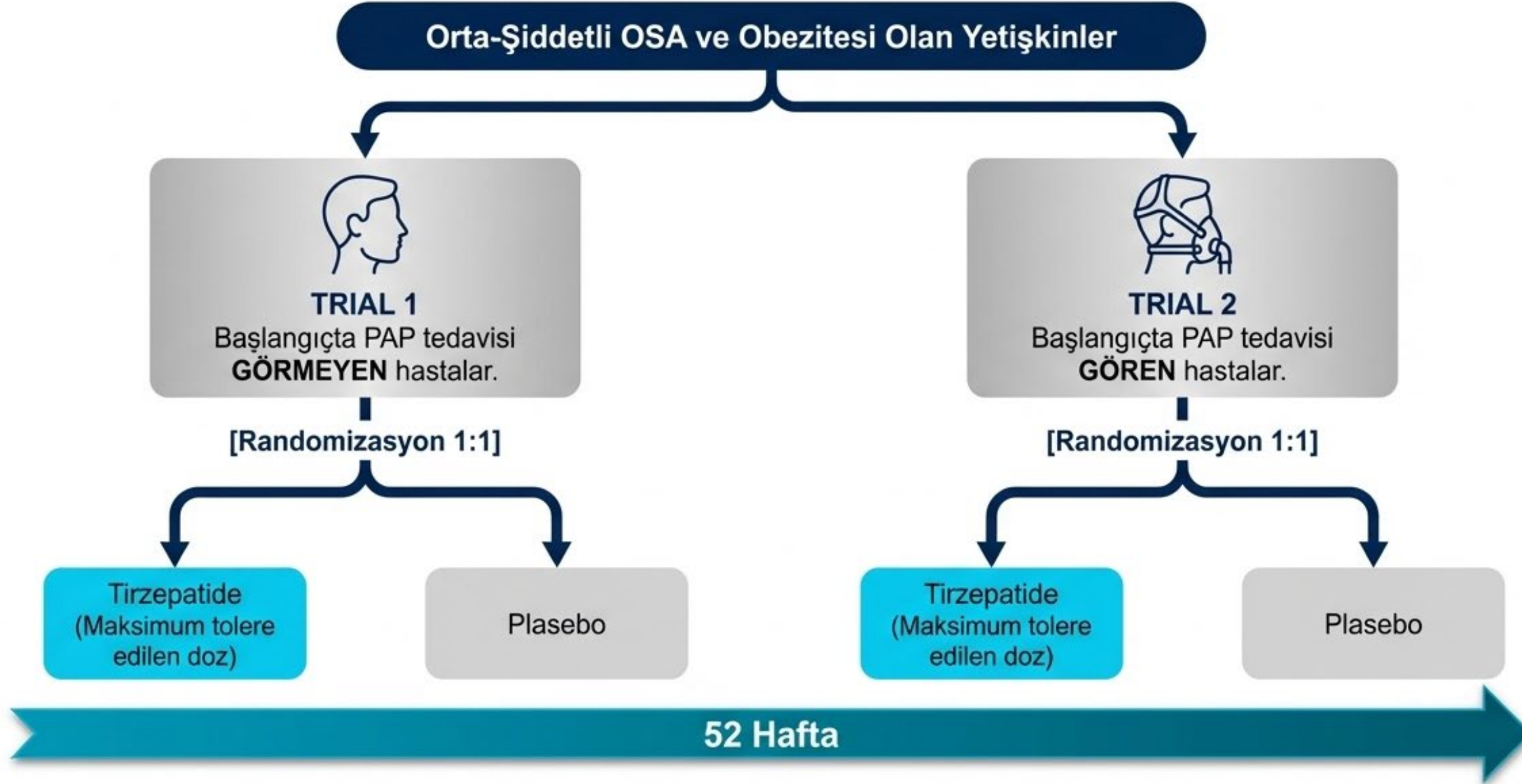
Çalışma Tasarımı: Orta-ağır OSA ve obezitesi olan 469 hastada, **52 haftalık Faz 3, çift kör, randomize kontrollü çalışma**.

Birincil Sonlanım Noktası: Başlangıca göre AHI'deki değişim.



SURMOUNT-OSA Araştırma Tasarımı ve Kohort Dağılımı

Araştırma, hastaların başlangıçtaki Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) kullanım durumlarına göre iki paralel Faz 3 denemesine ayrılmıştır:



Primer Sonlanım Noktası: 52. Haftada Apne-Hipopne İndeksinde (AHI - saatteki apne ve hipopne sayısı) başlangıca göre değişim.

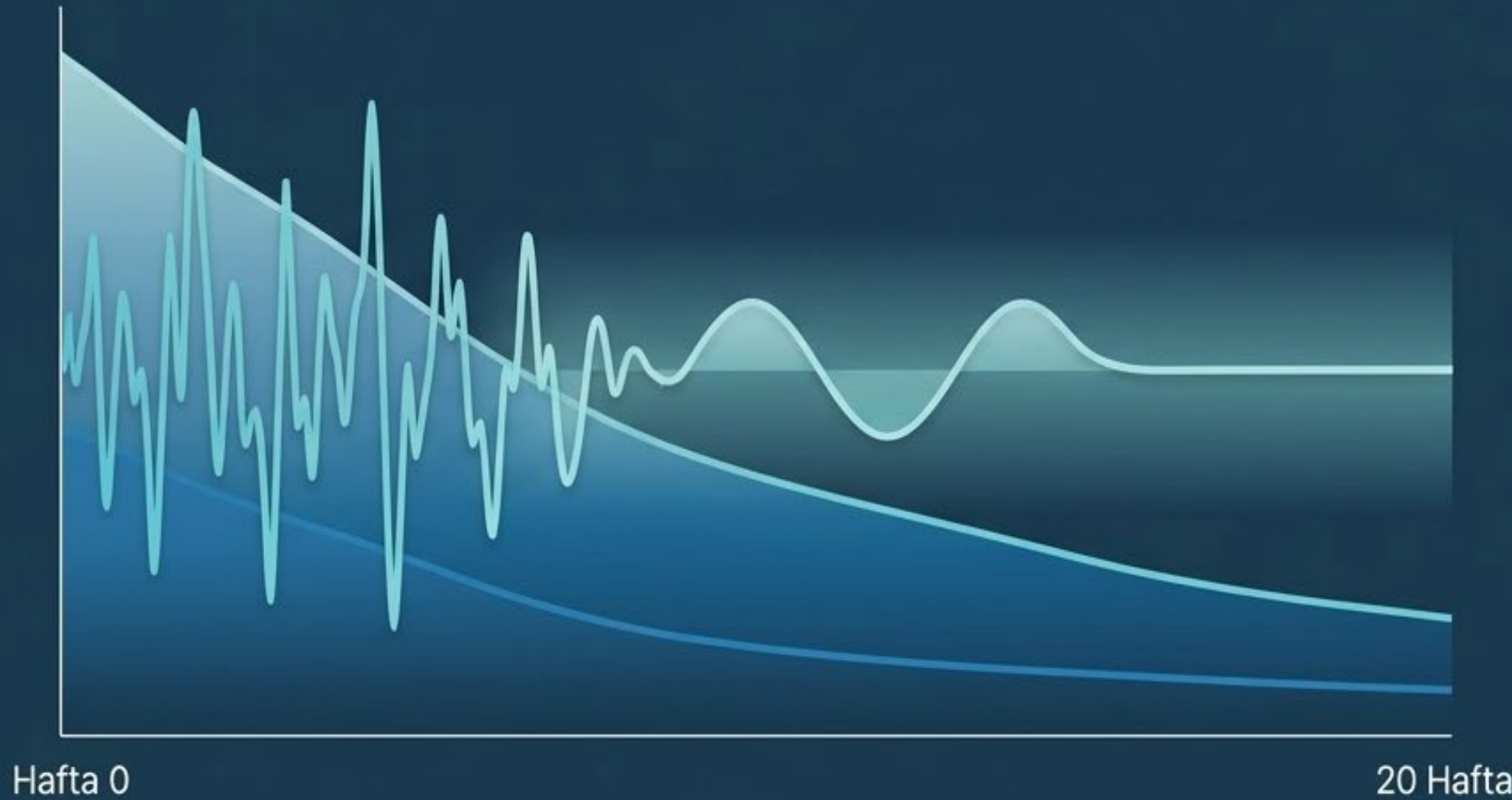


Başlangıç Karakteristikleri: Ağır Şiddette OSA ve Obezite

Karakteristik	Trial 1 (PAP Yok)	Trial 2 (PAP Var)
Ortalama Yaş	~48 Yıl	~52 Yıl
Erkek Oranı	%67.1	%72.3
Vücut Kitle İndeksi (BMI)	39.1	38.7
Ortalama AHI (Etkinlik/Saat)	51.5	49.5

Obezite İlaçlarında Yeni Dönem: Tirzepatid Etkisi

SURMOUNT-OSA Faz 3 Çalışması (469 Hasta)



Ağırlık: %16-17 oranında dramatik kilo kaybı.



