TORAKS KİTAPLARI SAYI 31 MART 2022

ÇOCUKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI

Editörler
Uğur ÖZÇELİK - Ayşe Tana ASLAN
Ela ERDEM ERALP

Türk Toraks Derneği

ÇOCUKLARDA UYKU BOZUKLUKLARI

Editörler:
Uğur ÖZÇELİK - Ayşe Tana ASLAN
Ela ERDEM ERALP

TORAKS KİTAPLARI

TÜRK TORAKS DERNEĞİ'nin yayınıdır.

Toraks Kitapları, solunum hastalıkları ile ilgili temel bilgilerin ve son gelişmelerin aktarıldığı bir kitap serisidir.

Mart 2022
ISBN: 978-975-349-106-8

TORAKS KİTAPLARI YAYIN KURULU

Editörler

Uğur ÖZÇELİK
Ayşe Tana ASLAN
Ela ERDEM ERALP

TTD MYK Toraks Kitapları Koordinatörü

Nurdan KÖKTÜRK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Türk Toraks Derneği

Adres: Turan Güneş Bulvarı
Koyunlu Sitesi. No: 175/19 Oran-Ankara
Telefon: +90 312 490 40 50
Faks: +90 312 490 41 42
E-posta: toraks@toraks.org.tr

Tasarım ve Hazırlık

Logos Yayıncılık Tic. A.Ş.
Yıldız Posta Cad. Sinan Ap. No. 36 K.12 D.63-64
34349 Gayrettepe, İSTANBUL
Tel: (0212) 288 05 41 - 288 50 22 **Faks:** (0212) 211 61 85
E-mail: logos@logos.com.tr
Web: www.logosyayincilik.com

Türk Toraks Derneği Eğitim Kitapları Serisi'nde yayımlanan tüm kitapların basım ve yayın hakkı Türk Toraks Derneği'ne aittir. Türk Toraks Derneği'nin yazılı izni olmaksızın bu kitapların hiçbir bölümü basılamaz, elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz ve kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz.

Bu kitabın yayına hazırlık işlemleri Logos Yayıncılık Tic. A. Ş. tarafından yapılmıştır. Yayınevinin yazılı izin olmadan basılamaz, kopyalanamaz veya başka yerde yayınlanamaz.

İçindekiler

Önsöz
Uğur Özçelik, Ayşe Tana Aslan, Ela Erdem Eralp ..... VII-VIII

BÖLÜM 1: UYKU VE UYKU BOZUKLUKLARINDA TEMEL BİLGİLER

- **Çocuk Uyku Fizyolojisi, Uyku ve Uyanıklığın Düzenlenmesi**
  Nazan Çobanoğlu 1-8

- **Çocuklarda Uykuda Solunum Fizyolojisi**
  Şule Selin Akyan Soydaş, Güzin Cinel 9-21

- **Uyku İle İlgili Genel Tanımlar**
  Aynur Gulieva, Erkan Çakır 22-29

- **Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması**
  Zeynep İlkşen Hocoğlu, Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu 30-56

BÖLÜM 2: UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI TANI YÖNTEMLERİ

- **Uyku Sorunlarında Öykü Alma ve Fizik Muayene**
  Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu 57-66

- **Çocuklarda Uyku Anketleri**
  Seda Tunca, Özge Yılmaz 67-72

- **Polisomnografi Endikasyonları**
  Birce Sunman, Uğur Özçelik 73-86

- **Uyku Laboratuvarının Özellikleri ve Uyku Teknisyeninin Görev Sorumlulukları**
  Meltem Sabancı, Ela Erdem Eralp 87-97

- **Polisomnografi Uygulamasının Temelleri, Kayıt Yöntemleri (Kalibrasyon) ve Hazırlığı**
  Hilal Türkarslan, Nagehan Emiralioğlu 98-108

- **Polisomnografide Uyku Evrelerinin Skorlanması**
  Nilay Baş İkizoğlu, Ela Erdem Eralp **109-129**

- **Polisomnografide Solunum, Kardiyak ve Hareket Olaylarının Skorlanması**
  Nagehan Emiralioğlu **130-147**

- **Polisomnografinin Kullanıldığı Diğer Testler (Çoklu Uyku Latans Testi, Uyanıklığı Sürdürme Testi Periyodik Bacak Hareketleri İndeksi)**
  Gökçen Dilşa Tuğcu **148-158**

- **Polisomnografide Artefaktlar ve Skorlama Hataları**
  İsmail Güzelkaş, Nagehan Emiralioğlu **159-165**

- **Polisomnografide Hipnogramın Yorumlanması**
  Pelin Asfuroğlu, Ayşe Tana Aslan **166-173**

- **Polisomnografi Raporunun Hazırlanması ve Yorumlanması**
  Eylül Pınar Çakır, Ayşe Tana Aslan **174-180**

- **Uykuda Solunum Bozukluklarına Yol Açan Üst Solunum Yolları Sorunları ve Üst Solunum Yollarının Görüntülenmesi**
  Ayşe İriz **181-195**

- **Taşınabilir Kayıt Sistemleri (Tip 2, 3, 4)**
  Tuğba Ramaslı Gürsoy, Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu **196-205**

- **Uykuda Solunum Bozukluklarında Biyobelirteçler ve Yardımcı Tanı Yöntemleri**
  Mine Kalyoncu, Refika Ersu **206-217**

BÖLÜM 3: UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI

- **Çocuklarda Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obstruktif Apne Fenotipleri**
  Uğur Özçelik **218-237**

- **Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları**
  Mürüvvet Yanaz, Yasemin Gökdemir 238-244

- **Santral Uyku Apnesi**
  Deniz Mavi, Yasemin Gökdemir 245-262

- **Prematüreler ve Süt Çocuklarında Santral Uyku Apnesi**
  Melih Hangül, Mehmet Köse 263-280

- **Uyku İlişkili Hipoventilasyon Sendromları**
  Cansu Yılmaz Yeğit, Refika Ersu 281-295

- **Uyku İle İlişkili Hipoksemi Sendromu**
  Sinem Can Oksay, Saniye Girit 296-305

BÖLÜM 4: OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TEDAVİSİ

- **Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tıbbi Tedavi**
  A. Pınar Ergenekon, Refika Ersu 306-312

- **Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Pozitif Havayolu Basıncı Titrasyonu ve Pozitif Havayolu Basıncı Tedavi Uygulamaları**
  Emine Atağ, Sedat Öktem 313-323

- **Çocuklarda Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Cerrahi Tedavi**
  Ahmet Emre Süslü 324-333

- **Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Diş Hekimliği Uygulamaları**
  Banu Sağlam Aydınatay 334-350

- **Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tedavi Başlanan Hastalarda İzlem**
  Halime Nayır Büyükşahin, Uğur Özçelik 351-354

BÖLÜM 5: UYKUDA DİĞER BOZUKLUKLAR

- **Çocuklarda Davranışsal Uyku Bozuklukları**
  Perran Boran 355-375

- **Ergenlerde Davranışsal Uyku Bozuklukları**
  Sinem Akgül 376-383

- **Çocuklarda İnsomni**
  Nazlı Balcan Karaca, Ebru Arhan 384-392

- **Parasomniler**
  Ceren Günbey, Dilek Yalnızoğlu 393-403

- **Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları**
  Esra Serdaroğlu, Dilek Yalnızoğlu 404-413

- **Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları**
  Ayşe Aksoy 414-433

- **Santral Hipersomnolans Bozuklukları**
  Kutluhan Yılmaz 434-445

- **Uyku İle İlişkili Hastalıklar**
  Aslı İmran Yılmaz, Sevgi Pekcan 446-454

- **Uykuyla İlişkili Diğer Nörolojik Hastalıklar**
  Deniz Menderes, Ebru Arhan 455-462

BÖLÜM 6: ÖZEL HASTA GRUPLARINDA UYKUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

- **Cerrahi Planlanan Obstrüktif Uyku Apne Bozukluğu Olan Hastanın Değerlendirilmesi**
  Ebru Köstereli, Zeynep Seda Uyan 463-473

- **Kistik Fibroziste Uyku Bozuklukları**
  Gizem Özcan, Nazan Çobanoğlu 474-481

- **Primer Silyer Diskinezide Uyku Bozuklukları**
  Emine Atağ, Sedat Öktem 482-486

- **Alerjik Hastalıklar ve Uyku Bozuklukları**
  Merve Öcalan, Hasan Yüksel 487-498

- **Nöromusküler Hastalıklarda Uyku Bozuklukları**
  Zeynep Reyhan Onay, Göknur Haliloğlu 499-516

- **Depo Hastalıklarında Uykuda Solunum Bozuklukları**
  Dilber Ademhan Tural, Uğur Özçelik 517-526

- **Prader Willi Sendromunda Uyku Bozuklukları**
  Beste Özsezen, Nagehan Emiralioğlu 527-539

- **Down Sendromunda Uyku Bozuklukları**
  Mina Hızal 540-549

- **Trakeostomili Hastalarda Uykunun Değerlendirilmesi**
  Fazılcan Zirek, Nazan Çobanoğlu 550-557

- **İskelet Displazilerinde Uyku Bozuklukları**
  A. Pınar Ergenekon, Bülent Karadağ 558-566

- **Orak Hücreli Anemide Uyku Bozuklukları**
  Nilay Baş İkizoğlu, Ela Erdem Eralp 567-573

- **Psikiyatrik Hastalıklar ve Uyku Bozuklukları**
  Burcu Ersöz Alan, Devrim Akdemir 574-588

Yazarların Kurum Bilgileri

(Alfabetik sıraya göre)

Prof. Dr. Devrim Akdemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Doç. Dr. Sinem Akgül
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Doç. Dr. Ayşe Aksoy
Ondokuz Mayıs Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Burcu Ersöz Alan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Ebru Arhan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Pelin Asfuroğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Tana Aslan
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Emine Atağ
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Banu Sağlam Aydınatay
Serbest Diş Hekimi

Prof. Dr. Perran Boran
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Uzm. Dr. Halime Nayır Büyükşahin
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Güzin Cinel
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Erkan Çakır
Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları
Bilim Dalı

Uzm. Dr. Eylül Pınar Çakır
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Nazan Çobanoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Nagehan Emiralioğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Ela Erdem Eralp
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Almala Pınar Ergenekon
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Refika Ersu
Ottowa Üniversitesi Eastern Ontario Çocuk Hastanesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Doç. Dr. Tuğba Şismanlar Eyüboğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Saniye Girit
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları
Bilim Dalı

Prof. Dr. Yasemin Gökdemir
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Aynur Gulieva
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Ceren Günbey
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Tuğba Ramaslı Gürsoy
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. İsmail Güzelkaş
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Göknur Haliloğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Melih Hangül
Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Mina Hızal
Sağlık Bakanlığı Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü

Uzm. Dr. İlkşen Zeynep Hocoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nilay Baş İkizoğlu
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü

Prof. Dr. Ayşe İriz
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

Uzm. Dr. Mine Yüksel Kalyoncu
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Nazlı Balcan Karaca
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Prof. Dr. Bülent Karadağ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet Köse
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Ebru Köstereli
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Mavi
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Deniz Kargın Menderes
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Zeynep Reyhan Onay
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Sinem Can Oskay
Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Merve Öcalan
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunolojisi ve Allerjik Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Sedat Öktem
Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gizem Özcan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Uğur Özçelik
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Beste Özsezen
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Sevgi Pekcan
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Teknisyen Meltem Sabancı
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uyku Tıbbı Merkezi

Dr. Öğretim Üyesi Esra Serdaroğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Şule Selin Soydaş
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Birce Sunman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Emre Süslü
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı

Uzm. Dr. Gökçen Dilşa Tuğcu
Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Hastanesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği

Uzm. Dr. Seda Tunca
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunolojisi ve Allerjik Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Dilber Ademhan Tural
Hacettepe Üniversitesi Tıp Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Teknisyen Hilal Türkaslan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Zeynep Seda Uyan
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Dilek Yalnızoğlu
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Mürüvvet Yanaz
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Cansu Yılmaz Yeğit
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Özge Yılmaz
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk İmmunolojisi ve Allerjik Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Kutluhan Yılmaz
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı

Uzm. Dr. Aslı İmran Yılmaz
Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Prof. Dr. Hasan Yüksel
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Uzm. Dr. Fazılcan Zirek
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı

Önsöz

Çocuklarda uyku ile ilişkili sorunlar sık görülmektedir. Sağlıklı çocuklarda sık görülen davranışsal uyku sorunlarının yanısıra, multidisipliner yaklaşımın gerektiği birçok hastalık ve klinik durum ile ilişkilidir. Çocuk göğüs hastalıkları, çocuk nörolojisi, çocuk psikiyatrisi ve kulak burun boğaz hekimlerinin tanı ve tedavi için birlikte çalıştığı ve ortak yolu belirlediği çok sayıda çocuk hasta bulunmaktadır. Çocuklarda uykuda solunum bozuklukları; kardiyovasküler problemlere, büyüme gelişmede geriliğe, metabolik sendrom, nörobilişsel ve davranışsal bozukluklara neden olabileceğinden, erken tanı ve tedavileri çok önemlidir. Tanı ve tedavi erişkinlerden bazı farklı özellikler içerir. Son yıllarda çocuklarda uykuda solunum bozuklukları ile ilgili farkındalık artmıştır. Ancak tanı merkezi ve çocuklarda uyku tıbbi ile ilgilenen hekimlerin az olması, ülkemizde olduğu gibi tüm dünya ülkeleri için en önemli sorundur. Günümüzde tanı için kullanılabilecek kolay ulaşılabilir, pratik ve güvenilir yöntemler ve de kişiye özel tedaviler için araştırmalar hız kazanmıştır.

Kitabımız, güncel bilgiler ışığında normal uykudan başlayarak, uyku tıbbi ile ilgilenen hekimlerin en sık karşılaştıkları sorunların patofizyolojisi, tanı ve tedavilerine yönelik pratik yaklaşımları ve son gelişmeleri içeren 6 bölümden oluşmaktadır. Kitapta yer alan tüm bölümler konunun uzmanları tarafından hazırlanmıştır.

Kitabın yazılmasında emeği geçen, konu ile ilgili tecrübelerini ve bilgilerini bizimle paylaşan tüm hocalarımıza çok teşekkür ederiz. Uyku tıbbi ile ilgilenen meslektaşlarımız için faydalı olmasını diler, Türk Toraks Derneği'ne bu bilimsel imkanı bizlere tanıdığı için teşekkürlerimizi sunarız.

Editörler

Uğur Özçelik Ayşe Tana Aslan Ela Erdem Eralp

BÖLÜM 1:
UYKU VE UYKU BOZUKLUKLARINDA TEMEL BİLGİLER

Çocuk Uyku Fizyolojisi, Uyku ve Uyanıklığın Düzenlenmesi

Nazan Çobanoğlu

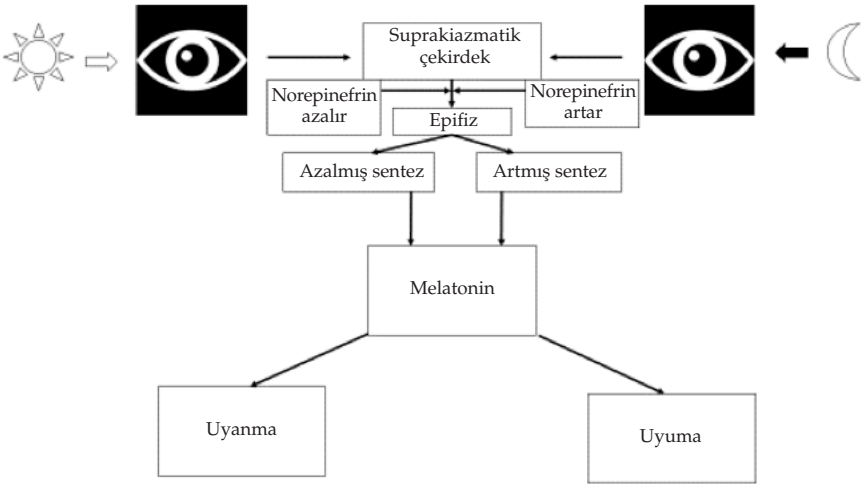
Uykunun, hayatımızın devamı için beslenme kadar vazgeçilmez bir süreç olduğu çok iyi bilinmekle birlikte, uykunun ana işlevinin ne olduğuna dair günümüzde hâlâ net bir bilgi bulunmamaktadır. İnsan hayatının bir gününde uyku ve uyanıklık döngüleri görülür. Uyku da döngüsel ve ritmik olarak hızlı göz hareketleri (REM) ve hızlı göz hareketleri dışı (NREM) bölümlerinden oluşur. Uyku süresi, kalitesi ve mimarisi yaşam boyunca değişim göstermekte, ancak en önemli değişim hayatın ilk beş yılında gerçekleşmektedir.

Uyku, iki ayrı sistem tarafından düzenlenmektedir. Bunlar sirkadyen sistem ile uyku ve uyanıklık homeostazıdır [1,2].

Sirkadyen sistem:

Sirkadyen (*circadian*), Latince bir kelime olup, "circa" yani "yaklaşık" ve "dies" yani "gün" kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuştur. Sirkadyen sistem, vücutta 24 saatlik periyodlarla oluşturulan biyolojik ritimden sorumludur. Bu biyolojik ritimler arasında; uyku ve uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı döngüsü, melatonin ve kortizol gibi hormonların salınım döngüsü ve kan basıncının düzenlenmesi yer alır [1,3,4]. Sirkadyen süreç, temel olarak hipotalamusun ön kısmında bulunan suprakiazmatik çekirdekteki (SCN) sirkadyen ya da biyolojik saat tarafından yönetilir. Vücudumuzdaki hemen her organ biyolojik saate sahiptir ama "yönetici biyolojik saat" SCN'dir. Bu saat, "zeitgeber" yani "zaman belirleyici" olan çevresel ipuçları tarafından senkronize edilir. En güçlü "zeitgeber" olan ışık, retinadaki fotoreseptörleri aktive ederek uyarır; bu uyarı daha sonra retinohipotalamik yolla önce SCN'ye sonra da paraventriküler çekirdeğe iletilir. Paraventriküler çekirdekteki sinirler aracılığıyla çıkan uyarı, medulla spinalisin intermediolateral kolonundan geçerek bir sempatik ganglion olan superior servikal gangliona ulaşır. Daha sonra buradan çıkan postganglionik sinirler aracılığıyla epifiz bezine ulaşır ve epifiz bezinden uykuyu teşvik edici hormon olan melatoninin salgılanmasını baskılar. Epifiz bezindeki en önemli nörotransmitter olan norepinefrin, pinealosit membranındaki

reseptörlere bağlanarak melatonin salgılanmasını sağlar. Karanlık uyarısı epifiz bezine ulaşınca, norepinefrin pinealosit membranındaki adrenerjik reseptörlere bağlanarak melatonin salgılanmasını sağlar ve melatonin de uykuyu getirir [5] (Şekil 1). Işıktan başka diğer çevresel etmenler, saat alarmının çalması, sosyal aktiviteler veya yemek yenmesi gibi günlük rutinimizde yer alan aktivitelerdir [1,4].



Şekil 1. Sirkadyen ritmin melatonin salgılanması üzerine etkisi.

Seymour Benzer ve Ronald Konopka 1970'li yıllarda insanlarla çok benzer bir genetik yapıya sahip olan meyve sinekleri ile yaptıkları çalışmalarda biyolojik saati kontrol eden bir gen buldular ve bu genin adını "period" koydular. Bu genin, gece boyunca oluşup gündüz ise yıkılan bir proteini kodladığını gösterdiler. Kodladıkları bu proteine de "PER" ismini koydular [6].

İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise sirkadyen ritim ile ilgili daha fazla sayıda gen bulundu. Bu genler arasında; Period, Cryptochrome, Bmal1 (*brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1*) ve Clock (*circadian locomotor output cycles kaput*) genleri bulunur. Melatonin, Per, Cry ve Bmal1 genlerinin transkripsiyonunu artırarak etki eder [7].

