

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ ÇOCUKLARDA
LEPTİN, GHRELİN ve OREKSİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EYÜP GEYİK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYŞE TANA ASLAN**

**ANKARA
OCAK 2011**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ ÇOCUKLARDA
LEPTİN, GHRELİN ve OREKSİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. EYÜP GEYİK**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. AYŞE TANA ASLAN**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
SBE-01/2010-73 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
OCAK 2011**

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	58
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR	72
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZET	85
9. SUMMARY	86
10. EKLER	87
11. ÖZGEÇMİŞ	90

KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHI	Apne-Hipopne İndeksi
Aİ	Apne İndeksi
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CREST	Calcinosis cutis, Raynaud's phenomenon, Esophageal dysfunction, Sclerodactyly, Telangiectasia
Dİ	Desatürasyon İndeksi
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
HDL	High Density Lipoprotein
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders-2
IQ	Intelligence Quotient
KBB	Kulak Burun Boğaz
LDL	Low Density Lipoprotein
MOS	Minimal Oksijen Satürasyonu
αMSH	α Melanosit Stimüle edici Hormon
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
MWT	Maintenance of Wakefulness Test
NPY	Nöropeptid Y

NREM	Non Rapid Eye Movement
OUAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PaCO₂	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PSG	Polisomnografi
PTT	Pulse Transit Time
REM	Rapid Eye Movement
RİP	Respiratuar İndüktans Pletismografi
SaO₂	Arteriyel Oksijen Satürasyonu
SÇİU	Solunumsal Çaba ile İlişkili Uyanayazmalar
SEM	Slow Eye Movement
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
TA	Tansiyon Arteriyel
ÜSDS	Üst Solunum Yolu Direnci Sendromu
ÜSY	Üst Solunum Yolu
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

GİRİŞ

Uyku sırasında görülen çeşitli solunum bozukluklarına özellikle okul çağındaki çocuklarda oldukça sık rastlanmaktadır. En sık rastlanan şikayet horlamadır. Basit bir horlama bile çok önemli bir durumun ilk habercisi olabilmektedir.

Uykuda görülen solunum bozuklukları, erken tanı ve tedavisi yapılmadığında büyüme-gelişme geriliği, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma, okul performansında düşme, irritabilite, anksiyete, sinirlilik ve depresyonu içeren davranış bozuklukları, hiperaktivite, enürezis nokturna, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ani ölümlere neden olabilmektedir.

Uykuda solunum bozuklukları erişkinlerde iyi tanımlanmış, ancak çocuklar üzerine yeterince çalışma son yıllara kadar yapılmamıştır. Son yıllarda çocukluk çağına ilişkin hastalığın epidemiyolojisi, risk faktörleri, tanı ve tedavisi konusundaki araştırmalar artmıştır. Okul çağı çocuklarında kronik horlama sıklığı çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda %3.2-12.1 arasında bulunmuştur (1-2).

En sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biri olan, tedavi edilmediğinde ani ölümlere bile sebep olabilen obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) obezlerde daha sık görülmektedir. Bu çalışmada; uykuda nefes alamama, horlama gibi semptomları olan çocuklara polisomnografi (PSG) yapıp OUAS'ın olup olmadığı tespit edilmiştir. İştah ve obezite üzerinde etkileri olan *leptin* ve *ghrelinin*, uyku-uyanıklık döngüsü üzerine etkisi olan *oreksin* düzeylerinin OUAS saptanan ve saptanmayan gruplar arasında değişip değişmediği araştırılmıştır. Gruplar arasında söz konusu hormonların düzeylerinde anlamlı farklılık olması halinde bu farkın OUAS patogenezinde bir etken olup olmadığının araştırılması istenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Uyku ve Uyku Evreleri

Uyku temel hedefin dinlenmek olduğu bir durumun ötesinde artık bir onarım zamanı olarak da tanımlanmaktadır. Yaşamımızın üçte birini geçirdiğimiz uyku sağlıklı yaşam için vazgeçilmez olmasına karşın; bu konuda bilinenler yakın zamana kadar bir sır olarak kalmıştır.

Uyku-uyanıklık döngüsünün yaş ile değişim gösterdiği, yenidoğan bir bebeğin günde 16-20 saat uyumasına karşılık, erişkinde bu sürenin ortalama 6.5 saate düştüğü bilinmektedir. Yaşlandıkça uykunun ritmi de bozulmakta, gece uyanmaları ve uyku bozuklukları daha sık görülmektedir (3).

Uyku fizyolojisi ancak yirminci yüzyılda elektroensefalografi (EEG)'nin uygulanmasıyla açıklanabilmiştir. Uykunun solunum üzerine olan etkileri ise 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanan ve günümüzde uyku apne sendromu tanısında “altın standart” olarak kabul edilen PSG tetkikiyle gösterilmiştir (4,5). Başlangıçta önemli bir halk sağlığı problemi olmadığı sanılan uyku apne sendromunun % 1-5 arasında değişen sıklığı ile diabetes mellitus, astım benzeri hastalıklar gibi hiç de az görülmediği saptanmıştır (6-10).

Tanım olarak PSG; uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir dönem, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesidir. Bu yöntem ile uyku evreleri, uyku ve uykuda solunum bozuklukları, uygulanan tedavinin etkinliği değerlendirilebilir.

Rechtschaffen ve Kales'in (11) 1968'de editörlüklerini yaptığı 12 araştırmacı, insan uyku evrelerinin standart terminolojisi, teknik ve skorlamasını içeren el kitabını hazırlamışlardır. Yakın zamana kadar uyku evrelerinin skorlaması bu grubun belirlediği prensipler esas alınarak yapılmakta ve sağlıklı

bir kişide normal uyku *Non-rapid eye movement (NREM)* -1,2,3,4 ve *rapid eye movement (REM)* olmak üzere iki ana bölüm ve beş evreden oluşmaktaydı.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (*American Academy of Sleep Medicine- AASM*), Dr.İber Conrad başkanlığında oluşturduğu bir çalışma grubu uzun süren çalışmalar sonunda, uyku ile ilişkili olayların skorlanması konusunda yeni kuralları belirlemiş ve 2007 yılında bir rehber olarak yayınlamıştır. Artık günümüzde bu uzlaşı raporu kuralları esas alınmaktadır. Bu yeni rapora göre uyku evreleri şöyle sınıflandırılmıştır (12):

- 1- Uyanıklık [*Wakefulness (W)*]
- 2- Evre-1 [*NREM (N1)*]
- 3- Evre-2 [*NREM (N2)*]
- 4- Evre-3 [*NREM (N3)*]
- 5- REM (R)

Uykunun NREM döneminde nöronların elektriksel aktivitesi azalır. Bunun sonucunda beynin metabolik hızı, oksijen kullanımı ve ısısı düşmekte EEG'de ise senkronizasyon giderek artmakta, yüksek gerilim ve düşük frekanslı dalgalar görölmektedir.

Buna karşılık REM uykusu sırasında ise nöronların elektriksel aktivitesi artar. Böylece beynin metabolik hızı ve ısısı yükselmekte; EEG'de ise senkronizasyon kaybolmakta, düşük gerilim ve yüksek frekanslı dalgalar gözlenmektedir (13).

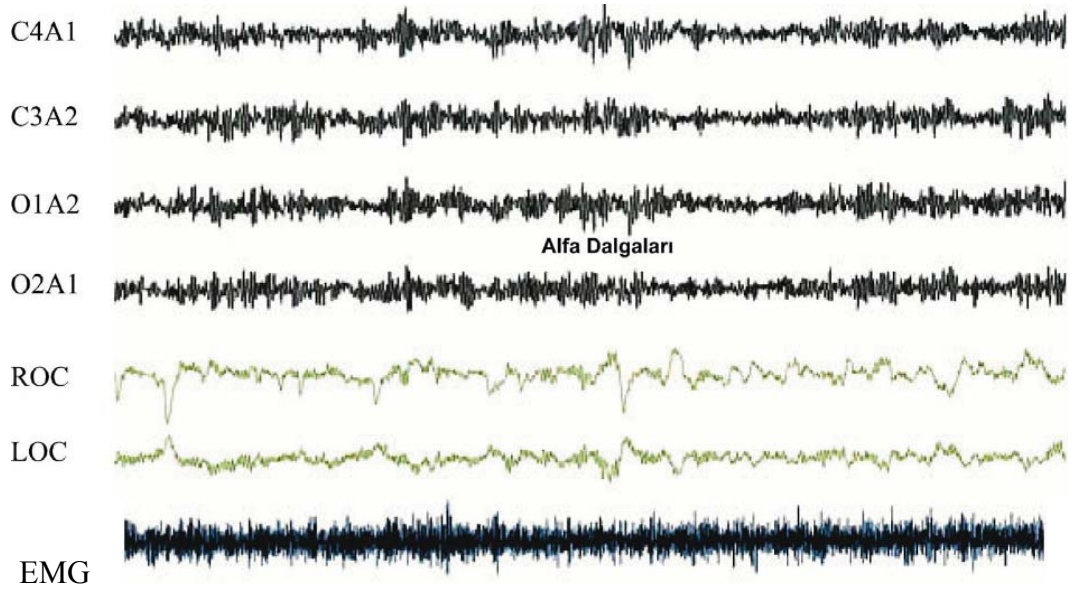
1. Uyanıklık : Bu evre çevresel uyaranlara karşı en duyarlı durumdan uykuya dalmak üzere olan duruma kadar değişen bir yelpazeyi içerir ve EEG'de karakteristik olarak alfa (α) ritmi gözlenir. Alfa ritmi, gözler kapalı iken, oksipital bölgeden kaynaklanan 8-13 Hz frekansında izlenen düşük amplitüdlü dalgalarıdır;

gözler açılınca zayıflar. İnsanların %10'unda gözler kapalı iken alfa dalgaları izlenmez, %10'unda ise çok azdır.

Uyanıklık evresinde 0.5-2 Hz frekansında vertikal ve hızlı karakterli göz hareketleri (göz kırpmaları) izlenir. Hızlı göz hareketleri, REM evresinde ve uyanık, göz açık ve kişi çevreyi gözleri ile tararken görülür; düzensiz, sert, keskin zirve tarzında dalgalar mevcuttur.

Uykuya dalmak üzereyken göz kırpmaların sıklığı yavaşlar, göz kırpmaların yerini yavaş göz hareketleri alır, bu arada alfa ritmi devam eder. Eğer gözler açıksa istekli göz hareketleri ya da okuyan göz hareketleri izlenebilir. Okuyan göz hareketleri, ters istikametlerde önce yavaş sonra takibinde hızlı faz içeren göz hareketleridir (Şekil 1) (14).

Uyanıklık evresinde kas aktivitesi değişkendir ancak uyku evrelerine göre amplitüdü yüksektir (13).

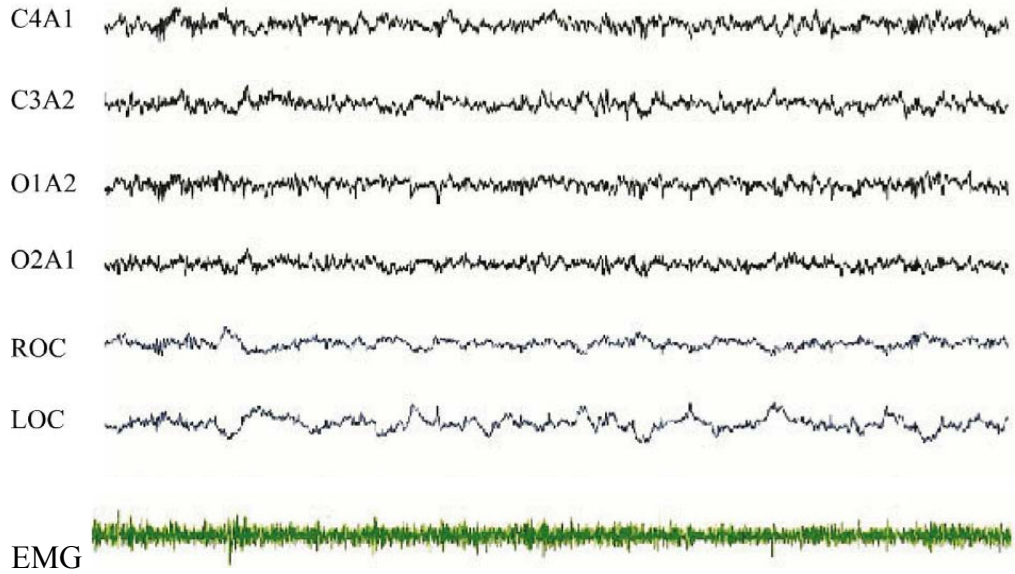


Şekil 1. Uyanıklık Evresi (14)

2. Evre - N1 : Uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Uyanıklık evresinden NREM evre-1'e girerken alfa aktivitesi kaybolur ve yerini göreceli olarak düşük voltajlı ve karışık frekanslı (4-7 Hz) teta (θ) dalgasına bırakır; yine bu geçiş döneminde dairevi ve yavaş göz hareketleri olabilir. Yavaş göz hareketleri (*slow eye movement-SEM*), en az 0.5 sn'nin üstünde bir aşağı sapmayla başlayan eş zamanlı, düzenli, sinüzoidal göz hareketleridir.

Ek olarak bu evrede santral bölgelerden kaynaklanan, maksimum 0.5 sn'lik keskin uçlu verteks (V) dalgaları da görülür (13).

Bu evre boyunca çene hareketleri değişkendir ama sıklıkla uyanıklık evresine göre amplitüdü düşüktür (Şekil 2) (14).



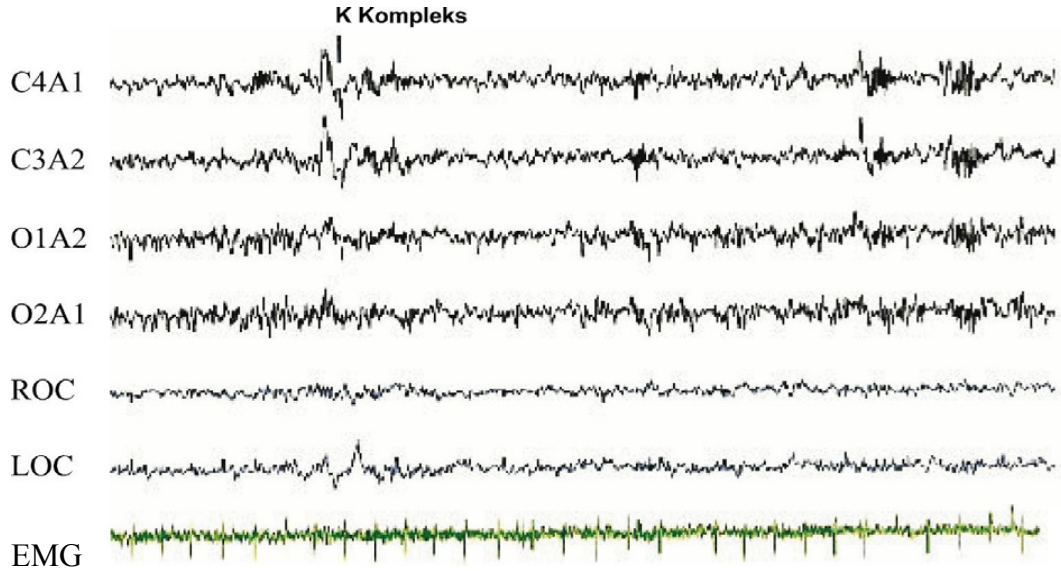
Şekil 2. NREM Evre-1 (14)

3. Evre – N2 : Bu evrede kortikal bioelektrik aktivite daha da yavaşlamıştır. Kas tonusu azalmaya devam eder. Göreceli olarak düşük voltajlı, esas olarak teta (θ) ve bazen delta (δ) aktivitesi içeren karışık frekanslı EEG kaydı vardır. Ek olarak EEG'de bu faza özgü uyku içcikleri ve K kompleksleri adı verilen

grafiksel elemanlar da ortaya çıkar. Uyku iğcikleri ile K komplekslerinin görülmesi, bu evreye girildiğinin göstergesidir.

Uyku iğcikleri, oldukça sinüzoidal, yüksek frekanslı (12-14 Hz) ve kısa süreli biyoelektrik aktiviteler olup; 0.5 saniyeden uzun sürer. En yüksek amplitüdün santral derivasyonlardan alındığı peşpeşe küçük dalgalardan oluşur. K komplekslerinin önünde ve arkasında olabildikleri gibi bağımsız olarak da görülebilirler. Uyku iğciklerinin, uykunun pekiştirilmesi açısından önemli olduğu bilinir.

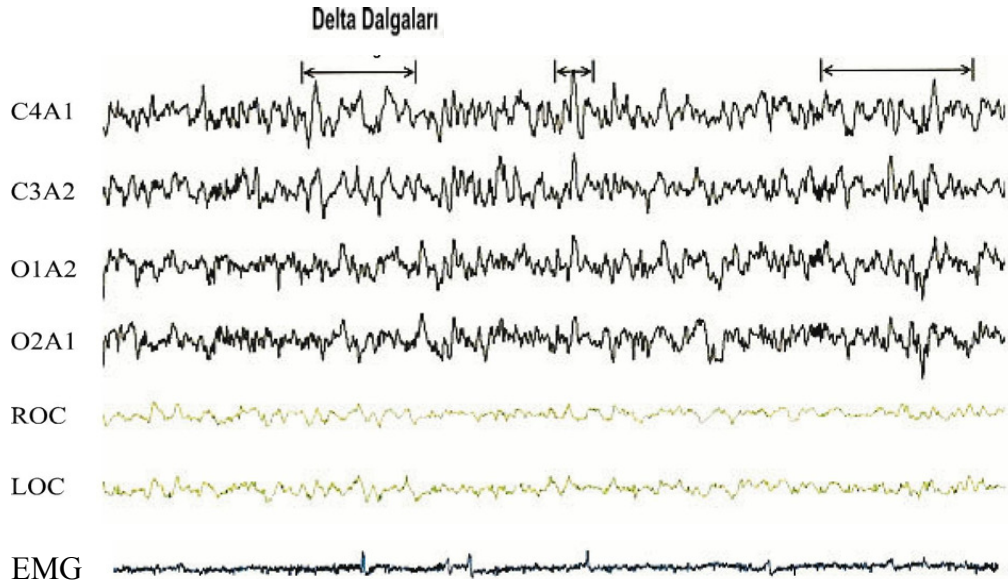
K kompleksleri ise iyi ayırt edilen, negatif keskin ve onu takip eden pozitif dalgadan oluşur. Yaklaşık 0.5 saniye sürelidir ve frontal bölgelerden kaynaklanır; temel aktiviteden daha yüksek amplitüdlü yavaş dalga kompleksleridir (Şekil 3) (13,14).