Apne: AHI'de benzeri görülmemiş düşüş: 20-24 olay/saat azalma.



Kardiyovasküler: Sistolik kan basıncında belirgin düşüş.

Hızlı Yanıt: Klinik etkiler ve hücresel adaptasyon ilk 20 hafta içinde görülmeye başlar.

Birincil Sonlanım Noktası: Tirzepatid AHI'yi Dramatik Ölçüde Düşürdü

Hastalar ortalama olarak 'Ağır' kategorisinden 'Hafif' kategorisine gerilemiştir (%50-60 Azalma).

Trial 1 (PAP Yok)



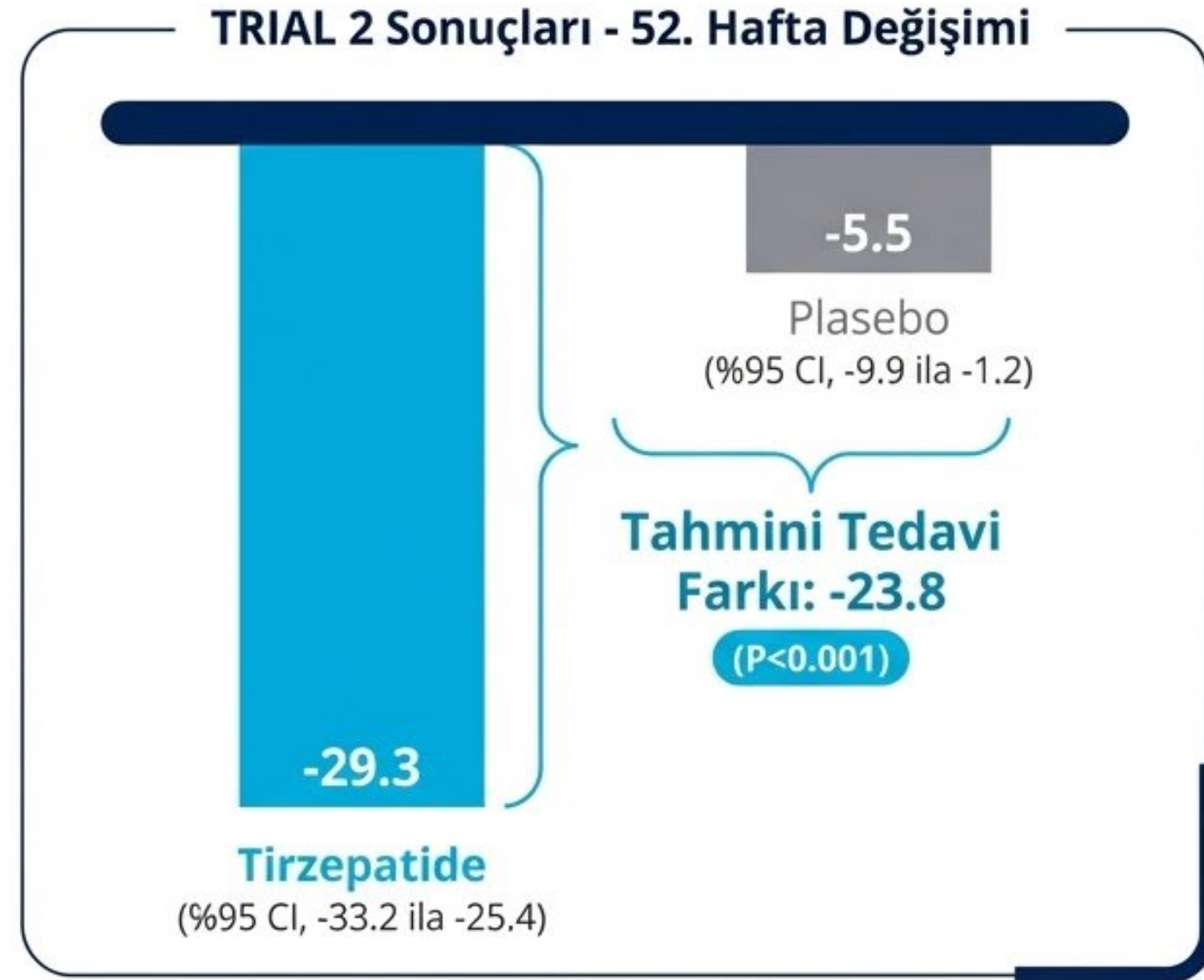
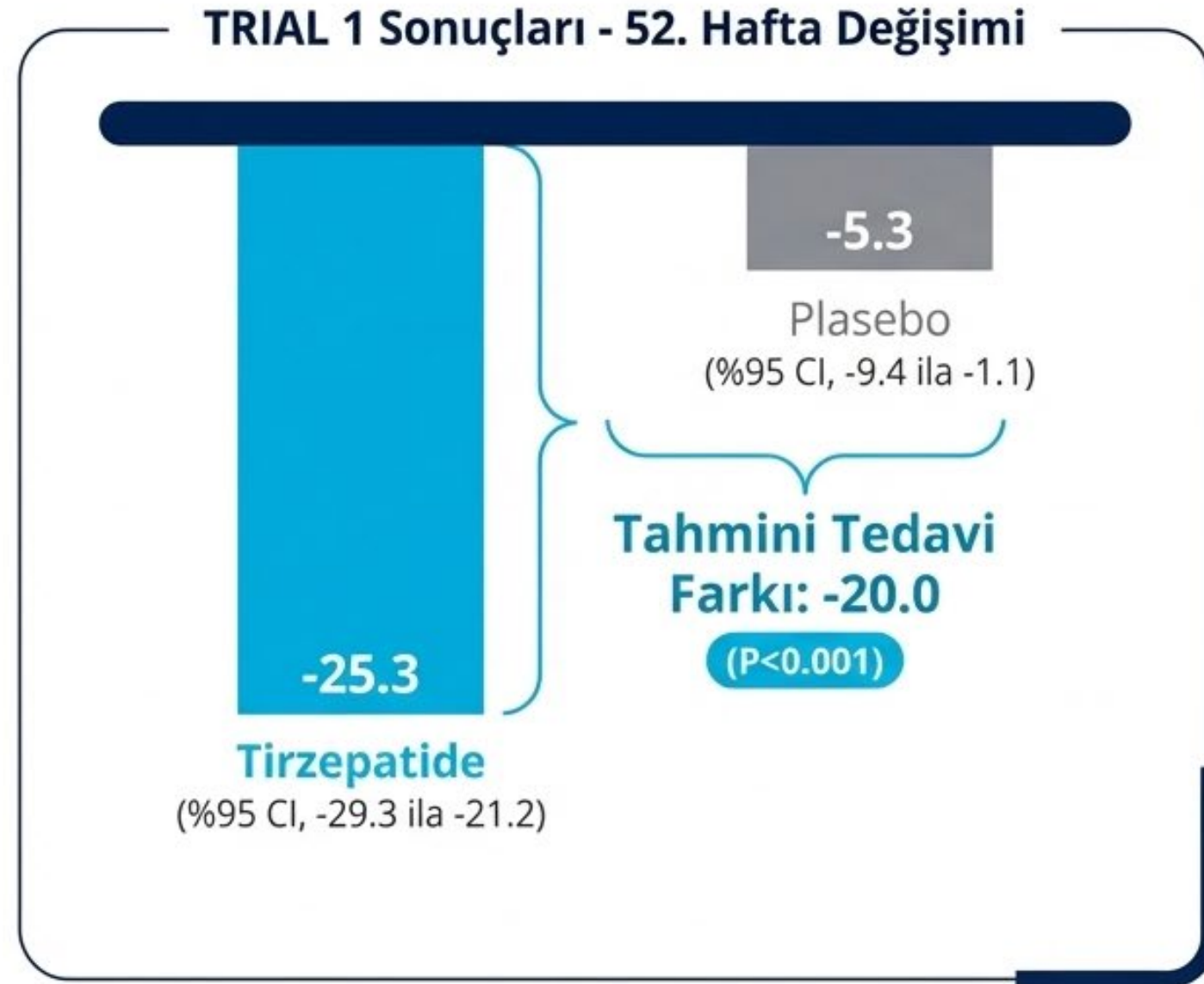
Trial 2 (PAP Var)



Hastaların %50.2'si (Trial 2) AHI <5 (Normal) veya AHI 5-14 + ESS ≤10 (Klinik Remisyon) seviyesine ulaştı. CPAP ihtiyacını ortadan kaldırabilecek düzeyde iyileşme.