Bebekler, annelerinden gebelik esnasında plasenta yoluyla geçmiş olan düşük düzeydeki melatonin ile doğarlar ve bu melatonin de bir hafta içerisinde tüketilir; bebekler yaklaşık altı haftalık olana kadar da endojen melatoninleri saptanabilir düzeye yükselmez. Melatonin düzeyleri 12-16 haftalarda hâlâ çok düşüktür; fakat melatonin, altı ay civarında artık uyku ve uyanıklık döngüsünün bir bileşeni olmaya başlar. Bu kadar erken yaş-

ta bile sabah ışığına maruz kalmak günlük melatonin üretimini düşürür. Vücut ısısı ritmi daha hızlı olgunlaşır ve bebek bir haftalık olunca belirginleşir. Sabah erken uyanmalar artmış vücut ısısı ile uyumlu hale bebek altı haftalıkken gelir ki bu da melatonin seviyelerinin yaklaşık olarak ilk tespit edilmeye başlandığı döneme denk gelir. Birkaç hafta sonra, gece uykusu, günbatımı ve vücut ısısındaki düşüş uyumlu hale gelmeye başlar. Kortizol salgılanması da uyku ve uyanıklık döngüsü ile ilişkilidir. Kortizol düzeyi yaklaşık gece yarısı ve sabah 4 saatleri arasında en düşük seviyede bulunur ve sabah erken saatlerde de en yüksek seviyesine ulaşır. Kortizol kan şekeri düzeyini artırır ve metabolizmayı hızlandırır, çünkü gün içerisinde enerji ihtiyacı artmaktadır. Bütün bu biyolojik ritimlerin koordinasyonu ve gün ile senkronize olması altı ay civarlarında kazanılmış olur [8]. Sirkadyen uyku ve uyanıklık ritmi biyolojik saat olgunlaştıkça değişir ve aydınlık ve karanlık döngüleri, ortam ısısı, ses varlığı, açlık, vücut sıcaklığı ve hormon üretimi ile ayarlanır hale gelir [9].

Uyku ve uyanıklık homeostazı:

Uykululuk düzeyi ve son uyunan uykunun süresi, sirkadyen sistemi doğrudan etkilemez ancak homeostatik sistem üzerinden uyku fizyolojisini etkiler. Homeostatik sistem, uyku ve uyanıklık arasındaki dengeyi koruyan biyolojik bir sistemdir. Uyanık kalınan süre uzadığında, somnojen adı verilen uyku getirici maddeler santral sinir sisteminde (SSS) birikir. Somnojenlerin düzeyinin SSS'de artması, vücudu uyku uyumaya yönlendirir. Bunu, uyku esnasında somnojenlerin düzeyinin SSS'de azalmasına bağlı olarak uykunun sonlanması izler [1,10]. Adenozin, iyi bilinen bir somnojendir. Adenozin, beyinde, ATP'nin fosfor kaybetmesi şeklinde, gerçekleşen biyolojik aktivitenin bir yan ürünü olarak oluşur; günlük aktivite ile düzeyi giderek yükselerek kişinin uyku isteğini artırır. Uyku ve dinlenme ile de düzeyi giderek azalır. Adenozin, uyanmayı inhibe ederek uykuyu teşvik eder. Adenozin, bu etkisini, uyanmayı teşvik eden merkezleri inhibe edici etkisi olan ve hipotalamusta bulunan ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) nöronlarını aktive ederek sağlar [11].

Uykunun nörofizyolojisi:

Uyanma ve uyku, beyin sapından başlayıp beyin korteksi boyunca devam eden nörolojik yolakların aktivasyon ve inhibisyon ağı ile düzenlenen ve günümüze kadar kısmen anlaşılabilmiş olan dinamik fizyolojik süreçlerdir (Tablo 1).

Uykunun gelişmesinin anlaşılabilmesi için nöroanatomi ve nörofizyolojinin temel bilgileri önemlidir.

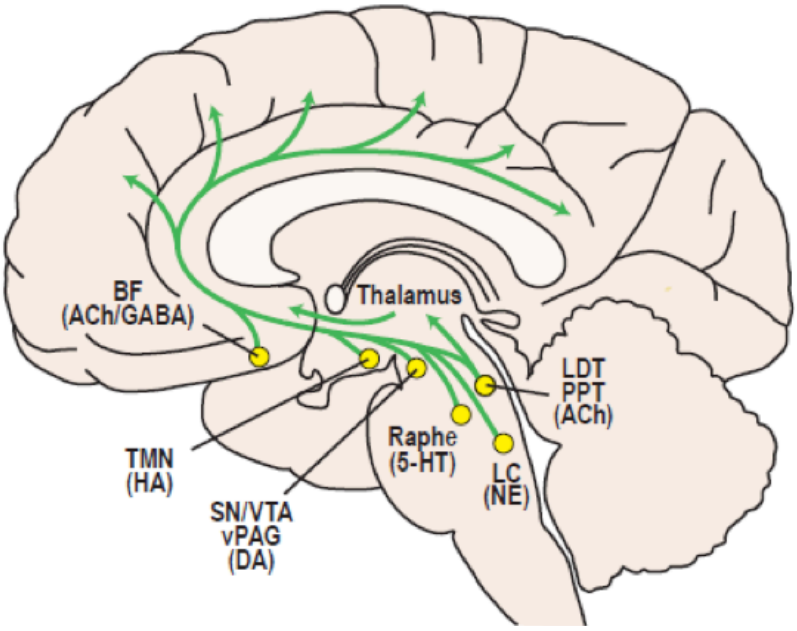
Tablo 1. Uyanıklık ve uyku esnasındaki nörofizyolojik aktivite [10,12].

Çekirdeğin anatomik yerleşimi	Nörontransmitter	Uyanıklık	NREM	REM
LDT/PPT (talamik dal)	Asetilkolin	+	0	+
LC/DR/TMN (hipotalamik dal)	Monoaminler	+	+	0
VLPO/MNPO	GABA/galanin	0	+	+
Oreksin/hipokretin salgılayan lateral hipotalamik bölge	Oreksin/hipokretin	+	0	0
MCH salgılayan lateral hipotalamik bölge	MCH	0	0	+

LDT/PPT: Laterodorsal ve pedinkülopontin tegmental çekirdekler; LC/DR/TMN: Locus coeruleus, dorsal raphe çekirdeği ve tuberomammillary çekirdek; VLPO/MNPO: Ventrolateral ve median preoptik çekirdekler; GABA: γ-amino bütirik asit; MCH: Melanin konsantre edici hormon.

Çıkan (asendan) uyanma sistemi:

Uyanma veya uyanıklık, beyin sapı ve hipotalamustan beyin korteksine doğru çıkan nöronlar sistemi tarafından düzenlenir (Şekil 2).



Şekil 1. Uyanmayı teşvik edici nörokimyasal sistemler. Kortikal ve subkortikal bölgeler, lokus söruleustan (LC) norepinefrin (NE), dorsal ve median rafe çekirdeklerinden serotonin (5-HT), tuberomamillar çekirdekten (TMN) histamin ve substansiya nigradan, ventral tegmental bölgeden ve ventral periakuaduktal griden dopamin (DA) gibi monoaminler tarafından uyarılırlar. Bazal önbeyin (BF) nöronları, asetilkolin (ACh) ve : Gama-amino bütirik asit (GABA) kullanarak kortikal aktivasyonu teşvik eder. Laterodorsal ve pedinkülopontin tegmental çekirdekler (LDT/PPT), talamus, hipotalamus ve beyinsapındaki nöronları uyarmak için ACh salgılarlar [Espana ve Scammell'in izniyle kullanılmıştır [10].]

Çıkan uyanma sisteminin iki anatomik dalı vardır: ilk dal talamus boyunca yol alır ve ikinci de hipotalamus ve bazal ön beyin boyunca yol alır. Talamik dal, pedinkülopontin (PPT) ve laterodorsal tegmental çekirdekten (LDT) köken alan, talamik-röle çekirdeğine ve talamusun retiküler çekirdeğine veri girişi sağlayarak talamokortikal aktivasyonu sağlayan kolinerjik nöronlardan oluşur. Hipotalamik/bazal ön beyin dalı, beyin sapı ve locus coeruleus (LC), dorsal raphe çekirdeği (DR) ve tuberomamiller çekirdekten (TMN) köken alır; kortikal ve subkortikal aktivasyona neden olur. Bu çekirdekler, birincil olarak monoaminerjik nöronlardan, yani amin grubu içeren nörotransmitter salgılayan nöronlardan oluşurlar. LC'den norepinefrin, DR'den serotonin ve TMN'den histamin salgılanır. Ayrıca, lateral hipotalamustaki nöronlar tarafından sentezlenen oreksin/hipokretin isimli uyarıcı nöropeptid, çıkan uyanma sistemindeki bazı çekirdeklerin, özellikle LC ve TMN'nin uyarıcı etkinliğini artırarak etki gösterir [2,10,12,13].

Uyanıklık için pek çok nöral yolakların ve nörotransmitterlerin koordine aktivitesi gereklidir. Şu ana dek yapılmış olan insan ve hayvan çalışmalarına göre histamin, uyanmanın başlangıcında en yüksek seviyesindeyken, norepinefrin stres dönemlerinde yükselir; oreksin/hipokretin uyanıklığın devamlılığını sağlar ve narkolepsisi olan hastalarda da eksik olduğu gösterilmiştir [10,12].

Uykuyu teşvik edici sistem ve uyku-uyanıklık durumları arasındaki geçişler:

Uyku için, uykuyu teşvik edici yolakların aktive olması ve uyanma yolaklarının aktivitelerinin de sonlanması gereklidir. Uykuyu teşvik edici sistemde en iyi anlaşılabilmiş bölgeler VLPO alanı ve medyan preoptik (MNPO) alandır. VLPO/MNPO, çıkan uyanma sistemini inerve ederek inhibitör nörotransmitter/nöropeptid olan GABA (γ-amino bütirik asit) ve galanin salınmasını artırır ve uyanmayı inhibe eder [10,12].

VLPO nöronları da monoaminler tarafından inhibe edilirler. Uyku esnasında, VLPO nöronlarının ateşlenmesi çıkan uyanma sisteminin nöronlarını inhibe ederek kortikal aktivasyonu engeller. Uyanma sisteminin inhibisyonu o bölgedeki monoamin seviyelerinde azalmaya ve VLPO inhibisyonunun kaldırılmasına ve böylece VLPO aktivitesinin yeniden güçlendirilmesine ve dolayısıyla uyanma sisteminin daha da baskılanmasına yol açar. Tersine, uyanıklık halinde, monoaminerjik nöronların aktive edilmesi çıkan uyanma sistemini aktive ederek uyanıklığın devamını sağlar, fakat ayrıca artmış olan monoamin seviyeleri aracılığıyla VLPO nöronlarını inhibe ederek uyanıklığı güçlendirir [12].

Uyku ve uyanıklık durumlarını düzenleyen sistem, bir durumdan di-

ğerine geçişi hızlıca sağlar. Bunu da fizyolojik olarak yukarıda bahsedilen sistemlerin tahterevalli gibi etki ve dönüşüm göstermeleri sayesinde başarır [12].

REM uykusu, NREM uykusu ve uyanıklık nörofizyolojisi:

Uyku ve uyanıklık döngüsünü düzenleyen uyarıcı ve inhibe edici nöronlar uykudaki REM ve NREM döngüsünü de düzenlerler [10,12]. VLPO/MNPO nöronları, hem REM hem de NREM uykusu esnasında çıkan uyanma sisteminin talamik ve hipotalamik yolaklarını inhibe ederek, uykuyu teşvik ederler. Monoaminerjik nöronlar, uyanıklık esnasında oldukça aktiftirler, ancak NREM uykusu esnasında da düşük düzeyde bir aktiviteye sahiptirler; REM uykusunda ise aktif değildirler [10,12]. Uyanma yolaklarının büyük bir kısmı REM uykusu esnasında inaktif olsalar da, talamik uyanma sisteminde bulunan kolinerjik nöronların bir alt grubu REM uykusu esnasında aktiftirler ve uyanıklık ve NREM uykusu esnasında aminerjik nöronlar tarafından inhibe edilirler. REM uykusuna özgü bir durum olan atoni, uyanma sisteminin kolinerjik ve monoaminerjik nöronları tarafından oluşturulur. Kolinerjik nöronlar, medial medulladaki nöronları aktive ederek, motor nöronların inhibisyonunu sağlarlar [2,10]. Uyanıkken kas tonusunun oluşmasına katkıda bulunan monoaminerjik uyarıcı sinyaller, REM uykusu esnasında tamamen inhibe edilerek kas tonusunda azalmaya neden olurlar. Lateral hipotalamusta oreksin/hipokretin salgılayan nöronlar bulunur. Oreksin/hipokretin uyanma çekirdeğini hedef alırlar ve en aktif oldukları dönem uyanıklık dönemi, hiç aktif olmadıkları dönem ise, ister REM ister NREM uykusu olsun, uyku dönemidir. Lateral hipotalamusta bulunan nöron demetleri arasında, REM uykusunda aktif olan ve bir inhibitör nöropeptid olan melanin konsantre edici hormon (MCH) salgılayan nöronlar da bulunur. Bu nöral yolakların aktive edilmesi veya baskılanması, karmaşık bir ağ şeklinde uyku (REM veya NREM) ve uyanıklık döngüsünü sağladığı düşünülmektedir [10,14].

KAYNAKLAR

1. Borb AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. J Biol Rhythms 1999; 14: 559-70.
2. Blunden S, Galland B. The complexities of defining optimal sleep: empirical and theoretical considerations with a special emphasis on children. Sleep Med Rev 2014; 18: 371-8.
3. Daan S, Beersma D, Borbely AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. Am J Physiol 1984; 246: R161-83.

4. Herman J. Chronobiology of sleep in children. In: SH Sheldon, R Ferber, MH Kryger, (eds). Principles and practice of sleep medicine in the child. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005. pp. 85-99.

5. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, et al. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. J Biophotonics 2019; 12: e201900102.

6. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutans of Drosophila melanogaster. Proc Natl Acad Sci U S A 1971; 68: 2112-6.

7. Rio-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. Genome Medicine 2019; 11: 82.

8. Rivkees SA. Developing circadian rhythmicity in infants. Pediatrics 2003; 112: 373-81.

9. France KG, Blampied NM. Infant sleep disturbance: description of a problem behaviour process. Sleep Med Rev 1999; 3: 265-80.

10. Espana RA, Scammell TE. Sleep neurobiology from a clinical perspective. Sleep 2012; 34: 845.

11. Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. Prog Neurobiol 2004; 73: 379-96.

12. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypotalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 2005; 437: 1257-63.

13. Sheldon S, Spire J, Levy H. Anatomy of Sleep. Pediatric Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders, 1992. p. 37-45.

14. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. Trends Neurosci 2001; 24: 726-31.

Çocuklarda Uykuda Solunum Fizyolojisi

Şule Selin Akyan Soydaş, Güzin Cinel

Uyku, sağlığın kritik bir belirleyicisidir. Bir çocuk bebeklikten ergenliğe kadar gelişirken, solunum fizyolojisinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Döngüsel olarak uyanıklık, REM (*rapid eye movement*) ve NREM (*non-REM*) uykusu merkezi sinir sistemi nöronları tarafından dinamik, sürekli ve yoğun uyarılarla solunum pompası ve solunum yolu kasları üzerinden kontrol edilmektedir. Solunumun sinirsel kontrolü, sadece ritmik solunum hareketlerini yönlendiren fazik aktivite ile değil, aynı zamanda ideal göğüs kafesi konfigürasyonunu, akciğer hacmini ve üst hava yolu açıklığını sağlayabilmek için kas aktivitesinin tonik modülasyonu ile de sağlanmaktadır. Solunum pompası ve solunum yolu kaslarına yönelik merkezi düzenleme uyku durumu ve evresi tarafından da değiştirilebilen karmaşık bir mekanik ve kemosensitif sistem tarafından sağlanan duyusal bilgiler ve beyin sapı, hipotalamus ve korteksteki diğer nöronlar aracılığı ile oluşturulan model aracılığı ile dinamik olarak sağlanmaktadır. Normal solunumun gerçek zamanlı nöronal düzenlenmesi ile ilişkisi değerlendirildiğinde uyku sırasındaki solunum modeli ve ventilasyon üzerindeki etkileri normal solunum fizyolojisinin önemli bir bileşenidir ve uykuda solunum bozukluğunda önemli bir rol oynamaktadır [(1)].

Yapısal, mekanik ve sinirsel kontrol dahil olmak üzere insan solunum sisteminin tüm yönleri, büyüme ve gelişme sırasında olgunlaşmaktadır. Solunum doğumdan önce, fetal solunum hareketleriyle başlar ve solunum sistemi olgunlaşması, bireysel bileşenler için farklı gelişim zaman çerçeveleri ile çocukluk boyunca devam etmektedir.

Uyanıklık ve uyku durumunun solunum kontrolü üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere, sinir sisteminin eşzamanlı olgunlaşmasının, büyüme ve gelişme sırasında farklı bir önemli fonksiyonel değişiklik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, solunum sistemi fizyolojisi ve uykunun solunum üzerindeki etkileri, bebeklikten erişkinliğe kadar yaşam boyunca değişikliğe uğramaktadır [(1)].

Literatürde uyuyan çocuklarda solunum sistemi mekaniği ve solunum

kontrolü olgunlaşmasına yönelik araştırmalara yer verilse de, uykunun başlı başına solunum üzerindeki etkilerine yönelik sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Mevcut araştırmalar ön planda bebeklik (özellikle erken doğan bebekler) dönemine odaklanmakta; büyük bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde uyku ve solunumla ilgili yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Tüm gelişimsel yaş aralığını kapsayan çalışmalar ise nadirdir.

Solunum mekaniği:

Solunum sistemi, bir pompa (diyafram, göğüs kafesi ve interkostal, aksesuar ve karın kasları) tarafından döngüsel olarak şişirilen ve söndürülen bir gaz değiştiricisi (akciğerler) ve havanın içeri alınmasını sağlayan üst solunum yolundan oluşmaktadır.

Göğüs duvarı mekaniği:

Bebeklerde ve çocuklarda göğüs kafesi geometrisi yetişkinlere göre belirgin şekilde farklılık göstermektedir. Bir ay-31 yaş arasında radyolojik olarak değerlendirilen bireylerde yapılan bir çalışmada, çocuklarda erişkinlere göre diyafram kubbesinin ve göğüs kafesi başlangıcının omurga düzleminde daha yüksek yerleşimde olduğu; bebeklerin ve küçük çocukların kaburgalarının daha büyük çocuklara ve erişkinlere göre daha yatay olduğu, bebeklik döneminde göğüs kafesi şeklinin daha yuvarlakken, 3 yaş civarında erişkin modele benzer şekilde daha oval biçimli olduğu gösterilmiştir [(2)].

Bebeklik döneminde göğüs duvarı kompliyansı akciğer kompliyansından birkaç kat daha yüksektir ve erken doğmuş bebeklerde akciğer kompliyansına göre daha da yüksektir; yaşla birlikte göğüs duvarı kompliyansı akciğer kompliyansına göre azalarak göğüs duvarı sertleşir; yaklaşık 2 yaş civarında göğüs duvarı kompliyansı akciğer kompliyansına eşit hale gelirken akciğer kompliyansında belirgin bir değişiklik olmamaktadır [(3,4)]. Yenidoğan döneminde göğüs duvarı kompliyansı yüksek olduğundan istirahatteki akciğer hacmi daha düşüktür ve akciğer oksijen için ana rezervuar olduğundan istirahat hacminin düşük olması bebekleri hipoksemi ve atelektaziye daha yatkın hale getirmektedir [(5)].

Paradoksal içe doğru göğüs kafesi hareketi (*Paradoxical Inward Rib Cage Motion*-PIRCM):

Akciğer hastalığı veya üst hava yolu obstrüksiyonu olmayan normal bebeklerde, göğüs duvarı kompliyansının yüksek olması nedeniyle solunumun inspiratuar fazında diyafram açılması ile göğüs duvarı içe çökerek "paradoksal içe doğru göğüs kafesi hareketi" (PIRCM; torako-abdominal faklı zamanlılık) fenomenine yol açmaktadır [(6)]. REM uykusu sırasında

meydana gelen kas atonisi göz önünde bulundurulduğunda, faklı zamanlılık REM uykusu sırasında ortaya çıkma ihtimali daha yüksektir. Erken doğan bebeklerde zamanında doğan bebeklere nazaran daha sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Zamanında doğan bebeklerde bile, REM uykusu sırasında faklı zamanlılık görülebilir ve REM uykusu sırasındaki torako-abdominal farklı zamanlılığın daha düşük ve daha değişken arteriyel parsiyel oksijen basıncı (PaO_2) ile ilişkili olduğu bilinmektedir [7]. REM uykusu sırasındaki torako-abdominal farklı zamanlılıkta torasik gaz hacmi (TGV) NREM uykusuna kıyasla %31 azaldığından, oksijen deposu metabolik hıza göre belirgin olarak azalmakta, bu nedenle de hipoksemi olasılığı belirgin olarak artmaktadır [8,9]. Torako-abdominal farklı zamanlılık daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde üst solunum yolu direnci/tıkanıklığı ile ilişkili bir bulgu olarak değerlendirildiğinden fizyolojik olarak normal görülme yaşının bilinmesi önem arz etmektedir. Yedi-31 aylık sağlıklı bebeklerin diyafram elektromiyografi ve polisomnografi kayıtları üzerinden yapılan bir çalışmada yaşla birlikte torako-abdominal farklı zamanlılığın azaldığı ve yaklaşık olarak 3 yaş civarında hemen hemen hiç görülmediği gösterilmiştir [10].

