UYKU BOZUKLUKLARI VE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Sleep Disorders and the Gastrointestinal System

Zeynep Tuğba OZAN[1], Hilmi ATASEVEN[2]

[1]Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat

[2]Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Yozgat

ÖZET

Uyku yoksunluğu ve bozulmuş uyku kalitesi bireyin yaşantısını olumsuz yönde etkileyen ve aynı zamanda ilişkili olduğu klinik antiteler nedeni ile de morbiditesi yüksek olan bir durumdur. Hipertansiyon, obezite, inme ve kalp hastalığı riskini artırabileceği için popülasyonda genel mortaliteyi de etkilemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, uyku bozuklukları ve gastrointestinal hastalıklar arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu vurgulamaktadır. Tümör nekroz faktörü, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin artışı, uyku bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir. Bu sitokinler; gastroözofageal reflü hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalığı, karaciğer bozuklukları ve kolorektal kanser gibi bazı gastrointestinal sistem hastalıklarında da artış göstermektedir. Hekimlerin ve özellikle de ilgili uzmanların, hastaların hayat kalitesini yükseltebilmek ve daha iyi bakım sağlayabilmek için uyku bozuklukları ve gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişkinin farkında olmaları gerekmektedir. Bu makalede, uyku bozuklukları ve bazı gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişki gözden geçirilecektir.

Anahtar Sözcükler: *Gastrointestinal hastalıklar, Obstruktif uyku apne, Sitokinler*

Zeynep Tuğba OZAN, Dr. Öğr. Üyesi
Hilmi ATASEVEN, Prof. Dr.

ABSTRACT

Sleep deprivation and impaired sleep quality is a condition that affects the individual's experience negatively and at the same time has a high morbidity due to the associated clinical conditions. It can increase risk of hypertension, obesity, stroke and heart disease and also affects general mortality in the population. Recent studies have emphasized a strong association between sleep disorders and gastrointestinal disorders. The increase in proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6, is associated with sleep disturbances. These cytokines are increased also in gastroesophageal reflux disease, inflammatory bowel disease, liver disorders and colorectal cancer. Physicians, and in particular related specialists, should to be aware of the relationship between sleep disorders and gastrointestinal disorders in order to improve the quality of life of patients and provide better care. In this article, the relationship between sleep disturbances and some gastrointestinal diseases will be reviewed.

Keywords: *Gastrointestinal Diseases, Obstructive sleep apnea, Cytokines*

İletişim:
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Tuğba OZAN,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adnan Menderes Bulvarı No:44,
66200, Yozgat
Tel: +90 505 6401017
e-mail:
drtugba09@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.08.2017
Kabul tarihi/Accepted: 24.11.2017

Bozok Tıp Derg 2018;8(Özel Sayı):26-33
Bozok Med J 2018;8(Özel Sayı):26-33

Bu çalışma Üniversitemizin **13 Mayıs 2017** tarihinde düzenlediği **Uyku Sempozyumu**'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Uyku bozukluklarının dünya genelinde milyonlarca insanı, neredeyse bir ülke nüfusunun %10 ile %20'sini etkilediği göz önüne alındığında bu konu üzerine olan çalışmalar günden güne artmakta ve uyku bozuklukları ile ilişkili klinik durumlar, nedenleri, tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bu çalışmalarda uyku bozuklukları ve gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişki de ortaya konmuştur. Kalitesiz uyku gastrointestinal belirtilerin alevlenmesine neden olabileceği gibi; tersine, birçok gastrointestinal hastalık uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyerek bireyin uyku kalitesini bozabilir.

Beyin ve gastrointestinal sistem arasındaki bağlantı, sindirim sisteminin düzenlenmesi ve bağırsak bağışıklık sisteminin korunması için şarttır. Bağırsak hücrelerinin aktivitesini düzenleyen sinirsel ve hormonal etkiler vardır. Beyin ve gastrointestinal sistem arasındaki bu dinamik ilişki, sirkadiyen ritm ve uyku düzenleme yollarını da etkileyen geri bildirim döngülerini içerir. Bu döngü, uyku bozuklukları ile gastrointestinal sistemin fizyolojik değişiklikleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Uyku esnasında sindirim sisteminde değişiklikler meydana gelmektedir. Daha az sayıda yutkunma, tükrük hacminin ve özefagus peristaltizm sıklığının azalması gastrik asit reflüsünün artmasına ve özefagusun daha fazla aside maruz kalmasına neden olmaktadır. Asit klirensinin uzaması ve özofageal koruyucu mekanizmaların kaybı, mukozal hasar ve özofajit riskini artırmaktadır. Aslında; fizyolojik reflü gün içinde ve özellikle postprandial dönemde oluşurken nokturnal reflü görülmez. Reflü hastalarının yarısından fazlasında ise gece reflüsü bulunmaktadır. Alt özefageal sfinkter (AÖS) yutkunma olmadan da özellikle yemek sonrası dönemde ve uykunun REM fazında olmak üzere kısa süreli olarak (genellikle < 5dk) gevşeyebilir. Gün içinde saatte 1-4 kez kadar olabilen bu olay (ortalama 50-60 kez / 24 saat) AÖS'nin geçici gevşemeleridir (Transient lower esophageal sphincter relaxation-TLESR). AÖS postprandial periyot dışında günün diğer vakitlerinde ve uykunun REM fazı dışındaki diğer dönemlerinde de gevşeyebilir ki bu durum patolojik reflüden sorumludur (Inappropriate transient lower esophageal sphincter relaxation- ITLESR) (1).