Primer Sonlanım: Apne-Hipopne İndeksinde (AHI) Klinik Olarak Anlamlı Dramatik Düşüş

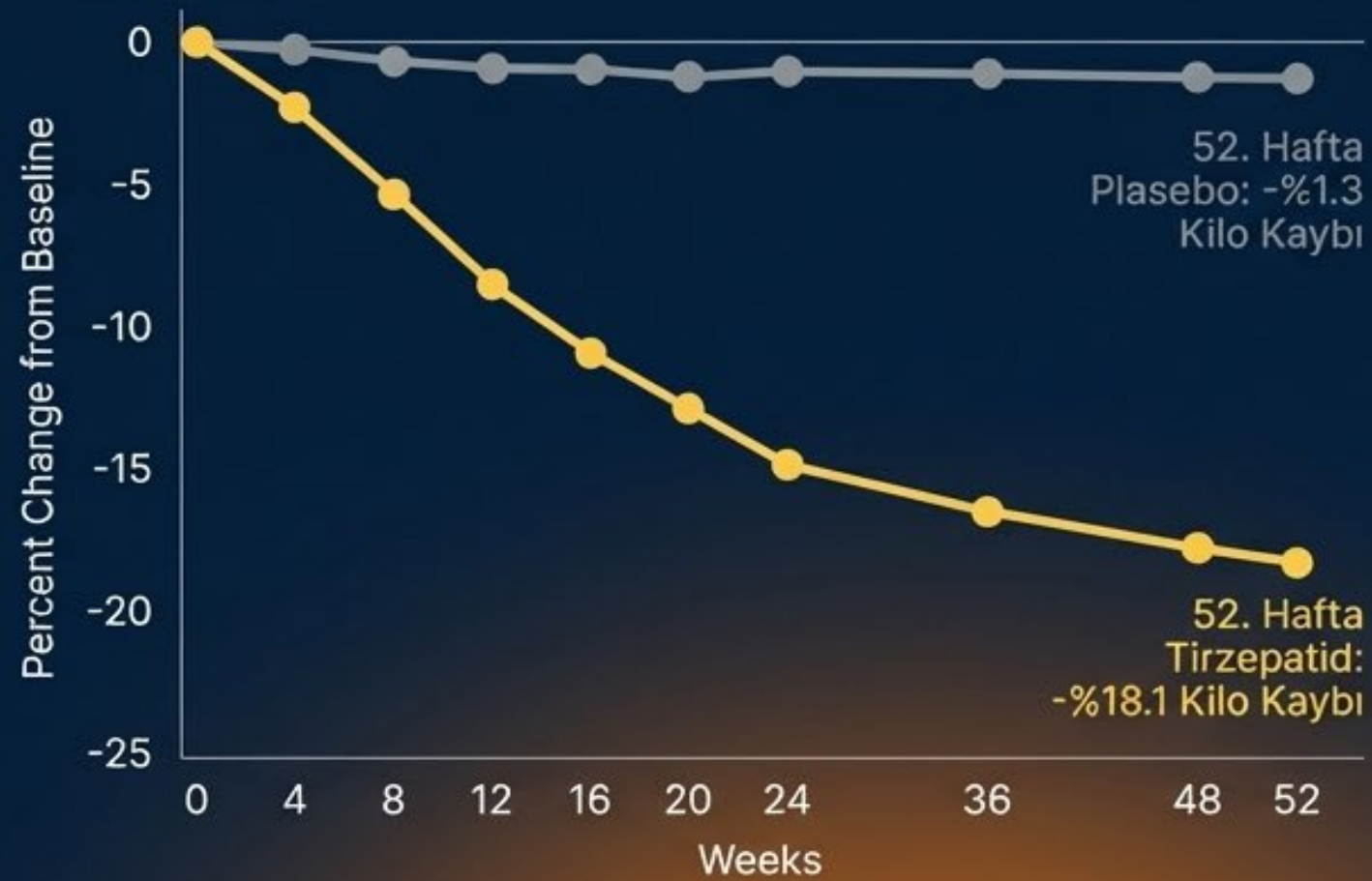
Tirzepatide, hem PAP kullanan hem de kullanmayan hastalarda saat başı apne-hipopne olaylarını plaseboya kıyasla olağanüstü düzeyde azaltmıştır.



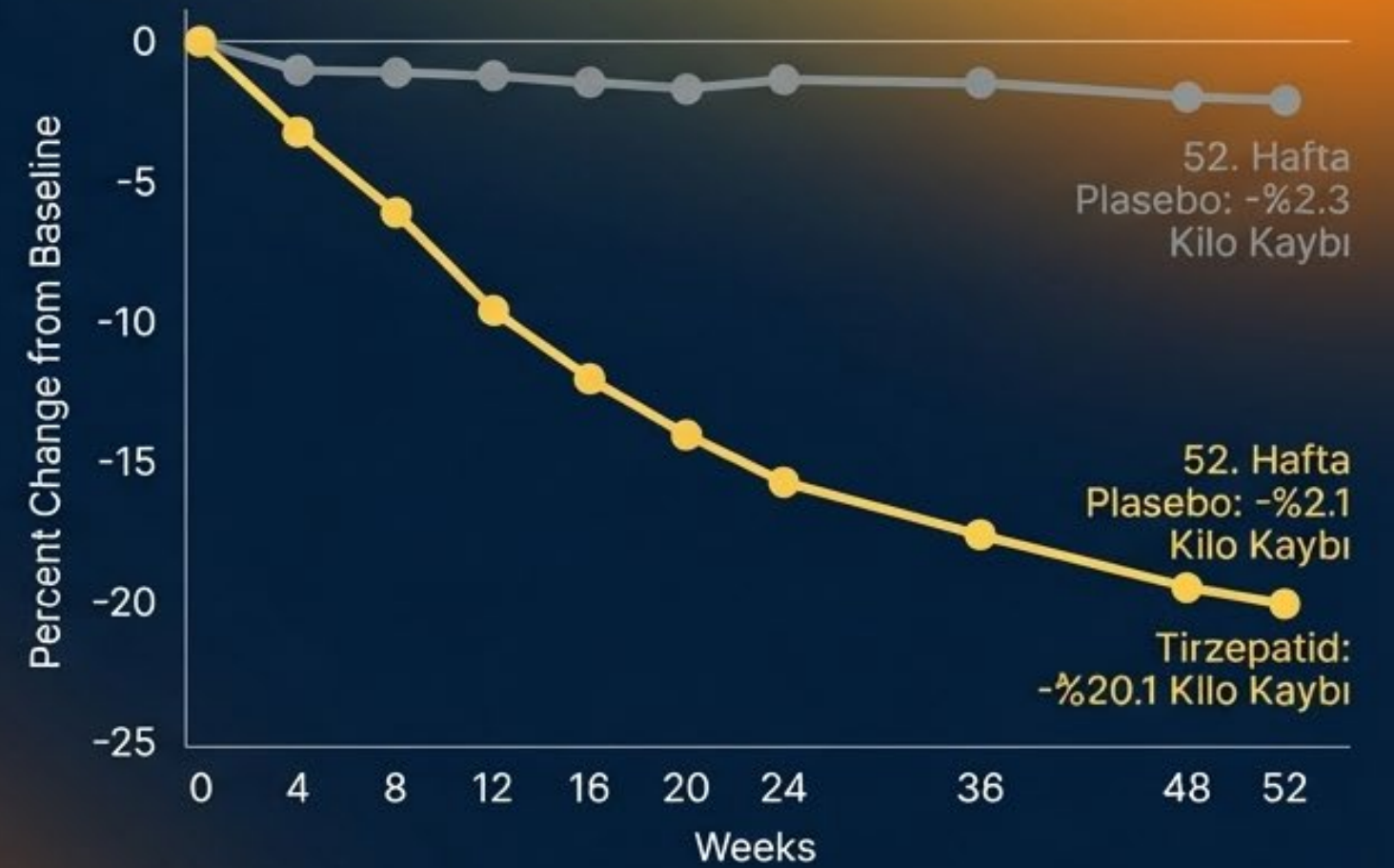
Temel Etken: Anlamlı ve Kalıcı Kilo Kaybı

Mekanik hava yolu obstrüksiyonunun temelindeki adipozite yükünün çözülmesi.