Ekspirasyon sonu akciğer hacminin dinamik bakımı/düzenlenmesi:

Herhangi bir yaşta solunum kas tonusunun inhibisyonu, akciğer hacminde azalmaya neden olmaktadır [11]. Zamanında doğan bebeklerde, NREM uykusundaki tidal solunum sırasında, ekspirasyon sonu akciğer hacmi (EEV), relaksasyon hacmi (Vr) üzerinde tutulmaktadır [12]. Üst solunum yolunun kasları aracılığı ile ekspirasyonun yavaşlatılması ve inspiratuvar kas aktivitesi de dahil olmak üzere çoklu dinamik mekanizmalar tarafından Vr ve EEV arasındaki ilişki düzenlenerek ekspirasyonun Vr'ye ulaşmadan önce sonlandırılması sağlanmakta ve bu dinamik bakım sayesinde EEV, Vr'nin üzerinde tutulmaktadır [12]. EEV'yi Vr'nin üzerinde tutma stratejisi temelde uyku durumu ile ilişkilendirilmiştir. REM uykusu sırasında NREM uykusuna kıyasla daha düşük TGV bulunduğundan, EEV, NREM uykusunda REM uykusuna kıyasla daha iyi korunmaktadır [9]. Zamanından erken doğmuş bebeklerde ise uykunun tüm evrelerinde EEV, Vr'nin üzerinde tutulmaktadır. Bebeklerde arteriyel oksihemoglobin satürasyonunun (SpO_2) korunmasına yardımcı olan EEV, apne sırasında solunum kaslarının aktivitesinde azalma ile korele olarak NREM uykusunda daha fazla kaybolabilmektedir [13]. Bebekler NREM uykusunda daha etkili olarak EEV'yi dinamik olarak Vr' nin üzerinde tutarak mekanik dezavantajlarını telafi etmekte; böylelikle SpO_2'nin uyku sırasında korunması sağlanmaktadır. Yaklaşık olarak 6 aylıkken bebeklerin EEV'yi dinamik olarak Vr'nin üzerinde tutarak hipoksiden korunma mekanizmalarının azalmaya

başladığı ve yaklaşık 1 yaş civarında EEV erişkin solunumuna benzer şekilde pasif olarak korunmaya başladığı bilinmektedir.

Normal çocuklarda uyku sırasında ventilasyon:

Solunum hızı:

Nefes alma yaşla birlikte daha düzenli hale gelmektedir. Zamanında doğan ve 30 haftalık doğan bir grup bebek ile yapılan bir çalışmada zamanından erken doğan bebeklerin 36. gebelik haftasında %10'unda; 40. gebelik haftasında %30'unda düzenli solunum modeli geliştiği gözlenirken, hem zamanında doğan hem de zamanından erken doğan bebeklerde yaklaşık 8 aylıkken normale yakın düzenli solunum modeli geliştiği gösterilmiştir [(14)].

Solunum hızının genel bir kural olarak uyku sırasında azaldığı bilinmektedir. Uyku sırasındaki solunum hızı değişikliklerinin, NREM uykusuna kıyasla REM uykusunda beyin sapı nöronlarının doğrudan uyarılması ile ilişkili olarak daha fazla olduğu öngörülmektedir [(15)]. Solunum hızı cinsiyetler arasında belirgin farklılık göstermemektedir ancak ortam sıcaklığına ve beslenme durumuna göre değişiklik gösterdiğine yönelik çalışmalar bulunmaktadır [(16)]. Yaşla birlikte solunun hızında azalma görülürken, düzenli solunum modelinin gelişmesiyle, NREM ve REM uykuları arasında solunum hızında daha az değişiklikler görülmektedir [(17)]. Ergenlik döneminde yapılan bir çalışmada uyanıklıktan NREM uykusuna geçerken solunum hızının azaldığı; NREM uykusundan REM uykusuna geçerken solunum hızının arttığı [(18)] gösterilirken, farklı bir çalışmada NREM ve REM uykusu arasında solunum hızında bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir [(17)]. Yaşa göre değişen uykuda solunum hızlarına Tablo 1'de yer verilmiştir.

Tablo 1. Yaşa göre uykuda solunum hızları [(50)].

Yaş Grupları	Ortanca (minimum-maksimum)
Yenidoğan	40
Süt çocuğu	29 (21-62)
Okul öncesi	20 (14-26)
Okul çağı	18 (15-25)
Ergenlik	18 (15-22)

Tidal volüm:

Solunum hızının aksine, bebeklerde REM ve NREM uykusu arasında tidal volümde genellikle anlamlı bir fark gözlenmemektedir veya REM uykusu sırasında hafif bir azalma gözlenmektedir [(19)]. NREM uykusunda göğüs duvarı ve karın duvarı daha eş zamanlı REM uykusunda ise daha

farklı zamanlı çalışması nedeniyle tidal volüm NREM ve REM uykusu arasındaki faz kayması ile negatif ilişkili ve 2 aydan büyük bebeklerde NREM uykusundan REM uykusuna göre daha fazla olduğu [20] ergenlik döneminde ise uyanıklık ve NREM ve REM uykusu arasında tidal volümde belirgin bir farklılık olmadığı gösterilmiştir [21]. Zamanında doğan bebekler için hayatın ilk haftasında ortalama tidal volüm 4,6-4,9 mL/kg'dır [19].

Dakika ventilasyonu:

REM uykusunda NREM uykusuna kıyasla solunum hızında bir artış olması ve tidal volümde bir değişiklik olmaması öngörülerek genellikle dakika ventilasyonun artması beklenmektedir, ancak yapılan bazı çalışmalarla bu durum doğrulanamamıştır [20]. Dakika ventilasyonun REM uykusundaki torako-abdominal farklı zamanlılık nedeniyle artmadığı düşünülse de zamanından erken doğan bebeklerde dahi dakika ventilasyonun arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır [22]. Ergenlerde dakika ventilasyonun uyanıklıktan NREM uykusuna geçerken %8 azaldığı; NREM'den REM uykusuna geçerken %4 arttığı gösterilmiştir [21].

İç çekme:

İç çekme veya artırılmış nefes, normal tidal nefesten birkaç kat daha büyük olan kendiliğinden gelişen derin nefeslerdir. Bazı iç çekmeler, iki fazlı bir solunum modeli ile karakterize edilen bir "nefes üstü nefes" gibi görünür; inspiratuar fazın yarısında inspiratuar akış hızında ani bir değişiklik ile daha uzun süreli bir inspirasyon olarak ifade edilmektedir [23]. Aralıklı iç çekmelerin sönmüş akciğer segmentlerini yeniden genişletmede önemli bir işleve hizmet ettiğine inanılmaktadır. Yenidoğan döneminde, özellikle REM uykusu sırasında iç çekmeler yaygın olarak görülmektedir ve bebeklerin yaklaşık %50'sinde meydana gelen ve uyku evresi ile ilgisi olmayan periyodik solunum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [24]. İç çekmeler yaşla birlikte solunumun düzenlenmesiyle azalmaktadır [23]. NREM uykusunda inspirasyon sonunda diyafram aktivitesi ekspirasyon akışını daha fazla geciktirdiği için spontan iç çekmelerin NREM uykusunda daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar bulunsa da henüz netlik kazanmamıştır [25]. İç çekmelerin solunum çabasını arttırdığında apne olasılığını da arttırdığı düşünülmektedir [26].

Apne:

Bebeklerde apne, yaygın olarak solunumda en az 20 saniyelik bir duraklama ve/veya bradikardi ve/veya oksijen desatürasyonu ile ilişkili daha kısa bir duraklama olarak tanımlanmaktadır [27]. Amerikan uyku akademisine göre 1 yaş altındaki çocuklar için apne: solunum olayının 2 solunum döngüsü devam etmesi ile birlikte, 5 saniye boyunca kalp atım

hızının 50'nin altına düşmesi ya da 15 saniye boyunca 60'ın altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır.

Apneler yenidoğan döneminde sık görülür, yaşla birlikte sıklığı azalır ve sıklıkla vücut hareketleriyle ilişkilidir [24]. Özellikle zamanından önce doğan bebeklerde daha yaygındır, REM uykusunda NREM uykusuna göre daha fazla ve uzun süreli görülürken, evre 1 NREM uykusunda ise diğer NREM uyku evrelerinden fazla sıklıkta görülmektedir [28]. Apne anne sütü ile beslenen bebeklerde ve bir aydan sonra kızlarda erkeklerden daha fazla sıklıkta görülmektedir [16]. Apne sıklığı uyku pozisyonundan etkilenmekte ve yüz üstü pozisyonda artmaktadır [29].

Bebeklik döneminde 6-10 sn'lik apneler sıklıkla saptanmakta ve normal olarak değerlendirilmektedir. Bebeklik döneminde apneler sıklıkla santral apne olarak görülmektedir ve obstrüktif/miks tip apne nadiren ortaya çıkabilmektedir. Obstrüktif/miks tip apnelerin sıklığında 3-6 hafta arasında bir artış görülebilse de 3. aydan sonra sıklığı belirgin olarak azalmaktadır [30]. Bir yaşında ve sonrasında 20 saniyeden daha uzun süreli apne görülmesi beklenmemektedir. Sağlıklı, 2-9 yaş arasındaki çocuklarla yapılan bir çalışmada apne indeksi santral apneler için 0,08/saat; obstrüktif apneler için 0,01/saat olarak kaydedilmiş ve santral apne sıklığının obstrüktif apneye kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir [31]. Sağlıklı, 9-13 yaş arası çocuklarla yapılan farklı bir çalışmada ise 3-40/gece arasında değişen; ortalama 18/gece sıklığında apne görüldüğü ve apnelerin 25 sn'ye kadar sürebildiği en sık REM ve Evre1 NREM uykusunda görüldüğü gösterilmiştir [18]. Sağlıklı, 1-18 yaş arasında çocuklarda yapılmış çok merkezli bir çalışmada da 10 sn'den uzun süreli santral apne sıklığı %30 olarak bildirilirken, 10 sn'den uzun santral apnelerin REM uykusuna kıyasla NREM uykusunda daha sık olduğu bulunmuştur. Ayrıca sağlıklı çocuk ve ergenlerde miks tip apne gösterilemezken obstrüktif apne sıklığı %18 olarak bildirilmiş ve obstrüktif apne süresinin 10 sn'den uzun, uyku evresi ile ilişkili ve yaşla korele olmadığı gösterilmiştir [32]. Obstrüktif apnesi olan çocukların apne indeksi 0,37-0,56 arasında değişkenlik gösterirken normal çocuklara kıyasla yetişkinlerde daha sıklıkta görülmektedir [33]. Santral apneler sıklıkla uykuda SpO_2 düşüklüğü ile ilişkili değildir ve yapılan bir çalışmada istatistiksel açıdan anlamsız olarak santral apnelerin %19'unda uykuda desatürasyon görüldüğü ve en düşük SpO_2 değerinin %88 olduğu bildirilmiştir [27]. Bebeklerde yapılan bir başka çalışmada ise apnelerin sadece %14,9'una bradikardinin eşlik ettiği gösterilmiştir [34].

Periyodik solunum:

Solunum duraklamaları ile karakterize periyodik solunum, yenidoğan döneminde, özellikle prematüre bebeklerde sıklıkla görülmektedir [14].

Apne gibi, REM uykusunda NREM uykusuna kıyasla daha sıklıkla görülmektedir [35]. Üç aydan sonra azalmaktadır [36].

Uykuda ventilasyon kontrolü:

Yaşla birlikte hem hipoksiye hem de hiperkapniye (vücut ağırlığına göre ayarlanmış) ventilasyon tepkileri ve ventilasyon uyarıları azalmaktadır. Uyku sırasında hipoksik ve hiperkapnik solunum dürtüleri de azalır ve bu azalma NREM uykusuna kıyasla REM uykusunda daha belirginleşmektedir. Sağlıklı çocuklar uyku sırasında parsiyel CO_2 basıncında (pCO_2) küçük bir artış ve SpO_2 küçük bir düşüş yaşamaktadırlar. Değişikliklerin sayısal analizleri sağlıklı çocuklardan oluşan büyük örneklemlerde sistematik olarak yapılmamıştır, ancak PCO_2 için yaklaşık 4-6 mmHg ve SpO_2 için ortalama %2'lik düşüşlerin olduğu öngörülmektedir [37]. Altta yatan akciğer, üst solunum yolu ve nöromusküler sorunları olan çocuklarda değişiklikler daha fazla olabilir ve bu durum uykuda solunum bozukluğuna karşı duyarlılığın artmasına neden olmaktadır.

Oksijen, karbondioksit ve pH üzerindeki değişiklikler kemoreseptörler aracılığı ile düzenlenmektedir. Karbondioksit değişiklikleri hem periferik (aort çevresi ve karotis cismi) hem de santral kemoreseptörler aracılığı ile düzenlenirken oksijen ve pH değişiklikleri ön planda periferik kemoreseptörler tarafından düzenlenmektedir.

Postnatal olarak hem karotis cismi hem de aort çevresi kemoreseptörlerde hipoksik duyarlılığında bir artış gerçekleşmektedir ve bu artışla birlikte hipokside solunum üzerindeki inhibitör etkilerin azalması ile solunum düzenlenmektedir [38]. Yetişkin dönem ile karşılaştırıldığında, periferik kemoreseptörler yenidoğan döneminde daha fazla rol üstlenmekte ve kararlı durum hipoksisi ventilasyonda geçici bir artışa neden olduktan sonra ventilasyonun başlangıç düzeyine veya altına düşmesine neden olmaktadır. Yaşla birlikte hipoksiye verilen iki fazlı yanıt gerileyerek kısmi, sürekli solunumsal yanıta dönüşmektedir. Hiperkarbiye olan kararlı durum yanıtı doğumdan itibaren her yaşta mevcuttur ve yaşla birlikte artmaktadır.

Hipoksiye ventilasyon yanıtı:

Yaşla birlikte vücut ağırlığına göre ayarlanmış hipoksiye yanıt azalmaktadır [39]. Arteriyel oksijen basıncı 60 mmHg'nin altına düşene kadar ventilasyonda artış çok az olmaktadır; hipoksiye yanıt esas olarak hiperkapni ile artarken yaş ve eğitim ile azalmaktadır. Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerin ilk 25 hafta süresince evde SpO_2 ölçümleri ile izlendiği bir çalışmada median başlangıç SpO_2 değeri %97,9 olarak saptanmış ve yaşla ve uyku pozisyonu ile değişmediği; bebeklerin büyük bir çoğunluğunda

SpO_2'nin %90'ın altında olduğu en az 3 dakikalık dönemlerinin olduğu; SpO_2 düşüklüğü dönemlerinin yaşla birlikte azaldığı, sessiz/NREM uykusuna kıyasla aktif/REM uykusunda daha sıklıkla gözlendiği ve REM uykusu ilişkili SpO_2 düşüklüğü dönemlerinin daha sıklıkla apne ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [40]. Sağlıklı, 2-16 yaş arasındaki çocuklarda yapılmış farklı bir çalışmada ise SpO_2'nin %90 altına düştüğü dönemlerin gözlenmediği bildirilmiştir [41]. Oksijenizasyonun yaşla birlikte daha düzenli olarak sağlanması göğüs duvarı kompliyansı, akciğer hacmi ve oksijen tüketimi arasındaki ilişkinin gelişimsel değişiklikleri ile açıklanmaktadır. Yaşla birlikte göğüs duvarı kompliyansı azalarak hipoksemi ciddiyetinin temel belirleyicisi olan rezidüel kapasitede artışa neden olmakta ve oksijenizasyonun stabilitesi sağlanmaktadır.

Hiperoksi ye ventilasyon yanıtı:

Zamanında doğmuş bebeklerde inspirasyon sırasında alınan hava içerisindeki oksijen artışına yanıt olarak dakika ventilasyonun azaldığı ve bu azalmanın NREM ve REM uykusunda eşit düzeyde olduğu bilinmektedir. Zamanından önce doğmuş; %100 oksijen solutulan bebeklerde yapılan bir çalışmada %100 oksijenin periferik kemoreseptör uyarısını azaltarak ventilasyonun uyanıklıkta %28, REM uykusunda %39 ve NREM uykusunda %37 oranında düşmesine ve sıklıkla 8-11 saniye süren apnelere neden olduğu gösterilmiştir [42].

Hiperkapniye ventilasyon yanıtı:

Yaşla birlikte vücut ağırlığına göre normalize edilmiş hiperkapniye yanıt azalmaktadır. pCO_2 45 mmHg'nin üzerine çıktığında ventilasyon lineer olarak artmaya başlamaktadır [43]. Arteriyel CO_2'deki 2 mmHg veya daha yüksek değişiklikler kemoreseptörler tarafından hemen algılanarak beyin ve akciğer arasındaki hızlı geri besleme sistemi sayesinde arteriyel CO_2 normal aralıkta tutulmaya çalışılmaktadır. Girişimsel olmayan yöntemlerde CO_2 trankütanöz ve end-tidal olarak ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda end-tidal karbondioksit düzeyinin zamanında doğan sağlıklı bebeklerde ortalama 40,5 mmHg olduğu ve aktif/REM ile sessiz/NREM uykuları arasında belirgin farklılık göstermediği bildirilmiştir [39]. Çocuklarla yapılan bir çalışmada ise uyku sırasında end-tidal CO_2'nin 4-10 mmHg arttığı ve uykunun %6,9-19,1'lik kısmında 45 mmHg üzerinde seyrettiği gösterilmiştir [32].

Uyanayazma:

Uykudan uyanma, devam eden bir solunum zorluğuna karşı önemli bir savunma tepkisini temsil etmektedir. Spontan uyanayazmalar, REM ve NREM uykusunun normal birer parçasıdır ve NREM uykusunda daha

sıklıkla görülmektedir [44]. Zamanında ve zamanından önce doğan bebeklerde yapılan bir çalışmada apne ilişkili olmayan uyanayazma sıklığı 0,23/dakika olarak bildirilmiş, apnenin eşlik ettiği durumlarda ise 0,59/dakikaya yükseldiği; uzun, ciddi ve miks tip apnelerde santral apnelere kıyasla daha da uzadığı gösterilmiştir [45]. Uyanayazma apnenin sonlandırılması ile yakından ilişkili olmasına rağmen küçük bebeklerdeki bir çok apne olayı uyanayazma olmadan sona ermektedir [45]. Pre-pubertal dönemdeki sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada NREM uykusu sırasındaki obstrüktif apnelerin %12'sinin elektroensefalografideki uyanayazma değişiklikleri ile sonlandırıldığı, geri kalanının elektroensefalografik değişikliklere neden olmayan hareket değişiklikleri ile sonlandırıldığı ve REM uykusu sırasındaki apnelerin tamamının elektroensefalografik değişikliklere neden olmayan hareket değişiklikleri ile sonlandırıldığı gösterilmiştir [46]. Hiperkarbi uyanma, uyanayazma ve apnenin sonlandırılması için güçlü bir uyarıcıdır. Hiperkarbiye bağlı solunumsal düzenlenme çoğunlukla merkezi kemoreseptörlere bağlı olsa da hiperoksi ile birlikte karotis düğümü kemoreseptörleri aracılığı ile de düzenlenmektedir [47]. Hiperkarbiye kıyasla hipoksi uyanayazma için daha zayıf bir uyaran olarak bilinmektedir. REM uykusu sırasında PaO_2 düzeyi NREM uykusuna göre önemli derecede daha düşük ve değişkenlik arz etmektedir ve hipoksi ile uyanayazma sıklığı REM uykusunda NREM uykusuna nazaran daha sıklıkla gerçekleşmekte [7] ve koyunlarda yapılan bir çalışmada karotis düğümü uyarısı ile uyanayazma belirgin olarak azalmaktadır [48]. Sonuç olarak uyanayazma apnenin sonlandırılması ile yakından ilişkilidir ancak apnenin sonlandırılmasında yer alan bir mekanizma değildir ve hiperkarbi uyanayazmayı başlatırken, hipoksi uyanayazmayı tetikleyebilir [1].