Göç eden motor kompleksleri (Migrating Motor Copmlex-MMC), düzenli bir döngü halinde gastrointestinal sistem boyunca hareket eden elektriksel aktivite dalgalarıdır ve enterik sinir sistemi tarafından kontrol edilirler. Uyku esnasında MMC döngüsü uzunluğunda önemli bir azalma olduğu tespit edilmiştir (2). Gastrik siklüs amplitüdünün NREM uykusunda azaldığı ve REM uykusunda geri döndüğü gösterilmiştir. Besin maddelerinin emilimi ve besin bolusunun kolona itilmesinde rol oynayan ince bağırsak motilitesi de uyku esnasında azalır. Su absorpsiyonu ve bağırsak içeriğinin geçici olarak tutulmasında rol alan kolon kasılmaları da gece boyunca önemli ölçüde azalır ve NREM uykusu sırasında neredeyse ortadan kalkar. Uyku sırasında dışkıda kontinasyonu sağlamak için ise internal anal sfinkter aktif basıncını korur ve anal kanal basıncı rektal basıncın üzerinde kalır (3).

Obstrüktif uyku apnesinde (Obstructive Sleep Apnea - OSA) tekrarlayan apne ve hipopnelere bağlı gelişen intermittan hipoksi sempatik sistem aktivasyonu ve oksidatif stres ile sonuçlanır. Oksidatif stres sonucu gelişen endotel hasarı; lökosit adezyon molekülleri (L-selektin, integrin) ve endotelyal adezyon molekülleri (E-selektin, P-selektin, ICAM-1, VCAM-1) ve aynı zamanda TNFα, IL-6 ve IL-8 artışı ile sonuçlanmaktadır. Uyku - uyanıklık döngüsünde özellikle interlökin (IL) -1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin salınımı yorgunluk ve uyku artışı ile ilişkilendirilmektedir (4). Öte yandan, uyku kaybının IL-1 ve TNF'yi aktive ettiği de gösterilmiştir. Çoğu gastrointestinal bozuklukta proinflamatuar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Uyku süresinde azalma ile IL-6'nın 24 saatlik salgılanmasının her iki cinste ve TNF düzeyinin ise erkeklerde arttığı saptanmıştır (5,6). Bu çalışmalar, sitokinlerin uyku-uyanıklık döngüsünün modülasyonunda oynadığı kilit rolü desteklemektedir. Ayrıca; IL-1, IL-6 ve IL-8 reflü hastalarında inflamasyon artışında rol oynayan ana medyatörlerdendir (6). Sitokinler ayrıca H. piloriye bağlı ülser gelişiminde de kilit rol oynarlar (7). Kronik uyku yoksunluğunun farelerde kolonik inflamasyonu şiddetlendirdiği ve bu nedenle inflamatuar barsak hastalığı olanlarda (İBH) hastalık ataklarına katkıda bulunan faktör olarak görülebileceği gösterilmiştir (8). TNF, IL - 6 ve IL -8'in yanı sıra vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) düzeyleri kolorektal kanserli

hastalarda yüksek bulunmuştur (9). Ek olarak, IL-6'nın, kolon kanseri için bir büyüme faktörü olduğu ve tümör hücresi büyümesini agreve ettiği bildirilmiştir (10).