Trial 1 Kilo Değişimi



Trial 2 Kilo Değişimi



Yaklaşık %20'lik vücut ağırlığı kaybı, üst hava yolu mekaniğini rahatlatarak apne olaylarındaki radikal düşüşün temel taşıyıcısı olmuştur. Bu seviyede bir kilo kaybı yalnızca yaşam tarzı müdahaleleri ile nadiren sürdürülebilirdir.

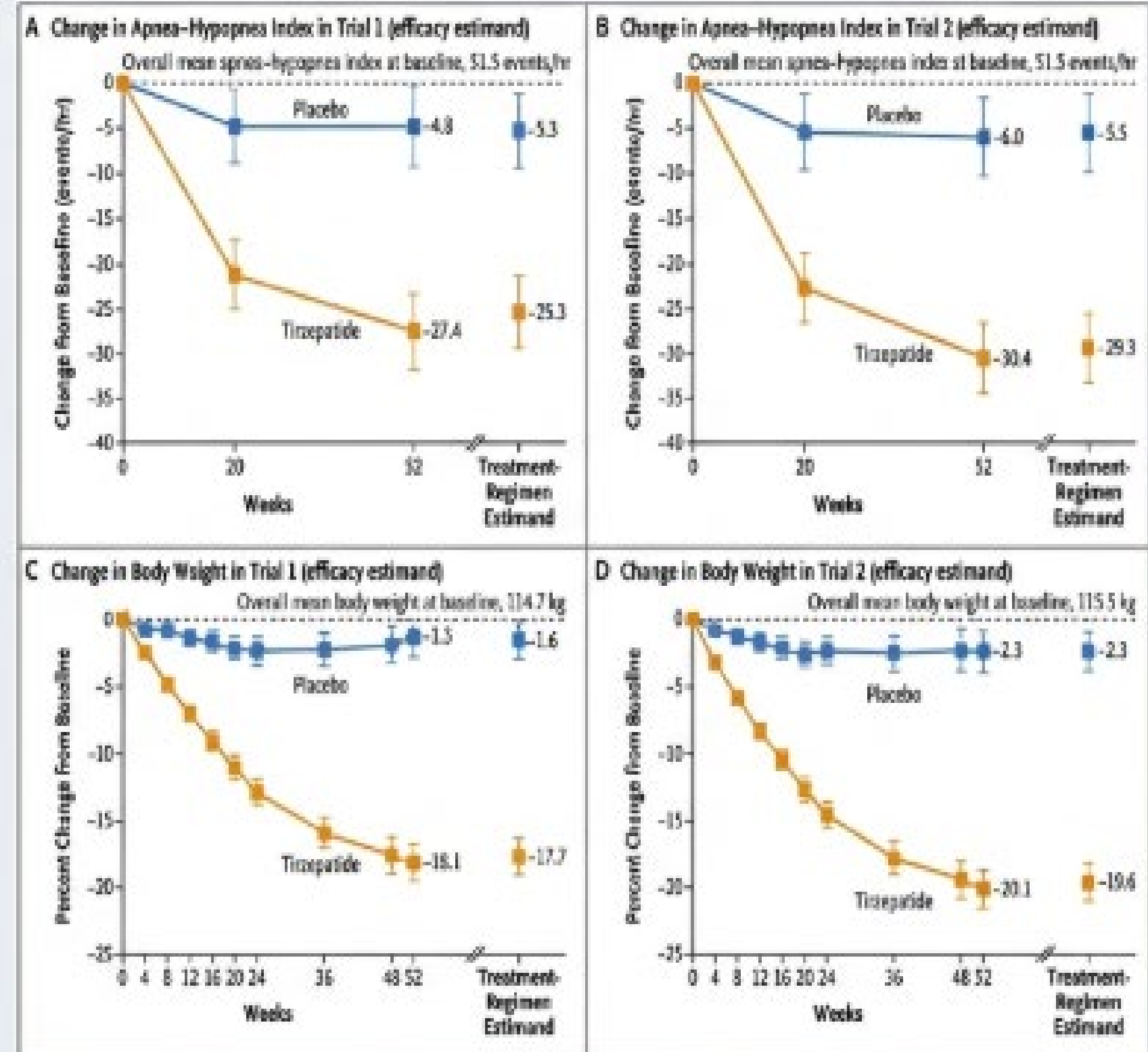
Tirzepatid'in Dramatik Etkisi: AHI ve Vücut Ağırlığında Düşüş

Trial 1 (PAP Kullanmayanlar): AHI'de **-25.3** olay/saat düşüş (Plasebo: -5.3). Vücut ağırlığında **%18.1** azalma.

Trial 2 (PAP Kullananlar): AHI'de **-29.3** olay/saat düşüş (Plasebo: -5.5). Vücut ağırlığında **%20.1** azalma.

Klinik Dönüşüm: Hastaların **%50.2**'ye varan kısmı, PAP endikasyon sınırının altına (AHI <5 veya AHI 5-14 + ESS ≤10) inmiştir.

Sistemik Faydalar: Hipoksik yük, sistolik kan basıncı (-7.6 ila -9.5 mmHg) ve hsCRP seviyelerinde anlamlı iyileşme.



Sistemik Kalkan: Hava Yolunun Ötesindeki Kardiyovasküler Faydalar

OSA'ya eşlik eden sistemik risk faktörlerinde eşzamanlı ve belirgin iyileşme.



Kan Basıncı

- Sistolik KB Değişimi: **-7.6 ila -9.5 mmHg düşüş** (48. Hafta).



Sistemik Enflamasyon

- hsCRP Konsantrasyonu: Plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde azalma (**-1.0 ila -1.4 mg/L** fark).



Hipoksik Yük

- Uyku Spesifik Hipoksik Yük: Her iki çalışmada da **radikal düşüş**.

Hasta Bildirimi (PROs): Uyku ve Yaşam Kalitesinde Somut Gelişim

Sadece cihaz verilerinde değil, hastaların gündüz uyanıklık fonksiyonlarında ölçülebilir pozitif etki.

PROMIS-SRI

Uykuya Bağlı Bozulma (Sleep-Related Impairment)



Sonuç: Tirzepatid kullanan hastalarda, plaseboya kıyasla bozulma skorlarında anlamlı ve tutarlı azalma (-3.9 puan fark, $p < 0.001$).

PROMIS-SD

Uyku Bozukluğu (Sleep Disturbance)



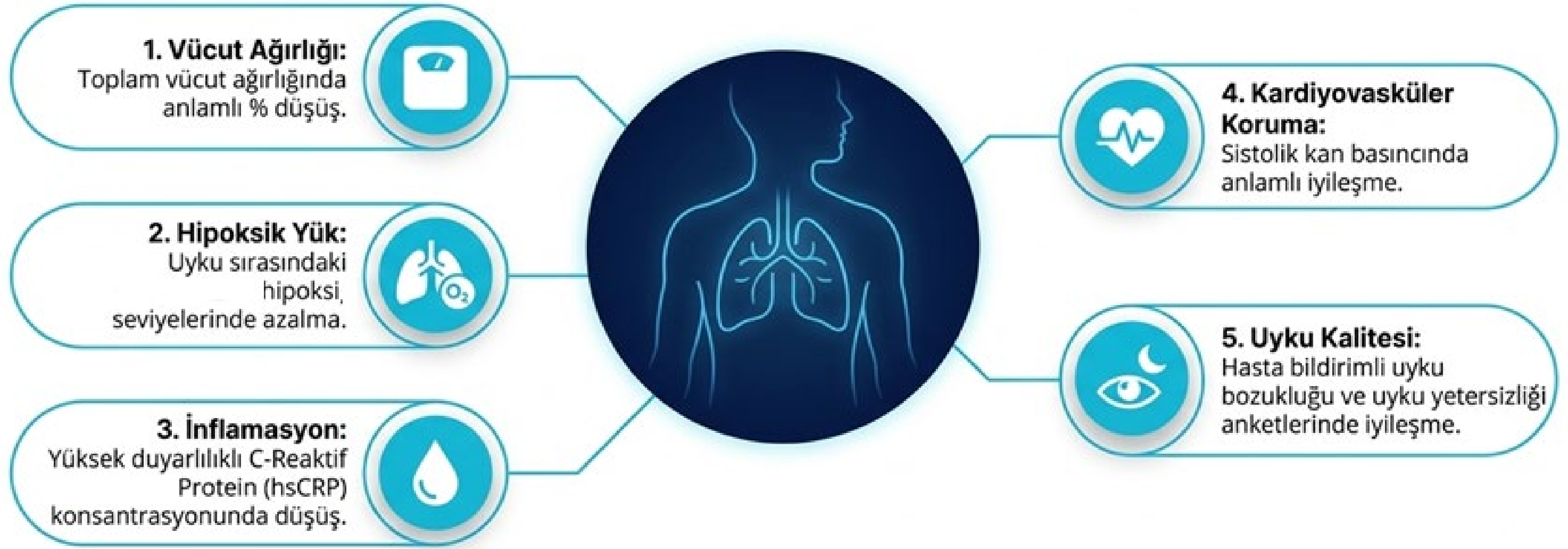
Sonuç: Gece uyanmaları ve uyku kalitesizliğinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme (-3.1 puan fark, $p < 0.001$).