Uyanayazma sıklığı uyku pozisyonundan da etkilenmektedir. Genel kural olarak uyanayazma yüzüstü pozisyonda, sırt üstü pozisyona göre daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Zamanında doğmuş bebeklerde REM uykusu sırasında yüzüstü pozisyonda uyumak sırt üstü pozisyonda uyumaya kıyasla uyanayazmayı belirgin olarak arttırırken NREM uykusunda belirgin bir değişikliğe neden olmamaktadır [49].

Sonuç olarak; uyku sırasında normal solunum fizyolojisine göre bebeklik dönemi, hızlı merkezi sinir sistemi, nöral solunum kontrolü, solunum sistemi yapısal ve mekanik olgunlaşmalarının yanı sıra gelişimsel değişkenlik ve kırılganlık zamanıdır. Bebeklerde yetişkinlere göre belirgin farklılık gösteren göğüs kafesi geometrisi, yaklaşık 3 yaşına gelindiğinde yetişkine benzer şekli alır. Yenidoğanın yüksek göğüs duvarı kompliyansı yaşla birlikte azalır ve yaşamın ikinci yılında yetişkinlerde olduğu gibi akciğer kompliyansına yaklaşık olarak eşitlenir ve istirahat akciğer hacminin art-

masına neden olur. Yüksek göğüs duvarı kompliyansı savunmasızlığın bir göstergesi olarak apne ve periyodik solunuma zemin hazırlar. Zamanında ve hatta zamanından önce doğan bebeklerde daha sık gözlenen torako-abdominal farklı zamanlılık yaşamın ilk 2-3 yılında yaşla birlikte azalır, 3 yaşından sonra görülmesi anormaldir ve artan üst solunum yolu direnci gibi anormal fizyolojinin bir göstergesidir. EEV'nin dinamik bakımı ile Vr'nin üzerinde tutulması 0-6 ay döneminin özelliğidir; yaklaşık 1 yaş civarında EEV pasif olarak kontrol edilir. Yaşla birlikte ventilasyon uyarıları azalır. Hem hipoksiye hem de hiperkapniye (vücut ağırlığına göre ayarlanmış) ventilasyon tepkileri yaşla birlikte azalır. Uyanayazma apnenin sonlandırılması ile yakından ilişkilidir ancak apnenin sonlandırılmasında yer alan bir mekanizma değildir ve hiperkarbi uyanayazmayı başlatırken hipoksi uyanayazmayı tetikleyebilir. NREM ve REM uykusu sırasındaki solunum fizyolojisi değişikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. NREM ve REM uykusunda solunum sistemi değişiklikleri [1].

Uykuda Solunum Sistemi Değişiklikleri	NREM	REM
Ventilasyon	Azalır	Daha az azalır
Tidal Volüm	Azalır	Düzensiz ve daha çok azalır
Solunum Hızı	Azalır	Düzensiz ve daha az azalır
Rezidüel Volüm	Azalır	Daha fazla azalır
Apne	Nadir	Sık (Santral)
Periyodik Solunum	Nadir	Daha sık görülür
Torako-Abdominal Farklı Zamanlılık	Nadir	Daha sık görülür

KAYNAKLAR

1. Carroll JL, Donelly DF. Sleep in infants and children. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, Gazal D. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2014: 179-93.
2. Openshaw P, Edwards S, Helms P. Changes in rib cage geometry during childhood. Thorax 1984; 39: 624-7.
3. Papastamelos C, Panitch HB, England SE, Allen JL. Developmental changes in chest wall compliance in infancy and early childhood. J Appl Physiol 1995; 78: 179-84.
4. Allen J, Gripp KW. Development of the thoracic cage. In: Haddad GG, Abman SH, Chernick V. Chernick-Mellins basic mechanisms of pediatric respiratory disease, 2nd ed. Hamilton-London: BC Decker, 2002: 124–38.
5. Cherniack NS, Longobardo GS. Oxygen and carbon dioxide gas stores of the body. Physiol Rev 1970; 50: 196-243.
6. Knill R, Andrews W, Bryan AC, Bryan MH. Respiratory load compensation in infants. J Appl Physiol 1976; 40: 357-61.

7. Martin RJ, Okken A, Rubin D. Arterial oxygen tension during active and quiet sleep in the normal neonate. J Pediatr 1979; 94: 271-4.

8. Cook CD, Cherry RB, O'Brien D, et al. Studies of respiratory physiology in the newborn infant. Observations on normal premature and full-term infants. J Clin Invest 1955; 34: 975-82.

9. Henderson-Smart DJ, Read DJ. Reduced lung volume during behavioral active sleep in the newborn. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1979; 46: 1081-5.

10. Gaultier C, Praud JP, Canet E, et al. Paradoxical inward rib cage motion during rapid eye movement sleep in infants and young children. J Dev Physiol 1987; 9: 391-7.

11. Muller NL, Bryan AC. Chest wall mechanics and respiratory muscles in infants. Pediatr Clin North Am 1979; 26: 503-16.

12. Kosch PC, Stark AR. Dynamic maintenance of end-expiratory lung volume in full-term infants. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1984;57:1126-33.

13. Stark AR, Cohlan BA, Waggener TB, et al. Regulation of end-expiratory lung volume during sleep in premature infants. J Appl Physiol 1987; 62: 1117-23.

14. Parmelee AH, Stern E, Harris MA. Maturation of respiration in prematures and young infants. Neuropadiatrie 1972; 3: 294-304.

15. Curzi-Dascalova L, Gaudebout C, Dreyfus-Brisac C. Respiratory frequencies of sleeping infants during the first months of life: correlations between values in different sleep states. Early Hum Dev 1981; 5: 39-54.

16. Steinschneider A, Weinstein S. Sleep respiratory instability in term neonates under hyperthermic conditions: age, sex, type of feeding, and rapid eye movements. Pediatr Res 1983; 17: 35-41.

17. Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. Sleep Med 2011; 12: 988-96.

18. Carskadon MA, Harvey K, Dement WC, et al. Respiration during sleep in children. West J Med 1978; 128: 477-81.

19. Hathorn MK. The rate and depth of breathing in new-born infants in different sleep states. J Physiol 1974; 243: 101-13.

20. Haddad GG, Epstein RA, Epstein MA, et al. Maturation of ventilation and ventilatory pattern in normal sleeping infants. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1979; 46: 998-1002.

21. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1981; 51: 557-64.

22. Cross KW. The respiratory rate and ventilation in the newborn baby. J Physiol 1949; 109: 459-74.

23. Thach BT, Taeusch HW, Jr. Sighing in newborn human infants: role of inflation-augmenting reflex. J Appl Physiol 1976; 41: 502-7.

24. Ellingson RJ, Peters JF, Nelson B. Respiratory pauses and apnea during daytime sleep in normal infants during the first year of life: longitudinal observations. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1982; 53: 48-59.

25. Radvanyi-Bouvet MF, Monset-Couchard M, Morel-Kahn F, et al. Expiratory patterns during sleep in normal full-term and premature neonates. Biol Neonate 1982; 41: 74-84.

26. Fleming PJ, Goncalves AL, Levine MR, Woollard S. The development of stability of respiration in human infants: changes in ventilatory responses to spontaneous sighs. J Physiol 1984; 347: 1-16.

27. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. Chest 2004; 125: 872-8.

28. Rigatto H. Breathing and sleep in preterm infants. In: Loughlin GM, Marcus CL. Sleep and breathing in children: a developmental approach. New York: Dekker, 2000: 495–523.

29. Fernandes do Prado LB, Li X, Thompson R, Marcus CL. Body position and obstructive sleep apnea in children. Sleep 2002; 25: 66-71.

30. Guilleminault C, Ariagno R, Korobkin R, et al. Mixed and obstructive sleep apnea and near miss for sudden infant death syndrome: Comparison of near miss and normal control infants by age. Pediatrics 1979; 64: 882-91.

31. Traeger N, Schultz B, Pollock AN, et al. Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 22-30.

32. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1235-9.

33. Berry RB, Block AJ. Positive nasal airway pressure eliminates snoring as well as obstructive sleep apnea. Chest 1984; 85: 15-20.

34. Weese-Mayer DE, Morrow AS, Conway LP, et al. Assessing clinical significance of apnea exceeding fifteen seconds with event recording. J Pediatr 1990; 117: 568-74.

35. Fenner A, Schalk U, Hoenicke H, et al. Periodic breathing in premature and neonatal babies: incidence, breathing pattern, respiratory gas tensions, response to changes in the composition of ambient air. Pediatr Res 1973;7:174-83.

36. Hoppenbrouwers T, Harper RM, Hodgman JE, et al. Polygraphic studies on normal infants during the first six months of life. Respiratory rate and

variability as a function of state. Pediatr Res 1978; 12: 120-5.

37. Committee on Fetus and Newborn. American Academy of Pediatrics. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. Pediatrics 2003; 111: 914-7.

38. Carroll JL, Donnelly DF: Postnatal development of carotid chemoreceptor function. In: Marcus CL, Carroll JL, Donnelly DF. Sleep and breathing in children, 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA, 2008: 47-73.

39. Marcus CL, Glomb WB, Basinski DJ, et al. Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood. J Appl Physiol 1994; 76: 314-20.

40. Hunt CE, Corwin MJ, Lister G, et al. Longitudinal assessment of hemoglobin oxygen saturation in healthy infants during the first 6 months of age. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. J Pediatr 1999; 135: 580-6.

41. Moss D, Urschitz MS, von Bodman A, et al. Reference values for nocturnal home polysomnography in primary schoolchildren. Pediatr Res 2005;58:958-65.

42. Rigatto H, Kalapesi Z, Leahy FN, et al. Ventilatory response to 100% and 15% O2 during wakefulness and sleep in preterm infants. Early Hum Dev 1982; 7: 1-10.

43. Brouillette RT, Weese-Mayer DE, Hunt CE. Breathing control disorders in infants and children. Hosp Pract 1990; 25: 82-5, 88, 93-6

44. Thach BT, Lijowska A. Arousals in infants. Sleep 1996; 19: 271-3.

45. Thoppil CK, Belan MA, Cowen CP, Mathew OP. Behavioral arousal in newborn infants and its association with termination of apnea. J Appl Physiol 1991; 70: 2479-84.

46. McCulloch K, Brouillette RT, Guzzetta AJ, Hunt CE. Arousal responses in near-miss sudden infant death syndrome and in normal infants. J Pediatr 1982; 101: 911-7.

47. Fewell JE, Kondo CS, Dascalu V, Filyk SC. Influence of carotid-denervation on the arousal and cardiopulmonary responses to alveolar hypercapnia in lambs. J Dev Physiol 1989; 12: 193-9.

48. Fewell JE, Taylor BJ, Kondo CS, et al. Influence of carotid denervation on the arousal and cardiopulmonary responses to upper airway obstruction in lambs. Pediatr Res 1990; 28: 374-8.

49. Kahn A, Groswasser J, Sottiaux M, et al. Prone or supine body position and sleep characteristics in infants. Pediatrics 1993; 91: 1112-5.

50. Ross KR, Rosen CL. Sleep and respiratory physiology in children. Clin Chest Med 2014; 35: 457-67.

Uyku İle İlgili Genel Tanımlar

Aynur Gulieva, Erkan Çakır

En temel fizyolojik işlevlerden biri olan uyku; çevreyle olan duyusal ve motor etkileşimin tekrarlayan, kolayca geri döndürülen, geçici ve kısmi durdurulması olarak tanımlanır. Farklı bir bilinç hali olarak düşünülen uyku, uzun yıllardan beri ilgi merkezi olmuştur. Uyku genlerden ve hücre içi mekanizmalardan; hareketi, otonomik işlevleri, davranışı ve bilişsel işlevleri kontrol eden sinir ağlarına kadar biyolojik yapının her düzeyini etkileyen fizyolojik bir ihtiyaçtır. Uyku tam olarak yaşamı sürdürme durumudur ve çocukların öğrenmesi, hafıza süreçleri, okul performansı ve hayat kalitesi için çok önemlidir.

Uyku aktif nörofizyolojik bir süreçtir ve özellikle çocuklarda, gelişen beyin için önemli bir ihtiyaçtır [1,2]. Sirkadiyen ritim ve organizmanın homeostatik süreci, kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi, uyanıklık ve uyku döngüsünü düzenlemektedir. Gündüz-gece değişiminin oluşturduğu 24 saatlik uyku ve uyanıklık döngüsü hipotalamusta yerleşen suprakiasmatik çekirdekler aracılığı ile kontrol edilmektedir. Uyku ve uyanıklık döngüsünde, uyku evrelerinin birbirini takip sürelerinde merkezi sinir sisteminde değişen nöromediyatörler önemli rol oynamaktadırlar. Ön hipotalamustan gelen uyarılar preoptik çekirdekleri uyararak uykuyu başlatır, uyanıklık ise lateral hipotalamus ve beyin sapından gelen uyarılar ile sağlanmaktadır.

Bu bölümde uyku ile ilgili temel tanımlardan bahsedilecektir.

Uyku evreleri:

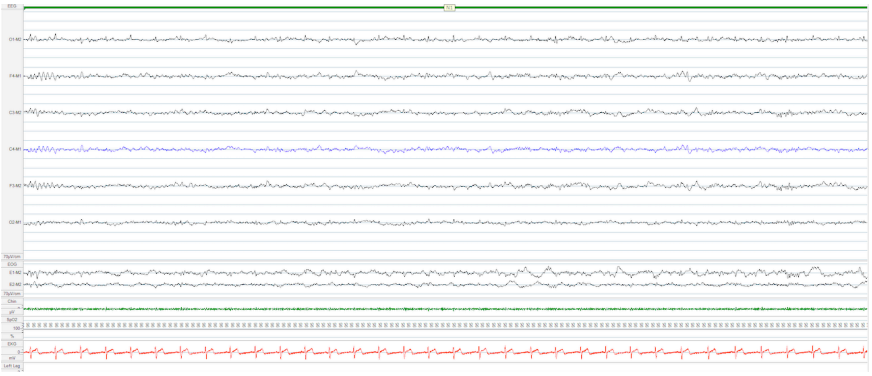
1. Hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (NREM): NREM nispeten korunmuş kas tonusu ile yüksek voltajlı, düşük frekanslı dalga aktivitesini içerir ve kendi içinde N1, N2 ve N3 olarak 3 evreye ayrılmaktadır:

a. N1 uyku evresinde EEG'de frekansı 8-13 Hz olan alfa dalgalarından daha yavaş (4-8 Hz) frekanslı teta dalgalarına geçiş görülür (Şekil 1).

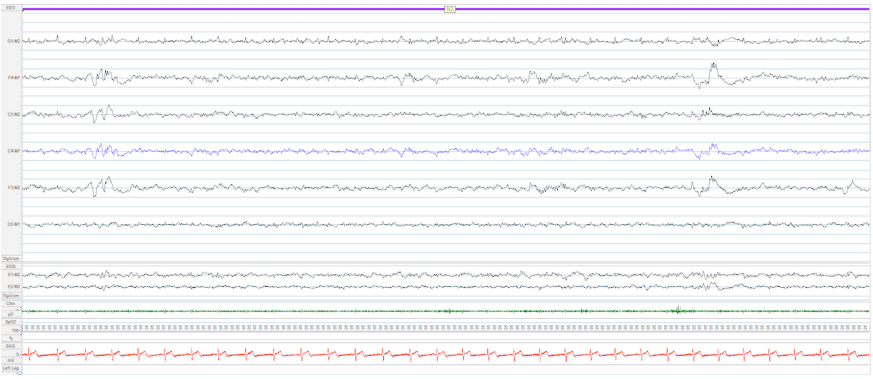
b. N2 evresinde EEG'de frekansı 12-14 Hz olan 0.5 saniyeden uzun süren uyku iğcikleri ile, negatif keskin ve onu takip eden pozitif kom-

ponenti olan K kompleksleri görülür (Şekil 2).

c. N3 uyku evresinde EEG'de düşük frekanslı yüksek genlikli testere dişi şeklinde dalgalar hakimdir (Şekil 3).



Şekil 1. N1 evre NREM uykusu evresi.

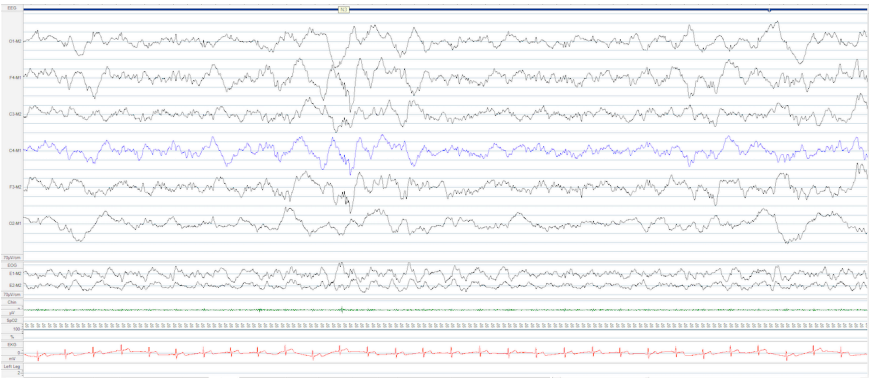


Şekil 2. N2 evre NREM uykusu evresi.

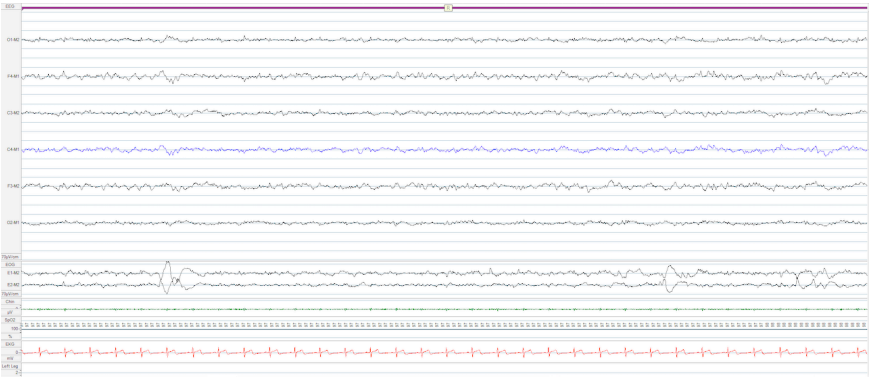
N1 ve N2 hafif uyku, N3 derin uyku-yavaş dalga uykusu evresini oluşturur.

2. Hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku (REM): Yüksek frekanslı, düşük amplitüdlü EEG dalgaları, belirgin azalmış kas tonusu ve artmış beyin aktivitesi ile karakterizedir (Şekil 4). Rüyaların çoğu REM uykusunda görülmektedir.

REM uykusu ve NREM uykusunun beyin olgunlaşmasının farklı yönlerine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir. Erken beyin gelişimi sırasında REM uykusunun endojen sinir uyarımını sağladığı ve sinir sistemi



Şekil 3. N3 evre NREM uykusu evresi.



Şekil 4. REM uykusu evresi.

gelişimine zemin hazırladığı, NREM uykusunun ise sinaptik homeostazın düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir [3].

Polisomnografi:

Polisomnografi (PSG); uyku ile ilişkili hastalıkların tanısı için hastalardan elde edilen uyku sinyallerinin, solunum çabasının, oksijen satürasyonunun, hava akımı ölçümünün, kas hareketlerinin ve kardiyovasküler sinyallerin gece boyu eş zamanlı olarak incelenmesi için önerilen standart yöntemdir. PSG'nin gelişmesi ile uyku alanındaki çalışmalar hızlanmış ve birçok hastaya tanı konur hale gelinmiştir. Uykuda yapılan PSG ile birçok sinyaller kaydedilerek hasta hakkında bilgilere ulaşılmaktadır.