Gastroözefageal Reflü Hastalığı (GÖRH) ve Uyku

Uyku esnasında görülen fizyolojik değişiklikler nedeni ile gece görülen reflü olayları gündüz yaşanan reflü olaylarından farklıdır. Yutma olaylarının sıklığında azalma, primer peristaltizmin azalmasına neden olur ve dolayısıyla tükürüğün yemek borusunun distal kısmına geçişinde azalma, yerçekimi drenajının kaybı ve yavaş gastrik boşalma gastroözofageal reflü olayları ile sonuçlanır. Uykuya bağlı bu değişiklikler, ertelenmiş özofageal asit klirensine ve dolayısıyla asit-mukozal temas süresinin uzamasına neden olabilir. Gece reflü semptomları olanlarda eroziv özofajit ve uyku bozuklukları riski artmıştır. İnsomnia hastalarında GÖRH semptomlarının, uyku sorunları olmayanlara kıyasla üç kat fazla olduğu saptanmıştır (11). Bunun aksine GÖRH normal uyku fizyolojisini etkileyebilir ve uyku bozuklukları ile düşük uyku kalitesine neden olabilir. GÖRH semptomları olan 3000'den fazla hastanın değerlendirildiği bir çalışmada uyku bozukluğu riskinde 2 kat artış bulunmuş; endoskopisi yapılmış olan reflü hastalarının %84'ünde erozif özofajit bulgusuna rastlanılmış ve azalmış uyku kalitesiyle erozif değişikliklerin şiddetinde bir artış olduğu gösterilmiştir (12). Yüksek dereceli özofajitli hastalarda azalmış uyku kalitesinin, Barrett özofagus (BÖ) ve özofageal adenokarsinoma riskini arttırdığı düşünülmektedir (9). Uyku kalitesi, algılanan GÖRH ile ilişkili semptomların şiddeti ile korelasyon göstermektedir (12). Bir Gallup anket araştırmasında; uyku zorlukları sıklığının haftalık reflü sıklığı arttıkça daha da arttığı gösterilmiş; haftalık mide ekşimesi yaşayan insanların % 79'unun gece semptomları da olduğu; bu kişilerin % 63'ünde semptomların uyku düzenlerini etkilediği ve % 40'ında ise gece mide ekşimesi şikâyetlerinin ertesi gün işlevlerini yerine getirme yeteneğini bozduğu vurgulanmıştır (13).

Üst solunum yolu tıkanıklığı, artmış negatif intratorasik basınç, torasik ve abdominal özofagus arasındaki basınç farkının artması, OSAS'lı hastalarda reflü oluşumunu kolaylaştırır (14). Özofageal klirens mekanizmalarında azalma geçici alt özofageal sfinkter gevşemesine ve hastaların GÖRH'e yatkın olmasına neden olur (15). OSAS hastalarında reflü, muhtemelen nefes almayı zorlaştırır ve gece bronkonstrüksiyonuna, gece öksürüklerine ve uykudan uyanmaya neden olabilir (14,15).

Bir çalışmada genel poülasyonda % 5-10 civarı saptanan reflü semptom sıklığının OSA'lı bireylerde % 23'e kadar yükseldiği (16); başka bir çalışmada ise kadın cinsiyet, obezite ve uykusuzluk OSA'lı bireylerde GÖRH ile ilişkili olarak gösterilmiştir (17). Vücut kütle indeksi (VKİ) artışı ile özofageal asit maruziyeti ve GÖRH atakları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (18). Diğer bir çalışmada OSA olan ve olmayan grupta reflü semptomları benzer (% 35 ve % 38) bulunsa da; OSA'lı bireylerde daha patolojik asit reflüsü ve uzamış asit klerensi saptanmıştır (19). Gece GÖR (nGÖR) semptomları olanların OSA açısından yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir.

Japonya da yapılan retrospektif bir çalışmada; eroziv reflü hastalığı (ERH) ve hiatal herninin (HH) PSG ile konfirme edilmiş OSA hastalarında daha sık olduğu, HH ile ilişkili tek varyantın OSA olduğu ve OSA-HH birlikteliğinin ERH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20). PSG ve endoskopinin kullanıldığı vaka kontrollü bir çalışmada; OSA'lı hastalarda yaş, cinsiyet, VKİ, GÖRH , sigaradan bağımsız şekilde %80 oranında BÖ riskinin arttığı tespit edilmiştir (21).

GÖR tedavisinin OSA'yı iyileştirdiği yönünde görüşler. Reflü; doğrudan havayolu inflamasyonu veya vazovagal refleks ark yoluyla bronkokonstriksiyona neden olabilir veya dolaylı olarak havayolu hiperreaktivitesini artırabilir. PPI tedavisi sonrası apne ataklarının hem başlangıç hem de plasebo gruplarına kıyasla azaldığının gözlenmesi bu veriyi desteklemektedir (22). Ayrıca, obstrüktif olaylar sırasında; koruyucu bir mekanizma olarak, üst ve alt özefagus sfinkter basıncında telafi edici bir artış olduğu ve reflü olaylarının apnede görülmediği saptanmıştır. 6 hafta boyunca günde iki kez omeprazol kullanımı apne ataklarının sıklığını azaltmıştır (23). 2 ay boyunca rabeprazol kullanımı sadece üst solunum yolu anomalilerini değil; aynı zamanda uyku kalitesinin objektif ve subjektif parametrelerini de düzeltmiştir (24). PPI tedavisinin apne hipopne indeksini (AHI)

etkilemeden uyku kalitesini iyileştirebileceği gösterilmiştir (25). OSAS tedavisinde kullanılan nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı ile tedavi edilen OSA hastalarında da GÖR sıklığında dramatik bir azalma olduğu gösterilmiştir (26). OSA ve GÖRH'nin birlikte bulunduğu hastalarda, nazal sürekli pozitif basınç ile tedavi uygun bir tedavi yöntemi gibi durmaktadır. Proton pompa inhibitörlerine ve / veya H2 blokerlere tolerans göstermeyen hastalarda bu tedavinin uygulanabilirliği tartışılması gereken konulardan biridir.