Klinik Yansıma: OSA semptomları (gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk), motorlu taşıt kazaları ve iş kazaları için majör risk faktörleridir. PROMIS skorlarındaki bu iyileşme, hastanın fonksiyonel bağımsızlığını doğrudan artırır.

Sekonder Sonlanımlar: Mekanik Rahatlamamanın Ötesinde Sistemik ve Metabolik Fayda

Tirzepatide'in etkisi yalnızca havayolu ile sınırlı kalmamış, çoklu sistemik parametrelerde anlamlı iyileşmeler sağlamıştır:

Plaseboya kıyasla tüm önceden belirlenmiş sekonder sonlanımlarda anlamlı iyileşme gözlenmiştir.



Güvenlik ve yan etki profili

İshal



%21.8 - %26.3

Bulantı



%21.8 - %25.4

Kusma



%9.2 - %17.5

- En sık yan etkile GIS kaynaklıdır.
- Genellikle hafif orta şiddettedir.
- Çoğunlukla ilk titrasyon evresinde görülür.
- Tiroid ca bildirilmemiştir.

Klinik Çıkarım: OSA Yönetiminde Yeni Bir Paradigma

SURMOUNT-OSA çalışması, uyku apnesi tedavisinde mekanik müdahalelerden (PAP) metabolik müdahalelere geçişte bir dönüm noktasıdır.


Temel Patofizyolojiye Müdahale

Tirzepatide, sadece obeziteyi tedavi etmekle kalmaz; orta-şiddetli OSA hastalarında apne ataklarını klinik olarak dönüştürücü bir seviyede azaltır.



Bütüncül İyileşme Modeli

PAP tedavisi geçmişinden bağımsız olarak, tek bir farmakolojik müdahale ile:

- Solunum durmalarında (AHI) azalma
- Vücut ağırlığında düşüş 
- Kardiyovasküler risk faktörlerinde (BP, hsCRP) iyileşme sağlanmıştır.

OSA'da Diğer Farmakolojik Kilo Kaybı Ajanları

Fenitermin/Topiramet



28 haftalık randomize çalışma (PAP intoleransı olan orta şiddetli OSA hastaları).
Uyku kalitesinde (PSQI) artış.

OSA'da Diğer Farmakolojik Kilo Kaybı Ajanları

Liraglutid (SCALE alışması)













AHI Düşüşü -6.1 olay/saat



Orta-ağır OSA hastalarında 32 haftalık takip. Kilo kaybıyla doğrudan orantılı AHI düşüşü.

Farmakolojik ajanların karşılaştırılması

Tedavi Ajanı	Kilo Kaybı Profil	AHI Azalması	Ekstra Klinik Etki
Tirzepatid (SURMOUNT-OSA Faz 3)	~%16-17	-20 ila -24 olay/saat	Etki 20 haftada başlar, SKB düşer.
Phentermine / Topiramate (28 Haftalık Çalışma)	Yüksek	-14.9 olay/saat	Uyku kalitesinde net iyileşme.
Liraglutid (SCALE Çalışması)	-4.9 kg	-6 olay/saat	AHI düşüşü verilen kilo ile birebir koreledir.

Tedavi Boyutu	CPAP	GLP-1/GIP	SGLT2i
Akut Hava Yolu Açıklığı			
Kök Neden (Adipozite) Çözümü			
Uyku Sırası Sıvı Yükü (Fluid Shift) Azaltımı			 OUA insidansını %65 azaltır
Kardiyovasküler Koruma	 BP'de 2-3 mmHg düşüş		

**Tedaviler birbirinin rakibi değil, tamamlayıcıdır.
CPAP mekanik stabilite sağlarken, farmakoterapi metabolik ve sıvı dengesini onarır.**

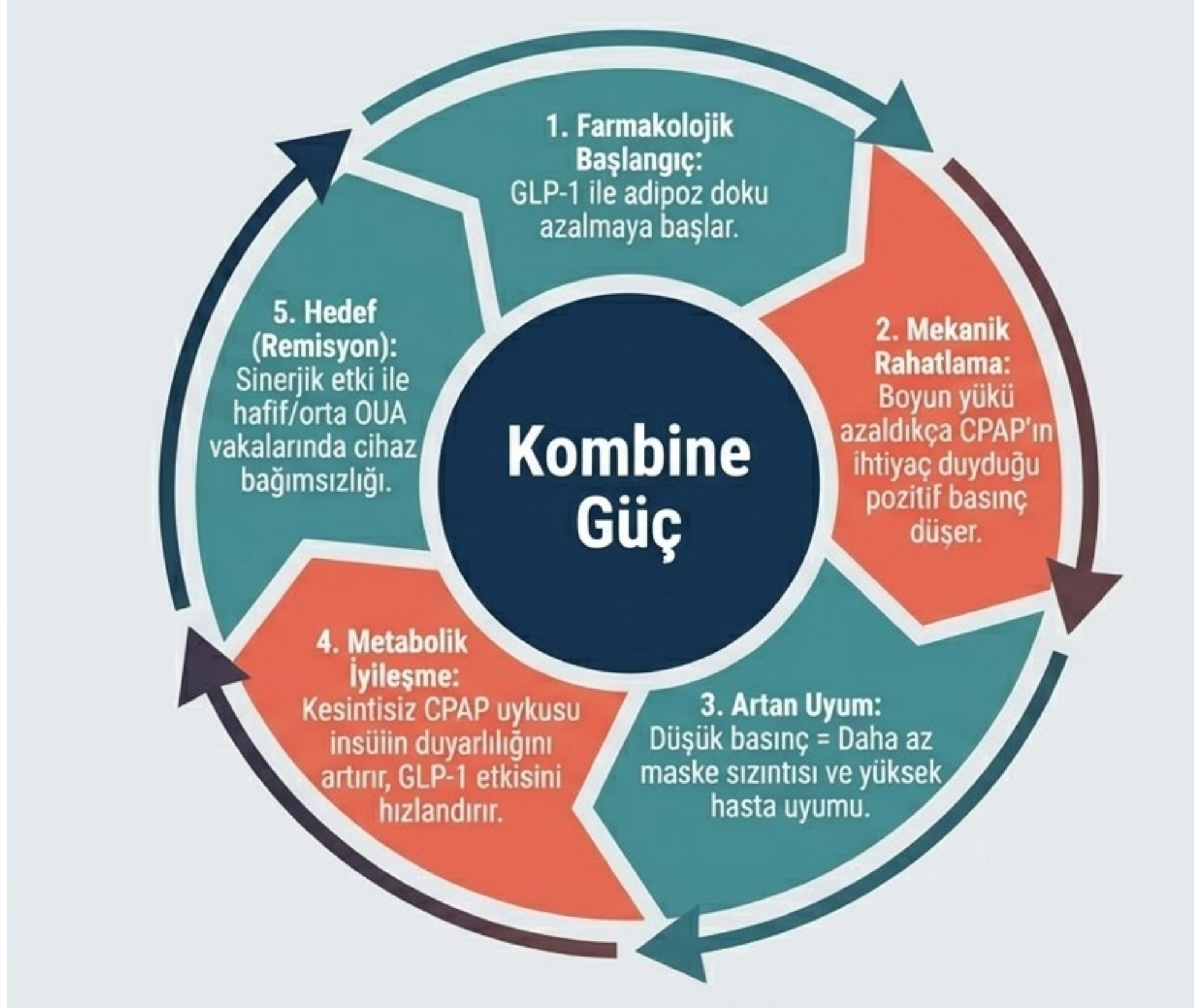
Şiddetli OSA: Kilo Kaybının Sınırları

Şiddetli OSA vakalarında kilo kaybı ile klinik olarak anlamlı AHI azalması sağlansa da, hava yolundaki yapısal çökme eğilimi nedeniyle tam remisyon olasılığı çok düşüktür.



Klinik Zorunluluk: Bu hasta grubunda, kilo kaybı ne kadar başarılı olursa olsun, havayolunu açık tutmak için CPAP gibi ek tedavilerin uygulanmaya devam edilmesi kritik bir zorunluluktur.

CPAP+GLP-1



YENİ TEDAVİ ALGORİTMASI OLABİLİR Mİ?