Şekil 3. NREM Evre 2 (14)

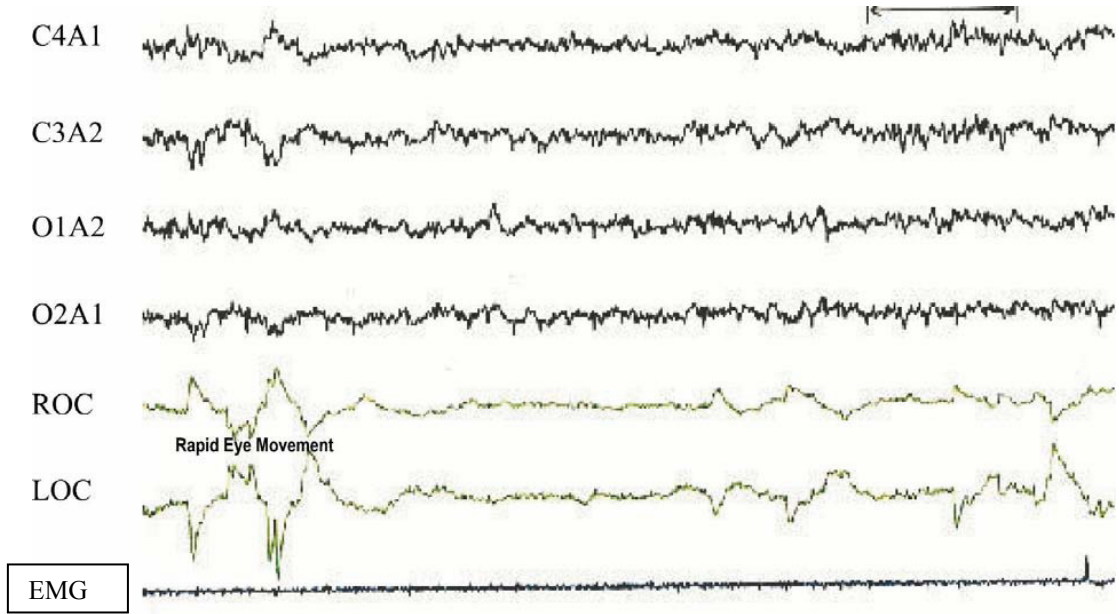
4. Evre – N3 : Kas tonusu daha önceki evrelere göre daha da düşmüştür. Frekans EEG’de deltaya doğru kaymaya başlamıştır. İzlenen bu delta dalgaları, yavaş dalga aktivitesine sahiptir ve frekansı 0-2 Hz’dir. Frontal bölge kaynaklı delta dalgalarının amplitüdünün 75 mikrovolt’dan fazla olması, evre-N3 için beklenen bir gerekliliktir (13).

Uyku içcikleri ve K-kompleksleri kaybolmaya başlar; göz hareketleri izlenmez (Şekil 4) (14).



Şekil 4. NREM Evre 3 (14)

5. REM : Bu evrede, santral bölgelerden kaynaklanan, maksimum 2-6 Hz dalgalı, keskin uçlu, üçgenimsi, testere dişi görünümlü dalgalar tipiktir ve bu dalgalar genellikle göz hareketlerine eşlik ederler. Hızlı göz hareketleri PSG’de göz küresi kanallarında kaydedilir. Bu dönemde diafragma gibi önemli bazı iskelet kasları haricinde kas tonusu pratik olarak sıfıra yaklaşmıştır. Seyrek olarak seyirme tarzında kısa süreli tonus değişiklikleri karakteristiktir (Şekil 5) (13,14).



Şekil 5. REM (14)

Bu evrenin dışındaki evrelerin tümüne NREM adı verilir. Uyku NREM evre-1 ile başlar; bunu sırayla N2, N3 ve yeniden N3, N2, N1 ve en sonunda REM uykusu izler. Sabaha kadar NREM ve REM evrelerinden oluşan 4-6 döngü gerçekleşir. Her bir döngü yaklaşık 90-120 dakika sürer. Uyku süresinin erişkinde %85'ini, yenidoğanda ise %60'ını NREM uyku kaplar.

Uygunun başlangıcındaki döngülerde NREM uyku, REM uykuya kıyasla daha uzun zaman kaplarken sabaha doğru her döngünün içindeki REM uykusunun oranı artar (13). Evre-3 döneminde (genellikle uygunun ilk 1-3 saati) çocukları uyandırmak zordur; eğer uyandırılabilirse genellikle yönelim bozukluğu, konfüzyon ve bilişsel işlevlerde yavaşlama görülür (15,16). Uyku süreci, ilk uykuya dalışla son uyanış arasındaki süredir. Toplam uyku süresi ise uyku süreci içinde geçen gece içindeki uyanıklıkların çıkarılması ile elde edilen rakamın dakika cinsinden ifade edilmesiyle bulunur. Bir uyku döngüsü NREM ve arkasından gelen bir REM evresinin oluşturduğu uyku dönemidir (13).

Fizyolojik ölçümler NREM döneminde oldukça düzenlidir ve az değişkenlik göstermektedir. Otonom sinir sistemi aktivasyonu REM döneminde oluşmakta, buna bağlı olarak respiratuar, kardiyak sistemlerde ve kan basıncında düzensizlikler izlenmektedir (17). Uyku sırasında kaslar gevşer, refleks kuvvet azalır. Bu durum REM uykusunda daha belirgindir. Öyle ki, NREM uykusu sırasında yaklaşık 20 dakikada bir vücudun duruşu değiştirilirken REM uykusu sırasında solunum, göz ve orta kulak kasları hariç tüm kaslar tamamen gevşer (13).

İnterkostal kasların inhibisyonuna bağlı olarak REM döneminde akciğer hacminde azalma görülebilir. Bu mekanik düzensizlik tam anlaşılmış olmamakla beraber, bu değişiklikten kan oksijen saturasyonu kolaylıkla etkilenebilmekte ve hipoksemi oluşabilmektedir. Kas aktivasyonunun REM döneminde azalması bazı üst solunum yolu (ÜSY) kaslarında da görülmekte, buna bağlı olarak havayolu darlıkları veya tıkanmaları oluşmaktadır (18,19). Özellikle genioglossus ve medial pterigoid kasların inaktivasyonuna bağlı olarak mandibula ve dil geriye doğru hareket edebilmektedir. Bu durum kolaylıkla ÜSY obstrüksiyonuna neden olabilir (20,21).

Uyku sırasında ventilasyon değerlendirildiğinde kan oksijen-karbondioksit seviyelerine verilen cevaplarda farklılık görülmektedir. Kan karbondioksit seviyesine verilen cevap NREM döneminde zayıftır. Hem REM hem de NREM döneminde hipoksemiye verilen cevap baskılanmıştır. Bununla beraber REM dönemindeki hipoksik uyarılara, NREM dönemine göre daha iyi cevap verilmektedir (19).

Uyku Fizyolojisi

Beynin uyku sırasında tamamen dinlenme durumuna geçtiği ve pasif olduğu doğru değildir. Beyin halen aktiftir; yalnızca aktivitenin türü değişir, senkronizasyon olur. Uyku sırasında beynin dinamik değişikliklerinden sorumlu parçaları pons, ön beyin ve diğer subkortikal parçalardır; uyku esnasındaki temel nörotransmitterler ise norepinefrin, serotonin ve asetilkolindir. Uyanıklıkta hem aminerjik hem de kolinerjik sistem güçlü bir şekilde aktiftir; NREM uykuda her iki sistem daha az aktiftir. Uykunun REM döneminde ise yalnızca kolinerjik sistem aktiftir (13).

Uykuda dolaşım sistemindeki değişiklikler :

Uykunun NREM dönemi daha çok otonomik dengeyi ve kalp-akciğer-kan akımı arasında fonksiyonel koordinasyonu sağlar. Kalbin sempatik-parasempatik aktivitelerine bağlı olarak REM döneminde ani ritm değişiklikleri ortaya çıkar. Otonom sinir sistemindeki bu değişikliklere sağlıklı bireyler dayanıklıyken kalp hastalığı olanlar özellikle uykunun REM döneminde aritmi ve myokard infarktüsü açısından ciddi risk altındadırlar. Uykunun NREM döneminde de ileri derecede baskılanmış kalpte hipotansiyon ve buna bağlı koroner arterlerde kanlanmada azalma gibi durumlar ortaya çıkabilir (22).

Normalde inspirasyon sırasında kalp hızı ile venöz dönüş artar ve bu da kardiyak debi artışına yol açar. Buna karşılık ekspirasyonda kalp hızı yavaşlar. Kalp hızındaki bu normal sinüs değişkenliği özellikle NREM uykusunda oluşur ve kalbin sağlıklı olduğunu gösterir. Bu normal respiratuar sinüzoidal değişkenliğin olmadığı hastalarda yaşamı tehdit eden aritmilerin ve iskemik kalp hastalıklarının daha sık olduğu gösterilmiştir (23).

Genel olarak NREM uykuda otonomik denge vardır; hipotansiyon, bradikardi, kardiyak debi ve sistemik vasküler direnç azalmıştır. Bradikardi,

vagal sinir aktivitesindeki artışa, hipotansiyon ise sempatik vazomotor tonusta azalmaya bağlıdır (23).

Uykunun NREM döneminden REM uykuya geçiş sırasında vagus sinir aktivitesinde patlayıcı artışlar olur ve buna bağlı olarak kalp ritminde duraklamalar ve belirgin asistoller meydana gelir. Uykunun REM döneminde beyindeki nörokimyasal değişiklikler, davranışsal uyumlar ve kardiyorespiratuar denge bozulur. Uykunun REM döneminde beynin uyarılara karşı cevap verebilme yeteneği artar, koronerlere ve iskelet-kas sistemine giden damarlara eşlik eden sempatik aktivite artar, iskelet kaslarında fasikülasyonlar olur, renal ve splanknik alana giden kan akımı azalır, taşikardi ve bradikardi atakları olur. Kalp hızı özellikle fazik göz hareketleri esnasında artar (23).

Uykunun REM fazında ve diğer safhalara geçiş sırasında koroner kan akımında iki katına varan dalgalanmalar olur ve bu periodik dalgalanmalar kalp hızı ya da kan basıncı ile ilişkili değildir. Koroner kan akımı arttığında kalp hızı da artar ve bu artmış adrenerjik aktiviteye bağlıdır (22).

Uykuda solunum sistemindeki değişiklikler :

Uyanıklıkta solunumun kontrolü mükemmel denilebilir; minimal solunum işi ile arter kanında karbondioksit (CO₂) ve oksijen (O₂) optimal dengede tutulmaktadır. Solunum konuşma, defekasyon gibi diğer vücut fonksiyonlarından etkilense de normale dönüşü hızlıdır. Bunun için solunum regülasyonu hem mekanik hem de kimyasal geribildirim sistemlerince kontrol edilir. Mekanik geribildirim sistemi, akciğer ve göğüs duvarındaki reseptörlerden ibarettir ve bunlar irritasyon ile solunum sistemi üzerine olan mekanik yüklerdeki değişimlere yanıt verirler. Bu reseptörlerden gelen uyarılar solunum örüntüsünü değiştirerek inspirasyon zamanını kısaltır ve tidal hacmi azaltır. Kimyasal geribildirim sistemi ise karotid cisimdeki periferik ve medulla spinalisteki santral kemoreseptörlerden oluşur ve bunlar kanda parsiyel arteriyel karbondioksit

basıncı (PaCO_2), parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) ve pH değişikliklerine yanıt verirler. Kimyasal geribildirim sistemi hipoksik ve hiperkapnik ventilatuar yanıt ile karakterlidir. Kimyasal kontrol uyku boyunca sürdürülmekle beraber end-tidal CO_2 düzeyi NREM ve REM uykusunda artar (19).

Uyku sırasında solunum kontrol sisteminin birçok özelliği baskılanır; hipoksi ve hiperkapniye olan solunum yanıtı azalır. Uyku, özellikle solunumla ilgili olmayan uyarıları alan nöronları etkiler; ritmik respiratuar uyarılar ile aktive olan nöronlar NREM evresinde önemli değişiklik göstermez. Uyanıklıktan NREM'e geçişte ÜSY kaslarının tonusunun, diafragma göre daha fazla azalması uyku sırasında hava yolunun daralmasına yol açabilir. Özellikle palatal ve hipofarengeal kaslarda daralma görülür; bu da üst hava yolu direncinde %230 oranında artışa neden olur (19,24).

Serotonin ve norepinefrin içeren beyin sapı nöronları uykuyla ilişkili solunum değişikliklerinin önemli kaynağıdır. Hem santral hem de respiratuar motor nöronlarda serotonin ve norepinefrin reseptörleri vardır. Bu iki aminojik sistemle kontrol edilen nöron etkinliği uyanıklıkta en yüksektir; NREM'de azalır; REM uykusunda ise azalır ya da kaybolur. Uykunun NREM döneminde düzenli yükselen ve zayıflayan bir solunum örüntüsü vardır ve periyodik solunum adını alır; uyku sırasında göğüs ve karın kaslarının etkinliği artmıştır (19).

Alveoler ventilasyon NREM uykuda azalır ve bu durum alveoler ve arteriyel PaCO_2 değerlerinde yükselmeye neden olur. Uykunun REM döneminde solunum düzensizdir ve bu düzensizlik solunum frekansında ve amplitüdünde ani değişikliklere yol açar, uyku 10-30 saniyelik santral apnelerle bölünür; tidal hacim ile dakika ventilasyonu azalır. Zirve inspiratuar akım da NREM'e göre %15 azalır. Uykunun REM döneminde NREM döneminin tersine interkostal ve abdominal kas tonusunda azalma olur. Oluşan hipoventilasyona bağlı olarak da arteriyel oksijen saturasyon (SaO_2) düzeyi NREM evresine göre daha çok düşer (19).

Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kesilmesidir. Vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni güne hazırlandığı bir dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olarak bilinirse de normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler yaşanmaktadır. Bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem ise solunum sistemidir. Uyku; solunum sisteminde direncin arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin zarar gördüğü bir dönemdir. Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, uyku bozukluklarının en önemli tablolarından biri olan ve uykuda ölümlere kadar varan ağır sonuçları olduğu bilinen “uykuda solunum bozuklukları”nın erken tanı ve uygun tedavisi bu olgular için hayati önem taşımaktadır (4).

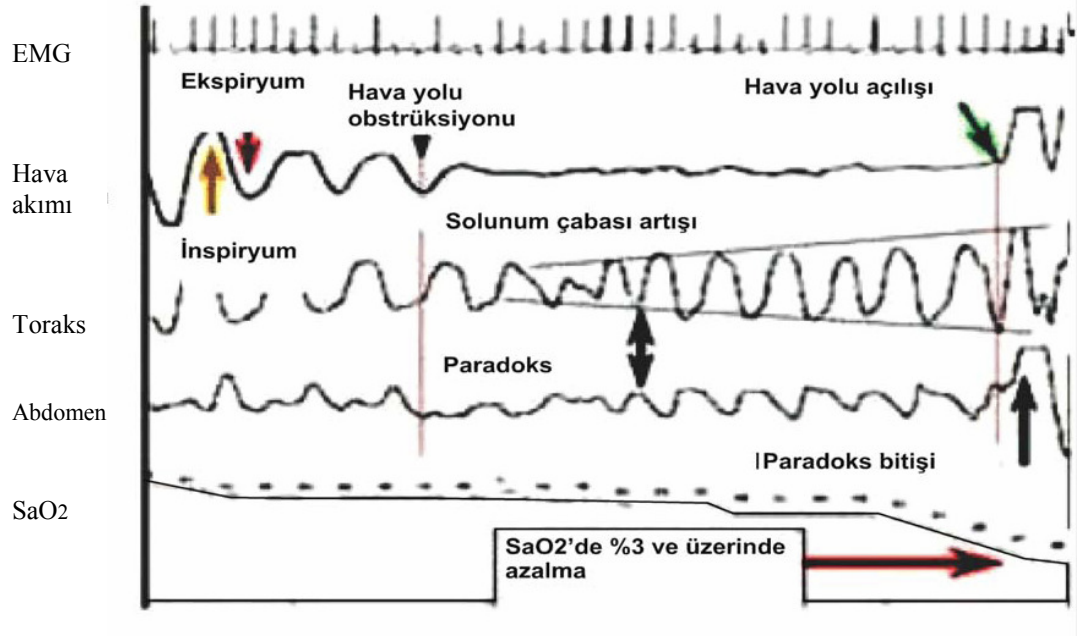
Tanımlar :

Hipopne : Çocuklar için hava akımında iki solunum döngüsü süresince veya daha fazla süreyle en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %3'lük bir oksijen desaturasyonu veya uyanayazma gelişmesidir.

Uyanayazma : Uyku sırasında mevcut fazdan bir önceki faza veya uyanıklık durumuna geçiş olması durumudur. Uykunun NREM fazında EEG frekansında üç saniyeden uzun süren artış olması ve REM fazında EMG aktivitesinde artma ile belirlenir. Uyanayazma oksijen desaturasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böler, verimliliğini azaltır (25,26).

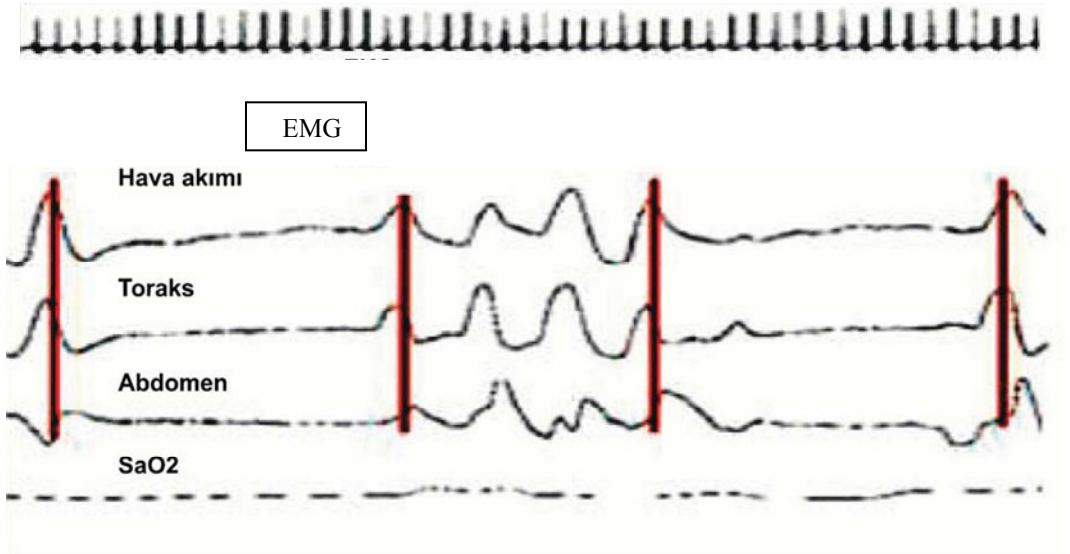
Apne : Çocuklarda iki solunum döngüsü süresince veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır.

Obstrüktif Apne : Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımının olmamasıdır (Şekil 6) (14).



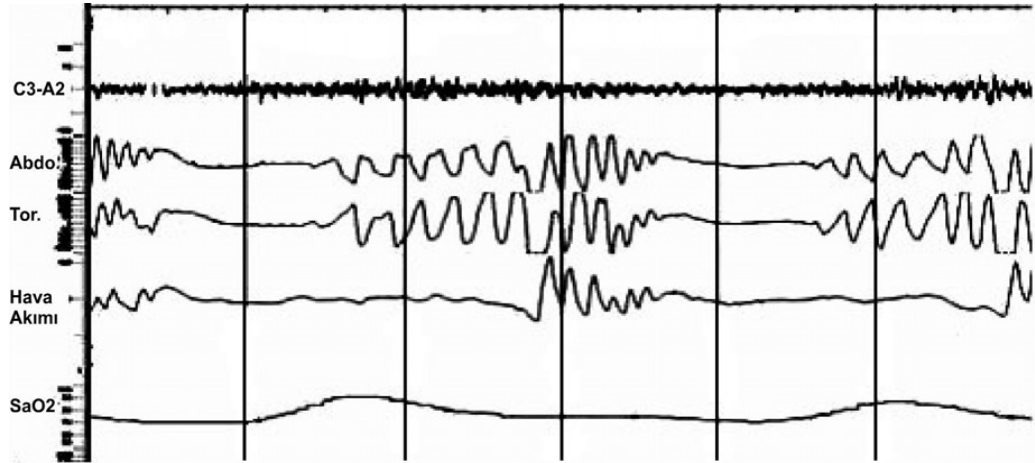
Şekil 6. Obstrüktif Apne (14)

Santral Apne : Uyku sırasında solunum çabası ve hava akımının olmamasıdır. Beyin sapının respiratuar nöronlarının işlevsel immatüritesinin bir sonucudur. Santral uyku apnesi prematür bebek ve yenidoğanlarda geçici ve yaygın olarak gözlenir. Sekel nadir olarak görülür (Şekil 7) (14).