Laringofarengeal reflü (LPR) ve Uyku

Laringofarengeal reflü (LPR) ise GÖRH'nin ekstraözofageal belirtilerindendir. OSAS ve LPR birlikteliği % 45.4 civarındadır (27). OSAS hastalarının genioglossus kasında kronik nöromüsküler hasar mevcuttur ve üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinde azalma OSAS gelişimine katkıda bulunur. Obstrüktif apne ve solunum ile ilişkili uyarılmalarda ortaya çıkan büyük negatif intratorasik basınç dalgalanmaları iki hastalığın birlikteliğinde suçlanmaktadır. Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi ve özofageal sfinkterler vagus sinirinden etkilenir. Tekrarlanan apne, oksijen desatürasyonü ve uyku bölünmesi, vagus siniri fonksiyonunu etkileyebilir ve özofagus fonksiyonlarını etkileyerek otonomik disfonksiyona neden olabilir (28).

Peptik Ülser Hastalığı (PÜH) ve Uyku

Uyku bozuklukları ve PÜH riski arasındaki ilişki üzerine veriler azdır . Vardiyalı çalışanlarda günlük işçilere kıyasla gastrik ülser ve duodenal ülser prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni; düzensiz yemek saatleri, uyku bozukluğu, iş stresi ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanılması olabilir. 35.000 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ; OSAS hastalarında peptik ülser kanaması riskinin 2.4 kat arttığı bildirilmiştir. Peptik ülser kanaması olan ve kanama nedeni saptanamayan bireylerde uyku apnesi de kanamalı olan lezyonun nedeni olarak düşünülebilir (29).

İrritabl Bağırsak Sendromu , Fonksiyonel Dispepsi ve Uyku

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), patofizyolojisinde bağırsak dismotilitesi, ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi, otonomik işlev bozukluğu, viseral hiperaljezi ve mikroskobik enflamasyon suçlanmaktadır. Benzer şekilde fonksiyonel dispepsi (FD) için de dismotilite, viseral hipersensitivite ve immun sistem, patogenezinde rol oynamaktadır. Her ikisinde de görülen nokturnal otonomik uyarılma artışı, kalitesiz ve düzensiz uyku ile sonuçlanabilir. İBS ve / veya FD'li hastalarda uyku kalitesinin kötü olduğu gösterilmiş; bu hastaların yarısından çoğunda karın ağrısı nedeni ile uyku düzenlerinin bozulduğu bildirilmiştir (30). Dahası, uyku bozukluğu prevalansındaki artış, hastanın gastrointestinal semptomlarının yoğunluğu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (30). İBS'li kadınlarda gece melatonin ve triptofan düzeylerinde azalma olduğu ve bunun da kötü uyku kalitesine katkıda bulunabileceği tespit edilmiştir (31). PSG ile hastaların değerlendirildiği diğer bir çalışmada hem İBS hem de sağlıklı kontrollerde uyku kalitesi, uykuda uyarılma, yavaş dalga uykusu, REM yönünden ciddi anlamda farklılık saptanmazken; İBS'li bireylerin uyku bozukluklarına daha yatkın olduğu gösterilmiştir (32). Bu çalışmalar ışığında, İBS'li hastalardaki uyku rahatsızlıklarının, normal uyaranlara aşırı duyarlılık veya abartılı tepki ile ilişkili olabileceği de düşünülebilir.

Karın ağrısı ve dispeptik yakınmalar, kişinin uykusunu etkileyebileceği gibi bunun tersi de olasıdır; uykusuzluk FD'li hastalarda artmış semptomlara yol açabilir. Bu hipotezi destekler nitelikte, uyku yoksunluğunun sağlıklı gönüllülerde mekanik ağrı eşiğini azalttığı gösterilmiştir (33). Aynı gönüllü grubunda yavaş dalga uykusunun iyileşmesi analjezik etkili olarak bulunmuştur. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan diğer bir çalışmada ise; 4 saatlik uyku kaybı ertesi gün hiperaljeziye yol açmıştır. Ayrıca, eroziv özofajiti bulunan hastalarda toplam uyku yoksunluğu hiperaljezik bulunmuştur (34). Bu nedenle, uyku kaybı hiperaljezik etkisine bağlı olarak ertesi gün FD semptomlarını şiddetlendirebilir. Buna ilaveten uyku yoksunluğunun bağışıklık sisteminin upregülasyonuyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Uyku yoksunluğunun bağırsaktaki mikroskopik enflamasyonda artışa, dolayısıyla gastrointestinal semptomlara neden olabileceği de düşünülmektedir (35).

Düzensiz uykudan şikâyet eden hastaların yaklaşık üçte birinde İBS, beşte birinde ise FD saptanmıştır (36). Gece nöbete kalan doktorların % 19'unun Roma

III kriterlerine uyduğu tespit edilmiştir (37). Telefon başında geçirilen her saatlik uyku İBS riskinde % 32'lik bir artış göstermiştir. Benzer şekilde, gece vardiyasında çalışan işçilerde İBS görülme sıklığının gündüz çalışanlarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (38).