Bariatrik Cerrahi: Dramatik Düşüş ve Sürekli Takip

Cerrahi müdahale, AHI'de büyük çaplı ve istatistiksel olarak son derece anlamlı bir azalma sağlar.



Dikkat: Hastaların büyük çoğunluğunda rezidüel (kalan) OSA devam etmektedir. Cerrahi sonrasında uyku apnesi tedavisi ve uzun dönem takibi kesinlikle bırakılmamalıdır.

Uzun Vadeli Protokol: Koruma ve Klinik Takip

Kilo Korumanın Önemi:

Kilo artışı, OSA'nın doğrudan nüksetmesine veya kötüleşmesine neden olur. Diyet, egzersiz ve beslenme danışmanlığının sürekliliği uzun vadeli başarı için şarttır.



Polisomnografi Yenileme Kriterleri:

Kilo kaybı sonrası OSA belirgin düzelebilir veya remisyona girebilir. Şu durumlarda tekrar uyku çalışması önerilir:

1. Semptomların tamamen düzelmesi.
2. Stabil ve belirgin kilo kaybına ulaşılması.
3. Hastada PAP tedavisine intolerans gelişmesi.



Anatominin Ötesi: Hedefe Yönelik Nöromodülasyon

Kilo kaybı anatomik darlığı çözerken, araştırmaların yeni cephesi doğrudan solunum dürtüsünü (respiratory drive) değiştirmeyi ve üst hava yolu kollabilitesini nörolojik olarak engellemeyi hedeflemektedir.

Önemli Klinik Not: Bu ajanların henüz hiçbiri OSA için FDA onayına sahip değildir; ancak mevcut Faz 3 çalışmaları, fenotipe özgü tedaviler için umut verici fizyolojik kanıtlar sunmaktadır.

Solunum Dürtüsünün Uyarılması: Karbonik Anhidraz İnhibitörleri

PAP intoleransı olan orta ve ağır OSA hastalarında solunum dürtüsünü dolaylı yoldan stimüle etme stratejisi.

Ajan: Sulthiame (Karbonik Anhidraz İnhibitörü)

Etki: AHI'yi ~55'ten ~33 olay/saat seviyesine düşürerek solunumsal stabilite sağladı.

Klinik Denge: Etkinliğe rağmen, aralıklı parestezi (karıncalanma) sık görülen bir yan etkiydi ve yüksek doz grubunda klinik çalışmadan çekilmelere neden oldu. **Rutin kullanım** için yan etki profilinin optimize edilmesi gerekmektedir.



Solunum Dürtüsünü Uyarmak: Sulthiame



Klinik Veriler (Faz Çalışmaları)

PAP intoleransı olan orta/ağır OSA hastalarında (56 hasta):

400
mg doz

AHI'yi 55.2'den 33
olay/saate düşürdü.

200
mg doz

AHI'yi 61.1'den 40.6
olay/saate düşürdü.

Plasebo gruplarında anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Üst Hava Yolu Kollapsibilitesini Azaltmak: Atomoksetin + Oksibutinin

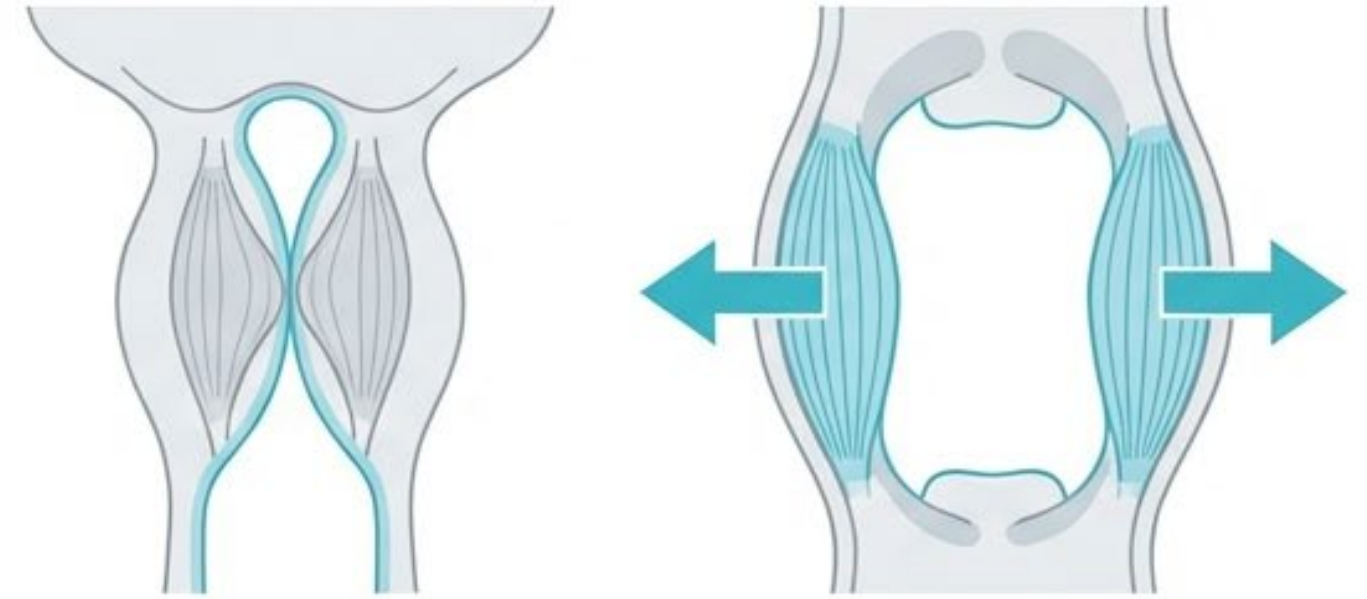


Mekanizma:

- **Atomoksetin** (Noradrenerjik): Uykuda azalan motor nöron aktivitesini destekler.
- **Oksibutinin** (Antimuskarinik): REM uykusundaki kas atonisine karşı koruma sağlar.

Klinik Etki: Kombinasyon tedavisi, uyku sırasında yutak kas aktivitesini artırarak hava yolu çökmesini engeller.

Gelecek Perspektifi: Farmakolojik 'hava yolu ateli' olarak büyük potansiyel taşıyan, hafif/orta kollapsibilitesi olan fenotipler için ideal aday.



%63 Düşüş



Uyku Mimarisini Modüle Etmek: Dronabinol (Kannabinoidler)



AHI Düşüşü (PACE Çalışması)

Yatmadan bir saat önce uygulandığında doza bağlı düşüş:

2.5 mg doz: AHI 25.9'dan 15.2'ye geriledi.

10 mg doz: AHI 25.9'dan 13.0'a geriledi.



Uyanıklıkta İyileşme Yok & AASM Uyarısı

Klinik Çelişki: AHI düşüşüne rağmen, mental uyanıklık test skorlarında anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır.

Kılavuzların Yaklaşımı: AASM (American Academy of Sleep Medicine), güvenilir doz iletimi ve eksik etkililik/güvenlilik kanıtları nedeniyle OSA tedavisinde medikal esrar veya sentetik ekstraktlarının kullanımına karşı çıkmaktadır.

Kannabinoidler: PACE Çalışması ve AASM Yaklaşımı

Veriler (Dronabinol): PACE Faz II çalışmasında 10 mg doz, AHI'yi anlamlı şekilde **25.9**'dan **13.0**'a düşürdü.

Kritik Eksiklik:

AHI'deki bu düşüğe rağmen, hastaların zihinsel uyanıklık (mental wakefulness) test skorlarında hiçbir iyileşme görülmedi.

Klinik Uyarı (AASM Resmi Duruşu)

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi, güvenilmez dozaj/iletim yöntemleri ve güvenlflk ile tolerabilite konusundaki yetersiz kanıtlar nedeniyle, tıbbi esrar veya sentetik ekstraktlarının OSA tedavisinde **KULLANILMAMASINI** şiddetle tavsiye etmektedir.