Şekil 7. Santral Apne (14)

Karışık tip uyku apnesi : Başlangıçta ağız ve burun hava akımının kesilmesi ile birlikte karın ve göğüs solunumunun da kesilmesi şeklinde ortaya çıkıp, sonra hava akımının kesikliğini devam etmesine karşılık, karın ve göğüs solunum çabasının yeniden başlamasıdır. Yani karışık tip uyku apnesi santral apne şeklinde başlar, obstrüktif apne şeklinde devam eder (Şekil 8) (14).



Şekil 8. Karışık tip uyku apnesi (14)

Apne İndeksi (AI) : Uyku saati başına düşen apne sayısına denir.

Apne – Hipopne İndeksi (AHI) : Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder. Bu indeksin 1'den büyük olması halinde uyku apne sendromundan söz edilirse de klinik önemi olan değer 5 ve üstüdür (27).

Desatürasyon İndeksi (DI) : Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS) : Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen satürasyonudur.

Uyku sırasında solunum örüntüsünde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denilmektedir. Amerikan Uyku Akademisi (*American Academy of Sleep Medicine-AASM*), 2005 yılında Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nı [*International Classification of Sleep Disorders-2 (ICSD-2)*] yenilemiştir (28).

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması :

1. İnsomnialar
2. Uykuya bağlı solunum hastalıkları
3. Uykunun sirkadian ritm bozuklukları
4. Solunumsal hastalıklara bağlı olmayan hipersomniler
5. Parasomniler
6. Uykuya bağlı hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular
8. Diğer uyku hastalıkları

Uykuya bağlı solunum hastalıkları da kendi içinde 3 ana başlıkta incelenir :

1. Uykuya bağlı solunum hastalıkları

A. Santral uyku apne sendromu

- a) Primer santral uyku apne sendromu
- b) Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral uyku apneleri
 - Cheyne-stokes solunumu
 - Ykseklige bağlı periodik solunum
 - Bu iki neden dışında başka bir medikal soruna bağlı santral uyku apnesi
- c) İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu
- d) İlaç ve madde bağımlılığına bağlı diğer uykuya bağlı solunum hastalıkları
- e) İnfant primer uyku apnesi

B. Obstrüktif uyku apne sendromu

- a) Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu
- b) ocukluk ağı obstrüktif uyku apne sendromu

2. Uykuya bağlı hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar

- A. Uykuya bağlı idiyopatik non-obstrüktif hipoventilasyon
- B. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- C. Tıbbi durumların neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon / hipoksemi
- D. Akiğer parankim ve vasküler patolojilerin neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon / hipoksemi
- E. Alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon / hipoksemi
- F. Nöromüsküler ve göğüs duvarı hastalıklarının neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon / hipoksemi

3. Uykuya bağılı diğer solunumsal hastalıklar (sınıflandırılmayan uyku apne/uykuya bağılı solunumsal hastalıklar)

Pratik uygulamada hala eski sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır.

Hastalık spektrumu Tablo 1’de görölmektedir (14).

Pratik Sınıflama	ICSD-2 (2005)
1. Basit horlama	Uyku bozukluklarının alt grubu olan izole semptomlar içinde ‘Horlama’ olarak sınıflandırılmıştır
2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu	Varlığı hala tartışmalıdır; yeni sınıflamada OUAS’ın paterni olarak tarif edilmiştir
3. Obstrüktif uyku apne sendromu	Obstrüktif uyku apne sendromu
4. Santral uyku apne sendromu	Santral uyku apne sendromu
5. Overlap sendromu	Medikal durumlara bağılı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi başlığı altında ‘Pulmoner parankimal veya vasküler patolojiye bağılı’ ve ‘Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağılı’ alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır
6. Obezite hipoventilasyon sendromu	Medikal durumlara bağılı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi başlığı altında ‘Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağılı’ alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır

Tablo 1. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2) (14)

Basit Horlama :

Horlama, OUAS'ın bir bulgusu olabileceği gibi yalnız başına bir yakınma olarak da karşımıza çıkabilir ve bu durumda basit horlama olarak adlandırılır. Basit horlama, apne ya da hipoventilasyon (yetersiz solunum) olmaksızın uykuda oluşan yüksek hacimli üst hava yolundan kaynaklanan solunum sesleridir.

Basit horlama yalnızca kişinin çevresini rahatsız edip sosyal sorunlar yaratmasına karşın OUAS gibi hayat kalitesini önemli ölçüde düşüren semptomlara hatta yaşamı tehdit eden sorunlara yol açabilir. Bu nedenle horlama şikayeti olan hastalarda aynı zamanda bir uyku bozukluğu çeşidi olan OUAS olup olmadığı oldukça büyük önem taşımaktadır. Ayrıca çalışmalar OUAS saptanmayan ancak kronik horlaması olan çocuklarda özellikle nörokognitif sekellerin görüldüğünü göstermiş ve primer horlamanın da sağlık problemi olabileceğini ileri sürmüştür.

Fizyopatoloji :

Solunumun normal fonksiyonu için ÜSY'nin açık olması gereklidir. Üst hava yolu daralabilme özelliğine sahiptir. Morfolojik ve fonksiyonel özelliklerinden dolayı inspirasyon esnasında ÜSY'nin kapanmasına karşı bir koruma refleksi vardır. Uyanıklık ve uyku döneminde üst hava yolunun hemen daima devam eden açıklığı, büyük ölçüde üst hava yolunun morfolojik düzenine bağlıdır. Solunum sistemine giren havayı ısıtan, nemlendiren ve filtre eden nazal boşluk, kemik ve kıkırdak ile çevrilidir. Larenks ve ekstratorasik trakea da açıklığını kıkırdak desteği ile sağlar. Farenks ise üst hava yolunun daralan kısmını oluşturur (29).

Normal kişilerle karşılaştırıldığında OUAS hastalarında uyanık iken m.genioglossus belirgin olarak daha fazla kasılmaktadır. Böylece, farenksin daralma eğilimi düzeltilmeye çalışılmaktadır (24,30,31).

Genioglossus kasılımı inspirasyon esnasında artar ve farengeal boyutların büyümesine yol açar (20,30,32). Birçok araştırmacı, farengeal boyutların inspirasyon esnasında arttığını, ekspirasyonda azaldığını bildirmiştir. Farengeal hava yolunun bu davranışı uyku esnasında tersine döner ve inspirasyonda daha küçük olur (32).

Solunum performansı, üst hava yolu kasları ve solunum pompa kasları olan göğüs duvarı inspirasyon kasları arasında, hem zamanlama hem de büyüklük bakımından bir uyum vardır. Uykunun NREM döneminde hipoksinin indüklediği periyodik solunumda motor uyarı azaldıkça üst havayolu kas aktivitesi, göğüs duvarı aktivitesinden daha hızlı olarak azalır (18,33).

Üst hava yolu kas aktivitesinin, göğüs duvarı aktivitesine oranının kritik bir değerin altına düşmesi üst hava yolu inspirasyon direncinde hiperbolik bir artış ile ilişkilidir. Üst hava yolu açıklığına etki eden kuvvet dengelerinde bozulma, üst havayolu tıkanıklığını açıklayabilmektedir (29). Daralabilen bir tüpten geçen maksimum akımı belirleyen faktörler dalga hız teorisi ile açıklanır. Bu teori, akım engellendiğinde kollabe olabilen bir tüpün davranışını izah etmektedir. Akımda bir engelleme olduğunda, kollabe olabilen tüp boğulma noktasına uyan bir yerde daralma gösterir.

Basner ve arkadaşları (29) inspirasyon esnasında solunumun burundan ağıza çevrilmesiyle meydana gelen subatmosferik basınçta azalmanın, genioglossus etkinliği ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Nazal boşluğun topikal anestezisi bu cevabı engeller. Sıcak nemlendirilmiş hava solunması ile de cevap engellendiğinden, refleksin nazal mukozadaki soğuk reseptörleri aracılığı ile olduğu düşünülmektedir (34). Uyku esnasında üst hava yolu kapanmasının patogenezinde özellikle önemli faktör, uykunun başlamasıyla meydana gelen üst hava yolu direncinde artıştır (29,35). Artmış üst hava yolu direnci, subatmosferik intratorasik basıncın üst havayoluna nakledilmesini arttırarak etki eder ve kuvvetlerin dengesinin değişmesine sebep olur. Nazal dirençte ufak bir değişiklik

farengeal direnci arttırarak, hava yolu direncini arttırır (29,36). Uykunun başlaması ile farengeal dirençteki artış üst hava yolu kas aktivitesinde azalmaya bağlıdır (20,29).

Horlama şikayeti hastanın çevresi tarafından yapılır. Uykusuzluk ya da aşırı uyku hali yoktur. Kişi uyandığında ağız kuruluğundan şikayet edebilir. Horlama, sesin şiddeti ve oluşma sırasına göre derecelendirilebilir (Tablo 2) (14). Şiddeti 90 dB'e ulaşabilen horlama sesi çok rahatsız edicidir.

Tablo 2. Primer horlama derecelendirmesi (14)

- Hafif : Her gece yok, yalnız sırt üstü pozisyonda görülür
- Orta : Her gece var, başkalarını nadiren rahatsız eder, pozisyon değişimi ile kaybolur
- Şiddetli: Her gece var, pozisyon ile değişmez, oda arkadaşları başka odada uyumak zorunda kalır

Üst Solunum Yolu Direnci Sendromu (ÜSDS) :

Ayrı bir hastalık tablosu olarak ICSD-2'de tanımlanmamış, OUAS'ın bir tipi olarak kabul edilmiştir. Varlığı halen tartışmalı olmakla birlikte birçok araştırmacı tarafından ayrı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4,28).

Tanım :

Bu sendrom, apne ve/veya hipopneye yol açmadan, ÜSY'de direncin artması sonucu, toraks içi basınçta belirgin artışla seyreden ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan uyanayazmalarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (28).

Tanı :

Aseptomatik kişilerde ÜSDS sıklığı bilinmemekle beraber, uyku merkezlerine horlama ve gündüz aşırı uyku hali yakınmaları ile başvuran hastaların %10-15'inde ÜSDS olduğu bildirilmektedir. Bu sendromun kadın ve erkekte dağılımı hemen hemen eşittir; çocuklarda daha sık görülür. Hastalarda en belirgin semptomlar gündüz aşırı uyku hali ve yorgunluktur. Horlama tüm olgularda görülmemektedir ve olguların sadece %10-15'i düzenli horlayıcılarıdır. Olguların %2-5'inin hiç horlamadıkları gösterilmiştir. Sabahları baş ağrısı, uykusuzluk, diş gıcırdatma (bruksizm), irritabl bağırsak sendromu gibi somatik semptomlar ÜSDS'lilerde siktir (37).

Hastalarda OUAS'ın nöropsikiyatrik semptomlarının sık görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle gece boyunca sık tekrarlayan uyanayazmalar, derin uykunun olmaması ve uykunun çoğunun yüzeysel uyku evresinde geçirilmesine bağlı olarak ortaya çıkan, sabahları baş ağrısı, yetersiz ve bölünmüş uyku, uykusuzluk, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, kişilik ve karakter değişiklikleri, depresyon gibi semptomlar sık görülmektedir.

Çocuklardaki klinik tablo erişkinlerle benzerlikler göstermekte, ancak çocuğun yaşına göre değişebilmektedir. Küçük çocuklarda geceleri gürültülü nefes alma ve huzursuz uyku vardır. Okul çocuklarında gündüz yorgunluk, anksiyete, psikoz, çevreye uyum bozuklukları gibi nöropsikiyatrik problemler daha belirgin hal almaktadır. Ayrıca, çocuklarda davranış bozuklukları, dikkatsizlik, hiperaktivite ve öğrenme güçlükleri siktir.

Bu olgular, OUAS'lılardan farklı olarak obez değildir ve yaşları daha genç olup OUAS'da görülen ÜSY anomalileri ÜSDS'lilerde de siktir. Kesin tanı için PSG şarttır. Standart PSG'de, sık tekrarlayan, solunumsal çaba ile ilişkili uyanayazmalar (SÇİU) saptanır. Bu nedenle artmış uyanayazma indeksi olan olgularda ÜSDS'den şüphelenilmelidir. Tanı için; PSG'de $AHI < 5$ ve SÇİU'nun

saatte 10'dan fazla olması gerekli olup uyanayazma öncesi, desatürasyon olmaksızın kreşendo tarzında horlama olması da ÜSDS olasılığını arttırmaktadır (37).

Bu hastalığın kesin tanısı için altın standart teknik, özefagus basıncının gece boyunca izlenmesidir. Azalan özefageal basınç, artmış ÜSY direncinin neden olduğu solunumsal uyanayazmanın en erken göstergesidir. Ancak uyku kalitesini bozması, girişimsel bir işlem olması ve özefageal kateter konulmasını gerektirmesi nedeniyle pek çok laboratuvar da kullanılmamaktadır. Solunum çabasında artışla birlikte, özefageal basınçta ilerleyici olarak negatifleşen bir dalgalanma gözlenir ve bu dalgalanma aniden başlangıç düzeyine yükselerek sonlanır. Genel olarak (-10) cm H₂O'dan daha negatif basınçlar patolojik olarak kabul edilmektedir (37). Apne-hipopnesi olmayan hastada, negatif plevral basınç dalgalanmalarının sayısının saatte 10'un üzerinde olması ve EEG'de sık uyanayazma saptanması ÜSDS tanısı koydurur. Tablo 3'te ÜSDS tanı kriterleri gösterilmektedir (14).

Tablo 3. Tanı Kriterleri (14)

Majör kriterler:

1. Gündüz aşırı uyku hali
2. Artmış solunum çabası ile ilişkili uyanayazma indeksinde artma
3. AHİ < 5

Minör kriterler:

1. Horlama
2. EEG'de uyanayazma öncesi horlama yoğunluğunda artış
3. Kısa süreli nazal *Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)* tedavisi sonrası klinik düzelmenin olması

Tedavi :

Tedavide amaç artmış ÜSY direncini normale döndürerek semptomları düzeltmek, yaşam kalitesini arttırmak ve hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmaktır (37). Çocuklarda temel tedavi adenotonsillektomidir.

Genel Önlemler :

Tedavide ilk basamak, kilo verme ve yatış pozisyonunun düzeltilmesidir. Bu olgular genellikle obez olmasalar da horlama ve ÜSY kapanma riskinin azaltılmasında kilo vermenin önemli etkisi olduğu bilinmektedir. Ek olarak eşlik eden hastalıklar tedavi edilmeli ve gündüz uyku hali nedeniyle hastalar kazalar konusunda uyarılmalıdır (37,38).

Ağız içi Araç Tedavisi :

Dental maloklüzyonlar ÜSDS'li olgularda sıktır. Bu nedenle, ÜSDS tedavisinde ağız içi araçlar da denenmektedir. Özellikle mandibulayı öne ilerleten ağız içi araçlar, artmış ÜSY direncini azaltmada önemli etkinliğe sahiptir.

Ağız içi araçların hasta uyumu iyi ve morbiditesi düşüktür. Ancak daha geniş gruplarda ve karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gereklidir (37,38).

CPAP Tedavisi :

Bu sendromda gerçek tedavi CPAP'la olmaktadır. Bu tedavi ile ÜSDS semptomlarının kısa sürede gerilediği, bunun da tanıda yardımcı bir bulgu olduğu bildirilmektedir. Hastalarda etkili CPAP basıncı, ciddi obstrüktif apnede gereken basınca oranla çok daha düşüktür. Gündüz aşırı uyku hali CPAP tedavisi ile tamamen gerilemektedir (37,38).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) :

Tanım :

“Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) ÜSY obstrüksiyonu dönemleri ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.” şeklinde tanımlanmaktadır (28).

Sıklık – Epidemiyoloji :

Bu sendrom, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir ancak aile öyküsü pozitif olanlarda, Afrika kökenli Amerikalılarda daha sıktır. Sıklığı çeşitli toplumlarda %1-5 arasında değişmektedir. Diabetes mellitus sıklığının %3 civarında olduğu düşünülürse OUAS’ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu daha kolay anlaşılabilir.

Pediyatrik OUAS yenidoğanlardan adölesanlara kadar her yaşta görülebilir. Epidemiyolojik açıdan pediyatrik OUAS’ın farkı, erişkinlerde olduğu gibi sıklıkla erkeklerde değil her iki cinsten de eşit görülmesidir. Ayrıca pediyatrik OUAS insidansı ile ilgili rakamlar erişkinlerdeki gibi kesin olarak bilinmemektedir. Bunun nedeni; son yıllarda dikkati çeken bir hastalık olarak kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların henüz yapılmamış olması, erişkinlerdeki gibi tanı kriterlerinin kesin olmaması sayılabilir. Ancak yine de tüm çocukların yaklaşık %7-9’unun horladığı (%6’sının her gece, %18’inin enfeksiyon dönemlerinde) ve pediyatrik OUAS insidansının yaklaşık %0.5-3 olduğu tahmin edilmektedir (39,40). Ancak bazı çalışmalarda arasıra horlama sıklığının %30.6, sürekli horlama sıklığının %12.1 ve OUAS sıklığının ise %10.3 kadar yüksek olduğu bildirilmiştir (41). Bu sendrom 4-8 yaşları arasında daha sık görülür (40).

Yıllar içinde pediatrik OUAS insidansının arttığı bir gerçektir. Bu artışın gerçek ya da göreceli bir artış olup olmadığı tartışma konusudur. Ancak bu artışın olası nedenleri içinde; hekimlerin konuya ilgisinin artması ile daha sık tanı konulması, rutin adenotonsillektomi sayısının giderek azalması ve OUAS'a zemin hazırlayan konjenital anomalili çocukların daha uzun süre yaşatılabilmesi sayılabilir. Adenotonsillektomi sayısı 1930 yılında ABD'de 1 milyon/yıl iken, bu rakam 1990 yılında 300 bin/yıl olmuştur (42). Tedavi bölümünde de belirtileceği gibi pediatrik OUAS'ın temel tedavi yöntemi olan adenotonsillektomi ameliyatlarının daha az yapılması, dolaylı olarak pediatrik OUAS sayısında artışa neden olabilir. Bununla birlikte adenotonsillektomi endikasyonları arasında OUAS oranı giderek artmaktadır. Bir çalışmada adenotonsillektomi endikasyonu olarak OUAS 1978'de %0 iken, 1986'da %19 olarak bulunmuştur (42). Berkowitz ve arkadaşları (43), üç yaş altında tonsillektomi yapılan hastaların %38'inde, apnenin tonsillektomi endikasyonu olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda bir yıl içinde yapılan tonsillektomiler dikkate alındığında olguların yaklaşık 1/4'ünde (%24) endikasyonun kronik obstrüktif hipertrofi olduğu, bu oranın 5 yaş altı grupta %42'ye çıktığı saptanmıştır. Ayrıca adenotonsillektomi yapılan bu olguların %30'unda öyküde apne olduğu da görülmüştür (44).

Fizyopatoloji :

Bu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir.

İnspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın daraltıcı etkisine karşı, ÜSY dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile ÜSY açıklığı belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb.

birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması halen tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogeneğinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor debi" ve "Starling direnci" gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile "birleşik teori" oluşturulmuştur (45). Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile daralmaya meyilli farengstir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor debinin azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeral tonüste azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu daraltıcı transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal hava yolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için uyanayazma gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor debi azalır ve olay yeniden başlar (45).

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca, olayın ÜSY’de gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır.

Etyoloji :

Teorik olarak burun ucundan glottik bölgeye, hatta yenidoğanda subglottik bölgeye kadar olan ÜSY'yi daraltan tüm yumuşak doku ve iskelet sistemi patolojileri OUAS'a neden olabilir (46,47). Bu sendromda üst havayolu daralma bölgesi hemen daima farenksdedir (48). Ancak daralma bölgesi kişiden kişiye değişebileceği gibi, aynı kişide de zaman zaman değişiklik gösterebilir. Vücut ve başın pozisyonu, uykunun evresi ve kas tonusundaki değişikliklerden de etkilenmektedir.