Kalitesiz uyku ile İBS arasındaki güçlü ilişki göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada; 2 haftalık melatonin tedavisinin, İBS hastalarında bildirilen semptomları önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiş. Fakat melatonin ile tedavi edilenler ile plasebo ile tedavi edilenler arasında uyku değerlendirilmesi açısından PSG'de fark görülmemiştir (39). 6 aylık melatonin uygulamasından sonra, kabızlık baskın İBS popülasyonunun % 50'sinde kabızlıkta düzelme yaşandığı öne sürülmüştür (40). Plasebo grubuna kıyasla, melatonin ile tedavi edilen İBS'li hastalarda yaşam kalitesinde belirgin bir iyileşme olduğu da ifade edilmiştir (41).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (İBH) ve Uyku

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan bireylerde uyku bozukluğunun etyolojisine ilişkin çok sayıda teori önerilmiştir. Karın ağrısı, rektal aciliyet ve diyare gibi nokturnal semptomlar uyku bozukluklarına neden olabilir. Kortikosteroidler dahil İBH tedavisinde yer alan ilaçlar uyku bozukluklarıyla ilişkilendirilebilir.

Uyku yoksunluğu, bağışıklık fonksiyonunun upregülasyonuna neden olarak inflamatuar hücreleri harekete geçirir ve enflamasyon riskini artırır. Hayvan çalışmaları, uyku kısıtlamasının İBH'da aktivite belirteçleri olan proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Dahası, kolitli fareler üzerinde yapılan deneylerde; akut ve kronik aralıklı uyku yoksunluğu, kolonik inflamasyonun şiddetini kötüleştirmiştir. IBH'daki kronik enflamasyon ve uyku bozuklukları negatif geribildirim ile kısır bir döngü oluşturur.

Aktif İBH olan hastalarında (% 77) inaktif İIBH'lı hastalara (% 49) göre daha kötü uyku kalitesinin olduğu saptanmıştır (42). Pittsburgh Uyku Kalitesi Endeksi (PSQI) ölçeğinin kullanılarak İBH'da uyku ve hastalık aktivitesinin kalitesinin araştırıldığı bir kohort araştırmasında; aktif hastalığı olan tüm hastalarda anormal PSQI skoru saptanmıştır (43). Çalışma, anormal PSQI skorunun histolojik inflamasyon için % 83 pozitif prediktif değere sahip olduğunu ve bu da uyku kalitesi ile klinik olarak aktif IBH arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Buna ilaveten, bozulmuş uykusu olan remisyonda Crohn hastalarında, 6 ayda aktif hastalık riskinin 2 kat artmış olduğu saptanmıştır (44).

Melatonin, IBD'de potansiyel bir tedavi edici ajan olarak incelenmiştir. Hayvan modelleri melatoninin mukozal inflamasyon şiddetinde azalma ile anti-inflamatuar faydalar sağladığını göstermiştir . Anti-inflamatuar sitokin olan IL-10 düzeyinde artış gözlenirken; proinflamatuar sitokin olan IL-6 ve TNF alfa düzeyinde azalma gözlenmiştir (45). IBD hastalarında melatoninin kullanımını değerlendiren diğer bir çalışmada; Crohn hastalarının % 78'inde ve ülseratif kolit hastalarının % 88'inde inflamasyonda iyileşme gösterilmiştir (46). Bununla birlikte, IBD'de hastalık aktivitesini iyileştirme amacı ile altta yatan uyku bozukluğunun tedavisi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kolorektal Kanser ve Uyku

Azalmış veya artmış uyku süresinin kolon kanseri riskinde artışa neden olduğu ileri sürülmektedir. Uyku değişiklikleri olan hastalarda inflamatuar sitokinlerin salınması, kolorektal kanser gelişimine neden olabilir (47). Gece başına 6 saatten daha az uykusu olanlarda kolorektal adenom riskinin % 50'ye yakın olduğu bulunmuş. Ancak uyku kalitesi ile kolorektal adenomlar arasında ilişki saptanmamıştır (48). Postmenopozal kadınlarda gecelik 6 saatten az veya gece başına 9 saatten fazla uykunun kolorektal kanser riski ile ilintili olduğu görülmüştür. Ayrıca, uyku süresinin uzamasına bağlı olarak artmış CRP ve IL-6 düzeyleri bulunmuştur (47,49). Artmış obezite, kanser için bilinen bir risk faktörüdür. Uyku bozukluklarının metabolizmayı değiştirdiği ve obeziteye katkıda bulunduğu bilinmektedir. Uyku bozukluğu, yağlanmayı arttırarak kanser riskini arttırmada dolaylı bir rol oynayabilir. Başka bir teori, gece ışığa maruz kalma, melatonin üretimini baskılar; melatonin eksikliği ve azalmış anti-proliferatif etkileri bağırsak kanseri oluşumuna katkıda bulunabilir (50).