Uyanıklığı arttırıcı ajanlar



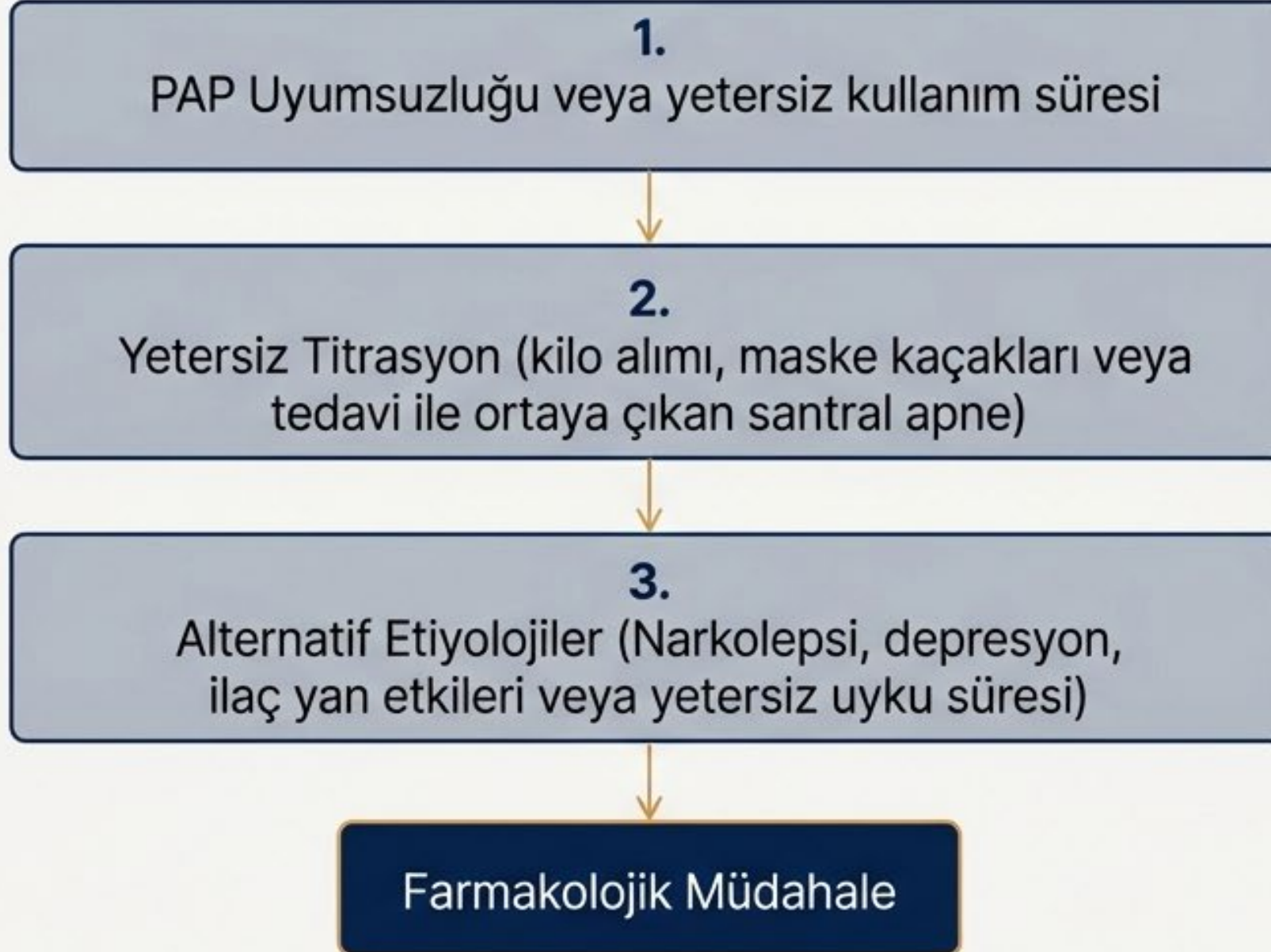
- Tedaviye rağmen gündüz uykululuğu devam eden hastalarda kullanılabilir.
- PAP tedavisine tamamlayıcı olarak eklenebilir.

Modafinil
Armodafinil
Solriamfetol

Rezidüel Uykululuk: Farmakoterapi Öncesi Klinik Kontrol Listesi

PAP tedavisi ile AHI kontrol altına alınmış olmasına rağmen Aşırı Gündüz Uykululuğu (EDS) devam eden hastalar için farmakolojik müdahaleye geçmeden önceki kritik adımlar:

Sempatomimetik veya uyanıklık ajanları reçete etmeden önce daima ekarte edilmelidir:



Uyanıklığı Artırıcı Ajanlar

Rezidüel uykululuk için alternatif nedenler dışlandığında ve OSA yeterince tedavi edildiğinde kullanılan farmakolojik çözümler.

Etken Maddeler: Modafinil, Armodafinil, Solriamfetol.

Terapötik Hedef:

Bu ajanlar apneyi tedavi etmez, yalnızca semptomu hedefler.

Kısıtlama:

Bu ilaçlar asla birincil OSA tedavisi olarak kullanılamaz; yalnızca PAP tedavisini tolere eden ve AHI'si kontrol altındaki seçilmiş hastalarda, yaşam kalitesini ve uyanıklığı artırmak için rezerve edilmiştir.



Geleceğin Cihazları: Biyoelektrik İnovasyon (NMES)

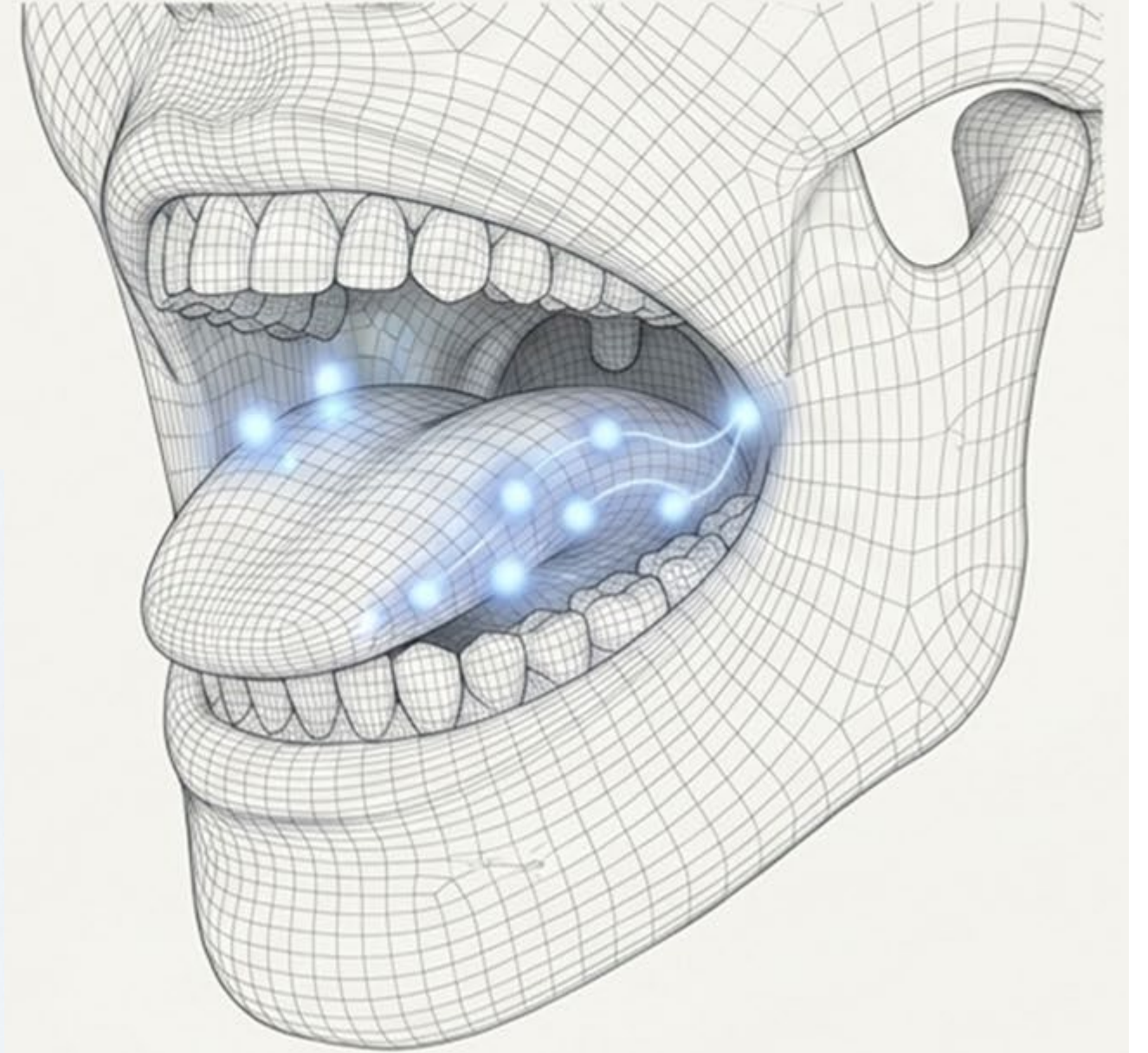
İlaçların ötesinde, doku anatomisini elektriksel olarak yeniden şekillendiren yeni nesil cihazlar.