Polisomnografide genel parametreler:

Yatakta geçen süre: Hastanın yatağa yattığı andan yataktan kalktığı ana kadar geçen süredir.

Toplam uyku süresi: Yatakta geçirilen zaman boyunca uyanık kalınan süreleri çıkardıktan sonra kalan net uyuma süresidir, yani evre N1, N2, N3 ve REM'in toplamıdır. Uyku süresi yaşa göre, aynı zamanda kişiden kişiye değişmektedir. Yeni doğmuş bebeklerde uyku süresi 16-18 saat, 4-12 aylık bebeklerde 12-16 saat, 1-2 yaşındaki çocuklarda 11-14 saat, 3-5 yaş aralığındaki çocuklarda 10-13 saat, 6-12 yaş aralığındaki çocuklarda 9-12 saat, ergenlikte ise 9-10 saattir. Erişkinlerde uyku ihtiyacı 6-10 saat arasında değişmektedir.

Uyku etkinliği: Uykuda geçen sürenin yatakta geçen uyku ve uyanıklık süresinin toplamına olan oranı olarak tanımlanmaktadır.

Uyku latansı: Yatağa yatılması ile uykunun başlaması arasında geçen süredir ve bu sürenin sağlıklı çocuklarda 25 dakikanın altında olması gerekmektedir.

REM latansı: Uykuya daldıktan ilk REM evresinin saptandığı zamana kadar geçen süredir ve dakika olarak ifade edilir.

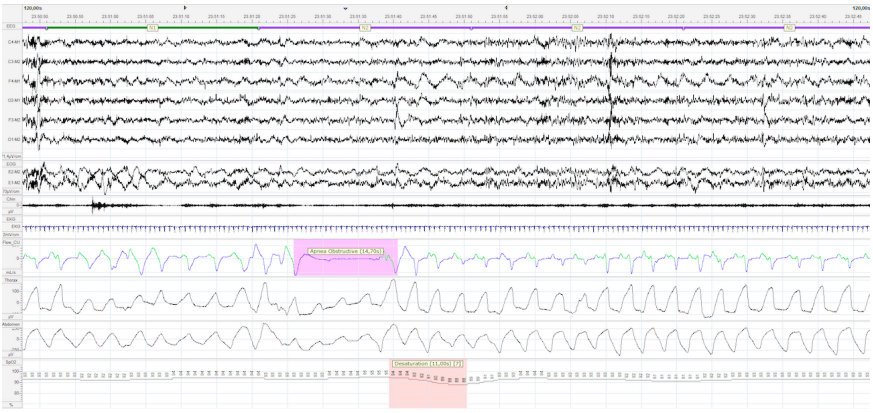
Polisomnografide solunumsal olaylar:

Solunum olaylarının skorlanmasında temel olarak termal sensör, nazal basınç transdüseri, solunum eforu ölçütü respiratuvar indüktans pletismografi (RIP) ve nabız oksimetre sinyallerine ihtiyaç duyulmaktadır. RIP uykuyla ilişkili solunum bozukluklarının değerlendirilmesinde ventilasyon ve solunum paternlerini izlemek için değerli bir araçtır. RIP, PSG sırasında hastaların solunum çabasını sürekli olarak değerlendirmek için meme başı ve göbek seviyesinde 2 endüktans sensörü ile izlenir. Aynı zamanda inspire ve ekspire edilen havanın ısısı farklıdır ve ısı duyarlı rezistör olan termistör ile solunumdan kaynaklanan sıcaklık değişikliklerini kaydederek hava akımı (flow) ölçülebilmektedir.

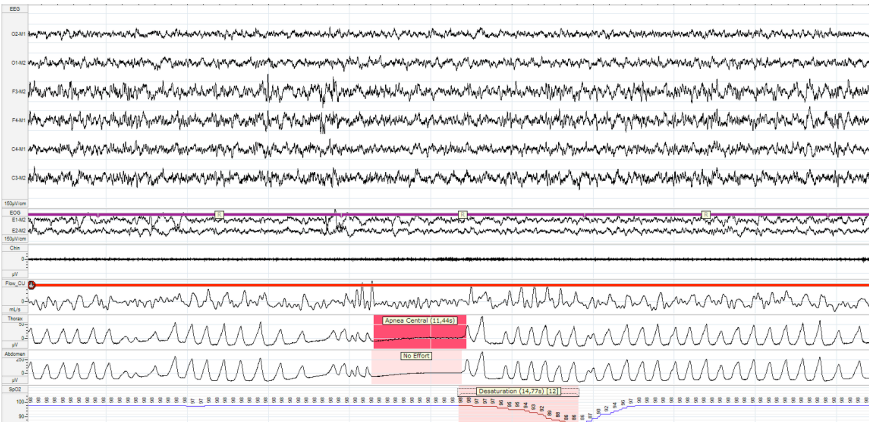
Apne: Çocuklarda uyku sırasında solunum yolunun tam kapanması durumunda apneler oluşmaktadır. Apne; obstrüktif, santral ve miks olmak üzere üç farklı mekanizma ile oluşabilmektedir.

a-Obstrüktif apne: Solunum çabasının olmasına rağmen üst hava yollarında akımın ya da nazal basıncın %90 ve daha fazla azalması söz konusudur (Şekil 5).

b-Santral apne: Hem solunum çabası hem de hava akımı görülmediği durumdur (Şekil 6). Santral apnenin en az 20 saniye veya en az iki solunum siklusu devam etmesi, oksijen satürasyonunda %3 ve daha fazla düşme olması veya uyanayazma olması gerekmektedir. Yenidoğan bebeklerde tanım biraz daha farklıdır ve 15 saniye boyunca kalp atımlarının 60 vuru/dakika veya 5 saniye boyunca kalp vurusunun 50 vuru/dakikaya



Şekil 5. Polisomnografide görülen obstrüktif apne.

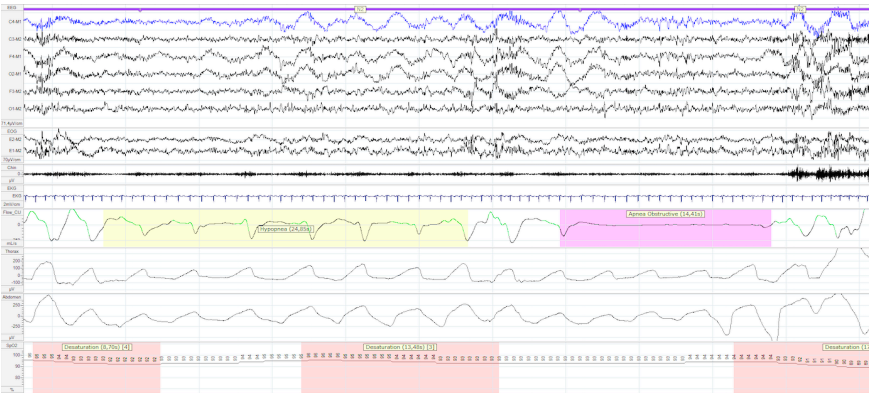


Şekil 6. Polisomnografide görülen santral apne.

kadar düşmesi ve satürasyon düşüklüğünün eşlik etmesi santral apne olarak kabul edilmektedir.

c-Miks apne: Obstrüktif ve santral apnenin birlikte görülmesi durumu olup ve apnenin sonlanmasından önce inspiratuar çaba gözlemlenir.

Hipopne: Hava akımında en az %30 oranında düşme olması ve bu düşüklüğün olay süresince %90'nından fazla devam etmesi hipopne olarak tanımlanır. Hipopne en az iki solunum siklusu devam etmeli ve uyanayazma, uyanıklık veya oksijen satürasyonunda en az %3 oranında düşüklüğün olması gerekmektedir (Şekil 7).



Şekil 7. Polisomnografide görülen hipopne.

Hipoventilasyon: Toplam uyku süresinin %25'ten fazlasında transkütanöz veya end-tidal olarak ölçülen karbondioksit düzeyinin 50 mmHg'nin üzerinde olması olarak tanımlanır.

Uyanayazma: Uyku sırasında, daha yüzeyel uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş halidir. Uyanayazma apne-hipopneyi sonlandırmaktadır. Uyanayazma koruyucu bir reaksiyondur ve gelişen hipoksi ve hipekarbiye cevap olarak oluşmaktadır.

Solunum çabası ile ilişkili uyanayazma (Respiratory Effort Related Aurosal-RERA): En az 2 solunum siklusu süresince ya da 10 saniye ve daha uzun süre artmış olan solunum çabası veya nazal akım sinyalinde düzleşme görülmesi ile karakterize edilen ve uykudan uyanmaya yol açan, ancak hipopne veya apne kriterini karşılamayan olaylara verilen isimdir.

Apne hipopne indeksi (AHİ): Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının uyku süresine bölünmesi sonucu oluşan değerdir. Obstrüktif AHİ (oAHİ) ise uyku sırasında saatlik obstrüktif apne ve hipopne olaylarının toplamıdır.

Hipopne indeksi: Uykuda görülen saatlik hipopne sayısıdır.

Apne indeksi: Uykuda bir saatte olan obstrüktif, santral ve miks apnelerin toplamıdır. *Solunum bozukluğu indeksi (Respiratory Disturbance Index-RDI):* Uykuda bir saatte görülen apne, hipopne ve RERA sayısının toplamıdır. AHİ ve RDİ değerleri uyku apnesinin şiddetini belirlemek için kullanılan değerlerdir.

Uyku bozuklukları:

Obstrüktif uyku solunum bozukluğu: Çocuklarda uykuda üst hava

yollarında direnc bağlı anormal solunum olaylarını tanımlamak için obstrüktif uyku solunum bozukluğu terimi kullanılmaktadır. Pediatrik obstrüktif uyku solunum bozukluğu spektrumu: primer horlama, üst havayolu resistansı sendromu, obstrüktif hipoventilasyon ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olarak tanımlanmıştır.

İnsomni: Uykuya başlamada zorluk, uykuyu sürdürmede güçlük, zamanında yatağa girmeye direnç, erken uyanma ve tekrar uyuyamama olarak tanımlanır. Çocuklarda uykusuzluk davranışsal, psikofizyolojik ve geçici uyku bozuklukları olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Çocukluk çağında en önemli uyku bozukluğu davranışsal insomnidir, psikofizyolojik uykusuzluk ise daha büyük çocuklarda ve ergenlerde görülmektedir. Psikofizyolojik uykusuzluk uyku ve uyku ortamı ile ilgili aşırı duygusal uyarı nedeniyle uykuya dalma ve uykuda kalma kaygısı ile karakterizedir. Bu çocuklar uykuya dalmakta, gece uyumakta, sabah erken kalkmakta zorluk çekerler. İnsomnide aynı zamanda gündüz olan yorgunluk, bilişsel fonksiyonların azalması, okul performansının düşmesi, dikkat ve hafıza bozukluğu gibi semptomların varlığı teşhis için gereklidir [4,5]. Uykusuzluğun çocuklarda görülme oranı 4-10 yaş aralığında %25-40 arasında değişmektedir. Nörogelişimsel, kronik hastalığı ve psikiyatrik bozukluğu olan hastalar insomni için daha yüksek risk grubudur [6].

Hipersomnolans: Bozulmuş gece uykusuna bağlı olmayan aşırı gündüz uykusu, önlenemeyen uyku ihtiyacı veya gündüz uykuya dalma olarak tanımlanır. Kronik hipersomnolans olgularında bulguların üç ay devam etmiş olması gerekmektedir.

Narkolepsi: En sık hipersomni nedenlerinden biridir, çoğunlukla sporadiktir, ancak ailesel yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Narkolepsinin ana bulguları: aşırı uykululuk, katapleksi, uyku felci ve hipnogojik halüsinasyonlardır. Günlük yaşam aktivitesini etkileyen aşırı uyku en önemli semptomdur. Katapleksi en sık görülen ikinci semptomdur, %80 oranında görülmektedir ve bilincin korunmasıyla ani ve geçici iskelet kas tonusu kaybı olarak tanımlanır. Katapleksinin şekli tutulan kas gruplarına göre değişir ve şiddeti her hastada değişken olabilmektedir ve güçlü bir duygu veya stres ile ilişkilidir. Hipnogojik halüsinasyonlar REM uykusu başlamadan veya uyanmadan hemen önce görülür, çoğunlukla görsel halusinasyonlardır ve uyku felci ile beraber ortaya çıkabilir. Uyku felci birkaç dakika sürebilen hareket edememe durumudur.

Parasomniler: Uykuya dalarken, uyku aşamalarında veya uykudan uyanırken meydana gelen anormal davranışlar, hareketler, algılar ve rüyaları içeren uyku bozukluğu kategorisidir. Retrograd amnezi eşlik eder ve yaralanmalar ile uyku bölünmelerine neden olabilmektedir. Genellikle

epizodiktirler ve çocuklarda sık görülür. Çocuklar büyüdükçe bazı olgular iyileşmektedir. Parasomnilerde genellikle aile öyküsü mevcuttur.

Uyku terörü: Genellikle 3. veya 4. evre NREM uykusunda görülür, çocuklar aniden oturur ve çığlık atar, yaklaşık 30 dakika boyunca çocuk sakinleştirilemez, takipne, taşikardi gibi otonomik bulgular eşlik eder.

Somnabulizm (uyurgezerlik): Bu durumda hasta gözleri açık olsa da etrafı bilinçli olarak görmez. Yatakta huzursuzluktan ev içinde yürümeye kadar değişik davranışlar görülebilir. Okul dönemindeki erkek çocuklarda daha sık görülür, sıklıkla enürezis ile ilişkilendirilmektedir.

Gece enürezisi veya yatak ıslatma: Çocuklarda en yaygın görülen uyku problemlerinden biridir. Çocuk hiç gece kuru kalmadığı zaman birincil, bir yıl kontinans sonrası yatak ıslatmaya başladığında ikincil olarak sınıflandırılmaktadır. Etiyolojisinde birçok faktör rol oynar. Çoğu zaman aile öyküsü vardır ve altı yaşından sonra çocukların kuru kalması ihtimali çok yüksektir. Enürezis NREM uyku evresinde ortaya çıkar.

KAYNAKLAR

1. Matricciani L, Blunden S, Rigney G, et al. Children's sleep needs: is there sufficient evidence to recommend optimal sleep for children Sleep 2013;36:527-34.
2. Watson NF, Badr MS, Belenky G, et al. Joint consensus statement of the American academy of sleep medicine and sleep research society on the recommended amount of sleep for a healthy adult: methodology and discussion. Sleep 2015;38:1161-83.
3. Knoop MS, de Groot ER, Dudink J. Current ideas about the roles of rapid eye movement and nonerapid eye movement sleep in brain development. Acta Paediatr 2021;110:36-44.
4. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Med Rev 2002;6:97–111.
5. Nunes ML, Cavalcante V. Clinical evaluation and treatment of insomnia in childhood. J Pediatr 2005;81:277-86.
6. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. Pediatr Clin N Am 2011;58:555-69.

Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması

Zeynep İlkşen Hocoğlu,
Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu

Uyku bozukluklarının sınıflandırılması, tanıları standartlaştırma ve sistematik tanı yaklaşımı sağladığı için önemlidir [(1)]. Uyku bozuklukları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında "*American Academy of Sleep Medicine* (*AASM*)" tarafından "Uyku ve uyanayazma (*arousal*) bozukluklarının tanısal sınıflaması" adı ile yayınlanmıştır. Daha sonra birkaç kez daha revize edilerek en son 2014 yılında "*International Classification of Sleep Disorders-ICSD 3*" olarak yayınlanmıştır (2). ICSD-3'te 7 ana kategoride, nörolojik bozukluklarla ilişkili uyku bozukluklarının sınıflandırılmasını da içeren, 74 spesifik tanı vardır (Tablo 1).

Psikiyatrinin el kitabı olan ve en son yayınlanan "*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)*" de tanımlanan uyku bozuklukları da ICSD-3'e paralel olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1) [(1)].

I. İnsomni

Uyku için uygun ortam ve koşulların sağlanmasına rağmen, uykuya başlamada veya uykuyu sürdürmede zorluk ve buna bağlı gündüz bilişsel fonksiyon bozuklukları ile seyreden bir klinik olarak tanımlanır [(1)].

İnsomniler şu şekilde sınıflandırılır;

1. <u>Kronik insomni:</u>

Bu hastalığın temel özelliği genel uyku memnuniyetsizliğine yol açan uykuyu başlatma veya sürdürmede sık ve kalıcı bir zorluktur [(1)]. Tanı için 6 ana kriterin (A+B+C+D+E+F) tamamı bulunmalıdır (Tablo 2).

2. <u>Kısa süreli insomni:</u>

Akut insomni olarak da adlandırılır. Kronik insomniden en önemli farkı semptomların 3 aydan kısa süredir devam etmesidir [(1)]. Tanı için 5 ana kriterin (A+B+C+D+E) tümü bulunmalıdır (Tablo 3).

Tablo 1. ICSD 3'e göre uyku bozukluklarının sınıflandırılması [1].

I. İNSOMNİ
1. Kronik insomni bozukluğu
2. Kısa süreli insomni bozukluğu
3. Diğer insomni bozuklukları
4. İzole semptomlar ve normalin varyantları
   a. Yatakta fazla zaman geçirenler
   b. Kısa uyuyanlar

II. UYKU İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI
1. Obstrüktif uyku apne sendrom
   a. Obstrüktif uyku apnesi
2. Santral uyku apne sendromları
   a. Cheyne-Stokes Solunumu (CSS) ile birlikte santral uyku apnesi
   b. Cheyne-Stokes Solunumu olmadan tıbbi hastalığa bağlı santral apne
   c. Yüksek irtifa periyodik solunum nedeniyle santral uyku apnesi
   d. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
   e. Primer santral uyku apnesi
   f. Süt çocukluğunun primer santral uyku apnesi
   g. Prematürenin primer santral uyku apnesi
   h. Tedavi sırasında (PAP tedavisi) ortaya çıkan santral uyku apnesi
3. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
   a. Obezite hipoventilasyon sendromu
   b. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
   c. Hipotalamik disfonksiyonlu geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
   d. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
   e. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
   f. Tıbbi hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
4. Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu
   a. Uykuya bağlı hipoksemi
5. İzole semptom ve normalin varyantları
   a. Horlama
   b. Katatreni

III. HİPERSOMNOLANS İLE SEYREDEN SANTRAL BOZUKLUKLAR
1. Narkolepsi Tip 1
2. Narkolepsi Tip 2
3. İdiyopatik hipersomni
4. Kleine-Levin Sendromu
5. Tıbbi hastalıklara bağlı hipersomni
6. İlaç veya madde kullanımına bağlı hipersomni
7. Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili hipersomni
8. Yetersiz uyku sendromu
9. İzole belirtiler ve normalin varyantları
   a. Uzun uyuyanlar

IV. SİRKADİYEN RİTİM UYKU-UYANIKLIK BOZUKLUKLARI
1. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
2. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
4. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
5. Vardiyalı çalışma
6. Jet-Lag
7. Sınıflandırılmayan sirkadiyen uyku-uyanıklık bozukluğu (NOS)

V. PARASOMNİLER
1. NREM ile İlişkili Parasomniler
   a. Uyanayazma bozuklukları
   b. Konfüzyonel uyanayazmalar
   c. Uyurgezerlik
   d. Uyku terörü
   e. Uykuyla ilişkili yeme bozukluğu
2. REM ile İlişkili Parasomniler
   a. REM uyku davranış bozukluğu
   b. Tekrarlayan izole uyku paralizisi
   c. Kabus bozukluğu
3. Diğer Parasomiler
   a. 'Exploding head' sendromu
   b. Uyku ile ilişkili halüsinasyonlar
   c. Uyku enürezisi
   d. Tıbbi durumlara bağlı parasomniler
   e. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler
   f. Sınıflandırılamayan parasomniler
4. İzole Belirtiler ve normalin varyantları
   a. Sayıklamak

VI. UYKU İLE İLGİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI
1. Huzursuz bacak sendromu
2. Periyodik bacak hareketleri
3. Uyku ilişkili bacak krampları
4. Uyku ilişkili bruksizm
5. Uyku ilişkili ritmik hareket bozukluğu
6. Süt çocukluğunun benign uyku miyoklonusu
7. Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus
8. Tıbbi hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozukluğu
9. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozukluğu
10. Sınıflandırılamayan uyku ilişkili hareket bozukluğu
11. İzole belirtiler ve normalin varyantları
    a. Aşırı Fragmante Miyoklonus
    b. Hipnogojik ayak tremoru ve değişen bacak kas aktivasyonu
    c. Uyku başlangıcında hareketler (Hipnik jerkler)