Daralma bölgesine göre üst havayolu üç tipe ayrılarak sınıflandırılır (46):

Tip I – üst farengeal (velofarengeal - palatal) bölge

Tip II – üst-alt farengeal bölge (kombine)

Tip III – alt farengeal (retrolingual) bölge

Üst havayolunun en dar bölümü velofarenks düzeyindeki üst farenks seviyesidir. Bu nedenle daralmanın en sık görüldüğü bölgedir. Palatal tıkanıklık tek başına veya diğer bölgelerdeki daralma ile birlikte OUAS'lı hastaların %50-80'inde görülür. Bununla birlikte olguların sadece %19'unda palatal bölge daralmaktadır.

Pediyatrik OUAS'da etyolojik nedenler 4 ana başlıkta toplanabilir:

1. Anatomik nedenler (Adenotonsiller hipertrofi, koanal atrezi veya stenoz, nazal septum deviasyonu, nazal polipler, makroglossi, farengeal kitle lezyonu)
2. Kraniofasial sendromlar (Crouzon ve Apert sendromları, Pierre Robin sekansı, Treacher Collins sendromu, akondroplazi)
3. Nöromusküler nedenler (Chiari malformasyonu, otonom disfonksiyon, serebral palsi, yaygın hipotoni, perinatal asfiksi)

4. Diğer nedenler (Obezite, aşırı oral sekresyonlar, benzodiazepinler gibi sedatif ilaçlar, depo hastalıkları)

Bu etyolojik listeye rağmen pediatrik OUAS'da en sık görülen neden adenotonsiller hipertrofidir (49,50). Ancak inspeksiyonda saptanan adenoid ve/veya tonsil boyutunun da her zaman OUAS varlığı veya şiddeti ile ilişkili olmadığı, adenoid ve tonsilin mutlak boyutundan çok bu yapıların göreceli olarak farengeal boşluğa göre oranının daha anlamlı olduğu unutulmamalıdır (51).

Tanı yöntemleri :

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse etkili bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle uyku apne sendromunun kesin tanısı için altın standart olan PSG ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir (52).

Diğer yandan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Emek ve maliyetinin yüksek oluşunun yanında gerek dünyada ve gerekse ülkemizde yeterli düzeyde uyku çalışması yapabilecek laboratuvarların sayısı da oldukça azdır. Bu nedenlerle PSG uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup, kesin tanı koydurmasalar da diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirilmesi gerekir.

Bu sendromun tanısında temel amaçlar şunlardır:

- * Hastalık tablosu nedir, basit horlama hastalığı mı, uyku apne sendromu mu?
- * Uyku apne sendromu ise obstrüktif mi, santral mi, karışık tip mi?
- * OUAS ise derecesi nedir?
- * Obstrüksiyon seviyesi neresidir?

1. Klinik Tanı :

Semptomlar : Erişkinlerde OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku haliyken (53,54); çocuklarda horlama, gece terlemesi ve huzursuz uykudur. Çocuklarda yaş gruplarına göre semptomlar Tablo 4'de gösterilmiştir (55).

Tablo 4. Pediatrik OUAS semptomları (55)

< 1 yaş

Tekrarlayıcı ağlamalarla birlikte bozulmuş gece uykusu
Gürültülü soluma veya horlama
Gece terlemesi
Emmede güçlük
Kilo alamama
Gelişme geriliği
Açıkça yaşamı tehdit eden olay

1-3 yaş

Gürültülü soluma veya horlama
Huzursuz gece uykusu
Anormal uyku pozisyonları
Gece terlemesi
Ağız solunumu
Gece terörü
Beslenme bozukluğu
Büyüme geriliği

Okul öncesi dönem

Düzenli, gürültülü horlama
Ağız solunumu
Huzursuz gece uykusu

Uyurgezerlik

Gece terörü

Enürezis

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu benzeri semptomlar

Beslenme bozukluğu

Büyüme geriliği

Okul dönemi

Düzenli, gürültülü horlama

Huzursuz gece uykusu

Uyurgezerlik

Uykuda konuşma

Bruksizm

Sabah uyanmada güçlük

Sabah olan baş ağrısı

Azalmış iştah

Gündüz aşırı uyku hali

Sinirlilik

Öğrenme güçlükleri

Duygudurum değişiklikleri

Yakınmaların erişkinlerde olduğu gibi major / minör şikayetler şeklinde belirlenmesi yerine, gündüz ve gece yakınmaları olarak iki ana grupta incelenmesi pediatrik OUAS için daha uygundur. Çocuklarda özellikle gece yakınmaları çok belirgindir ve ebeveyn bu yakınmalarla çocuğunu hekime getirir. Gündüz yakınmaları ise hastalığın ilk dönemlerinde belirgin değildir ve sıklıkla ebeveynler tarafından belirtilmez, ancak sorulduğunda ortaya çıkar. Yakınmaların başlangıcından ebeveynleri tarafından çocukların hekime getirilmesine kadar ortalama iki yıl geçer. Ayrıca OUAS yakınmalarının ÜSY enfeksiyonları ve allerjik reaksiyon atakları ile karışabileceği ve maskelenebileceği de unutulmamalıdır.

Yakınmalar içinde en tipik olanı gece horlamaları ve uykuda apne nöbetleridir.

Horlama : Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, titreşimli bir ses olup bu hastaların değişmez semptomudur. Kronik horlama olarak bilinen haftada üç veya daha fazla gece horlama durumu söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir. Her horlayan çocuk OUAS değildir, ancak her OUAS'lı çocuk horlar. Ayrıca horlamanın şiddeti ile OUAS'ın şiddeti arasında da ilişki yoktur. Horlaması hafif olan çocuklarda OUAS şiddetli olabileceği gibi, horlaması aşırı olan çocukta OUAS hafif olabilir (54).

Tanımlı apne : Hastaların ebeveynleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu özellikle erişkinlerde şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri eş zamanlı hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Bu tarz tipik horlamanın apne atakları ile kesilmesi çocuklarda tipik olarak saptanmayabilir; nedeni apnelerin genellikle uykunun hızlı göz hareketlerinin olduğu REM evresinde görülmesi, çocuklarda REM evresinin toplam uyku süresinin sadece %25'ini oluşturmasıdır. Apne dönemleri genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren iki dakikaya kadar uzayabilir (54).

Gündüz aşırı uyku hali : Uykuda sık tekrarlayan apne dönemleri sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Bu sendrom dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük özgülüğe sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OUAS'lı hastalar için önemli bir semptomdur. Gündüz aşırı uyku hali hafif-orta-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne süreçlerinin sıklığı,

süresi ve geceleri olan oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir (54,56).

Gündüzleri yoğun uyuklama hali de özellikle erişkin OUAS için tipik olmasına rağmen, pediatrik OUAS’da belirgin olmayabilir. “*Multiple sleep latency test*” (MSLT) ile yapılan çalışmalarda bu saptama desteklenmiştir (40). Bu nedenle erişkinlerin gün boyu yoğun uyuklama halinin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutan “Epworth Uyuklama Ölçeği (*Epworth Sleepiness Scale*)”nin pediatrik OUAS değerlendirilmesinde pek yeri yoktur. Epworth uyku ölçeğinde hastaya televizyon izlerken veya araba kullanırken uyuklar mısınız ? gibi çeşitli sorulara puanlar verilerek gündüz aşırı uykululuk hali derecelendirilir. Buna karşılık pediatrik OUAS’da düşük okul performansı, davranış bozuklukları, hiperaktivite, hırçınlık, çabuk yorulma ve büyüme-gelişme geriliği ön plandadır. Gozal’ın çalışmasında (57) OUAS ile okul başarısı arasındaki ilişki net olarak vurgulanmaktadır. Bu çalışmada, okul başarı yüzdesi en düşük %10 içinde olan 54 çocuğa OUAS tanısı konarak adenotonsillektomi önerilmiş, bunlardan 24’ü operasyonu kabul etmiştir. Opere olan grupta okul başarı yüzdesi artarken, opere olmayan grupta aynı kalmıştır.

Uyku ve nörobilişsel işlevler : Nokturnal hipoksi ve solunum bozukluk derecesi ile nörobilişsel fonksiyonlarda azalma arasında istatistiksel olarak ilişki gösterilmiştir (58). Buradan hareketle, çocuklarda uykululuktan çok, hipoksi varlığının bilişsel işlev yetersizliğinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Uykuda solunum bozukluğu olan erişkinlerin yürütücü işlevlerindeki belirgin kısıtlılık, hipoksinin ortaya çıkardığı frontal lob fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Birkaç araştırmacı uyku bozukluğunun erişkinlerde prefrontal korteks fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu iddia etmektedir. Aynı ilke çocuklarda da geçerli olabilir. Uyku apnesinin prefrontal kortekse bağlı süreçler aracılığıyla gün boyu olan bilişsel kısıtlamalara neden olacağı öne sürülmektedir (58).

Dikkat kapasitesi : Dikkat kapasitesi, yürütülmekte olan bir işe odaklanma ve çevresel uyaranları uygun bir şekilde ele alabilme yeteneğidir. Öğrenmede ve sonuç olarak sosyal ve akademik gelişimde önemli bir rol oynar. Akut uyku sınırlaması ve tamamen yoksunluğu uykuya eğilimi artırmakla birlikte işlevsel dikkatle ilgili görevleri etkilememektedir (59,60). Dikkat eksikliği, OUAS'lı ve kronik horlamalı çocuklarda bildirilmiştir. Bunun yanında hafif şiddette uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda da dikkatin seçiciliği ve sürdürülebilirliğinde kontrollere göre bir düşüklük bildirilmiştir (59).

Yürütücü işlevler : Uykunun kesintiye uğramasının nasıl nörodavranışsal güçlükler neden olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte, uyku parçalanması ve hipoksinin prefrontal korteksin nörokimyasal yapısında değişiklikler yoluyla yürütücü işlevlerde bozukluklara yol açması olasıdır. Sözel yeteneklerde performans düşüklüğü ve görsel-uzaysal fonksiyonlar, akademik başarıda izlenen güçlükler OUAS'lı çocuklarda prefrontal kortekse ait işlevlerde sorunlar olduğunu doğrulamaktadır (59). Yürütücü işlevlerdeki görülen fonksiyon bozukluğu uykuda solunum bozukluğu olan erişkinlerde birçok çalışmada gösterilmiş olup çocuklar için de benzer bulgular elde edilmiştir (59,61). Yürütücü işlev bozukluğu bilişsel yeteneklerin çalışmasını belirgin bir şekilde değiştirmektedir. Sonuç olarak aşırı hareketlilik, dürtüsellik, planlama güçlükleri, dikkati sürdürmekte güçlük gibi uyumu zorlaştıran gün içi davranışlar görülebilir (61-64).

Zeka : Uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda yapılmış bir çalışmada kontrollere göre anlamlı bir şekilde IQ düşüklüğü saptanmıştır (62,64). Bu çalışmalarda uykuda solunum bozukluğu olan çocukların IQ'ları normalin altında veya sınırda bulunmuştur. Ortalama performans IQ skoru normal aralığın ortasında bulunurken, sözel veya toplam IQ skorları normal aralığın en altında bulunmuştur (64).

Öğrenme ve okul başarısı : Gozal ve arkadaşları (60) uykuda solunum bozukluğu olan çocuklarda daha düşük okul başarısının ilk kez 1976'da Guilleminault C (63) tarafından ifade edildiğini ve ardından pek çok çalışmada benzer bulgular saptandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada (60) 1. sınıf öğrencileri içinde en düşük performansı gösteren %10 dilime giren çocuklarda OUAS sıklığının beklenenin 6-9 katı olduğu bulunmuştur.

Adenotonsillektomiden sonra OUAS'lı çocuklarda okul başarısında anlamlı bir düzelme bildirilmiştir (65). Horlamanın etkisini araştırmayı amaçlayan daha geniş kapsamlı bir çalışmada ise araştırmacılar, erken çocuklukta daha sık ve gürültülü horlayan çocukların ileri dönemde daha fazla akademik zorluk yaşadığını bulmuşlardır (57).

a) Risk Faktörleri :

Üst havayolu genişliğini azaltan veya daralmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Özellikle erişkinde en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir. Bu sendrom ile ilgili diğer risk faktörleri Tablo 5'te görülmektedir (14).

Tablo 5. OUAS'da risk faktörleri (14)

- | |
|-------------------------------------|
| 1. Yaş |
| 2. Cinsiyet |
| 3. Obezite |
| 4. Irk |
| 5. Boyun çevresi |
| 6. Sigara, alkol, sedatif kullanımı |
| 7. Genetik faktörler |
| 8. Eşlik eden hastalık |
| 9. Düşük sosyoekonomik düzey |
| 10. Sigara maruziyeti |

b) İlişkili hastalıklar :

Bu sendrom ile pek çok klinik tablo arasında büyük bir çakışma vardır. Bazı durumlarda uyku apnesi primer patolojidir, bazılarında ise ilişkili hastalığın sadece bir bulgusudur. Bu klinik durumlar Tablo 6’da görülmektedir (66).

Tablo 6. OUAS’la ilişkili hastalıklar (66)

ÜSY patolojileri

Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nazal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larenks hastalıkları

Akciğer hastalıkları

Obstrüktif (Astma) ve restriktif akciğer hastalıkları

Endokrin hastalıklar

Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite

Kardiyovasküler hastalıklar

Hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler

Gastrointestinal Sistem hastalıkları

Gastroözefageal reflü

Kollajen doku hastalıkları

SLE, romatoid artrit

Nörolojik hastalıklar

Nöropatiler, primer kas hastalığı, spinal hastalıklar, myastenia gravis

Psikiyatrik hastalıklar

Depresyon, psikoz

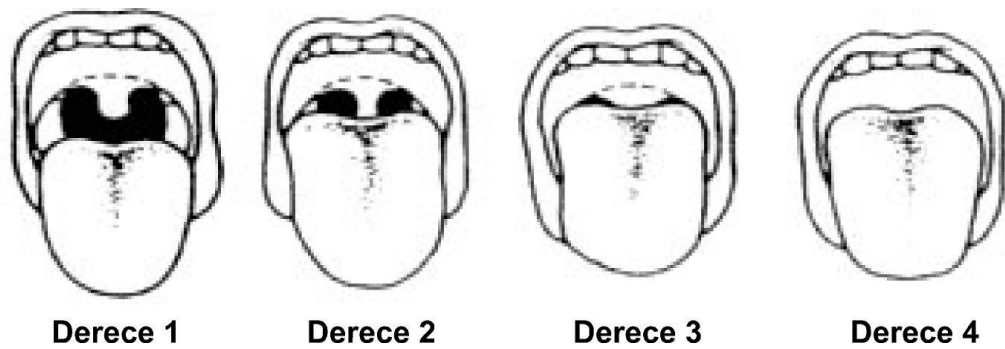
c) Fizik muayene :

Hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Ancak OUAS’ın ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz, nöroloji,

psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir.

Hastaların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır. Ancak OUAS'lı hastaların en az %40'ının obez olmadığı da unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun evresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Çocuklarda obezite erişkinlere göre daha az görülmekte olup pediatrik OUAS etyolojisinde adenotonsiller hipertrofi daha önemli bir yer tutmaktadır.

Büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve artmış orofarengeal katlantılar ve kk bir orofarengeal orifiş fizik muayenede görülebilen SY'ye ait bulgulardır. Kk bir mandibula OUAS olasılığını artırır. Ülkemiz gibi çocukluk ağı SY infeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerde maksiller hipoplazi ve dar bir st çene de OUAS'ın en önemli nedenlerinden biridir. Dil özellikle değerlendirilmelidir. Makroglossi OUAS'da oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Mallampati skoru, anestezi pratiğinde g entübasyon öngörüsü için kullanılan bir skarlama sistemidir ve özellikle ileri Mallampati skoru olan hastaların OUAS olma olasılığı yüksektir (şekil 9) (14).



şekil 9. Mallampati skoru (14)

Tonsiller hipertrofi ile uzun ve sarkık bir küçük dilin görülmesi OUAS için yol gösterici olabilir. Yapılan fizik muayenede tonsiller hipertrofi varlığı ve derecesi Brodsky sınıflaması ile belirlenebilir (Şekil 10) (14,67).

Brodsky tonsiller hipertrofi sınıflaması:

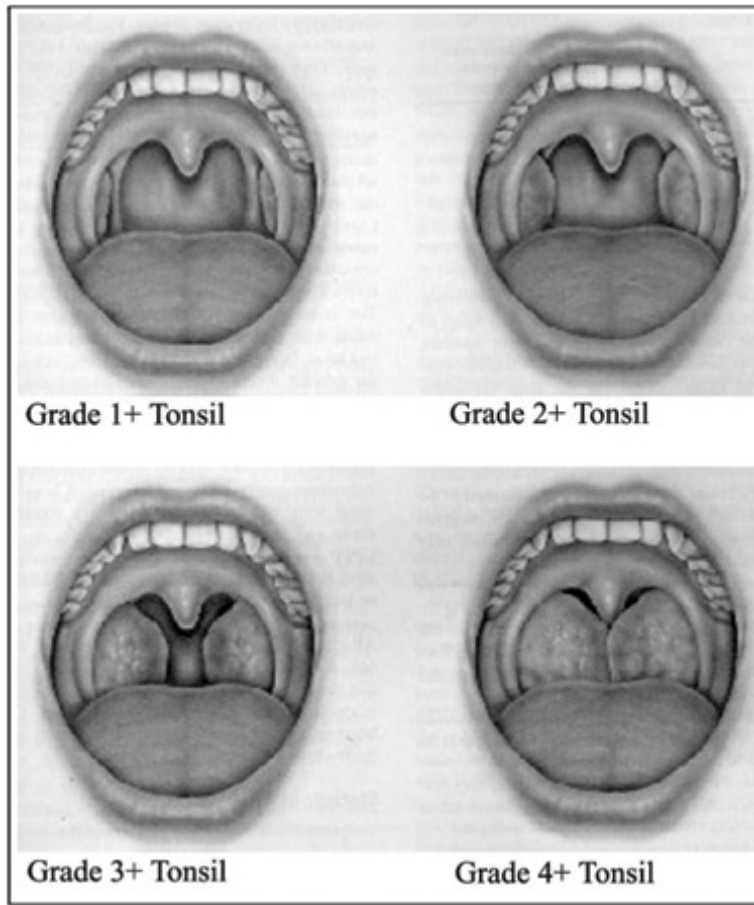
Grade 0- Tonsiller, fossa tonsillaris içinde ve hava yolu tıkanması yapmıyor

Grade 1- Tonsiller, fossa tonsillaris ve hava yolunu %25 oranında kapatıyor

Grade 2- Tonsiller, fossa tonsillaris ve hava yolunu %25-50 oranında kapatıyor

Grade 3- Tonsiller, fossa tonsillaris ve hava yolunu %50-75 oranında kapatıyor

Grade 4- Tonsiller, fossa tonsillaris ve hava yolunu >%75 oranında kapatıyor



Şekil 10. Brodsky sınıflaması (14,67)

Hastaların ayrıntılı yapılan fizik muayenelerinde horlamaya neden olabilecek adenoid vejetasyon ve nazal septum deviasyonu patolojileri de derecelere ayrılmıştır (14):

Modifiye adenoid vejetasyon sınıflaması:

Grade 0- Nazofarenkste adenoid vejetasyona uyan bölgede kabarıklık yok.

Grade 1- Nazofarenkste adenoid vejetasyona uyan bölgede kabarıklık var ve bu kabarıklık nazofarenksi %50'den daha fazla kapatıyor.

Grade 2- Nazofarenkste adenoid vejetasyona uyan bölgede kabarıklık var ve bu kabarıklık nazofarenksi %50-75'den daha fazla kapatıyor, koanalar açık.

Grade 3- Nazofarenkste adenoid vejetasyona uyan bölgede kabarıklık var ve bu kabarıklık nazofarenksi %50-75'den daha fazla kapatıyor, koanalar kapalı.

Modifiye septum deviasyonu sınıflaması:

Grade 0- Burun tıkanıklığına sebep olmuyor.

Grade 1- Burun tıkanıklığına sebep oluyor.