Gündüz NMES (Nöromusküler Elektriksel Stimülasyon)

Dil ve üst hava yolu kaslarına uyanırken günde 20 dakika (6 hafta boyunca) uygulanan intraoral stimülasyon.

Dil kası dayanıklılığını artırarak uyku sırasındaki çökmeyi önler. (Horlama ve hafif OSA için FDA onaylı).

- **Mekanizma:** Dil kası (genioglossus) dayanıklılığını artırır. Zayıf kas dayanıklılığı OSA patogenezinin kilit bir parçasıdır. Bu sayede gece hava yolu çökmesini engeller.
- **Endikasyon:** Horlama ve hafif OSA (AHI 5-14) tedavisi için FDA onayına sahiptir.
- **Hedef Kitle:** CPAP intoleransı olan, hafif OSA'lı ve özellikle miyopatik hava yolu fenotipine sahip hastalar.



Diğer Deneysel ve Alternatif Yaklaşımlar



Ağız Bantlama (Mouth Taping)

Hafif OSA'da AHI'de mütevazı düşüşler raporlanmıştır.

Risk: Uyku sırasında ağız solunumuna bağımlı hastalarda potansiyel tehlike.

İlaçlı uyku endoskopisi çalışmalarında hastaların %22'sinde zorunlu ağız kapanmasının velofaringeaal obstrüksiyon ve inspiratuar akım düşüşüne yol açtığı görülmüştür. Rutin öneri için kanıt yetersizdir.



Servikal Yakalıklar (Boyun Ekstansiyonu)

Boyun ekstansiyonunu koruyarak hava yolunu açık tutmayı hedefler.

Durum: Umut vadeden ancak rutine girmesi için daha fazla randomize kontrollü veriye ihtiyaç duyan bir yöntemdir.

Bu popüler deneysel yaklaşımlar, henüz PAP, NMES veya farmakoterapinin sahip olduğu güçlü klinik kanıtlardan yoksundur.

Özet: Modern OSA Tedavi Cephaneliği

Yaşam Tarzı (Temel)	Metabolik İlaçlar (Anatomik)	Deneysel İlaçlar (Nöromusküler)	Uyanıklık Ajanları (Semptomatik)	NMES (Biyoelektrik)
				
Kilo yönetimi, pozisyonel cihazlar, depresanlardan kaçınma.	Tirzepatid, Liraglutid, Fentermin/ Topiramamat.	Karbonik anhidraz inhibitörleri, Atomoksetin- Oksibutinin.	Modafinil, Solriamfetol (Sadece PAP kontrolü altındayken).	Gündüz intraoral dil kası stimülasyonu.

Geleceğin OSA Yönetim Algoritması: Kişiselleştirilmiş Tıp

Standart "Herkes için CPAP" yaklaşımından, hastanın fenotipine göre şekillenen hedefe yönelik stratejilere geçiyoruz:



Kilo Bağımsız Patofizyolojik Hedefler (Yeni Nesil Farmakoterapi)

Anatomik daralma dışında, OSA patogenezinde katkıda bulunan fizyolojik fenotipleri hedefleyen deneysel yaklaşımlar üç ana ekseninde toplanmaktadır:



1. Solunum Dürtüsü (Respiratory Drive)

Düşük uyarılma eşiği veya zayıf solunum kontrolünü optimize etmek.



2. Üst Hava Yolu Kollapsibilitesi (Muscle Tonus)

Uyku sırasında farengeal kas aktivitesini (özellikle genioglossus) artırmak.



3. Uyku Mimarisi

Apne sürelerini ve uyarılma (arousal) yanıtlarını modüle etmek.

1



Tirzepatid ve Kilo Yönetimi Paradigmayı Değiştiriyor:

SURMOUNT-OSA çalışması, %20'lik kilo kaybının AHI'yi yarı yarıya düşürebildiğini ve hastaları CPAP endikasyonundan çıkarabildiğini kanıtlamıştır.

2



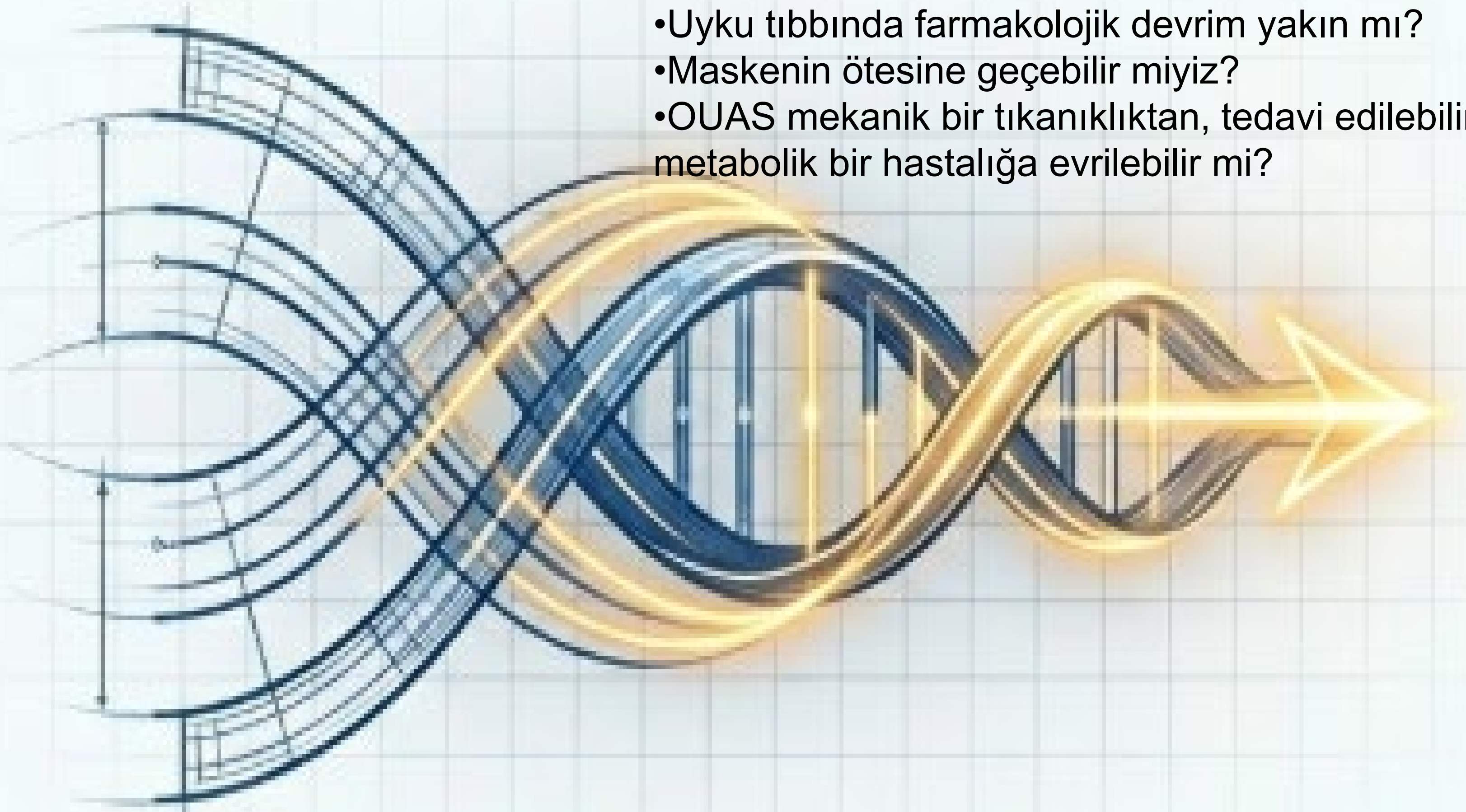
Patofizyolojiye Yönelik Tedaviler Yolda: Anatomik yaklaşımın ötesinde; solunum dürtüsünü (Sulthiame) ve kas kollapsibilitesini (Atomoksetin+Oksibutinin) hedefleyen farmakoterapiler güçlü klinik sinyaller vermektedir.

3



Tek Tip Tedavinin Sonu: OSA tedavisi artık sadece gece takılan bir maskeden ibaret değildir. Gelecek; farmakoterapi, NMES gibi yeni nesil cihazlar ve rezidüel semptom yönetiminin birleştiği kişiselleştirilmiş tıptadır.

- Uyku tıbbında farmakolojik devrim yakın mı?
- Maskenin ötesine geçebilir miyiz?
- OUAS mekanik bir tıkanıklıktan, tedavi edilebilir metabolik bir hastalığa evrilebilir mi?





Teşekkürler