VII. DİĞER UYKU BOZUKLARI
1. Uyku ile ilgili tıbbi ve nörolojik bozukluklar
   a. Fatal familyal insomni
   b. Uyku ilişkili epilepsi
   c. Uyku ilişkili baş ağrıları
   d. Uyku ilişkili laringospazm
   e. Uyku ilişkili gastroözofageal reflü
   f. Uyku ilişkili miyokard iskemisi

Tablo 2. Kronik insomni kriterleri [1].	
A) Hastanın, hasta yakınının veya uykusunu gözlemleyen bakım veren kişinin ifadesine göre şu alt kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunması	1. Uykuya başlamada zorluk 2. Uykuyu devam ettirmede zorluk 3. İstenenden erken uyanma 4. Yatağa uygun uyku saatinde gitmek istenmemesi 5. Ebeveyn veya bakım verenin müdahalesi olmadan uykuya dalmada güçlük
B) Hastanın, hasta yakınının veya bakım vereninin ifadesine göre gece uyku bozukluğuna bağlı olarak şu alt kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunması	1. Halsizlik, yorgunluk 2. Dikkat, konsantrasyon veya hafıza bozukluğu 3. Sosyal, ailesel, mesleksel veya akademik performans bozukluğu 4. Duygudurum bozukluğu/sinirlilik 5. Gündüz uykululuk hali 6. Davranış bozuklukları (agresiflik, dürtüsellik, hiperaktivite) 7. Motivasyon ve enerji kaybı 8. Hata ve kaza yapma eğiliminde artış 9. Uyku ile ilgili endişeler ve genel memnuniyetsizlik
C) Uyku uyanıklık yakınmalarının, yetersiz süre veya uygunsuz ortam şartları (ses, karanlık, güvenlik, konfor vb.) ile açıklanamaması	
D) Uyku bozukluğu ve eşlik eden gündüz semptomlarının haftada en az 3 kez olması	
E) Uyku bozukluğu ve eşlik eden gündüz semptomlarının en az 3 aydır devam ediyor olması	
F) Uyku ve uyanıklık bozukluğunun başka bir uyku bozukluğu ile açıklanamaması	

Tablo 3. Kısa süreli insomni kriterleri [1].	
A) Hastanın, hasta yakınının veya uykusunu gözlemleyen bakım veren kişinin ifadesine göre şu alt kriterlerinden bir veya birden fazlasının bulunması	1. Uykuya başlamada zorluk 2. Uykuyu devam ettirmede zorluk 3. İstenenden erken uyanma 4. Yatağa uygun uyku saatinde gitmek istenmemesi 5. Ebeveyn veya bakım verenin müdahalesi olmadan uykuya dalmada güçlük
B) Hastanın, hasta yakınının veya bakım veren kişinin ifadesine göre gece uyku bozukluğuna bağlı olarak şu alt kriterlerden bir veya birden fazlasının bulunması	1. Halsizlik, yorgunluk 2. Dikkat, konsantrasyon veya hafıza bozukluğu 3. Sosyal, ailesel, mesleksel veya akademik performans bozukluğu 4. Duygudurum bozukluğu/sinirlilik 5. Gündüz uykululuk hali 6. Davranış bozuklukları (agresiflik, dürtüsellik, hiperaktivite) 7. Motivasyon ve enerji kaybı 8. Hata ve kaza yapma eğiliminde artış 9. Uyku ile ilgili endişeler veya genel memnuniyetsizlik
C) Uyku uyanıklık yakınmalarının, yetersiz zaman veya uygunsuz ortam şartları (ses, karanlık, güvenlik, konfor vb.) ile açıklanamaması	
D) Uyku bozukluğu ve eşlik eden gündüz semptomlarının 3 aydan kısa süredir devam ediyor olması	
E) Uyku ve uyanıklık bozukluğunun başka bir uyku bozukluğu ile açıklanamaması	

3. <u>Diğer insomni bozuklukları:</u>

Uykuyu başlatma ve sürdürme zorluğu olan, ancak kronik insomni ve kısa süreli insomni kriterleri bulunmayan hastalardır [1].

4. <u>İzole semptomlar ve normalin varyantları</u>**:**

Uzun süre yatakta kalanlar: Uyku latansında gecikme veya gece boyunca uzun süre uyanık kalma gibi izole uykusuzluk semptomları ortaya çıkabilir. Ancak diğer insomni semptomları ve gündüz fonksiyon bozuklukları görülmez. Çocuklarda ebeveyn veya bakıcıların gerçekçi olmayan beklentileri nedeniyle bu durum ortaya çıkar [(1)].

Kısa uyuyanlar: Uyku ya da uyanıklık şikayetleri olmadan 6 saatten kısa uyuyanlarda tanımlanır. Bu bireylerde insomni kriterleri olmaksızın doğal olarak uyku süresi kısa veya kendi isteği ile uyku süresini kısıtlamış olabilir. Kısa uyuyanlarda metabolik, kardiyovasküler veya diğer morbiditeler açısından etkileri olabileceği ileri sürülmekle birlikte yeterli veri yoktur [(1)].

II. Uyku ilişkili solunum bozuklukları:

Bu hastalıkların bir kısmında uyanıklık sırasında gündüz semptomları da mevcuttur.

Uyku ilişkili solunum bozuklukları şu şekilde sınıflandırılmaktadır [(1)];

1. <u>Obstrüktif uyku apne sendromu:</u>

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), erişkin ve çocuk olarak ayrılmıştır. Üst hava yolu rezistans sendromu, obstrüktif uyku apnesi ile patofizyolojik olarak tam ayırt edilemediği için bu başlık altında değerlendirilmiştir [(1)]. Tanı için 2 ana kriter de (A+B) bulunmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromu kriterleri [(1)].

A. Semptomlardan en az birisinin bulunması	1. Horlama 2. Çocuğun uykusunda obstrüktif olayların gözlenmesi 3. Uykululuk, hiperaktivite, kişilik veya öğrenme sorunları
B. Polisomnografi (PSG)'de şu alt kriterlerden biri ya da her ikisi bulunmalı	1. PSG veya evde uyku testinde saatte 1 veya daha fazla obstrüktif apne, miks apne, hipopne izlenmesi veya 2. Obstrüktif hipoventilasyon (toplam uyku süresinin %25'inden fazlasında $PaCO_2$'nin 50 mmHg'dan fazla saptanması ve şu alt kriterlerden en az birinin varlığı) a. Horlama b. İnspiratuar nazal basınç kaydında düzleşmiş dalga formu izlenmesi c. Paradoks torakoabdominal hareket

1. <u>Santral uyku apne sendromları</u>**:**

Santral uyku apne sendromu sınıflamada 9 alt başlığa ayrılmıştır;

a. Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apnesi:

Tekrarlayan santral apne ve santral hipopneler ile karakterizedir. Kreşendo-dekreşendo şeklinde akım paterni olan solunum fazı vardır [1]. Tanı için A veya B kriterinden birisi ile birlikte C+D bulunmalıdır (Tablo 5).

Tablo 5. Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apnesi kriterleri [1].

A. Semptomlardan en az birisinin bulunması	1. Uykuya başlamada zorluk 2. Uykuyu devam ettirmede zorluk 3. İstenenden erken uyanma 4. Yatağa uygun uyku saatinde gitmek istenmemesi 5. Ebeveyn veya bakım verenin müdahalesi olmadan uykuya dalmada güçlük
B. Atrial fibrilasyon/flutter, konjestif kalp yetmezliği veya nörolojik hastalık varlığı	
C. PSG'de [tanısal veya pozitif hava yolu basıncı (PAP) titrasyonu amacıyla yapılan] şu alt kriterlerin hepsinin varlığı	1. Halsizlik, yorgunluk 2. Dikkat, konsantrasyon veya hafıza bozukluğu 3. Sosyal, ailesel, mesleksel veya akademik performans bozukluğu 4. Duygudurum bozukluğu/sinirlilik 5. Gündüz uykululuk hali 6. Davranış bozuklukları (agresiflik, dürtüsellik, hiperaktivite) 7. Motivasyon ve enerji kaybı 8. Hata ve kaza yapma eğiliminde artış 9. Uyku ile ilgili endişeler veya genel memnuniyetsizlik
D. Bu tablonun başka bir uyku bozukluğu, ilaç (opioid vb.) ya da madde kullanımı ile açıklanmaması	

b. Cheyne-Stokes solunumu olmadan tıbbi hastalığa bağlı santral apne:

Bu hastaların çoğunda beyin sapının gelişimsel, vasküler, neoplastik, dejeneratif, demiyelinizan veya travmatik kökenli lezyonları vardır. Bebeklik ve çocukluk döneminde Chiari malformasyonu olan hastalarda ortaya çıkabilir [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 6).

Tablo 6. Cheyne-Stokes solunumu olmadan tıbbi hastalığa bağlı santral apne kriterleri [1].

A. Alt kriterlerdeki semptomlardan en az birisinin bulunması	1. Uykululuk 2. Uyku başlatmada veya uykuyu sürdürmede zorluk, sık uyanma, dinlendirici olmayan uyku 3. Nefes darlığı ile uyanma 4. Horlama 5. Tanıklı apne
B. PSG'de (tanısal veya PAP titrasyonu amacıyla yapılan) şu alt kriterlerin hepsinin varlığı	1. Saatte 5 veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne olması 2. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması 3. Cheyne-Stokes solunum paterninin olmaması
C. Santral apneleri açıklayacak tıbbi veya nörolojik hastalık bulunması, ancak madde veya ilaç kullanımı ile ilişkili olmaması	

c. Yüksek irtifa periyodik solunumu nedeniyle santral uyku apnesi:

Hastalık için kritik rakım sınırı 2500 metre olmakla birlikte bazı

hastalarda 1500 metreden sonra da görülebilir. Periyodik solunum, yüksek rakımda görülebilir ancak yüksek irtifa periyodik solunumu nedeniyle olan santral uyku apnesi tanısı için mutlaka eşlik eden semptomların bulunması gerekir [1]. Tanı için A+B+C+D kriterleri bulunmalıdır (Tablo 7).

Tablo 7. Yüksek irtifa periyodik solunumu nedeniyle santral uyku apnesi kriterleri [1].

A. Yakın zamanda yüksek irtifaya tırmanma öyküsü	
B. Alt kriterlerde belirtilen semptomlardan en az birinin bulunması	1. Uykululuk 2. Uyku başlatmada veya uykuyu sürdürmede zorluk, sık uyanma, dinlendirici olmayan uyku 3. Nefes darlığı ile uyanma veya sabah baş ağrısı 4. Tanıklı apne
C. Semptomların ortaya çıkması yüksek irtifa periyodik solunuma bağlanabilir veya PSG'de özellikle Non-REM'de saatte 5 veya daha fazla tekrarlayan santral apne ve santral hipopne ataklarının izlenmesi	
D. Bu durumun başka bir uyku hastalığı, tıbbi ya da nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanmaması	

d. İlaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi:

Güçlü uzun etkili opioidleri kullananlarda santral uyku apnesi görülebilir. Bu etkiye en sık neden olan ilaç metadondur. Bunun dışında uzun etkili morfin, oksikodon, fentanil yamaları, sürekli narkotik infüzyonu alan hastalarda ve subokson kullanan hastalarda da tanımlanmıştır [1]. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin hepsi bulunmalıdır (Tablo 8).

Tablo 8. İlaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi kriterleri [1].

A. Hastanın opioid veya solunumu deprese eden başka bir ilaç kullanması	
B. Alt kriterlerde belirtilen semptomlardan en az birinin bulunması	1. Uykululuk 2. Uyku başlatmada veya uykuyu sürdürmede zorluk, sık uyanma, dinlendirici olmayan uyku 3. Nefes darlığı ile uyanma 4. Horlama 5. Tanıklı apne
C. PSG'de (tanısal ya da PAP titrasyonu amacıyla yapılan) şu alt kriterlerin hepsinin varlığı	1. Uykudayken saatte 5 veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne 2. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması 3. Cheyne-Stokes solunum paterni bulunmaması
D. Bu tablonun bir opioid veya solunumu deprese eden bir ilaç başlandıktan sonra ortaya çıkmış olması	
E. Bu tabloyu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu bulunmaması	

e. Primer santral uyku apnesi:

İdiyopatik santral uyku apnesi olarak da bilinir. Solunum çabasının olmamasına bağlı uyku sırasında hava akımının kesilmesi ile birlikte

tekrarlayan santral apne ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin hepsi bulunmalıdır (Tablo 9).

Tablo 9. Primer santral uyku apnesi kriterleri [1].	
A. Aşağıdaki semptomlardan en az birinin bulunması	1. Uykululuk 2. Uyku başlatmada veya uykuyu sürdürmede zorluk, sık uyanma, dinlendirici olmayan uyku 3. Nefes darlığı ile uyanma 4. Horlama 5. Tanıklı apne
B. PSG'de (tanısal veya PAP titrasyon gecesinde) şu alt kriterlerin hepsinin varlığı	1. Saatte 5 veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne 2. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması 3. Solunum paterninin Cheyne-Stokes kriterlerine uymaması
C. Gündüz ve gece hipoventilasyon bulgusu olmaması	
D. Bu tabloyu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu, ilaç (opioid vb.) ya da madde kullanımı olmaması	

f. Süt çocukluğunun primer santral uyku apnesi:

En az 37 gestasyon haftalık olan bebeklerde görülür. Beyin sapının immatüritesi ile ilişkili olarak solunum kontrol bozukluğudur [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin hepsi bulunmalıdır (Tablo 10).

Tablo 10. Süt çocukluğunun primer santral uyku apnesi kriterleri [1].	
A. Apne ya da siyanozun bir gözlemci tarafından izlenmesi veya uyku ilişkili santral apne ya da desaturasyonun monitörize edilerek tespit edilmesi	
B. Bebeğin gestasyonel yaşının en az 37 haftalık olması	
C. PSG veya alternatif monitörizasyon yöntemleri (hastanede ya da evde apne monitörü ile izlemde) şu alt kriterlerin olması	1. Tekrarlayan ve 20 saniyeden uzun süren santral apnenin olması 2. Toplam uyku süresinin %5'inden fazlasında periyodik solunum izlenmesi
D. Bu tabloyu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu, tıbbi ya da nörolojik bozukluk veya ilaç kullanımının olmaması	

Tablo 11. Prematürenin primer santral uyku apnesi kriterleri [1].	
A. Apne ya da siyanozun bir gözlemci tarafından izlenmesi veya postnatal uyku ilişkili santral apnenin hastanedeki izleminde desatürasyon ya da bradikardi atağının görülmesi	
B. Semptomların başlama yaşının 37 gestasyon haftasından önce olması	
C. PSG veya alternatif monitörizasyon yöntemleri ile (hastanede ya da evde apne monitörü ile) izlemde şu alt kriterlerin olması	1. Tekrarlayan ve 20 saniyeden uzun süren santral apnenin olması 2. Toplam uyku süresinin %5'inden fazlasında periyodik solunum izlenmesi
D. Bu tabloyu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu, tıbbi ya da nörolojik bozukluk veya ilaç kullanımının olmaması	

g. Prematürenin primer santral uyku apnesi:

Gestasyonel yaşı 37 haftanın altındaki bebeklerde görülür [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin hepsi bulunmalıdır (Tablo 11).

h. Tedavi altındayken (PAP tedavisi) ortaya çıkan santral uyku apnesi:

Kompleks uyku apnesi olarak da adlandırılır. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi altında santral apne durumunu tanımlar [1]. Tanı için A+B+C kriterlerin hepsi bulunmalıdır (Tablo 12).

Tablo 12. Tedavi altındayken (PAP tedavisi) ortaya çıkan santral uyku apnesi kriterleri [1].	
A. Tanısal PSG'de saatte 5'ten fazla çoğunlukla obstrüktif solunumsal olayların (obstrüktif veya miks apne, hipopne ya da RERA'ların) saptanması	
B. PAP tedavisi altında PSG'de obstrüktif apneler kaybolurken, aniden ortaya çıkan ve devam eden santral apne ve hipopnelerin ortaya çıkması ile birlikte şu alt kriterlerin her ikisinin varlığı	1. Santral apne-santral hipopne indeksi (SAHI) ≥5 olması 2. Tüm apne ve hipopnelerin %50'den fazlasının santral apne ya da hipopne olması
C. Bu tablonun başka bir uyku bozukluğu, yüksek irtifa, ilaç ya da madde kullanımı ile açıklanamaması	

2. <u>Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları:</u>

Uyku esnasında ventilasyon yetersizliği nedeni ile arteriyel parsiyel karbondioksit basıncında ($PaCO_2$) yükselmeye neden olan klinik bir tablodur [1].

a. Obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS):

Hiperkapnik uyku apnesi olarak da tanımlanır. PSG ile uyanık iken olan hipoventilasyonun kötüleştiği gözlenir. OUAS sıklıkla vardır. Arteriyel oksijen desatürasyonu genellikle gözlenmekle birlikte tanı için gerekli değildir [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 13).

Tablo 13. Obezite-Hipoventilasyon Sendromu (OHS) kriterleri [1].
A. Uyanıkken bakılan arter kan gazı, end-tidal karbondioksit veya transkutanöz karbondioksit ölçümünde hipoventilasyon ($PaCO_2$ >45 mmHg) saptanması
B. Obezite [Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m^2; çocuklarda yaş ve cinsiyete göre vücut ağırlığının 95 persentil üzerinde olması]
C. Hipoventilasyonun, akciğer parankimi veya hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, göğüs duvarı patolojileri (obeziteye bağlı durumlar hariç), ilaç kullanımı, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları veya bilinen bir konjenital ya da idiyopatik santral alveolar hipoventilasyon gibi nedenlere bağlı olmaması

b. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu:

Özellikle PHOX2B geninin mutasyonuna bağlı olarak doğumdan itibaren solunum merkezinde otonom disfonksiyon ile seyreden bir

sendromdur. Hastanın bilinci açıkken solunum fonksiyonu normaldir ancak uyuduğunda solunum otonomisini kaybeder [1]. Hastalık mitolojide Ondine'nin laneti olarak da bilinir [3]. Tanı için A+B kriterleri bulunmalıdır (Tablo 14).

Tablo 14. Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu kriterleri [1].
A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon varlığı
B. PHOX2B gen mutasyonunun gösterilmesi

c. Hipotalamik disfonksiyon ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon:

ROHHAD sendromu (hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disfonksiyon, geç başlangıçlı santral hipoventilasyon ve otonomik disregülasyon) olarak da bilinir. Hastalar genellikle 2-3 yaşına kadar sağlıklıdır, hiperfaji ile ortaya çıkan hızlı başlangıçlı obezite sonrasında santral hipoventilasyonun eşlik ettiği solunum yetmezliği ortaya çıkar. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 15) [1].

Tablo 15. Hipotalamik disfonksiyon ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon kriterleri [1].	
A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun gösterilmesi	
B. Semptomların yaşamın ilk birkaç yılında olmaması	
C. Hastada şu alt kriterlerden en az ikisinin bulunması	1. Obezite 2. Hipotalamik orijinli endokrin anomaliler 3. Ciddi emosyonel ya da davranışsal bozukluklar 4. Nöral kökenli tümörler
D. PHOX2B gen mutasyonunun olmaması	
E. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması	

d. İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon:

Primer alveolar hipoventilasyon ya da nonapneik alveolar hipoventilasyon olarak da adlandırılır. Tanısı için A+B kriterleri gereklidir (Tablo 16) [1].

Tablo 16. İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon kriterleri [1].
A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon görülmesi
B. Hipoventilasyonun akciğer parankimi veya hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, göğüs duvarı patolojileri, ilaç kullanımı, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları, obezite veya konjenital hipoventilasyon sendromları gibi nedenlere bağlı olmaması.

e. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon:

Özellikle solunum kontrolünü baskılandığı ve/veya solunum kaslarının mekaniğini bozduğu bilinen ilaçların veya maddelerin uzun süreli kullanımı nedeniyle kronik hipoventilasyon ve hiperkapni ile karakterizedir. Bu ajanlar arasında uzun etkili narkotikler, anestezikler, yatıştırıcı bileşikler ve kas gevşeticiler bulunur [(1)]. Tanı ile A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 17).