Karaciğer ve Uyku

Sirotik hastalarda daha az uyku (<6 saat), gece daha sık uyanma, uykuya dalmada zorluk ve sabah yorgunluğu gözlemlenmiştir (51). Kronik karaciğer hastalarında uykunun sirkadien ritminin bozulması birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Sirotik hastalarda uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyen suprakiazmatik nükleusta değişiklikler olabilir. Gece süresince uyku ile yakın ilişkisi olan melatoninin pikinde gecikme olması nedeni ile uyku bozukluğu yaşanabilir. Melatoninin hepatik metabolizmasındaki bozukluklar aynı zamanda gün içinde melatonin seviyelerinin artışına da yol açabilir (52). Yapılan bir çalışmada hepatik ensefalopatisi olmayan ve alkol kullanmayan sirozlu hastalarda (% 47.7) kontrol grubuna kıyasla (% 4.5) daha yüksek oranda yetersiz uyku saptanmıştır (53). Başka bir çalışmada ise; non-alkolik sirotik hastalarının %35'inde uyku bozuklukları görülmüştür (54). Primer biliyer sirozlu kadınların gün içinde iki kat daha fazla uyudukları tespit edilmiştir (55). IL-6 suçlanan mekanizmalardandır (56).

Hepatik ensefalopatide gündüz çok fazla uyunduğu için gece uykusu bozulabilir. Amonyak yüksekliği dopamin, gama-aminobutirik asit, nitrik oksit gibi nörotransmitterlerin seviyesinde dolayısı ile elektroensefalografi (EEG) ile saptanabilen beyin aktivitesinde değişimlere yol açabilir. Amonyak düzeyinde yükselme sonucu da uyku döngüsünün etkilendiği, trifazik ve delta dalgalarında değişmeler olduğu gözlenmiştir (57).

Hepatit C'li hastalarda da %60-65'e varan oranlarda uyku bozuklukları tespit edilmiştir (58). Ayrıca interferon tedavisi alanlarda ilacın yan etkisine bağlı yaklaşık beşte birinde uyku düzensizliği görülebilmektedir.

Deney hayvanlarında, uykunun sirkadien ritmi bozulduğunda karaciğer ve vücut ağırlığının arttığı ve steatohepatitin ilerlemesine yol açtığı gösterilmiştir (59). OSA'lı hastalarda görülen hipoksi karaciğerde yağ birikimine ve dolayısı ile non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına (NAYKH) ve hepatik enflamasyona yani steatohepatite (NASH) neden olabilmektedir Obezite hem uyku apnesi hem de NAFLD için bir risk faktörüdür. OSA şiddeti aynı zamanda metabolik sendromdan bağımsız şekilde NAYKH karaciğer histolojisiyle ilişkili bulunmuştur. Bu bulgu, OSA'nın şiddeti ve buna bağlı aralıklı hipoksinin boyutunun, NAYKH'de NASH ve karaciğer fibrozisi patogeneziyle ilişkili olabileceğini kanıtlar niteliktedir (60). OSA'lı bireylerde artmış hepatoselüler enzim seviyeleri ve BT ile teşhis edilen NAYKH arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (61). Ayrıca; insülin direnci ve anormal yağ asidi metabolizması hepatik steatozun gelişmesine katkıda bulunur ve OSA da bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkilidir. Kronik aralıklı hipoksinin karaciğer hasarına olası diğer mekanizmaları ise, lipid peroksidasyonuna ve hepatosit hasarına neden olan reaktif oksijen türlerinin oluşumudur. Buna ek olarak, hipoksi, obezitede yağ dokusundan proinflamatuvar adipokinlerin üretilmesi için bir uyarı olabilir ve muhtemelen OSA'da da inflamatuar sitokin düzeyleri artmaktadır (62).

Sonuç olarak; uyku bozuklukları gastrointestinal hastalıklar üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ve tersine birçok gastrointestinal hastalık süreci uyku-uyanıklık döngüsünü ve uyku kalitesini etkiler. Hastanın altta yatan uyku bozukluğunun tedavisi gastrointestinal semptomlarında düzelme sağlayabilir. Ya da, gastrointestinal hastalık durumlarının kontrolü, uyku kalitesinin iyileşmesine neden olabilir. Bu nedenle, gastroenterologlar ve iç hastalıkları uzmanları hastayı irdelerken detaylı bir uyku öyküsü almalı ve uyku uzmanları da uyku bozukluğunun etyolojisine yönelik bireylerde altta yatan mide-bağırsak hastalığı olup olmadığını titizlikle sorgulamalıdır. Hastalara daha iyi bir hayat kalitesi sunabilmek için bu bakış açısı son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Iwakiri K, Hayashi Y, Kotoyori M, Tanaka Y, Kawakami A, Sakamoto C, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. Dig Dis Sci. 2005 Jun;50(6):1072-7.

2. Kumar D, Idzikowski C, Wingate DL, Soffer EE, Thompson P, Sid-erfin C. Relationship between enteric migrating motor complex and the sleep cycle. Am J Physiol. 1990;259(6 pt 1):G983-90.