Özellikle çocuk hastalarda enfeksiyon ve allerji ile maskelenen OUAS olabileceği unutulmamalı, akut enfeksiyon veya allerji tablosu ile gelen hastada akut dönem dışındaki semptomlar da sorgulanmalıdır.

Horlaması olan hastalarda daha ayrıntılı tetkikler için tarama yapılabilmesi için bazı anket formları geliştirilmişse de, bu formlarla yapılan çalışmalarda, bu anket formlarının OUAS tanısı için duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olduğu saptanmıştır (68,69).

2. Diğer tanı yöntemleri:

Öykü ve standart fizik muayeneyi takiben yapılacak ilk iş nazofarenksin değerlendirilmesidir. Bu amaçla öncelikle yapılabilirse posterior rinoskopi

denenmelidir. Ancak erişkinlerde bile bazen zorlukla yapılabilen bu muayene yöntemi çocuklarda genellikle tolere edilememektedir. Bu nedenle sıklıkla yapılan ilk tanı yöntemi endoskopi olmaktadır. Mutlaka burun ucundan glottik seviyeye kadar olan bölgede, fizik muayenede direkt bakı ile görülemeyen alanlar endoskopi ile gözden geçirilmelidir. Endoskopi rijit açılı teleskoplarla yapılabileceği gibi, fiberoptik inceleme ile de yapılabilir. Çocuklarda genellikle tercih edilen, daha tolere edilebilir olması nedeni ile fiberoptik incelemedir. Genellikle anestezi gerekmeden yapılabilir, bazen topikal anestezi gerekli olabilir. Çok az sayıda çocukta, koopere olunamaması nedeni ile yapılamayabilir. Fiberoptik incelemede, daralmış olan havayolu seviyesi statik olarak görülebileceği gibi, her ne kadar pratik önemi tartışılrsa da, Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken inspirasyon çabası-ters valsalva manevrası-) ile dinamik olarak da darlık saptanabilir.

Çocuğun evinde uykusunun video ve/veya ses kasetine kaydı objektif bilgiler vermese de, özellikle ses kaydı, kolay ve ucuz olması nedeni ile denenebilir ve pediatrik PSG olanağının çok kısıtlı olduğu ülkemizde faydalı bir yöntem olarak düşünülmelidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda bu kayıtların duyarlılığının %71-94, özgüllüğünün %29-80, pozitif tahmin edici değerinin %50-83 ve negatif tahmin edici değerinin ise %73-88 arasında değiştiği bildirilmiştir (70-72).

Özellikle kraniyofasiyal anomalileri olan, iskelet sisteminde patolojisi olduğu düşünülen hastalarda sefalometrik inceleme için, direkt lateral kraniyografi istenebilir. Ayrıca hem iskelet sistemi hem de yumuşak doku patolojilerini ve böylece havayolu daralma seviyesini saptamak için bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye de, rutin olmasa da gereksinim olabilir. Bazı çalışmalarda sefalometrik inceleme ile seçilecek tedavi yöntemine karar verilebileceği ve tedavi başarısının tahmin edilebileceği bildirilmiştir (73).

Polisomnografi :

Öykü, fizik muayene ve anketlerin klinik olarak OUAS tanısında genel doğruluk oranı kabul edilebilir sınırlarda değildir ve %30-85 arasında değişmektedir (74-76). Bu nedenle OUAS tanısında PSG altın standart yöntemdir. Sadece hastalığın tanısı için değil, hastalığın tipi, ciddiyeti, tedavinin planlanması, tedaviden elde edilecek başarının tahmin edilmesi ve eğer operasyon planlanacak ise operasyon sonrası olabilecek sorunları tahmin edebilmek için de gereklidir.

Bu tanı yönteminden önce hastanın yakınmalarının, özgeçmişinin, eşlik eden hastalıklarının, kullandığı ilaçların, uyku alışkanlıklarının belirlenmesi amacı ile bir anket formu doldurulur. Fizik muayene, vücut ağırlığı, boy, boyun çevresinin dahil olduğu sistemik muayene bulguları kayıt edilir. Özellikle uykuda solunum bozukluğu düşünülüyorsa ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesinin yapılması gereklidir.

Hastaya ve yakınlarına yapılacakların ayrıntılı olarak anlatılması, genellikle işlem öncesi oluşacak kaygıyı gidermek için uygun olacaktır. Hastaya önceden testin ne zaman yapılacağı, ne kadar süreceği gibi detaylar yanında çocuklar için laboratuara gelirken banyo yaptırılması, oje sürülmemesi, yanında pijama-eşofman, terlik, diş fırçası gibi malzemelerini alması, kafeinli içecekler içmemesi, ebeveyniyle birlikte gelmesi ve günlük rutinini bozmaması söylenmelidir. Serebral elektrogenezi etkileyen ilaçlar, kayıtların skorlanmasını etkileyeceğinden çalışmadan 5-10 gün önce kesilmelidir (Tablo 7) (14).

Tablo 7. PSG öncesi kesilmesi gerekli ilaçlar (14)

Barbitüratlar
Benzodiazepinler
Hipnotikler
Antihistaminikler
Kloralhidrat
Monoaminoksidaz inhibitörleri
Amfetaminler
Kafein içeren preparatlar
Trisiklik antidepresanlar
Fenotiazinler
Haloperidol
Antitüssifler
Psikoaktif ilaçlar

Hasta uyku laboratuvarına normaldeki yatma saatinden bir saat önce çağırılır. Hastanın bir tabureye oturtularak yapıştırıcı, gazlı bez ve EEG pastası ile uygulanan elektrot ve sensörlerin bağlanması yaklaşık bir saat sürmektedir.

Standart PSG için şu parametreler kaydedilmelidir (14):

- 1- Elektroensefalografi - EEG
- 2- Elektrookülografi - EOG
- 3- Elektromiyografi - EMG / submental ve anterior tibial
- 4- Hava akımı / nazal ve oral hava akımı kaydı
- 5- Solunum eforu / abdominal ve torakal hareketlerin kaydı
- 6- Oksijen satürasyonu
- 7- Elektrokardiyografi – EKG
- 8- Uyku pozisyonunun belirlenmesi

Elektroensefalografi :

Uyku ve uyanıklığın nesnel olarak gösterilmesinin başlıca yolu kortikal serebral potansiyellerin bir ya da daha fazla kanal kullanılarak kaydedilmesidir. Bu amaçla en sık uyku iğcikleri ve K komplekslerinin en iyi kaydedildiği santral bölge (C3 ve C4) ve α -dalgalарının en iyi kaydedildiği oksipital bölgeye (O1 ve O2) elektrotlar yerleştirilir. Kontralateral auriküler bölgeye (A1 ve A2) referans elektrotlar yerleştirilir. Kayıtlar C3-A2, C4-A1, O1-A2 ve O2-O1 şeklinde bipolar olarak alınır. Birden fazla EEG kaydının alınmasındaki amaç, tüm dalgalарın en iyi şekilde görülmesini sağlamak ve kanallardan birinde hata olması durumunda diğer kanallarla skorlamayı yapabilmektir. Altın ya da gümüş kaplamalı elektrotlar temizlenmiş cilde yapıştırıcı yardımı ile 10-20 standart anatomik lokalizasyon kullanılarak yapıştırılır.

Elektrookülografi :

Göz hareketleri orbita üzerinden yüksek voltaj potansiyelleri şeklinde kaydedilir. Elektrotlardan biri sol gözün dış kantusunun 1 cm lateral ve hafifçe üst kısmına, diğeri sağ gözün dış kantusunun 1 cm lateral ve hafifçe alt kısmına yerleştirilir. Her iki elektrot auriküler bölgeyle ilişkilendirilir. Böylece artefakt ile gerçek göz küresi hareketleri kolaylıkla birbirinden ayrılır. Uykunun REM döneminde görülen hızlı göz hareketleri ve NREM evre-1 uykusunun erken döneminde görülen yavaş göz hareketleri bu yöntemle saptanmaktadır.

Elektromyografi :

Çene kaslarına 1-2 cm arayla yerleştirilen iki elektrotun bipolar uygulanması ile yapılan submental kasın EMG aktivitesi tek kanalla kaydedilir. Bu yöntemle farklı uyku evrelerinde ve istirahat halindeki kas tonusu özellikle de REM uykusu dönemindeki kas atonisi gösterilebilmektedir. Ayrıca çiğneme ve diş gıcırdatma (bruksizm) tanılarını koymak amacı ile masseter kasına da elektrot

yerleştirilebilir. Anterior tibialis kası EMG’si, OUAS’da görülen hareketlerin, başka bir uyku hastalığı olan ‘‘Periyodik Ekstremit  Hareketleri Sendromu’’ndan ayrılmasında işe yarar.

Elektrokardiyografi :

Uyku evrelerinin skorlanması için şart değildir. Ancak REM uykusunda ya da farklı patolojik durumlardaki, özellikle uyku apne sendromundaki kalp ritmi değişikliklerini göstermek için gereklidir. Apne ve birlikte gelişen desatürasyon atakları ciddi derecede bradikardiye neden olur. Tıkanıklığın açılarak apnenin sonlanmasına ise taşikardi eşlik eder. Ayrıca apne ile bağlantılı desatürasyon çeşitli derecelerde disritmilere neden olabilir. Ortalama desatürasyon %50’nin altına düştüğünde ciddi aritmilerin görülme riski yükselir. Bunların tümü hastalığın ciddiyeti ile sıkı ilişkili olup EKG ile saptanabilir.

Solunumsal izlem :

Uykudaki solunum bozukluklarının tanısı için solunumsal izlem şarttır. Solunumsal izlem termistör, nazal kanül ya da pn motakograf ile yapılır.

* Termistör : Ağız ve burundan gelen hava akımındaki ısı değişikliklerini saptar. Sıcak olan ekspirasyon havası, termistörü ısıtır bu da direnci arttırarak hava akımını sinyal şekline dönüştürür. İnspirasyon havasının soğuk olması ise ters etki oluşturur. Ancak  l  mler kantitatif değildir. Deriye dokunduklarında ter ve beden ısısından etkilenip yanlış ölçüme yol açabilirler.

* Nazal kanül : Nazal basınç ölçümü ile hava akımının izlemine olanak verir. Nazal basınç, inspirasyonda azalıp ekspirasyonda artmaktadır. İnspiratuar akımda plato oluşması,  SY direnci artışı ve hava akımı kısıtlanmasıyla beraberdir. Nazal tıkanıklığı olanlarda ve ağız solunumu yapanlarda yanlış pozitif sonuçlar alınması yöntemin dezavantajıdır.

* Pnömotakograf : Oronazal maske aracılığı ile hava akımı izlemi daha doğru ölçüm sağlamaktadır. Maske, basınçla ya da ultrasonik yöntemle hava akımını ölçebilen bir sinyal alıcıya bağlanır. Sinyal alıcı yardımı ile soluk alıp verme ile ortaya çıkan havanın (tidal volümün) ölçümü yapılır.

Torakoabdominal hareketler:

Göğüs ve karına yerleştirilen kemerler aracılığı ile izlenir. Normalde göğüs-karın hareketleri uyum içinde seyreder. Solunum çabasının ve varsa paradoksal hareketin saptanmasında iki kanalın bağımsız kaydı şarttır. Gerginlik ya da respiratuar indüktans pletismografi (RIP) denen yöntemle ölçülür. Ölçüm, kemerlerin solunum sırasında genişleme ve gevşemesi ile oluşan hareketlerin elektrik sinyallerine dönüştürülmesi esasına dayanır.

Oksijenizasyon:

Nabız oksimetreler aracılığı ile SaO_2 devamlı olarak ölçülebilir. Bu, oksihemoglobin renk spektrumundaki değişikliklerin fotoelektrik bir hücre sayesinde ölçümü ile olur. Prob kulak memesi ya da parmak ucuna takılır. Trasede 1 mm'lik aşağı sapma %2'lik satürasyonla aynı sayılan bir kayıtlarla %0-100 arasında kalibre edilir. Oksimetre, $\text{SaO}_2 > \%40$ iken güvenilir sonuç verir; bunun altındaki değerlerde güvenilir olmasa da bir fikir vermektedir. Oksimetre, poligrafa doğru akım '*direct current*' (DC) kanalı ile takılır. Prob, distal vasküler bölgeyi algıladığından solunum çabası ve EKG değişikliğinden sonra oksihemoglobin değişikliği ortaya çıkar. Oksimetre uyku apne protokolünün önemli bir ölçümüdür. Hastalığın ciddiyetini belirleyen özellikler apnenin sayısı ve apne süresidir. Özellikle oksijen desatürasyonu apnenin sayısından çok süresi ile ilgilidir. Bu nedenle, elektrofizyolojik olarak ölçülen uyku süresinin, toplam uyku süresine bölünmesi ile hesaplanan "Uyku Etkinliği" yüzdesinin bilinmesi gereklidir. Desatürasyon derecesi ile hastalığın morbidite ve mortalitesi arasında sıkı ilişki vardır. Oksijen satürasyonu değerlendirilirken, tüm uyku süresince

saptanan “Ortalama Desatürasyon Değeri” ile birlikte “En Düşük Desatürasyon Değeri” de bilinmelidir.

CO₂ ölçümü:

Endotrakeal tüp aracılığı ile end tidal CO₂, transkutanöz yolla ya da kapnograf aracılığı ile CO₂ ölçümü yapılabilir.

Uyku pozisyonu:

Hastaların büyük bir bölümünde uyku pozisyonu apne ataklarını ve desatürasyon derecesini etkiler. Uyku pozisyonunun PSG sırasında gözlemlenmesi, hastaya önerilecek olan pozisyonel tedavi için önem kazanır.

Standart parametreler haricindeki diğer parametreler:

Kan gazı:

Hipoventilasyonlu hastalarda intraarteriyal katater aracılığı ile kan gazı takibi faydalı olabilir.

Özefagus basınç takibi:

Solunum çabasının değerlendirilmesinde altın standarttır. Artan solunum çabasıyla oluşan plevral basınç dalgalanmalarını saptamak için; ucunda basınç ölçerli bir sinyal dönüştürücü bulunan balonun takıldığı, polietilen katater özefagusa yerleştirilir. Özellikle artan negatif basınçla ilişkili obstrüktif apneleri, efor yokluğunda negatif basınç artışı olmayan santral apnelerden ayırmada kullanılır. Ayrıca ÜSDS’nin tanısında da altın standart yöntemidir.

Diyafragma ve interkostal kas aktivitesi:

Solunum çabasının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Solunum sesi:

Horlama kaydı için kullanılan ve larinks düzeyinde deriye yerleştirilen minyatür mikrofon ile kayıt alınır.

Pulse transit time (PTT):

Aortik kapaktan çıkan nabız basıncı dalgasının periferik iletilmesine kadar geçen süreyi göstermektedir. PTT uzaması özefageal basıncın artan negatifliği ile birliktedir. Solunum çabası arttıkça PTT giderek uzamakta; uyanayazma ile beraber PTT ani olarak azalmaktadır.

Kol hareketleri:

Deltoid kasa yapıştırılan yüzeyel elektrotlarla kol hareketleri saptanabilir. Hastada olası nöbet aktivitesinin belirlenmesinde kullanılabilir.

Özefagial pH izlenmesi:

Asidik gastrik içeriğin reflüsünü saptamada kullanılır. Distal özefagusa pH duyarlı prob yerleştirilir ve alınan sinyaller DC kanalla poligrafa kaydedilir. pH'nın 30 sn veya daha fazla süre ile 4'ün altına düşmesi gastroözefagial reflü tanısı koydurur; pH'nın tekrar bazal değerine yükselmesi ile süreç sonlanır.

Vücut ısı:

Uyku boyunca vücut ısı kaydı yapılabilir.

Ses ve video kayıtları:

Uyku boyunca veya seçilmiş uyku evrelerinde hastanın davranış, konuşma ve horlamasının izlenmesi ile kayıt edilmesi önemlidir. Bu kayıt, kapalı devre TV sistemi ile düşük yoğunluklu ışık kamera, yatağa odaklanan zoom lens ve ekip odasında kontrol merkezi olan sistemle alınır. Devamlı video kaydı özellikle parasomni ve gece gelen nöbetlerin değerlendirilmesinde önemlidir.

Saptanan solunum bozukluğu indeksine göre erişkinde $AHI > 5$ olması OUAS olduğunu göstermekteyken çocuklarda normal PSG çalışmaları sınırlı sayıda olup $AHI > 1$ olması anormal kabul edilebilir.

Apne ve/veya hipopne sayıları ve süreleri hastalığın ciddiyeti açısından önemli değildir. Aynı zamanda PSG’de;

- Toplam apne ve hipopne sürelerinin toplam uykuya oranı
- En uzun apne ve/veya hipopne süresi
- Ortalama desatürasyon oranı
- En düşük desatürasyon oranı
- Desatürasyonun görüldüğü toplam uyku süresi değerlendirilir.

Apne olarak tanımlanan 10 sn süre ile hava akımının durması, erişkinlerde iki ya da üç solunum döngüsünün kaybı anlamına gelirken, çocuklarda 5-6 solunum döngüsü kaybı demektir. Bu nedenle çocuklarda daha kısa süreli nefes kesilmelerinde de patolojik olaylar gelişebilir. Wang ve arkadaşları (77), PSG’de klasik kriterler ile OUAS tanısı konmayan üç çocukta desatürasyon ataklarının olduğunu ve adenotonsillektomi ile bu atakların düzeldiğini bildirmiştir. Bir diğer çalışmada ise 18 yaş ve altı çocuklarda yapılan PSG ile, pediatrik yaş grubunda, süresi ne olursa olsun uyku sırasında birden fazla olan her obstrüktif apne atağının OUAS olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (78).

Pediyatrik OUAS tanısında PSG endikasyonları olarak şu kriterler kabul edilmektedir:

1. Primer horlama ile OUAS arasında klinik olarak tanı açısından şüphe varsa
2. Açıklanamayan uyku bozukluğu, aşırı uykulu olma hali, kor pulmonale, gelişme geriliği veya polisitemi varsa
3. Klinik olarak saptanan solunum yolu obstrüksiyonunun operasyon gerektirip gerektirmediği konusunda şüphe varsa
4. Adenotonsillektomiye rağmen çocuğun yakınmaları devam ediyorsa
5. Nörolojik bulguları olan çocuklarda, tedavi önermeden önce santral ve obstrüktif apne arasında ayırım yapılması gerekiyorsa
6. Pediyatrik OUAS'ın ciddiyeti saptanmak isteniyorsa
7. Kompleks olgularda trakeotomi düşünülüyorsa

Pediyatrik OUAS'da karakteristik PSG bulguları:

1. Yüzeyel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uyku (NREM evre3) ve REM sürecinde azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle % 80' den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve uyanayazmalar görülür.
3. Klinik önemi olan olgularda AHI > 5'dir.
4. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonları izlenir.
5. Uykunun REM döneminde apnelerin sıklığı, süresi ve oksijen desatürasyonunun derecesi ve süresi artmaktadır.
6. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
7. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
8. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apnelerle kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur.

Tüm gece boyunca yapılan klasik PSG'ye alternatif olarak “nabız oksimetresi”, “kısaltılmış PSG”, “gündüz kısa süreli uyku çalışması” ve “evde PSG” gibi daha pratik tanı yöntemleri ileri sürülmüş ancak yalancı negatif sonuçlarından dolayı standart tanı yöntemleri olarak henüz kabul edilmemişlerdir.