Tablo 17. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon kriterleri [(1)].
A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon görülmesi
B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun asıl nedeni olabilecek, solunumu ve solunum kontrolünü baskıladığı bilinen bir ilaç veya madde kullanım öyküsü olması
C. Hipoventilasyonun akciğer parankimi veya hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, göğüs duvarı patolojileri, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu veya bilinen bir konjenital santral alveolar hipoventilasyon gibi nedenlere bağlı olmaması

f. Tıbbi bir hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon:

Akciğer hava yolu veya parankimal hastalığı, göğüs duvarı bozuklukları, pulmoner hipertansiyon, nörolojik ve nöromusküler bozukluklar şiddetli ise ventilasyon bozukluğu ve kronik hiperkapni ve hipoksemi ile sonuçlanabilir. Tanı ile A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 18) [(1)].

Tablo 18. Tıbbi bir hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon kriterleri [(1)].
A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon görülmesi
B. Hipoventilasyonun primer nedeni olarak akciğer parankim hastalığı, hava yolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı patolojileri, nörolojik hastalık veya kas hastalığının bulunması
C. Hipoventilasyona neden olabilecek obezite hipoventilasyon sendromu, ilaç veya madde kullanımı ya da bilinen bir konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu bulunmaması

3. Uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu:

Noktürnal oksijen desatürasyonu, noktürnal hipoksemi, uyku ile ilişkili hipoksemi ve uyku ile ilişkili oksijen desatürasyonu olarak da adlandırılmaktadır. Tanı için A+B kriterleri bulunmalıdır (Tablo 19) [(1)].

Tablo 19. Uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu kriterleri [(1)].
A. PSG, evde uyku çalışması veya gece oksimetri takibinde arteriyel oksijen satürasyonunun (SpO_2) en az 5 dakika boyunca erişkinlerde %88 ve altında, çocuklarda ise %90 ve altında ölçülmesi
B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması

4. <u>İzole semptom ve normalin varyantları:</u>

a. Horlama:

Basit horlama; daha çok inspiryumda görülen ancak ekspiryumda da ortaya çıkabilen, apne, hipopne, RERA ve hipoventilasyonun eşlik etmediği solunum sesi olarak tanımlanmıştır. Basit horlama tanısı için tanıklı apne, gündüz uykululuk hali bulunmaması, nörolojik ve/veya kardiyovasküler risk faktörü taşımaması gerekir. Bunlardan herhangi birisi horlamaya eşlik ediyorsa, PSG ve evde uyku testi ile obstrüktif uyku apnesinin dışlanması gerekir [(1)].

b. Katatreni:

Sıklıkla REM döneminde ortaya çıkan uzamış ekspiryum ile karakterize, bradipnenin eşlik ettiği inleme şeklinde bir solunum sesidir. Bu ataklar santral apnelerle benzerlik gösterir. Katatreni atakları uykuda konuşma veya uykuda istemsiz ekstremite hareketi ile ilişkili değildir. Psikiyatrik bozukluklarla da ilişki gösterilmemiştir. Bu bulgunun klinik önemi belirsizdir [(1)].

III. Hipersomnolans ile seyreden hastalıklar:

Sosyal ve mesleksel yaşam performansı için yeterli uyanıklık son derece önemlidir. Uyku hali, iş gücü kaybı ve ciddi kazalara neden olabilir [(1)]. Hipersomnolans ilişkili hastalıklar şu şekilde sınıflandırılmıştır.

1. <u>Narkolepsi Tip 1:</u>

Hipokretin yetmezliği sendromu, narkolepsi-katapleksi sendromu olarak da adlandırılır. Küçük çocuklarda narkolepsi çok uzun süren gece uykusu şeklinde ortaya çıkabilir [(1)]. Özellikle aşırı gündüz uykululuğu ve katapleksi olan REM-uyku ayrışma belirtileri ile karakterize bir hastalıktır. Narkolepsi Tip 1 hipotalamik hipokretin (oreksin) sinyal eksikliğinden kaynaklanır. Uykululuk ve BOS hipokretin-1 düzeyleri düşük olan hastalar, katapleksi göstermese bile, narkolepsi Tip 1 olarak sınıflandırılır.

Tablo 20. Narkolepsi Tip 1 kriterleri [(1)].

A. En az 3 aydır devam eden günlük bastırılamayan uyku ihtiyacı veya gündüz uykuya dalma atakları	
B. Şu alt kriterlerden en az birisinin varlığı	1. Katapleksi ve ortalama uyku latansı 8 dakikanın altında olması ve standart teknik ile yapılan ÇULT'da 2 veya daha fazla REM ile başlayan uyku (Sleep Onset REM-SOREM) saptanması, gece PSG'de REM latansının 15 dakikadan kısa olması 2. BOS hipokretin konsantrasyonu 110 pg/mL altında veya normal insanlardaki ölçümün 1/3'ünden düşük olması

Aşırı gündüz uykululuğu ana semptomdur. Katapleksi, genellikle kısa süreli (<2 dakika), genellikle bilateral simetrik ani kas tonusu kaybı ve bilinç kaybı olarak tanımlanır. Klinik bulgular Narkolepsi Tip 1 kriterlerini karşılamasına rağmen ÇULT (Çoklu Uyku Latansı Testi) verileri uyumlu değil ise ÇULT tekrarlanmalıdır [1]. Tanı için A+B kriterleri bulunmalıdır (Tablo 20).

2. Narkolepsi Tip 2:

Bu hastalık PSG ya da ÇULT'da aşırı gündüz uykululuğu ve REM uykusunun anormal belirtileri ile karakterizedir. Katapleksi yoktur, ancak stres ve öfke gibi olağandışı duyguların neden olduğu bazı atipik zayıflık hissi bildirilebilir. Gündüz kestirme uykuları karakteristiktir. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümünün bulunması gereklidir (Tablo 21) [1].

Tablo 21. Narkolepsi Tip 2 kriterleri [1].
A. En az 3 aydır devam eden günlük bastırılamayan uyku ihtiyacı veya gündüz uykuya dalma atakları
B. Ortalama uyku latansının 8 dakikanın altında olması ve standart teknik ile yapılan ÇULT'da 2 veya daha fazla REM ile başlayan uyku (Sleep Onset REM- SOREM) saptanması, gece PSG'de REM latansının 15 dakikadan kısa olması
C. Katapleksinin olmaması
D. BOS hipokretin ölçümü yapılamaması veya BOS hipokretin konsantrasyonu 110 pg/mL üzerinde veya normal insanlardaki ölçümün 1/3'ünden yüksek olması
E. Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulgularının başka bir uyku bozukluğu, başka bir hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

Tablo 22. İdiyopatik hipersomni kriterleri [1].	
A. En az 3 aydır devam eden günlük bastırılamayan uyku ihtiyacı veya gündüz uykuya dalma atakları	
B. Katapleksinin olmaması	
C. Standart ÇULT gösteren 2'den az REM ile başlayan uyku olması veya REM ile başlamayan uyku periyotlarının olması, gece PSG'de REM latansının 15 dakikadan kısa olması	
D. Şu alt kriterlerden en az birinin varlığı	1. Standart ÇULT'da ortalama uyku latansının 8 dakikadan az olması 2. En az bir hafta aktigrafi ile normal uyku süresini tamamladığı gösterildikten sonra 24 saat PSG monitörizasyonu yapılıp toplam 24 saatlik uyku süresinin 660 dakikadan fazla (12-14 saat) olduğunun gösterilmesi
E. Yetersiz uyku sendromunun dışlanması (gece yatakta kalma süresi en az bir hafta arttırıldıktan sonra, gündüz uyku halinin düzelmemesi)	
F. Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulgularının başka bir uyku bozukluğu, hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması	

3. <u>İdiyopatik hipersomni:</u>

Uyku sarhoşluğu olarak da bilinir. Tekrarlanan uyku geri dönüşleri, sinirlilik, otomatik davranış ve konfüzyon ile uyanma zorluğu vardır. Katapleksi olmaksızın ortaya çıkan aşırı gündüz uykululuğu ile karakterizedir. PSG'de uyku verimliliğinin %90'ın üzerinde olması destekleyici bir bulgudur. İdiyopatik hipersomni için klinik şüphede kalınırsa, ÇULT'un tekrarlanması önerilir. Tanı için A+B+C+D+E+F kriterlerinin tümü gereklidir (Tablo 22) [1].

4. <u>Kleine-Levin Sendromu:</u>

Kleine-Levin sendromu, rekürren hipersomni ya da periyodik hipersomnolans olarak da adlandırılır. Bilişsel, psikiyatrik ve davranışsal bozukluklarla ilişkili olarak şiddetli hipersomnolans atakları ile karakterizedir. Tipik bir atak ortalama 10 gün sürer. Ataklar sırasında hastalar günde 16-20 saat kadar uyuyabilir, uyanık olduklarında da bitkin, kayıtsız, konfüze ve konuşma yavaştır. Anterograd amnezi tipiktir. Hemen hemen hepsi rüya gibi, değişmiş bir çevre algısından (derealizasyon) bahseder. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümünün bulunması gereklidir (Tablo 23) [1].

Tablo 23. Kleine-Levin Sendromu kriterleri [1].	
A. İki gün ile 5 hafta arasında süren, en az 2 defa tekrarlayan aşırı uyku atağı ve uzamış uyku süresi atağı öyküsü	
B. Bu atakların genellikle yılda 1'den fazla olması ve her 18 ayda bir en az bir kez tekrar etmesi	
C. Ataklar arasında hastanın uyanıklık durumu, bilişsel fonksiyonları, davranış ve duygu durumunun normal olması	
D. Atak sırasında şu alt kriterlerden en az biri olmalı	1. Bilişsel disfonksiyon 2. Anlama yeteneğinde azalma 3. Yeme bozukluğu (anoreksi veya aşırı yeme) 4. Hiperseksüalite
E. Hipersomnolans ve bununla ilişkili semptomlarının başka bir uyku bozukluğu, başka bir nörolojik ya da psikiyatrik hastalık (özellikle bipolar bozukluk), ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması	

5. <u>Tıbbi hastalıklara bağlı hipersomni:</u>

Bu tanı ancak tıbbi hastalığın doğrudan aşırı uykululuğa neden olduğuna karar verilirse tanımlanır. Metabolik ensefalopati, kafa travması, inme, beyin tümörleri, ensefalit, sistemik inflamasyon (kronik enfeksiyonlar, romatolojik bozukluklar, kanser gibi), genetik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıkta görülebilir. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 24) [1].

Tablo 24. Tıbbi hastalıklara bağlı hipersomni kriterleri [1].
A. En az 3 aydır devam eden gündüz saatlerinde durdurulamayan uykuya dalma atakları
B. Gündüz uykululuk halini açıklayacak tıbbi veya nörolojik bir durumun varlığı
C. Standart ÇULT'da ortalama uyku latansı 8 dakikadan az olması ve 2'den az REM ile başlayan uyku (Sleep Onset REM- SOREM) saptanması
D. Bu klinik tabloyu açıklayacak tedavi edilmemiş bir uyku hastalığı, mental bozukluk, ilaç ya da madde kullanımına bağlı olmaması

6. <u>İlaç veya madde kullanımına bağlı hipersomni:</u>

Toksik hipersomni olarak da adlandırılır. Sedatif ilaçlar, alkol ya da ilaç bağımlılığı olanlar ya da amfetamin ve diğer madde kullanımlarına bağlı çekilme sendromu olanlarda narkolepsi ya da hipersomnolans görülebilir. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 25) [1].

Tablo 25. İlaç veya madde kullanımına bağlı hipersomni kriterleri [1].
A. Gündüz saatlerinde durdurulamayan uyku atakları
B. Gündüz uykululuğa neden olduğu bilinen bir ilaç ya da madde kullanımı ve bırakılan ilaç ya da madde yoksunluğu olması
C. Bu klinik tabloyu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu, tıbbi ya da nörolojik bozukluğun olmaması

7. <u>Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili hipersomni:</u>

Psödohipersomni ya da psödonarkolepsi olarak da adlandırılır. İlişkili psikiyatrik hastalıklar arasında duygudurum bozuklukları, konversif veya ayrışmamış somatoform bozukluk ve şizoaffektif bozukluk, uyum bozukluğu veya kişilik bozuklukları gibi hastalıklar bulunur. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 26) [1].

Tablo 26. Psikiyatrik hastalıklarla ilişkili hipersomni kriterleri [1].
A. En az 3 aydır devam eden gündüz saatlerinde durdurulamayan uyku atakları
B. Gündüz uykululuğa neden olabilecek psikiyatrik hastalık varlığı
C. Bu klinik tabloyu açıklayacak tedavi edilmemiş başka bir uyku hastalığı, tıbbi ya da nörolojik bozukluk, ilaç ya da madde kullanımı olmaması

8. <u>Yetersiz uyku sendromu:</u>

Kronik uyku yoksunluğu olarak da tanımlanır. Normal uyanıklık ve uyanıklık seviyelerini korumak için gereken uyku miktarını ısrarla elde edemediğinde ortaya çıkar. Tanı için A+B+C+D+E+F kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 27) [1].

Tablo 27. Yetersiz uyku sendromu kriterleri [1].
A. Gündüz saatlerinde durdurulamayan uyku atakları, ergenlik öncesi çocuklarda ise davranış bozuklukları olması
B. Hastanın uyku süresinin kendi ifadesine veya aktigrafi kaydına ve yaşına göre beklenenden kısa olması
C. En az 3 ay boyunca çoğu gün kısıtlı uyku süresi olması
D. Hastanın uyku süresi çalar saat ya da bir başka kişinin uyandırması ile kısıtlanır. Hafta sonları veya tatillerde bu tür önlemler kullanılmadığında genellikle daha uzun süre uyur.
E. Toplam uyku süresinin uzatılması ile gündüz uykululuk semptomlarının düzelmesi
F. Bu klinik tabloyu açıklayacak başka bir uyku hastalığı, tıbbi durum, ilaç ya da madde kullanımının olmaması

9. <u>İzole semptom ve normalin varyantları:</u>

a. Uzun uyuyanlar:

Yirmidört saatlik zaman diliminde erişkin bir bireyin 10 saatten uzun, çocuklar ve ergenler için ise yaşa özgü normal sınırın iki saatinden fazla olması ve bu durumun 1 haftadan uzun süre devam etmesi uzun uyuyan (*long sleeper*) olarak tanımlanır. Uyku, uzun olmasına rağmen, uyku mimarisi ve fizyolojisi temel olarak normaldir [1].

IV. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları:

Tüm canlı organizmalarda 24 saatlik biyolojik ritim "endojen sirkadiyen ritim" olarak adlandırılır. Sirkadiyen ritim aydınlık karanlık olma durumu ile senkronizedir. Optimal uyku için, sirkadiyen uyku ritminin zamanlaması ve uyanma eğilimi, gerçek uyku süresi ile eşleşmelidir [1].

Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu için genel kriterlerinde A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 28).

Tablo 28. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu için genel kriterler [1].
A. Esas olarak endojen sirkadiyen zamanlama sisteminin değişmesi veya bireyin fiziksel çevresi veya sosyal/ çalışma programı tarafından istenen ya da gerekli olan uyku uyanıklık düzeni ve endojen sirkadiyen ritim arasındaki uyumsuzluk nedeni ile tekrarlayan ve kronik uyku uyanıklık ritminin bozukluğu
B. Sirkadiyen ritim bozukluğu insomni semptomlarına, aşırı uykululuğa veya her ikisine yol açar.
C. Uyku uyanıklık bozukluğu mental, fiziksel, sosyal, mesleksel, eğitimsel veya diğer önemli işlevsellik alanlarında ciddi sıkıntı ya da bozukluğa yol açar.

Sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozuklukları şu şekilde sınıflandırılır.

1. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu:

Sosyal olarak kabul edilebilir alışılmış uyku zamanının iki saatten fazla gecikmesi ve uykuya dalma zorluğu ile karakterizedir. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 29).

Tablo 29. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu kriterleri [1].
A. Majör uyku fazında istenen ve gereken uyku süresi ve uyanma zamanında belirgin gecikme olması, hastanın ya da bakıcısının istenen ve gereken saatte uykuya dalma ve uyanma güçlüğüne ilişkin kronik ve tekrarlayan şikayeti ile gösterilir.
B. Bu semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
C. Hastalara kendi uyku düzenlerini seçme izni verildiğinde, uyku kalitesi ve süresinde düzelme olması ve 24 saatlik uyku- uyanıklık fazı özelliğinin devam etmesi
D. Uyku günlüğü ya da mümkünse aktigrafi ile en az 7 gün (tercihen 14 gün) izlemde uyku fazındaki gecikmenin gösterilmesi, bu izlemin iş/okul günleri ve tatil günlerini içerecek şekilde planlanması
E. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

2. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu:

Bu bozukluk majör uyku epizodunun daha erken zamana kayması ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 30).

Tablo 30. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu kriterleri [1].
A. Majör uyku epizodunun arzulanan zamandan erken gelmesi, klasik uykuya dalma saatlerine kadar uyanık kalmada güçlük çekilmesi, sabah istenenden erken saatte uyanılması
B. Bu semptomun en az 3 aydır devam ediyor olması
C. Hastalara kendi uyku düzenlerini seçme izni verildiğinde, uyku kalitesi ve süresinde düzelme olması ve ileri uyku fazı özelliğinin devam etmesi
D. Uyku günlüğü ya da mümkünse aktigrafi ile en az 7 gün (tercihen 14 gün) izlemde ileri uyku fazının gösterilmesi, bu takibin iş günü ve tatil günlerini içerecek şekilde planlanması
E. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi-nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu:

Bu hastalarda kronik veya tekrarlayan uyku-uyanıklık paterni geçici olarak dağınıktır, böylece uyku ve uyanıklık atakları 24 saatlik döngü boyunca değişkendir. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 31) [1].

Tablo 31. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu kriterleri [1].
A. Hasta ya da bakım veren kişi tarafından belirtilen, 24 saatlik süre boyunca kronik veya tekrarlayan düzensiz uyku uyanıklık fazı ile karakterize olan ve genellikle gece insomni, gündüz uykululuk hali veya her ikisinin birlikte olması
B. Bu semptomun en az 3 aydır devam ediyor olması
C. Uyku günlüğü ya da mümkünse aktigrafi ile en az 7 gün (tercihen 14 gün) izlemde 24 saatlik süre boyunca uzun uyku periyodu gösterilememesi ve en az 3 uyku bölünmesinin olması
D. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

4. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu:

Bu hastalık sirkadiyen ritmin 24 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüyle sürdürülememesi nedeniyle ortaya çıkan uykusuzluk veya aşırı uykululuk belirtileri ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 32).

Tablo 32. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu kriterleri [1].
A. Yirmi dört saatlik karanlık aydınlık siklusuna uyumsuzluk nedeni ile insomni, gündüz aşırı uyku hali veya her ikisinin birlikte bulunması
B. Bu semptomun en az 3 aydır devam ediyor olması
C. Uyku günlüğü ya da mümkünse aktigrafi ile en az 14 gün izlemde (kör olanlar için süre daha da uzatılabilir) genellikle 24 saatten uzun süren bir sirkadiyen periyot ile genellikle geciken bir uyku uyanma sürecinin olması
D. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi-nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

5. Vardiyalı çalışma bozukluğu:

Çalışma saatleri ile ilişkili olarak ortaya çıkan uykusuzluk veya aşırı uykululuk şikayetleri ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 33).

Tablo 33. Vardiyalı çalışma bozukluğu kriterleri [1].
A. Normal uyku zamanlarına rastlayan çalışma programları nedeni ile toplam uyku süresinin kısalması, buna bağlı uykusuzluk ve/veya aşırı uykululuk hali olması
B. Bu semptomun ve vardiyalı çalışmanın en az 3 aydır devam ediyor olması
C. Uyku günlüğü ya da mümkünse aktigrafi ile en az 14 günlük iş ve tatil günlerini de içeren izleminde uyku bozukluğunun gösterilmesi
D. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi-nörolojik-mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

6. Jet-lag:

Endojen sirkadiyen ritim ile oluşan uyku ve uyanma döngüsünün zamanlaması ile saat dilimindeki değişiklik sonrası uyku ve uyanma düzeninin zamanlaması arasında geçici bir uyumsuzluk ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 34).