3. Ferrara A, Pemberton JH, Levin KE, Hanson RB. Relationship between anal canal tone and rectal motor activity. Dis Colon Rectum. 1993;36(4):337-42.

4. Santos RV, Tufik S, De Mello MT. Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? Sleep Med Rev. 2007;11(3):231-39.

5. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP.

IL-6 and its circadian secretion in humans. Neuroimmunomodulation. 2005;12(3):131-40.
6. Vgontzas AN, Zoumakis M, Papanicolaou DA, Bixler EO, Prolo P, Lin HM, et al. Chronic insomnia is associated with a shift of interleukin-6 and tumor necrosis factor secretion from nighttime to daytime. Metabolism. 2002;51(7):887-92.
7. Liebregts T, Adam B, Bredack C, Röth A, Heinzel S, Lester S, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2007;132(3):913-20.
8. Tang Y, Preuss F, Turek FW, Jakate S, Keshavarzian A. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis. Sleep Med. 2009;10(6):597-603.
9. Wang K, Karin M. Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. Adv Cancer Res. 2015;128:173-96.
10. Rivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. Cancer Cell. 2009;15(2):103-13.
11. Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R, Hveem K,et al. A population-based study showing an association between gastroesophageal reflux disease and sleep problems. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(9):960-65.
12. Chen MJ, Wu MS, Lin JT, Chang KY, Chiu HM, Liao WC, et al. Gastroesophageal reflux disease and sleep quality in a Chinese population. J Formos Med Assoc. 2009;108(1):53-60.
13. Shaker R, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterological Association. Am J Gastroenterol. 2003;98(7):1487-93.
14. Bortolotti M, Gentilini L, Morselli C, Giovannini M. Obstructive sleep apnea is improved by a prolonged treatment of gastroesophageal reflux with omeprazole. Dig Liver Dis 2006; 38(2):78-81.
15. Kuribayashi S, Massey BT, Hafeezullah M, Perera L, Hussaini SQ, Tatro L,et al. Upper esophageal sphincter and gastroesophageal junction pressure changes act to prevent gastroesophageal and esophagopharyngeal reflux during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea. Chest. 2010;137(4):769-76.
16. Mulrennan SA, Knuiman MW, Divitini ML, Cullen DJ, Hunter M, Hui J, et al. Gastrooesophageal reflux and respiratory symptoms in Busselton adults: the effects of bodyweight and sleep apnea. Intern Med J. 2012 Jul;42(7):772-9.
17. Basoglu OK, Vardar R, Tasbakan MS, Ucar ZZ, Ayik S, Kose T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and gastroesophageal reflux disease: the importance of obesity and gender. Sleep Breath. 2015 May;19(2):585-92.
18. Fisher BL, Pennathur A, Mutnick JL, Little AG. Obesity correlates with gastro¬esophageal reflux. Dig Dis Sci. 1999;44(11):2290-94.
19. Xiao YL, Liu FQ, Li J, Lv JT, Lin JK, Wen WP, et al. Gastroesophageaand laryngopharyngeal reflux profiles in patients with obstructive sleep apnea/hypopne a syndrome as determined by combined multichannel intraluminal impedance–pH monitoring. Neurogastroenterol Motil. 2012 Jun;24(6):e258-65.
20. Zenda T, Hamazaki K, Oka R, Hagishita T, Miyamoto S, Shimizu J, et al Endoscopic assessment of reflux esophagitis concurrent with hiatal hernia in male Japanese patients with obstructive sleep apnea. Scand J Gastroenterol. 2014 Sep;49(9):1035-43.
21. Leggett CL, Gorospe EC, Calvin AD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Caples S, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for Barrett's esophagus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014 Apr;12(4):583-8. e1.
22. Berg S, Hybbinette JC, Gislasson T, Ovesen J. Intrathorasic pressure variations in obese habituel snorers. J Otolaryngol 1995; 24(4):238-40.
23. Demeter P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. J Gastroenterol. 2004;39(9):815-20.
24. Orr WC, Robert JJ, Houck JR, Giddens CL, Tawk MM.. The effect of acid suppression on upper airway anatomy and obstruction in patients with sleep apnea and gastroesophageal reflux disease. J Clin Sleep Med. 2009 Aug 15;5(4):330-4.
25. Rassameehiran S, Klomjit S, Hosiriluck N, Nugent K. Meta-analysis of the effect of proton pump inhibitors on obstructive sleep apnea symptoms and indices in patients with gastroesophageal reflux disease. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2016 Jan;29(1):3-6.
26. Kerr P, Shoenut JP, Millar T, Buckle P, Kryger MH. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1992;101(6): 1539-44.
27. Eryilmaz A, Erisen L, Demir UL, Kasapoglu F, Ozmen OA, Ursavas A,et al. Management of patients with coexisting obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012;269:2575-80.
28. Woodson BT, Brusky LT, Saurajen A, Jaradeh S. Association of autonomic dysfunction and mild obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:643-8.
29. Shiao TH, Liu CJ, Luo JC, Su KC, Chen YM, Chen TJ, et al. Sleep apnea and risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based study. Am J Med. 2013;126(3):249-255.e1
30. Brun R, Kuo B. Functional dispepsia. Therap Adv Gastroenterol. 2010;3(3):145-64.
31. Heitkemper MM, Han CJ, Jarrett ME, Gu H, Djukovic D, Shulman RJ, et al. Serum tryptophan metabolite levels during sleep in patients with and without irritable bowel syndrome (IBS) Biol Res Nurs. 2016 Mar;18(2):193-8.
32. Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Subjective and objective sleep quality in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol. 1999;94(9):2447-52.
33. Onen SH, Alloui A, Gross A, Eschallier A, Dubray C. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. J Sleep Res 2001;10(1):35–42.
34. Roehrs T, Hyde M, Blaisdell B, Greenwald M, Roth T. Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. Sleep. 2006 Feb;29(2):145-51.
35. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. Pflugers Arch. 2012;463(1):121-37.
36. Vege SS, Locke GR 3rd, Weaver AL, Farmer SA, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders among people with sleep disturbances: a population-based study. Mayo Clin Proc.