Yardımcı Tanı Yöntemleri:

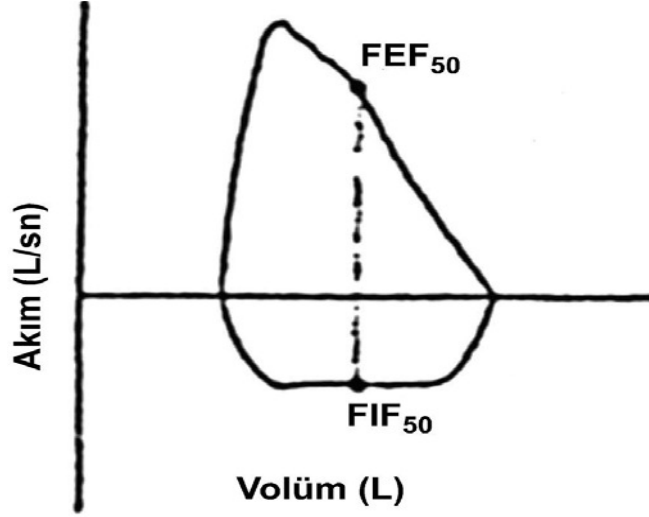
Hastalarda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir. Kullanılabilecek yardımcı tanı yöntemleri Tablo 8’de gösterilmiştir (14).

Tablo 8. OUAS'da Yardımcı Tanı Yöntemleri (14)
Kan tetkikleri (rutin biyokimya, tam kan sayımı vb.)
İdrar tetkikleri
Akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri
Ekokardiyografi
Arteriyel kan basıncı (TA)
Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi
- <i>Multipl Sleep Latency Test (MSLT)</i>
- <i>Maintenance of Wakefulness Test (MWT)</i>

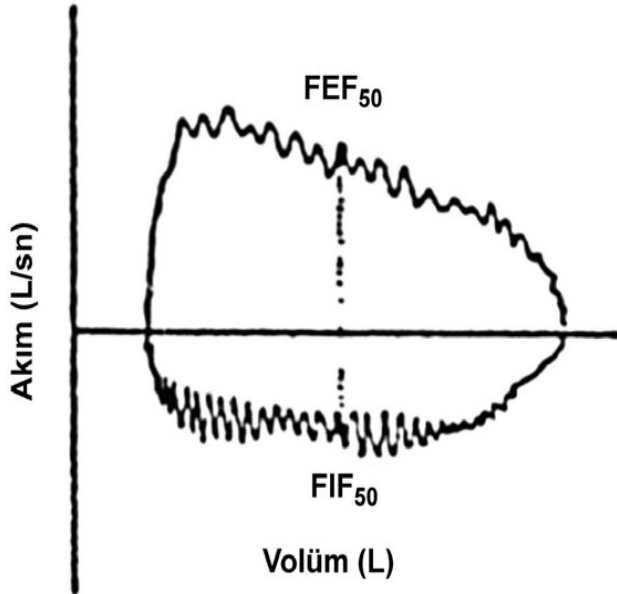
Hastalara PSG uygulanmadan önce kronik hipoksiye bağlı polisitemiyi gösteren tam kan sayımı, ek solunum hastalıklarının göstergesi olarak akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istenebilir.

Solunum fonksiyon testinde OUAS’ı destekleyen iki temel bulgu vardır. Bunlardan birincisi FEF 50/FIF 50 oranının birin altında bulunmasıdır (Şekil 11)

(14). Diğer bir bulgu da akım volüm halkasında inspiryum ve ekspiryum bölümlerinde saptanan testere dişi görünümüdür (Şekil 12) (14).



Şekil 11. Akım volüm eğrisinde OUAS'ta görülen akım osilasyonu (14)



Şekil 12. Akım volüm eğrisinde OUAS'da görülen değişken ekstratorasik ÜSY obstrüksiyonu modeli (14)

Klinik şüphe varsa OUAS'a neden olabilecek hastalıkları (hipotiroidi, akromegali, obezite gibi) ve komplikasyonları belirlemede tiroid, hipotalamus ve hipofiz hormon testleri istenebilir (21,53).

Aşırı uykululuğun nesnel olarak saptanması için *MSLT* ve *MWT* uygulanır. Bunlardan ilki hastanın gece yapılan PSG'yi takiben gün içinde yatağa girdikten ne kadar süre sonra uyuduğunu, diğeri de uyanıklığı ne kadar sürdürebildiğini ölçmektedir (53).

Tedavi:

Pediyatrik OUAS'da genellikle sorun adenotonsiller bölgede olduğundan, temel tedavi yöntemi adenotonsillektomidir (39,40). Sadece adenoidektomi yeterli tedavi olarak kabul edilmemektedir (79,80). Yine diğeri bazı yayınlarda adenotonsillektominin tek başına adenoidektomi veya tonsillektomiye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (80,81). Eşlik eden başka patolojisi olmayan olgularda adenotonsillektomi sonrası PSG ile ispatlanmış OUAS tedavi oranı %75-100 arasında bildirilmiştir (39). Obez çocuklarda bu başarı oranı düşmesine rağmen yine de bu hastalarda ilk seçenek adenotonsillektomidir ve bazı çalışmalara göre obez çocuklarda bile adenotonsillektomi kesin tedavi olabilir (74).

Erişkinlerde daha çok söz konusu olan uyku hijyeni ve kilo ile ilgili öneriler ve pozisyonel tedavi çocuklar için pek geçerli değildir. Medikal tedavi özel durumlarda ve akut ataklar döneminde verilebilir. Havayolunu genişleten aletler, özellikle çocuklarda kullanımı zor tedavilerdir. Bunlar içinde en sık kullanılanı ve başarı şansı en yüksek olanı CPAP'tır . Ancak uyum sorunu önemlidir. Genel durumu nedeni ile opere edilemeyecek hastalarda, çok yönlü sorunları olan hastalarda, adenotonsillektomiye rağmen sorunları devam eden hastalarda, postoperatif dönemde sorunu olan hastalarda kullanılmalıdır ve trakeotominin alternatifini olarak düşünölmelidir (82). CPAP bir defalık uygulanan tedavi

yöntemi olan adenotonsillektominin tersine kullanma süresi tam tanımlanmamış bir tedavidir.

Opere edilecek hastalarda preoperatif ve postoperatif gelişebilecek sorunlara karşı hazırlıklı olunmalı, adenotonsillektomi hastaneye yatmadan ayaktan yapılmamalı, hasta postoperatif dönemde gerektiğinde yoğun bakımda tutulmalı ve monitörize edilmelidir. Adenotonsillektomi yapılacak olan çocuklarda ameliyat sonrası solunumla ilgili komplikasyonlar açısından risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir (39):

- * Üç yaşından küçük çocuk
- * Ciddi OUAS (PSG ile saptanmış)
- * Sağ ventriküler hipertrofi gibi OUAS'a bağlı kardiyovasküler komplikasyon olması
- * Büyüme geriliği
- * Obezite
- * Prematürite
- * Yakın zamanda ÜSY enfeksiyonu
- * Kraniofasiyal anomaliler
- * Nöromusküler hastalıklar

Cerrahi tedaviler içinde nazal cerrahi ve uvulopalatoplasti çocuklarda çok sık uygulanan tedaviler değildir. Kraniofasiyal cerrahi ve ortognatik tedavi konjenital anomalili çocuklarda uygulanan major girişimlerdir. Trakeotomi OUAS'ın en radikal çözümü olmasına rağmen, dezavantajlarından dolayı çok yönlü sorunları olan ve CPAP'dan fayda görmeyen çocuklar için son seçenek olarak düşünülmelidir.

Sonuç olarak; pediatrik OUAS'da standart tedavi adenotonsillektomidir. Bunun dışında küçük bir grupta diğer cerrahi yöntemler, tıbbi tedavi ve aletler gerekli olabilir.

Pediatric ile Erişkin OUAS Arasındaki Farklar

1. Erişkinlerde erkek / kadın oranı 8 olmasına karşın, çocuklarda oran birdir.
2. Erişkinlerde horlamalar arasında solunum duraklamalarının olması tipik iken, çocuklarda horlama devamlı olabilir.
3. Gündüzleri aşırı uyuklama hali erişkinlerde tipik yakınma iken, çocuklarda çok net değildir, buna karşılık davranış bozukluğu ve gelişim geriliği çocuklarda daha tipiktir.
4. Gündüz ağız solunumu çocuklarda yaygındır.
5. Obezite erişkinlerde sıklıkla varken çocuklarda enderdir, hatta çocukların bir kısmı zayıftır.
6. Çocuklarda en sık görülen neden adenotonsiller hipertrofi iken, erişkinlerde retrofarengeal ve retrolingual patolojilerdir.
7. Erişkinlerde en etkin tedavi CPAP iken, çocuklarda adenotonsillektomidir.
8. Apnelerin eşlik etmediği ve PSG'si bu açıdan negatif olan ancak benzer morbiditeye neden olabilen ÜSDS de çocukluk döneminde gözardı edilmemeli ve bu patolojinin de standart tedavisinin adenotonsillektomi olduğu unutulmamalıdır.

Leptin, Ghrelin, Oreksin ve OUAS

Leptin, yağ hücresinde ve diğer bir çok dokuda ob-gen tarafından üretilen ve plazmaya salınan bir hormondur. Kana geçtikten sonra özel reseptörleri aracılığı ile kan beyin bariyerini aşarak merkezi sinir sistemine ulaşır ve besin alımını azaltıp, enerji harcamasını arttırarak etkisini gösterir. Vücut ağırlığının uzun süreli kontrolünü düzenleyen hipofajik hormon olarak tanımlanabilir. *Leptin* 167 amino asit içeren, yağ hücresi ve bir çok dokudan salgılandığı saptanan, kanda serbest ve proteine bağlı olarak taşınan bir polipeptiddir. Geni 7q31 kromozomunda yerleşik olup yağ hücresinde ob-gen tarafından mRNA'ya kodlanarak üretilir. Yağ hücresinden salgılanması ise β_3 adrenerjik reseptörler

aracılığı ile olur. Organizmada böbrekler tarafından dolaşımdan alınarak idrarla atılır. İnsanda vücut yağ yüzdesi arttıkça plazma *leptin* düzeyinin artması şeklinde güçlü bir korelasyon vardır (83).

Leptin, hipotalamusta arkuat nöronlarda besin alımını arttıran Nöropeptid Y (NPY) mRNA miktarını azaltarak NPY salgılanmasını inhibe ederken α melanosit stimüle edici hormon (α MSH) yapımını uyararak besin alımını azaltır. Hipotalamus paraventriküler nöronlar aracılığı ile otonom sistemi aktive ederek enerji harcanmasını artırır ve hipofiz ön ve arka lob fonksiyonlarını artırır. Enerji dengesi değişikliklerini açlık ve tokluk sinyalleri oluşturup akut olarak düzenleyen bir sensör görevi yaparken negatif enerjiyle beslenmede plazmada azalarak, pozitif enerjiyle beslenmede artarak vücut yağ miktarı ve kişinin olması gereken ağırlığını ayarlamaktadır (83). Normal sağlıklı bireylerde enerji alımı ve harcanması dar sınırlarda dengelidir ve bu nedenle vücut ağırlığı değişmez. *Leptin* hücrede yağ asidi sentezleyen enzimlerin inhibisyonunu sağlamakta, mitokondrial β oksidasyonu azaltmakta, yağ asidi kullanımını artırarak hücre içi yağ asidi konsantrasyonunu azaltmaktadır. *Leptinin* insan ve memelilerde fonksiyonları aşağıda sıralanmıştır (83).

- Beslenme davranışını düzenler
- Metabolizma hızını ayarlar
- Otonom sinir sistemi aktivitesini ayarlar
- Termoregülasyonda rol alır
- Büyüme ve gelişmede rolü vardır
- Sempatik aktivitede artışa neden olur

Obez hastalarda OUAS daha sık görülmekte ve obezitenin de *hiperleptinemi* ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Obez olmayan, OUAS'lı erişkin hastalarda obeziteden bağımsız olarak *hiperleptinemi* olduğu gösterilmiştir (84).

Çalışmamızda OUAS'lı, obez olmayan çocuk hastalarda patolojik *leptin* düzeylerinin olup olmadığı araştırılacaktır.

Ghrelin, gerek hayvanlarda gerekse insanlarda iştahı arttıran 28 aminoasitten oluşmuş bir hormondur (85). Dolaşımdaki *ghrelinin* önemli bir kısmı mideden salgılanır. Sağlıklı insanlara intravenöz verildiğinde açlık ve besin alımını uyarır. Hipotalamusta arkuat nukleusa etki ederek besin alımını kontrol eder (*Leptine* antagonistik etkiyle). Açlıkta *ghrelin* düzeyleri yükselir, yemek yemeyi takiben düşer. Hücre proliferasyonunu artırır. Büyüme hormonu salınımını arttırarak insülin direncini, glukoneogenezi ve kan glikozunu arttırır (86).

Ghrelin öncelikle mide fundusunda oksintik bezde bulunmuştur. Özellikle fundusta pılordan daha fazla miktarda *ghrelin* içeren hücre bulunmaktadır. Bu hormonu salgılayan hücreler midede mukozal epitelyumda bulunan ayrı bir endokrin hücre tipidir. Dolaşımda bulunan miktarın %30 kadarı gastrointestinal sistem kaynaklıdır. Bağırsakta duodenumdan kolona indikçe *ghrelin* konsantrasyonu azalır. *Ghrelinin* açillenmemiş formu anlamlı olarak yüksek düzeyde midede ve kanda bulunur. Açillenmemiş formun adipogenezde, lipolizde, glikoz homeostazisinde, hücre proliferasyonunda, apoptoziste ve kardiyovasküler fonksiyonlarda etkili olduğu belirlenmiştir (86). *Leptin* ve *ghrelin* lateral hipotalamusta bulunan uyku-uyanıklık döngüsünü ve besin alımını düzenleyen sisteme etki göstererek birbirlerinin etkilerini antagonize ederler (87).

Ghrelinin leptine antagonistik etkilerinin olması, iştah ve enerji homeostazisini etkilemesinden dolayı çalışacağımız hasta grubunda patolojik *ghrelin* düzeylerinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Oreksinler uyku-uyanıklık döngüsünü ve beslenmeyi düzenleyen hipotalamik nöropeptidlerdir. *Prepro-oreksin*'den proteoliz ile *oreksin-A* ve *oreksin-B* oluşur. Sırasıyla 33 ve 28 aminoasitten oluşmaktadırlar. Esas fizyolojik etkilere sahip olan nöropeptid *oreksin-A*'dır. *Oreksinler* lateral hipotalamusta bulunan nöronlar tarafından sentezlenmektedir. Kobayların serebral ventriküllerine bu nöropeptidlerin verilmesiyle uykunun azalıp uyanıklığın arttığı görülmüştür. Epinefrin salınımını arttırarak sempatik sistemi uyarırlar. Glukokortikoid

salınımını arttırmaları. Besin alımını arttırmaları. Uykuyu azaltırlar. Mideden HCl, pankreastan bikarbonat salgılanmasını arttırmaları. Lipolizi azaltıp yağ hücre proliferasyonunu arttırmaları. Periferik dokularda da etkileri bulunmaktadır. Medulladan çıkan santral oreksijenik yollar hipotalamus-hipofiz eksenini aktive ederek sempatik tonusu etkilemektedirler. Reseptörleri tüm bağırsak bölgelerine dağılmıştır. Bu reseptörler beslenme durumuna göre düzenlenmektedir. Ayrıca insülin salgılanmasını ve intestinal motiliteyi etkilemektedirler (88).

Oreksinin uyku-uyanıklık döngüsünde ve iştah düzenlenmesindeki rolleri dolayısıyla obstrüktif uyku apnesinde etkileri bulunmaktadır. Obstrüktif uyku apnesinde bozulmuş m.genioglossus aktivitesinin önemli bir rolü bulunmaktadır. *Oreksinin* bu kasın aktivitesinin kontrolünde yer aldığı belirtilmektedir. Uykunun REM döneminde azalmış m.genioglossus tonusu dilin orofaringeal boşlukta geriye doğru yer değiştirmesine ve OUAS'lı hastalarda görülen hava yolu tıkanmalarına sebep olmaktadır. *Oreksinerjik* nöronlar direkt olarak hipoglossal motor nöronları uyarmaktadırlar. Kölliker-Fuse çekirdeğinde hipoglossal premotor nöronlar bulunmaktadır. *Oreksin* etkisiyle bu çekirdekte hipoglossal sinirin inspiryum öncesi aktivitesi artmaktadır. Kölliker-Fuse çekirdeğindeki hipoglossal premotor nöronların uyarıcı *oreksin* etkisinden yoksun kalmaları dilin inspiryum öncesi ileriye doğru konumlanmasını azaltacak ve üst hava yolunda direnci arttıracaktır (89).

Çalışmamızda PSG ile obstrüktif apne saptanan çocuklarda *leptin*, *ghrelin* ve *oreksin* düzeylerinin aynı yöntemle obstrüktif apne saptanmayan çocuklara göre farklı olduğunun gösterilmesi, pediatrik OUAS patogenezinde bu hormonların da rolünün olduğunu ortaya çıkaracak olup bu hastaların tanı, tedavi ve prognozları konusunda yeni yaklaşımlar oluşturulabilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Pediatrik Göğüs Hastalıkları polikliniklerine Haziran-Ekim 2010 arasında uykuda horlama, apne şikayetleriyle başvuran 4-13 yaş arası kız ve erkek çocuklarından oluşan 38 hasta Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Merkezi'nde obstrüktif uyku apnesi açısından PSG ile incelenmiş, sonrasında hastalara uykuyla ilgili şikayetlerden oluşan anket uygulanmış ve hastalar AHI'lerine göre <1, 1-5, >5 olarak üç gruba ayrılmış, bu gruplar serum *leptin*, *açillenmemiş ghrelin*, *oreksin*, HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından 02.06.2010'da 023 karar numarası ile onaylandıktan sonra başlatılmıştır. Tüm hastalardan ve ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hastaların poliklinikte değerlendirilmesi

Hastaların poliklinikte vücut ağırlığı, boy ölçümleri yapıp vücut kitle indeksleri hesaplanmıştır. Vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

PSG Protokolü

Tüm hastalardan PSG yapılacağı gün tetkikin yapılacağı zamana kadar uyumamaları, o gün akşam ağır olmayan bir yemek yemeleri, duş almaları ve saat 20.00'de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Merkezi'nde olmaları istenmiştir. Hastalara yaklaşık 8 saat süreyle PSG yapılmıştır. Hastaların 24.00'den sonra aç olmaları istenmiştir.

Leptin, Açillenmemiş Ghrelin, Oreksin, HDL, LDL, VLDL, Total kolesterol ve Triglicerid Örneklerinin Toplanması

Çalışmaya alınan tüm çocuklara gece boyu PSG yapılmıştır.

Gece verilen yaklaşık 6 saatlik açlık sonrasında çocuklardan sabah 07.00-08.00 arasında *leptin, açillenmemiş ghrelin, oreksin, HDL, LDL, VLDL, triglicerid, total kolesterol* için kan örnekleri alınmıştır. Kan örnekleri alındıktan sonra hastalara uykuya ilgili şikayetlerden oluşan anket uygulanmıştır. *Oreksin* için alınan etilendiamintetraasetik asit (EDTA)'lı tüpteki kan örneğine her 1 cc kan için 100 mikrolitre *aprotinin* ilavesi yapıldıktan sonra alınan kanlar dakikada 3600 devirde, +4°C'de, 12 dakika boyunca santrifüj edilmiş ve *leptin, ghrelin ve oreksin* için elde edilen serum örnekleri -80°C'de saklanmıştır. HDL, LDL, VLDL, triglicerid ve total kolesterol için elde edilen serum örnekleri aynı gün çalışılmıştır. Tüm örnekler alındıktan sonra *leptin, ghrelin ve oreksin* için elde edilen serum örneklerinin her biri farklı günde çalışılmak üzere serumlara bir gün boyunca çözünme işlemi uygulanmıştır. *Leptin* için elde edilen serumlar *DIAsource Leptin-EASIA* kiti (*DIAsource ImmunoAssays S.A. Rue de l'Industrie, 8, B-1400 Nivelles, Belgium*) kullanılarak ve *immunoassay* yöntemiyle monoklonal antikorlar kullanılarak çalışılmış, çıkan sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir. *Açillenmemiş ghrelin* için elde edilen serumlar *Human Unacylated Ghrelin Enzyme Immunoassay* kiti (*A05119-96 Wells*) kullanılarak ve çift antikor sandviç tekniğine dayalı *Enzyme Immunometric Assay* yöntemiyle çalışılmış, çıkan sonuçlar pg/mL olarak verilmiştir.