2004;79(12):1501-06.
37. Wells MM, Roth L, Chande N. Sleep disruption secondary to overnight call shifts is associated with irritable bowel syndrome in residents: a cross-sectional study. Am J Gastroenterol. 2012;107(8):1151-56.
38. Kim HI, Jung SA, Choi JY, Kim SE, Jung HK, Shim KN, et al. Impact of shiftwork on irritable bowel syn¬drome and functional dyspepsia. J Korean Med Sci. 2013;28(3):431-37.
39. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. Gut. 2005;54(10): 1402-07.
40. Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Lokieć K, Pawłowicz M, Winczyk K, Chojnacki J, et al. Influence of melatonin on symptoms of irritable bowel syndrome in postmenopausal women. Endokrynol Pol. 2013;64(2):114-20.
41. Saha L, Malhotra S, Rana S, Bhasin D, Pandhi P. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 2007;41(1):29-32.
42. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger Jet al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2011;17(9):1882-89.
43. Ali T, Choe J, Awab A, Wagener TL, Orr WC. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders. World J Gastroenterol. 2013;19(48):9231-39.
44. Ananthakrishnan AN, Long MD, Martin CF, Sandler RS, Kappelman MD. Sleep disturbance and risk of active disease in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(8):965-71.
45. Mozaffari S, Abdollahi M. Melatonin, a promising supplement in inflam¬matory bowel disease: a comprehensive review of evidences. Curr Pharm Des. 2011;17(38):4372-78.
46. Rakhimova Olu. Use of melatonin in combined treatment for inflammatory bowel diseases [in Russian]. Ter Arkh. 2010;82(12):64-68.
47. Jiao L, Duan Z, Sangi-Haghpeykar H, Hale L, White DL, El-Serag HB. Sleep duration and incidence of colorectal cancer in postmenopausal women. Br J Cancer. 2013;108(1):213-21.
48. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. Cancer. 2011;117(4):841-47.
49. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation. Sleep. 2009;32(2):200-04.
50. Vijayalaxmi CR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. J Clin Oncol 2002; 20: 2575-2601.
51. Martinez OM, Villanueva JC, Gershwin ME, Krams SM. Cytokine patterns and cytotoxic mediators in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1995; 21: 113-19.
52. Chojnacki C, Romanowski M, Winczyk K, Blasiak J, Chojnacki J. Melatonin levels in serum and ascitic fluid of patients with hepatic encephalopathy. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:510764.
53. Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; 23: 8-22
54. Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, Schade RR, Gavaler JS, Starzl TE. Non-alcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. Gastroenterology. 1984;86(6):1421-27.
55. Córdoba J, Cabrera J, Lataif L, Penev P, Zee P, Blei AT. High prevalence of sleep disturbance in cirrhosis. Hepatology. 1998;27(2):339-345
56. Raison CL, Rye DB, Woolwine BJ, Vogt GJ, Bautista BM, Spivey JR, Miller AH. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. Biol Psychiatry 2010; 68: 942-949
57. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. J Clin Neurophysiol. 2004;21(5):307-18
58. Carlson MD, Hilsabeck RC, Barakat F, Perry W. Role of Sleep Disturbance in Chronic Hepatitis C Infection. CurrHepat Rep 2010; 9: 25-29.
59. Piguet A, Stroka D, Zimmerman A, Dufour J. Hypoxia aggravates non-alcoholic steatohepatitis in mice lacking hepatocellular PTEN. Clin Sci (London). 2010; 118:401–410
60. Tatsumi K, Saibara T. Effects of obstructive sleep apnea on hepatic steatosis and non alcoholic steatohepatitis. Hepatol Res. 2005; 33:100–104.
61. Benotti P, Wood GC, Argyropoulos G, Pack A, Keenan BT, Gao X, et al. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Severe Obesity. Obesity (Silver Spring). 2016 Apr;24(4):871-7.