Oreksin için elde edilen serumlar *General protocol for Enzyme Immunoassay* kiti (*Phoenix Pharmaceuticals, Inc*) kullanılarak ve *competitive enzyme immunoassay* prensibine dayalı spesifik peptid ve onunla ilişkili peptidlerin belirlenmesi yoluyla çalışılmış, çıkan sonuçlar ng/mL olarak verilmiştir. *Oreksin* için elde edilen serumlara Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde liyofilizasyon işlemi uygulanmıştır.

Anket Uygulaması

Hastalara PSG yapıp kan örnekleri ve hastayla ilgili bilgiler alındıktan sonra uykuda horlama, sabahları olan baş ağrısı, uyanırken ağızdan soluma gibi şikayetlerden oluşan ve hiçbir zaman, nadiren, bazen, her zaman, bilmiyorum şeklinde cevapların olduğu bir anket uygulanmıştır. Ardından gelişme geriliği, işitme problemleri gibi şikayetlere evet ve hayır şeklinde cevap verilebilecek sorular yöneltilmiştir. Sonrasında Brodsky sınıflamasına göre tonsil boyutu evrelemesi yapılmıştır (Ek 1).

Hastalara evet ve hayır şeklinde cevap verebilecekleri tanıklı apne, horlama, gürültülü solunum gibi şikayetlerle ilgili ve verilen cevaplara göre obstrüktif uyku apnesi ile yakından ilişkili şikayetlere ağırlıklı puan verilecek şekilde puanlama yapılabilen bir anket daha uygulanmıştır. Bu anketin sonucuna göre toplam puan hesaplanmıştır. Anket uygulamasında da bu anketten alınan puanlar değerlendirilmiştir. Toplam puan 0-100 arasında değişmiştir (Ek 2).

İstatistik

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 15.00 bilgisayar programında değerlendirilmiştir. Çocukların tanımlayıcı özelliklerinde sayım değişkenlerinde sayı ve yüzde; ölçüm değişkenlerinde ise aritmetik ortalama, standart sapma, medyan (ortanca), minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Gruplar arası sayım değişkenlerinin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçüm değişkenlerinde normal dağılıma uygunluk testinde veriler normal dağılımdan farklı olduğundan gruplar arası karşılaştırmalarda nonparametrik testler kullanılmıştır. İki grup arasındaki değerleri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grup arasındaki değerleri karşılaştırmak için Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunda Post-Hoc analizi yapılmıştır. Gruplar ikili Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmış ve p değeri Bonferroni düzeltmesi ile

değerlendirilmiştir (p:0,05/3=0,016 düzeyinde karşılaştırma yapılmıştır). $p<0.05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ve Pediatrik Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Haziran 2010 – Ekim 2010 arasında uykuda horlama ve uykuda nefes alamama şikayetleriyle başvurmuş 4-13 yaş arası 38 hastayı (22'si erkek, 16'sı kız) kapsamaktadır. Hastaların yaşları 4-13 yaş (ort: $8,32 \pm 2,516$ -medyan: 8,0 yaş), boyları 98-164 cm(ort: $128,58 \pm 17,171$ -medyan: 128,0 cm) ve kiloları 14-60 kg (ort: $30,22 \pm 12,891$ -medyan: 28,50 kg) arasında değişmektedir. Hastaların Brodsky sınıflamasına göre 20'sinin evre 1, 12'sinin evre 2, 6'sının evre 3 tonsilinin olduğu belirlenmiştir.

Polisomnografi Sonuçları:

Hastalar AHI sonuçlarına göre değerlendirildiğinde 1 ve 1'in altında 11 hasta, 1,1-4,99 arası 20, 5 ve 5'in üstünde olan 7 hastanın olduğu tespit edilmiştir. Hastalar AHI'lerine göre bahsedilen şekilde üç gruba ayrılmıştır. Hastaların klinik özellikleri Tablo 9'da, gruplandırılmaları Tablo 10'da gösterilmiştir.

No	İsim	Yaş	Cinsiyet	Kilo (kg)	Boy (cm)	VKİ*	Tonsil Boyutu (Evre)	AHI**
1	ÜÇ	11	K	60	158	24	2	13,4
2	YEC	11	E	52	150	23,1	1	0,3
3	SO	6	E	23	116	17,1	3	30,6
4	SM	11	E	33	143	16,1	1	2,2
5	OK	7	E	29	124	18,9	2	1,5
6	MD	8	E	30	125	19,2	1	2
7	MKT	6	E	21	115	15,9	1	1,8
8	MŞB	6	K	21	117	15,4	3	3,6
9	MB	12	E	35	131	20,4	2	0,5
10	KK	9	E	50	150	22,2	2	1,7
11	HEA	5	E	17	102	16,3	2	6,6
12	HA	10	E	29	134	16,2	3	14,7
13	FBD	7	E	17	98	17,7	1	1
14	EK	9	K	35	135	19,2	1	0,7
15	BU	11	K	33	140	16,8	2	2
16	TK	12	E	36	141	18,1	1	0,6
17	SO	6	K	27	121	18,4	1	1
18	EFB	8	E	22	126	13,9	2	2,6
19	ÖFÖ	4	E	15	105	13,6	1	1,5
20	YD	9	E	28	132	16	1	1,6
21	MEC	6	E	19,5	119	13,8	1	1,1
22	MK	7	E	18	120	12,5	2	1,7
23	SG	9	K	40	130	23,6	1	1
24	SC	8	K	36	138	18,9	1	4,2
25	SK	4	K	16	106	14,2	2	1
26	DD	7	K	31	125	19,8	1	3,4
27	YEA	9	E	14	110	11,5	1	3,7

28	AK	13	E	58	164	21,6	1	0,2
29	EE	12	K	58	158	23,2	2	2
30	HYÇ	6	K	21	122	14,1	2	1,1
31	HÇ	12	E	39	157	15,8	1	2
32	SÜ	6	K	14,5	109	12,2	3	29,8
33	NB	4	K	14	100	14	3	1,4
34	MRE	8	K	22,5	130	13,3	1	0,4
35	BAÖ	10	K	42	145	20	3	6,5
36	UCS	11	E	40	140	20,4	2	7
37	RP	9	K	28	130	16,5	1	1
38	OC	7	E	24	120	16,6	1	4,2

Tablo 9. Hastaların Klinik Özellikleri

* VKİ: Vücut Kitle İndeksi ** AHİ: Apne-Hipopne İndeksi

Anket Sonuçları

Hastaların anket puanları 10-82 (ort: 41,37±16,421-medyan: 44,0) arasında değişmiştir.

Gruplar	AHİ*	Hasta sayısı
1	<1 ve 1	11
2	1,1-4,99	20
3	5 ve >5	7

Tablo 10. Hastaların gruplandırılması

* AHİ: Apne-Hipopne İndeksi

Hastaların AHİ'leri 0,2-30,6 (ort: 4,25±6,96-medyan: 1,75) arasında değişmiştir.

Üç grup yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, anket puanı, total kolesterol, HDL, LDL, *leptin*, *ghrelin* ve *oreksin* açısından Kruskal-Wallis varyans analizi ile aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Gruplar arasında trigliserid ($p: 0,044$) ve VLDL ($p: 0,009$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 11).

	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	p*
Yaş	9,09±2,77 (9,0)	7,85±2,34 (7,50)	8,42±2,63 (10,0)	0,420
Kilo	33,3±13,29 (35,0)	27,8±11,61 (26,0)	32,2±16,17 (29,0)	0,458
Boy	130,54±18,38 (130,0)	127,30±16,07 (124,5)	129,14±20,57 (134,0)	0,785
VKİ**	18,73±3,32 (18,40)	16,41±3,12 (15,95)	18,02±3,79 (17,10)	0,119
Anket puanı	41,18±20,10 (43,0)	39,05±16,64 (35,50)	48,29±6,18 (48,0)	0,443
T. kolesterol	160,72±26,34 (154,0)	148,0±26,69 (147,0)	163,14±28,23 (174,0)	0,320
HDL†	54,45±13,93 (52,0)	46,80±7,99 (46,0)	47,71±12,77 (46,0)	0,341
LDL‡	92,49±20,57 (84,20)	82,67±23,25 (79,60)	90,57±21,20 (96,0)	0,404
VLDL◇	12,43±7,35 (10,0)	18,47±9,38 (17,60)	24,80±14,64 (16,60)	0,009
Trigliserid	68,63±38,75 (53,0)	92,50±46,93 (88,0)	124,0±73,22 (83,0)	0,044
Leptin	3,18±3,67 (0,92)	2,19±2,88 (1,15)	3,65±4,72 (1,19)	0,984
Ghrelin	274,82±137,43 (218,38)	478,91±284,15 (371,72)	289,46±145,80 (263,48)	0,049
Oreksin	3,51±1,92 (2,99)	4,79±5,26 (3,07)	6,79±8,08 (3,57)	0,876

Tablo 11. Grupların karşılaştırılması

* Kruskal Wallis Varyans Analizi yapılmıştır.

** VKİ: Vücut Kitle İndeksi † HDL: *High Density Lipoprotein*

‡ LDL: *Low Density Lipoprotein* ◇ VLDL: *Very Low Density Lipoprotein*

Bu üç grup arasındaki VLDL değerleri farklılığı için Post-Hoc analizi yapıldığında; VLDL değerlerinin 1. grupta 2. ve 3. gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu (p: 0,008), farkın 1. gruptan kaynaklandığı saptanmıştır. Trigliserid açısından ise üç grup arasında anlamlı farklılık olmakla birlikte (p: 0,044) ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,016).

Tonsil Boyutlarının Karşılaştırılması

Üç grup arası tonsil boyutları karşılaştırıldığında büyük tonsil boyutlarının yüksek AHI saptanan gruplarda (2. ve 3. grup) daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (p<0,05) (p: 0,003) (Tablo 12).

Tonsil boyutu	1. GRUP	2. GRUP	3. GRUP	TOPLAM
EVRE 1	9 (%45)	11 (%55)	0 (%0)	20 (%100)
EVRE 2	2 (%16,7)	7 (%58,3)	3 (%25)	12 (%100)
EVRE 3	0 (%0)	2(%33,3)	4 (%66,7)	6 (%100)
TOPLAM	11 (%28,9)	20 (%52,6)	7 (%18,4)	38 (%100)

Tablo 12. Tonsil Boyutlarının Karşılaştırılması

* Pearson ki-kare testi

TARTIŞMA

Özellikle obez çocuk hastalarda OUAS obez olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Obezite patofizyolojisine ilgi son zamanlarda anti-obezite hormonu olan *leptinin* keşfiyle yoğunlaşmıştır (84). Hastanemizde Ulukavak Çiftçi ve arkadaşlarının (84) erişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada 30 orta veya ağır derecede OUAS ($AHI \geq 15$) olan obez ve tedavi almamış hasta grubu ile 22 obez kişiden oluşan ($AHI < 5$) kontrol grubu birbiriyle karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında OUAS'lı hastalarda önemli derecede yüksek *leptin* düzeyleri saptanmıştır ($p:0.012$). Hasta ($r:0.55$, $p:0.002$) ve kontrol grubunda ($r:0.46$, $p:0.028$) serum *leptin* düzeylerinin anlamlı bir şekilde vücut kitle indeksi ile korele olduğu fakat sadece obstrüktif uyku apneli hastalarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yüksek *leptin* düzeylerinin anlamlı derecede AHI ile ilgili olduğu belirlenmiştir ($r:0.38$, $p:0.036$). Ursavaş ve arkadaşları (90) 55 yeni tanı almış OUAS'lı hasta ve aynı yaşta 15 apnesi olmayan kişiden oluşan kontrol grubunu PSG yapıldıktan sonra açlık *leptin*, *ghrelin* ve adiponektin düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OUAS'lı hasta grubunda *leptin*, adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli fark saptanmamıştır. Ayrıca PSG parametreleriyle *leptin*, adiponektin düzeyleri arasında önemli korelasyon bulunmamıştır. *Leptin* ve vücut kitle indeksi arasında önemli pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($r = 0,592$ $p < 0,0001$). Nakra ve arkadaşlarının (91) 34 obez çocuk hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada PSG'de AHI 'si 1,5'un üzerinde çıkan uykuda solunum bozukluğu olan 25 hasta ile uykuda solunum bozukluğu olmayan 9 çocuk karşılaştırılmıştır. Uykuda solunum bozukluğu olan grupta *leptin* düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,005$). Uykuda solunum bozukluğu olan gruptan 11 hastaya üç ay boyunca geceleri devamlı pozitif havayolu basıncı uygulandıktan sonra *leptin* düzeylerine tekrar bakıldığında başlangıçtaki düzeylere göre daha düşük değerler saptanmıştır ($p < 0,031$). Çalışmamızda obez olmayan, AHI 'ye göre üç gruba ayırdığımız 38 çocuğun *leptin* düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli fark saptanmamıştır

(p:0,984). Bu sonuç çocuklarda serum *leptin* düzeyinin vücut kitle indeksine paralel olarak değişim gösterebileceğini ancak AHİ'ye göre herhangi bir değişiklik göstermediğini düşündürmektedir.

Ulukavak Çiftçi ve arkadaşları (84) orta-ağır OUAS'lı (AHİ $\geq$ 15) 30 erişkin obez hasta ile 22 obez erişkin kişiden oluşan kontrol grubu arasında (AHİ<5) serum *ghrelin* düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermişlerdir (p:0,912). Gümüşsoy ve arkadaşlarının (92) adenotonsiller hipertrofiye bağlı uykuda solunum problemi olan 40 çocuk (ortalama yaş:4,85 $\pm$ 2,15) üzerinde yaptığı çalışmada çocukların adenotonsillektomi öncesi ve adenotonsillektomiden 6 ay sonrasındaki *ghrelin* düzeyleri karşılaştırılmıştır. Postoperatif *ghrelin* düzeylerinin preoperatif *ghrelin* düzeylerine göre düşük olduğu belirlenmiştir (p<0,001). Koç ve arkadaşlarının (93) adenoid veya tonsil hipertrofisi olan 17'si erkek, 10'u kız olmak üzere 27 çocuk üzerinde yaptıkları bir çalışmada (ortalama yaş:6,9 $\pm$ 3,5) hastaların operasyondan üç ay sonrasındaki *ghrelin* düzeylerinin preoperatif *ghrelin* düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (p<0,01). Tedavi almamış, AHİ'lerine göre üç gruba ayrılmış, uykuda apne tarifleyen, obez olmayan 38 çocuk hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda gruplar arasında *ghrelin* düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,049). Vücut kitle indeksleri 25'in altında olan hastalarımızda serum *ghrelin* düzeylerinin farklı AHİ değerleri olan gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık oluşturmaması serum *ghrelin* düzeyinin OUAS şiddeti ile korele olmadığını düşündürmektedir.

Busquets ve arkadaşları (94) OUAS'ın obezite ve gündüz aşırı uyku durumu ile ilişkili olmasından dolayı *oreksin* düzeyinin bu sendromda normal olamayabileceğini, OUAS'da devamlı pozitif havayolu basıncı uygulaması ile yapılan tedavinin bu hastalarda gündüz aşırı uykulu olma durumunun düzeltilmesinde çok etkili olmasından dolayı devamlı pozitif havayolu basıncının kronik kullanımının *oreksin* plazma düzeylerini etkileyebileceğini ileri

sürmüşlerdir. Çalışmalarında 27 tedavi edilmemiş OUAS'lı erişkin hasta (AHİ:57±4) ile en az 1 yıl boyunca devamlı pozitif havayolu basıncı ile tedavi edilmiş olan 14 erişkin hasta (AHİ:57±4) ile 13 sağlıklı erişkin kişiden oluşan kontrol grubunun plazma *oreksin* düzeyleri birbiriyle karşılaştırıldığında tedavi edilmemiş ($p<0,01$) ve tedavi edilmiş ($p<0,001$) hastalarda sağlıklı kişilere göre *oreksin* düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, tedavi edilmemiş hastalarda gündüz uykulu olma durumu ve vücut kitle indeksinin *oreksin* düzeyleriyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde korele olmadığı belirlenmiştir ($p:0,52$). Dolayısıyla düşük *oreksin* düzeylerinin OUAS patogeneziyle ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Çocuklarda OUAS'ta *oreksinin* rolüyle ilgili daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda üç grup arasında *oreksin* düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p:0,876$). Bu sonuç obez olmayan OUAS'lı çocuk hastalarda serum *oreksin* düzeylerinin AHİ ile korele olmadığını göstermektedir.

Ulukavak Çiftçi ve arkadaşları (84) orta-ağır derecede OUAS olan ($AHI\geq 15$) 30 erişkin hasta ile 22 kişiden oluşan ($AHI<5$) kontrol grubu arasında HDL, LDL, VLDL, trigliserid, total kolesterol düzeylerini karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır ($p>0,05$). Nakra ve arkadaşlarının (91) 34 obez çocuk üzerinde yaptığı çalışmada uykuda solunum bozukluğu olan ($AHI>1,5$) 25 çocuk ile uykuda solunum bozukluğu olmayan 9 çocuk arasında HDL, LDL, trigliserid açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Total kolesterol iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur ($p:0,042$). Çalışmamızda total kolesterol, HDL, LDL açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup ($p>0,05$) gruplar arasında istatistiksel olarak VLDL ve trigliserid düzeylerinde anlamlı fark olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). İkili gruplar halinde karşılaştırıldığında VLDL düzeyinin 1. grupta 2. ve 3. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu ($p:0,008$), trigliserid düzeyinin ise istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı ($p>0,016$) görülmüştür.

Dayyat ve arkadaşları (95) uykuda solunum problemi olan 206 obez ve 206 obez olmayan çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada PSG ile iki grubun ortalama AHİ'sinin 10 olduğunu, obez çocuklardan farklı olarak obez olmayan çocuklarda adenotonsiller boyut ile AHİ arasında yakın ilişki olduğunu ($r = 0,22$; $p < 0,001$), obez olmayan çocuklarda adenotonsiller boyutun obezlere göre daha büyük olduğunu ($p < 0,0001$) bulmuşlardır. Çalışmamızda Pearson ki-kare testi kullanılarak üç grup arası tonsil boyutları karşılaştırıldığında büyük tonsil boyutlarının yüksek AHİ saptanan gruplarda (2. ve 3. grupta) daha fazla görüldüğü belirlenmiştir ($p < 0,05$) ($p: 0,003$). Çalışmamızda gruplar arasında anket puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p: 0,443$). Bu sonuç ankette yer alan şikayetlerin varlığının AHİ sonuçlarıyla korele olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca anket uygulaması öznel bir değerlendirme olup pediatrik OUAS için tarama programı olarak kullanılabilir ancak bu hastalığın tanı yöntemleri arasında yeri yoktur. Kesin olarak OUAS tanısının konulabilmesi için PSG şarttır (68,71).

Erişkinlerde OUAS'ta serum *leptin* ve *ghrelin* düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak farklı olduğunu gösteren ve uyku döngüsü, beslenme fonksiyonları üzerine etkileri olan, OUAS patogenezinde de etkili olabileceği düşünülerek hasta ve kontrol grupları arasındaki *oreksin* düzeyi farkını araştıran çalışmaların yapılmış olması, obeziteden bağımsız olarak söz konusu hormon ve nöropeptidlerin OUAS'lı çocuklarda değişebileceğini düşünmemize neden olmuştur. Çalışmamızda çocuklarda AHİ ile serum *leptin*, *ghrelin* ve *oreksin* düzeyleri arasında erişkin OUAS'lı hastalarla yapılmış çalışmalarda çıkan sonuçlara benzer bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonuç özellikle obez olmayan çocuklarda OUAS patogenezinde farklı bir fizyopatolojik mekanizmanın yer aldığını düşündürmektedir. Bu nedenle çocuklarda OUAS patogenezinde serum *leptin*, *ghrelin* ve *oreksin* düzeylerinin rolünü kesin olarak belirlemek için daha fazla hasta ile kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

- Çalışmamız uykuda horlama, apne gibi şikayetlerle birlikte 4-13 yaş arası, vücut kitle indeksi 25'in altında olan kız ve erkek çocuklardan oluşan 38 hasta ile gerçekleştirilmiştir.

- Hastalarımızın AHİ sonuçları 0,2-30,6 (ort: 4,25±6,96-medyan: 1,75) arasında değişmiştir.

- Hastaların anket puanları 10-82 (ort: 41,37±16,421-medyan: 44,0) arasında değişmiştir.

- Gruplar arasında trigliserid (p: 0,044) ve VLDL (p: 0,009) değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuştur (p <0,05).

- VLDL değerlerinin 1. grupta 2. ve 3. gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu (p: 0,008), farkın 1. gruptan kaynaklandığı saptanmıştır.

- Trigliserid açısından ise üç grup arasında anlamlı farklılık olmakla birlikte (p: 0,044) ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p >0,016).

- Üç grup arasında tonsil boyutları karşılaştırıldığında büyük tonsil boyutlarının yüksek AHİ saptanan gruplarda (2. ve 3. grup) daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (p <0,05) (p: 0,003).

- Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, anket puanı, total kolesterol, HDL, LDL, *leptin*, *ghrelin* ve *oreksin* açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

- Çalışmamızdaki hastaların %18,4'ünün AHİ sonucu 5'in üzerinde çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. Arch Dis Child 1993; 68 :360-366.
2. Zhang G, Spickett J, Rumchev K, Lee AH, Stick S. Snoring in primary school children and domestic environment: a Perth school based study. Respir Res 2004; 5: 19.
3. Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, Walker JM. Ear oximetry to detect apnea differentiate rapid eye movement(REM) and non-REM sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. Chest 1986; 89: 533-539.
4. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tuberk Toraks 1998; 46: 187-92.
5. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. Tuberk Toraks 1999; 47: 372-380.
6. Calverley PMA. Sleep-related breathing disorders. Thorax 1995 ; 50: 682.
7. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tuberk Toraks 1997; 45: 7-11.
8. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. Clin Chest Med 1985; 6: 555-562.

9. Lenfant C. Sleep and breathing (Introduction). Lung Biology in Health and Diseases 1994 ; 71: III-IV.
10. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease : from snoring to the sleep apnea syndrome-An overview. Respiration 1997; 64 Suppl 1: 11-14.
11. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and Scoring system for sleep stages of human subjects. 3rd ed. Los Angeles: Brain Research Institute, 1973:1-13.
12. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and associated Events. Rules Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
13. Gözükırmızı E. Uyku ve nörofizyolojisi. EGE Psikiyatri Sürekli Yayınları-Uyku Bozuklukları 1996; 1: 13-22.
14. Şenay Emel R. İstanbul'daki İlkokul Çocuklarında Kronik Horlama Prevalansı, Risk Faktörleri ve Sonuçları. Uzmanlık Tezi. İstanbul:Marmara Üniversitesi, 2009.
15. Anders TF, Halpern L, Hua J. Sleeping through the night: a developmental perspective. Pediatrics 1992; 90: 554-60.
16. Anders TF, Eiben LA. Pediatric sleep disorders: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36: 9-20.
17. Wittels EH, Thompson S. Obstructive sleep apnea and obesity. Otolaryngol Clin North Am 1990; 23; 751-760.

- 18.** Hudgel David, Harasick Theresa. Fluctuation in timing of upper airway and chest inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1990; 69: 443-450.
- 19.** Skinner J, Molnar M, Harper R. Higher cerebral regulation of cardiovascular and respiratory functions. In: Roth, Dement, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 1994; Chapter 18: 231-249.
- 20.** Wiegand DA, Latz B, Zvillich CW, Wiegand L. Geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 1990; 4: 1262-1269.
- 21.** Wiegand L, Zvillich CW. Obstructive sleep apnea. *Dis Mon* 1994; 40: 197-252.
- 22.** Dickerson LW, Huang AH, Thurnher MM, Nearing BD, Verrier RL. Relationship between coronary hemodynamic changes and the phasic events of rapid eye movement sleep. *Sleep* 1993; 16: 550-557.
- 23.** Dickerson LW, Huang AH, Nearing BD, Verrier RL. Primary coronary vasodilation associated with pauses in heart rhythm during sleep. *Am J Physiol* 1993; 264: 186-196.
- 24.** White D, Mezzanotte W. Neuromuscular compensation in the human upper airway. *Sleep* 1993; 16: 90-92.
- 25.** Kooplann C, Moran WB. Sleep apnea - an historical perspective. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 571-575.
- 26.** Edlund Matthew, McNamara Eileen, Millmann Richard. Sleep apnea and panic attacks. *Comprehensive Psychiatry* 1991; 32: 130-132.

- 27.** Çiftçi UT. Uykuya bağlı solunum bozukluklarında sınıflama ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
- 28.** American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep Disorders. Westchester Illinois: 2005.
- 29.** Kuna S, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. JAMA 1991; 266: 1384-1389.
- 30.** Isono S, Remmers J. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994 ; 63: 642-656.
- 31.** Suratt P, Metier R, Wilhoit S. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 889-894.
- 32.** Basner RC, Ringler J, Schwartzstein Richard M, Weinberger Steven E, Weiss Woodrow J. Phasic electromyographic activity of the genioglossus increases in normals during slow-wave sleep. Respir Physiol 1991; 83: 189-200.
- 33.** Hudgel D, Chapman K, Faulks C, Hendricks C. Changes in respiratory muscle activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 899-906.
- 34.** Basner RC, Ringler J, Schwartzstein Richard M, Weinberger Steven E, Weinberge Steven E, Sparrow D, et al. Effect of inspired air temperature on genioglossus activity during nose breathing in awake humans. J Appl Physiol 1990; 68: 1098-1103.

- 35.** Hudgel D, Hendricks C, Hamilton H. Characteristics of the upper airway pressure-flow relationship during sleep. *J Appl Physiol* 1988; 64: 1930-1935.
- 36.** Hudgel D, Hendricks C. Palate and hypopharynx—sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1998; 138: 1542-1547.
- 37.** Köktürk O, Fırat Güven S. Üst solunum yolu rezistansı sendromu. *Tuberk Toraks* 2003; 51: 216-26.
- 38.** Sterni LM, Tunkei DE. Obstructive sleep apnea in children. An update. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50: 427-443.
- 39.** American Academy of Pediatrics, Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109: 704-12.
- 40.** Li AM, Chan DFY, Fok TF, Wing YK. Childhood obstructive sleep apnoea: an update. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 406-13.
- 41.** Schechter MS. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Technical report: diagnosis and management childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109: 69.
- 42.** Rosenfeld RM, Green RP. Tonsillectomy and adenoidectomy: changing trends. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 187-91.
- 43.** Berkowitz RG, Zalzal GH. Tonsillectomy in children under 3 years of age. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 685- 6.

44. Erişen L, Basut O, Coşkun H, Tezel İ, Hızalan İ, Onart S. Adenotonsillektomi olgularımız ve endikasyonların değerlendirilmesi. Kulak Burun Boğaz Klinikleri 1999; 1: 85-8.
45. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tuberk Toraks 1998; 46: 288-300.
46. Erişen L, Tezel İ, Hızalan İ, Onart S, Arat M, Basut O. Uyku apnesi sendromu. KBB İhtisas Dergisi 1993; 3: 63-82.
47. Erişen L. Çocukluk dönemi uyku apnesi sendromu. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2000; 43: 96-105.
48. Shepard JW, Geftter WB, Guilleminault C, Hoffman EA, Hoffstein V, Hudgel DW, et al. Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. Sleep 1991; 14: 361-71.
49. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. J Pediatr 1982; 100: 31-40.
50. Singer LP, Saenger P. Complications of pediatric obstructive sleep apnea. Otolaryngol Clin North Am 1990; 23: 665-75.
51. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnea. Arch Dis Child 2002, 87: 156-9.
52. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. Tuberk Toraks 1999; 47: 499-511.
53. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. Tuberk Toraks 2000; 48: 125-32.

- 54.** Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tuberk Toraks* 2000; 48: 273-89.
- 55.** Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 863-71.
- 56.** Köktürk O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve ayırıcı tanısı. *Tuberk Toraks* 2001; 49: 175-82.
- 57.** Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102: 616-20.
- 58.** O'Brein LM, Mrevis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Rutherford J, Raffield TJ, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics* 2004; 114: 44-49.
- 59.** Kennedy JD, Blunden S, Hirte C, Parsons DW, Martin AJ, Crowe E, et al. Reduced neurocognition in children who snore. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 330-337.
- 60.** Gozal D, O'Brein LM, Row BW. Consequences of snoring and sleep disordered breathing in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 166-168.
- 61.** Blunden S, Lushington K, Kennedy D. Behavior and neurocognitive performance in children aged 5-10 years who snore compared to controls. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 22: 554-568.
- 62.** Lewin DS, Rosen RC, England SJ, Dahl RE. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med* 2002; 3: 5-13.

- 63.** Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58: 23-30.
- 64.** Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep disordered breathing. *Pediatrics* 2002; 109: 449-456.
- 65.** Guilleminault C, Pelayo R, Ledger D, Clerk A, Bocian RCZ. Recognition of sleep disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996; 98: 871-872.
- 66.** Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberk Toraks* 2002; 50: 104-18.
- 67.** Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 1551-1569.
- 68.** Brouillette RT, Hanson D, David R. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984; 105: 10-4.
- 69.** Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, Waters KA, Luciano R, Ducharme FM. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000; 105: 405-12.
- 70.** Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 267-72.
- 71.** Goldstein NA, Sculerati N, Walsleben JA, Bhatia N, Friedman DM, Rapoport DM. Clinical diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea validated by polysomnography. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 611-7.

72. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J* 1996; 9: 2127–31.
73. Ryan CF, Dickson RI, Lowe AA, Blokmanis A, Fleetham JA. Upper airway measurements predict response to uvulopalatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1990; 100: 248-53.
74. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea / hypopnea syndrome? A systemic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2004; 131: 827-32.
75. Goldstein NA, Pugazhendi V, Rao SM, Weedon J, Campbell TF, Goldman AC, et al. Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2004; 114: 33-43.
76. Valera FCP, Avelino MAG, Pettermann MB, Fujita R, Pignatari SS, Moreira GA, et al. OSAS in children: correlation between endoscopic and polysomnographic findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 268-72.
77. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauquier A, Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 69-73.
78. Messner AH. Evaluation of obstructive sleep apnea by polysomnography prior to pediatric adenotonsillectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 353-6.

- 79.** Nieminen P, Tolonen U, Löppönen H, Löppönen T, Luotonen J, Jokinen K. Snoring children: factors predicting sleep apnea. *Acta Otolaryngol* 1997; 529: 190-4.
- 80.** Zucconi M, Strambi LF, Pestalozza G, Tessitore E, Smirne S. Habitual snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children: effects of early tonsil surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 26: 235-43.
- 81.** Nieminen P, Tolonen U, Lopponen H. Snoring and obstructive sleep apnea in children: a 6-month follow-up study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 481-6.
- 82.** Guilleminault C, Nino-Murcia G, Heldt G, Baldwin R, Hutchinson D. Alternative treatment to tracheostomy in obstructive sleep apnea syndrome: nasal continuous positive airway pressure in young children. *Pediatrics* 1986; 78: 797-802.
- 83.** Ergün A. Leptin (Ob Protein). *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999; 19: 130-136.
- 84.** Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2005; 72: 395-401.
- 85.** Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5992-5997.
- 86.** İyidoğan Y. Grelinin Yapısı ve Organizmadaki Fonksiyonları. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 70: 82-92.

- 87.** Adamantidis A, de Lecea L. Sleep and metabolism: shared circuits, new connections. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 362-70.
- 88.** Heinonen MV, Purhonen AK, Mäkelä KA, Herzig KH. Functions of orexins in peripheral tissues. *Acta Physiol* 2008; 192: 471-85.
- 89.** Gestreau C, Bévengut M, Dutschmann M. The dual role of the orexin/hypocretin system in modulating wakefulness and respiratory drive. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 512-8.
- 90.** Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 161-5.
- 91.** Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, Caprio S, Bazy-Asaad A. Sleep-disordered breathing in children with metabolic syndrome: the role of leptin and sympathetic nervous system activity and the effect of continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2008; 122: 634-42.
- 92.** Gumusoy M, Atmaca S, Bilgici B, Unal R. Changes in IGF-1, IGFBP-3 and ghrelin levels after adenotonsillectomy in children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1653-6.
- 93.** Koc S, Ozturk K, Büyükbaz S, Kocabas V, Ozer B, Kara M. Ghrelin levels in children with adenoid or chronic tonsil hypertrophies before and after surgery *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 685-7.
- 94.** Busquets X, Barbé F, Barceló A, de la Peña M, Sigritz N, Mayoralas LR, et al. Decreased plasma levels of orexin-A in sleep apnea. *Respiration* 2004; 71: 575-9.

95. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MM, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. Chest 2009; 136: 137-44.

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apneli Çocuklarda Leptin, Ghrelin ve Oreksin Düzeylerinin Araştırılması

En sık uyku bozukluklarından biri olan OUAS'ın sıklığı %1-5 arasında değişmektedir. Çocuklarda tedavi edilmediğinde büyüme geriliği, okul başarısında azalma ve kardiyovasküler komplikasyonların sebebidir. Bundan dolayı pediatrik OUAS'da fizyopatoloji, tanı ve tedavi yöntemleri önem kazanmaktadır. Çalışmamızda, obstrüktif apneli ve obez olmayan çocuklarda serum HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid, leptin, ghrelin ve oreksin düzeylerinin OUAS fizyopatolojisindeki yeri araştırılmıştır. Uykuda horlama, apne şikayetleri olan ve AHI'lerine göre üç gruba ayrılmış 38 hasta değerlendirilmiştir. Hastalardan önce HDL, LDL, VLDL, total kolesterol, trigliserid, leptin, ghrelin ve oreksin için serum örnekleri alınıp ardından anket uygulanmıştır. Üç grup total kolesterol, HDL, LDL, leptin, ghrelin ve oreksin açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Saptanan VLDL değerlerinin 1. grupta 2. ve 3. gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p: 0,008$), farkın 1. gruptan kaynaklandığı, trigliserid açısından ise üç grup arasında anlamlı farklılık olmakla birlikte ($p: 0,044$) ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p>0,016$). Erişkinlerde OUAS ile serum leptin, ghrelin ve oreksin arasında korelasyonların olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ancak çalışmamızda obeziteden bağımsız olarak gruplar arasında leptin, ghrelin ve oreksin düzeylerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç pediatrik OUAS'ın patogenezinde leptin, ghrelin ve oreksinin yerini ortaya koymak için daha fazla hastaya sahip kapsamlı çalışmaların gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: obstrüktif uyku apnesi, leptin, ghrelin, oreksin

SUMMARY

Investigation of Leptin, Ghrelin and Orexin Levels in Children with Obstructive Sleep Apnea

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is one of the most common sleep disorders. Its prevalence changes between 1-5 %. As long as it is not treated, OSAS causes growth failure, reduction of school performance and cardiovascular complications in children. Physiopathology, diagnosis and therapy of pediatric OSAS is important. In our study, the significance of serum HDL, LDL, VLDL, total cholesterol, triglyceride, leptin, ghrelin and orexin levels in nonobese children with obstructive sleep apnea were investigated. Thirty eight patients with snoring and apnea in sleep were evaluated in three groups according to their AHI. Firstly serum samples for HDL, LDL, VLDL, total cholesterol, triglyceride, leptin, ghrelin and orexin were taken from patients thereafter questionnaire was performed. When three groups were compared for total cholesterol, HDL, LDL, leptin, ghrelin and orexin no statistically significant difference was found ($p > 0,05$). In the first group VLDL values were statistically different from the second and third group ($p:0,008$) and the cause of this difference was the first group. Significant difference was found between three groups for triglyceride ($p:0,044$) but when these groups were compared by two groups there was no significant difference for triglyceride ($p > 0,016$). In adults there are studies showing correlation with OSAS and leptin, ghrelin, orexin. We aimed to investigate such a correlation in nonobese children having OSAS symptoms but the results showed no correlation between these children and leptin, ghrelin, orexin. So, new studies with more patients should be planned to detect the physiopathological roles of these hormones and neuropeptides.

Key Words: obstructive sleep apnea, leptin, ghrelin, orexin

Aşağıdaki soruları kendinize veya çocuğunuza uygun bir biçimde cevaplayınız

Nadiren: Ayda bir

Bazen: Haftada bir

Her zaman:Gün aşırı veya her gün

	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Her zaman	Bilmiyorum
1.Uykuda nefes alma güçlüğü	1	2	3	4	5
2.Uykuda nefes almayı durdurma	1	2	3	4	5
3.Uykuda horlama	1	2	3	4	5
4.Rahat uyku uyuyamama	1	2	3	4	5
5.Sürekli olan burun akıntısı veya burunla ilgili şikayetler	1	2	3	4	5
6.Uyanırken ağızdan soluma	1	2	3	4	5
7.Sık üst solunum yolları enfeksiyonu geçirme	1	2	3	4	5
8.Üst solunum yolları enfeksiyonu sırasında artmış olarak nefes alma zorluğu yaşanması	1	2	3	4	5
9.Sık bulantı ve kusma	1	2	3	4	5
10.Yutma güçlüğü	1	2	3	4	5
11.Uykuda aşırı terleme	1	2	3	4	5
12.Aşırı olarak gündüz uykulu olma	1	2	3	4	5
13.Kabus görme	1	2	3	4	5
14.Sabahları olan baş ağrısı	1	2	3	4	5
15.Gece idrara çıkma veya gece alt ıslatma	1	2	3	4	5
16.İşitme problemleri		Evet	Hayır		
17.İştah azlığı		Evet	Hayır		

18.Tekrarlayan bir şekilde orta kulak enfeksiyonu geçirme	Evet	Hayır		
19.Konuşma problemleri	Evet	Hayır		
20.Gelişme geriliği	Evet	Hayır		
21.Obezite (şişmanlık)	Evet	Hayır (Kilonun boya göre ağırlığın %120'sinden fazla olması)		
22.Tonsil (bademcik) boyutu	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4

Ek 1. Brodsky sınıflamasının da içinde bulunduğu anket

--

	EVET	HAYIR
1-Horlama / Gürültülü solunum	☐ 15	☐
2-Tanıklı apne		
0 - Hiçbirzaman / Bilmiyorum 15 - Haftada 4-6 gece	☐ 20	☐
5 - Haftanın en az yarısında 20 - Hergece		
3- Gündüz aşırı uyku hali	☐ 20	☐
4- Gece terlemesi	☐ 5	☐
5-Çabuk yorulma	☐ 5	☐
6-Gündüz ağız solunumu	☐ 5	☐
7-Kabus görme	☐ 5	☐
8-Uyurgezerlik	☐ 5	☐
9- Huzursuz uyku uyuma	☐ 3	☐
10-Davranış bozuklukları (Hiperreaktivite, asi / agresif davranış)	☐ 3	☐
11-Gelişme geriliği	☐ 3	☐
12-Okulda başarısızlık	☐ 3	☐
13-Noktürnal enürezis	☐ 2	☐
14-Tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları	☐ 2	☐
15-Sebebsiz bulantı-kusma	☐ 2	☐
16-Aşırı ürkeklik	☐ 2	☐

TOPLAM PUAN :

Ek 2. Alınan puana göre değerlendirme yapılan anket

ÖZGEÇMİŞ

Adı : Eyüp

Soyadı : Geyik

Doğum Yeri ve Tarihi : Gerede, 07.03.1982

Eğitimi :

- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri (2006-2011)
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2000-2006)

Yabancı Dili : İngilizce

Katıldığı Kongre ve Seminerler :

- 25-26 Aralık 2008 Ankara Pediatri Günleri
- 2. Uyku Bozuklukları Kongresi 17-21 Mart 2010, Kıbrıs