Tablo 34. Jet-Lag kriterleri [1].
A. İki veya daha fazla zaman diliminin transmeridyen geçişi ile yapılan yolculuk nedeni ile toplam uyku süresinin azalması ve buna bağlı uykusuzluk ve/veya aşırı uykululuk olması
B. Yolculuk sonrası ilk 1-2 gün içerisinde gündüz fonksiyonlarında bozulma, genel halsizlik ve gastrointestinal semptomlar gibi somatik şikayetlerin olması
C. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi-nörolojik-mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

7. Sınıflandırılamayan sirkadiyen uyku-uyanıklık bozukluğu (*NOS*):

Bu tanı öncelikle altta yatan tıbbi, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara bağlı sirkadiyen uyku-uyanıklık düzenlerinde değişiklikler olan hastalar için tanımlanmıştır. Altta yatan nörolojik, nörodejeneratif bozuklukları (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı), nörogelişimsel ve psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda yaygındır. Bu bozukluklarda günde en az üç uyku periyodu tutarlı bir düzenine sahip değildir [1].

V. Parasomniler:

Parasomniler, uykuya girerken, uykuda veya uykudan uyanma sırasında ortaya çıkan istenmeyen hareket, davranış ve algıları içerir [1]. Parasonmiler şu şekilde sınıflandırılır;

1. Non-REM ilişkili parasomniler:

a. Uyanayazma bozuklukları:

Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 35).

Tablo 35. Uyanayazma bozuklukları kriterleri [1].
A. Uykudan tekrarlayan kısmi uyanıklık atakları
B. Ataklar sırasında çevresindekilerin müdahalesine uygunsuz yanıt veya yanıtsızlık
C. Sınırlı (tek bir görsel sahne) veya birbiri ile alakasız rüyalar
D. Atağın kısmen hatırlanması veya hiç hatırlanmaması
E. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi-nörolojik-mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

b. Konfüzyonel uyanayazmalar:

Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 36).

Tablo 36. Konfüzyonel uyanayazma kriterleri [1].
A. NREM uyanayazma bozuklukları kriterlerini karşılamalıdır
B. Atak sırasında hasta yatakta iken mental veya davranışsal olarak konfüze olması
C. Yatak dışında korku ya da dolaşma olmaması

c. Uyurgezerlik:

Tanı için A+B kriterleri gereklidir (Tablo 37).

Tablo 37. Uyurgezerlik kriterleri [1].
A. NREM uyanayazma bozuklukları kriterlerini karşılamalıdır.
B. Uyanayazmalar yatak dışında ayağa kalkıp dolaşma ve diğer karmaşık davranışlarla ilişkilidir.

d. Uyku terörü:

Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 38).

Tablo 38. Uyku terörü kriterleri [1].
A. NREM uyanayazma bozuklukları kriterlerini karşılamalıdır
B. Uyanayazmaların tipik olarak çığlıkla başlayan korku atakları ile olması
C. Atak sırasında midriyazis, taşikardi, takipne ve terleme gibi otonom belirtilerin olması

e. Uykuyla ilişkili yeme bozukluğu:

Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 39).

Tablo 39. Uykuyla ilişkili yeme bozukluğu kriterleri [1].	
A. Uyku sırasında uyanayazma sonrası tekrarlayan yeme atakları	
B. Tekrarlayıcı yeme atakları sırasında şu alt kriterlerden en az bir veya birden fazlasının bulunması	1. Normalde yenmeyen veya toksik maddelerin yenilmesi 2. Yemek arama ya da hazırlama sırasında yaralanma 3. Tekrarlayan gece yemek yemeye bağlı sağlık sorunları olması
C. Yeme atağı sırasında kısmi veya tam bilinç kaybı olması ve hastanın bunu hatırlamaması	
D. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, tıbbi ya da mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması	

2. REM ile ilişkili parasomniler:

a. REM uykusu davranış bozukluğu:

REM uykusu sırasında ortaya çıkan, yaralanmaya veya uyku bozukluğuna neden olabilecek anormal davranışlarla karakterize bir uyku bozukluğudur [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 40).

Tablo 40. REM uykusu davranış bozukluğu kriterleri [1].
A. Uyku sırasında ses çıkarma ve/veya kompleks motor hareketler
B. Bu davranışların REM uykusunda olduğunun PSG ile gösterilmesi veya klinik öyküsüne dayanarak rüya sırasında olduğunun tanımlanması
C. PSG kaydında REM'de atoni olmaması
D. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

b. Tekrarlayan izole uyku paralizisi:

Bu hastalıkta, narkolepsi tanısı dışlandığı durumda, hastanın gövde, kafa ve ekstremitelerini hareket ettiremediği ve konuşamadığı görülür. Solunum genellikle etkilenmez. Bilinç açıktır ve tüm olaylar hatırlanır [1]. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 41).

Tablo 41. Tekrarlayan izole uyku paralizisi kriterleri [1].
A. Uyku başlangıcında ya da uyandıktan sonra gövde ve tüm ekstremitelerde tekrarlayan hareket ettirememe
B. Her atağın birkaç saniye ile birkaç dakika arasında sürmesi
C. Bu atakların uyku saati anksiyetesi veya uyku korkusuna yol açması
D. Bu klinik tablonun başka bir uyku hastalığı (özellikle narkolepsi), mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

c. Kabus bozukluğu:

Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 42).

3. Diğer parasomniler:

a. 'Exploding head' Sendromu:

Hastanın gece boyunca uykuya dalması veya uyanması sırasında meydana gelen kafasının içinde ani, yüksek sesle bir gürültü veya kafada şiddetli bir patlama hissi ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 43).

Tablo 42. Kabus bozukluğu kriterleri [1].	
A. Tekrarlayan, iyi hatırlanan, yaşamı, güvenliği veya fiziksel bütünlüğü tehdit eden disforik rüyalar görülmesi B. Bu rüyalardan uyandığında hızla alert ve oryante hale gelmesi	
C. Bu rüyalar veya rüyalara bağlı uyku bozukluğu nedeni ile şu alt kriterlerdeki sosyal, mesleksel veya fonksiyonel bozukluklardan en az birisinin bulunması	1. Duygulanım bozukluğu (anksiyete, disfori) 2. Uyku direnci (uyku zamanı anksiyetesi, uyku korkusu ve kabuslar) 3. Bilişsel bozukluk 4. Aile ve bakım verenlerde oluşan negatif etkiler 5. Davranış sorunları (uyumaktan kaçınma, karanlık korkusu) 6. Gündüz uykululuk 7. Halsizlik, yorgunluk 8. Mesleksel ve eğitimsel sorunlar 9. Kişisel ilişkiler ve sosyal fonksiyonlarda bozulma

Tablo 43. *'Exploding head'* sendromu kriterleri [1].
A. Uyku uyanıklık geçişlerinde veya gece uyandığında ani yüksek ses işitmesi veya kafada patlama hissi oluşması
B. Kişi olayı takiben genellikle bir korku duygusuyla ani uyarılma yaşar.
C. Durum, belirgin ağrı şikayeti ile ilişkili değildir.

b. Uyku ilişkili halüsinasyonlar:

Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 44).

Tablo 44. Uyku ilişkili halüsinasyonlar kriterleri [1].
A. Uykuya dalarken veya uykudan uyanırken, sabah veya gece saatlerinde tekrarlayan halüsinasyonlar
B. Çoğunlukla görsel nitelikte halüsinasyon olması
C. Bu durumun özellikle narkolepsi olmak üzere başka bir uyku hastalığı, tıbbi veya mental bozukluk, madde veya ilaç kullanımı ile açıklanmaması

c. Uyku enürezisi:

Primer uyku enürezisi tanısı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 45).

Tablo 45. Primer uyku enürezisi kriterleri [1].
A. Hastanın 5 yaşından büyük olması
B. Haftada en az 2 gece, uyku sırasında istemsiz olarak altını ıslatması
C. Bu durumun en az 3 aydır devam ediyor olması
D. Hastanın geçmişte aralıksız altını ıslatmadığı bir dönem bulunmaması

Sekonder uyku enürezisi tanısı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 46).

Tablo 46. Sekonder uyku enürezisi kriterleri [1].
A. Hastanın 5 yaşından büyük olması
B. Haftada en az 2 gece, uyku sırasında istemsiz olarak altını ıslatması
C. Bu durumun en az 3 aydır devam ediyor olması
D. Hastanın geçmişte en az 6 ay altını ıslatmadığı bir dönemin olması

d. Tıbbi durumlara bağlı parasomniler:

Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans, orta beyin ve diensefalik patolojiler gibi altta yatan nörolojik hastalıklarda ortaya çıkan parasomnilerdir.

e. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler:

Bu bozukluğun belirti ve semptomlarının başlangıcı ile ilaca veya biyolojik maddeye maruz kalma arasındaki yakın zamansal ilişki vardır. Parasomnia belirtileri ve semptomları ilaç veya madde geri çekildiğinde kaybolursa olası bir nedensel ilişki çıkarılabilir. Antidepresan, antipsikotik, beta bloker kullanımında akut ya da kronik halüsinasyonlar görülebilir. Madde veya alkol kullananlarda yoksunluğa bağlı akut semptomlar görülebilir [1].

f. Sınıflandırılamayan parasomniler:

Parasomni şüphesi olup henüz tanı konulamayan hastalarda geçişi olarak kullanılan bir tanıdır.

4. <u>İzole semptom ve normalin varyantları:</u>

a. Sayıklamak:

Uyku sırasında değişen derecelerde anlaşılabilirliği olan konuşma

Tablo 47. Huzursuz bacak sendromu kriterleri [1].	
A. Bacaklarda rahatsızlık veya açıklanamayan bir his nedeni ile hareket ettirme ihtiyacı olup şu alt kriterlerin varlığı	1. Oturma ve yatma gibi istirahat haline geçilen inaktif durumlarda yakınmaların başlaması veya artması 2. Yürüme veya bacak germe gibi aktiviteler devam ettiği sürece semptomların kısmen veya tamamen geçmesi 3. Bacaklardaki huzursuzluğun gün boyu değil çoğunlukla akşamları veya gece artması
B. Yukarıdaki yakınmaların başka bir hastalığa veya davranışsal duruma bağlı olmaması (bacak krampı, pozisyonel rahatsızlık, miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit)	
C. Huzursuz bacak semptomları endişe, stres, uyku bozukluğu, mental, fiziksel, sosyal, mesleksel veya davranışsal bozukluğa neden olabilir.	

olarak tanımlanır. Sayıklama idiyopatik, parasomniler ya da uyanayazma bozuklukları ile ilişkili olabilir [1].

VI. Uyku ilişkili hareket bozuklukları:

Uyku ile ilşkili hareket bozuklukları şu şekilde sınıflandırılır;

1. Huzursuz bacak sendromu:

Ekstremiteleri hareket ettirmek için güçlü, neredeyse karşı konulmaz bir dürtü ile karakterize sensorimotor bozukluktur [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü gereklidir (Tablo 47).

2. Periyodik bacak hareketleri (*PLMS*):

Başka bir primer uyku bozukluğu veya etiyoloji ile açıklanamayan, klinik uyku bozukluğu veya yorgunluk ile birlikte uyku sırasında ortaya çıkan, tekrarlayıcı ve stereotipik ekstremite hareketlerinin periyodik atakları ile karakterizedir [1]. PLMS en sık alt ekstremitelerde görülür. Tanı için A+B+C+D kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 48).

Tablo 48. Periyodik bacak hareketleri kriterleri [1].
A. AASM'nin skorlama kriterlere göre PSG'de PLMS'nin gösterilmesi
B. Çocuklarda saatte 5, erişkinlerde 15'nin üzerinde PLM olması
C. Klinik olarak anlamlı uyku bozukluğuna veya mental, fiziksel, sosyal, mesleksel veya davranışsal bozukluğa neden olması
D. PLMS semptomlarının başka bir uyku hastalığı, tıbbi, nörolojik veya mental bozukluk ile açıklanamaması (apne ve hipopneler ile birlikte olan PLMS skorlanmamalıdır)

3. Uyku ilişkili bacak krampları:

Kasların ani ve istemsiz kasılmalarına bağlı kas spazmı ve sertliğinin neden olduğu ve birkaç saniye süren ağrı duyusudur [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 49).

Tablo 49. Uyku ilişkili bacak krampları kriterleri [1].
A. Bacakta veya ayakta güçlü kas kontraksiyonu ile ilişkili ani, istemsiz, ağrılı sertlik veya gerginliğe bağlı ağrı hissi olması
B. Bu ağrılı kas kasılmalarının uyanıklık veya uyku sırasında olacağı gibi sıklıkla uyku için yatağa yattığında olması
C. Etkilenen kasın kuvvetli gerilmesi ile kasın gevşemesi ve ağrının hafiflediğinin görülmesi

4. Uyku ilişkili bruksizm:

Nokturnal diş gıcırdatma olarak da adlandırılır. Bruksizm, dişlerin sıkılması, alt çenenin sabitlenmesi veya itilmesi ile karakterize tekrarlayan

bir çene kası aktivitesi olarak tanımlanır [1]. Tanı için A+B kriterleri gereklidir (Tablo 50).

Tablo 50. Uyku ilişkili bruksizm kriterleri [1].	
A. Uyku sırasında düzenli veya sıklıkla diş gıcırdatma sesi olması	
B. Alt kriterlerde belirtilen klinik bulgulardan en az birisinin varlığı	1. Dişlerde gıcırdatma öyküsü ile ilişkili olarak aşınma bulgularının varlığı 2. Sabahları çenede ağrı veya yorgunluk ve/veya temporal baş ağrısı ve/veya çene kilitlenmesi

5. Uyku ilişkili ritmik hareket bozukluğu:

Vücut sallama, kafa vurma (*jactatio capitis nocturna, jactatio corporis nocturna, rhythmie du sommeil* olarak da adlandırmaları vardır) davranışı. Bu hastalarda ağırlıklı olarak uyuşukluk veya uyku sırasında ortaya çıkan ve büyük kas gruplarını içeren tekrarlayan, stereotipik ve ritmik motor davranışlarla (titreme hariç) karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 51).

Tablo 51. Uyku ilişkili ritmik hareket bozukluğu kriterleri [1].	
A. Büyük kas gruplarında stereotipik, ritmik, tekrarlayıcı motor hareketler	
B. Bu hareketler sıklıkla uykuya dalma aşamasında ortaya çıkar	
C. Alt kriterlerde belirtilen yakınmalardan en az birisinin varlığı	1. Normal uykunun etkilenmesi 2. Gündüz fonksiyonlarında anlamlı bozulma 3. Önleyici tedbirler alınmaz ise bu hareketlere bağlı fiziksel yaralanmaların görülmesi
D. Bu ritmik hareketlerin başka bir hareket bozukluğu veya epilepsi ile açıklanamaması	

6. Süt çocukluğunun benign uyku myoklonusu:

Yenidoğanlarda ve bebeklerde uyku sırasında ortaya çıkan tekrarlayan miyoklonik kasılmalarla ile karakterizedir [1]. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 52).

Tablo 52. Süt çocukluğunun benign uyku myoklonusu kriterleri [1].
A. Bacaklar, gövde veya tüm vücutta tekrarlayan myoklonik kasılmalar olması
B. Hareketlerin erken bebeklik döneminde, tipik olarak doğumdan itibaren ilk 6 ayda başlaması
C. Hareketlerin yalnızca uykuda görülmesi
D. Bebek uyandığında tipik olarak hareketlerin durması
E. Bu bozukluğun başka bir uyku hastalığı, nörolojik, tıbbi neden ya da ilaç kullanımı ile açıklanamaması

7. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus:

Bu bozukluk uyanıklıktan uykuya geçişte ve nadiren uyanayazma sırasında ve sabah uyandığında meydana gelen, çoğunlukla fleksör vasıfta, ani miyoklonik kasılmalar görülür. Oluşur [1]. Tanı için A+B+C+D+E kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 53).

Tablo 53. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus kriterleri [1].
A. Karın, gövde veya boyunda ani kasılmalar olması
B. Kasılmaların sıklıkla uyanıklıktan uykuya geçişte ortaya çıkması
C. Mental aktivasyon veya uykuya dalmakla beraber kasılmaların kaybolması
D. Kasılmaların uykuya dalmayı zorlaştırması
E. Bu bozukluğun başka bir uyku hastalığı, nörolojik, tıbbi veya mental bozukluk, madde veya ilaç kullanımı ile açıklanamaması

8. Tıbbi hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları:

Bu tanı, başka bir spesifik hareket bozukluğu için kriterleri karşılamayan altta yatan bir tıbbi veya nörolojik durum nedeniyle uyku ile ilgili hareket bozuklukları için tanımlanmıştır. Birçok nörolojik durum, uyanıklık ve uykuda belirginleşen hareket bozuklukları ile ilişkili olabilir [1]. Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 54).

Tablo 54. Tıbbi hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları kriterleri [1].
A. Uykuyu veya uyku başlangıcını bozan uyku ile ilişkili hareketlerin varlığı
B. Uyku sırasındaki hareket bozukluğunun altta yatan tıbbi ya da nörolojik duruma bağlı olması
C. Bu semptomun uykuya bağlı başka bir uyku ilişkili hareket bozukluğu, tedavi edilmemiş başka bir uyku hastalığı, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

9. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları:

Tanı için A+B+C kriterlerinin tümü bulunmalıdır (Tablo 55).

Tablo 55. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları kriterleri [1]
A. Uykuyu veya uyku başlangıcını bozan uyku ile ilişkili hareketlerin varlığı
B. Uyku sırasındaki hareket bozukluğunu açıklayacak halen kullanılan ya da yeni kesilmiş ilaç ya da madde kullanımı öyküsü olması
C. Bu semptomun uykuya bağlı başka bir uyku ilişkili hareket bozukluğu, tedavi edilmemiş başka bir uyku hastalığı, mental bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

10. Sınıflandırılamayan uyku ilişkili hareket bozuklukları:

Bu tanı uyku ile ilgili hareket bozukluğunu açıklayabilecek altta yatan psikiyatrik bir durum tanımlanmadan önce belirtilen geçici bir tanıdır [1].

11. İzole belirtiler ve normalin varyantları:

a. Aşırı fragmante myoklonus:

Ağız köşelerinin, el veya ayak parmaklarının küçük hareketleriyle veya görünür bir hareket olmadan EMG'de tesadüfen saptanan bir PSG bulgusudur [1].

b. Hipnogojik kas aktivasyonu ve değişen bacak kas aktivasyonu:

Uyanma, uykuya geçiş veya hafif NREM uykusu sırasında (N1 ve N2 aşamaları) görülen tibialis anterior kasının kısa aktivasyonu ile meydana gelen ayak veya ayak parmaklarının ritmik hareketidir [1].

c. Uyku başlangıcında hareketler (Hipnik jerkler):

Uyku başlangıcında meydana gelen bir veya daha fazla vücut segmentinde asimetrik olan, ani kısa süreli eşzamanlı kasılmadır.

VII. Diğer uyku bozuklukları:

1. Uyku ile ilgili tıbbi ve nörolojik bozukluklar:

a. Fatal familyal insomni

Uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede zorluk, rüyalar ve yavaş uyku dalga özelliklerinin kaybı ile uykuya kendiliğinden geçiş ile karakterize nadir görülen ve ilerleyici bir hastalıktır [1].

b. Uyku ilişkili epilepsi

c. Uyku ilişkili baş ağrıları

d. Uyku ilişkili laringospazm

e. Uyku ilişkili gastroözofageal reflü

f. Uyku ilişkili miyokard iskemisi

Uyku bozukluklarına ICSD-3 güncel sınıflandırılmasındaki kriterlere göre tanı konulması ve hastalıkların ortak bir dille değerlendirilmesi standart tanı yaklaşımı oluşturulması açısından önemlidir. Tanı sınıflandırılmasındaki güncel değişiklikler takip edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of Sleep Disorders, 3nd ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2: 139-151.
3. Demartini Z, Maranha Gatto LA, Koppe GL, et al. Ondine's curse: myth meets reality. Sleep Med X 2020; 2: 100012.

BÖLÜM 2:
UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI TANI YÖNTEMLERİ

Uyku Sorunlarında Öykü Alma ve Fizik Muayene

Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu

Uyku çocukların büyümesi, fiziksel, duyusal, bilişsel, sosyal gelişimi, öğrenme - hafıza işlevleri, immün sistem fonksiyonları ve doku onarımı için gerekli olan fizyolojik bir süreçtir [1,2]. Çocuklarda uyku aile yapısı, etnik özellikler, coğrafi koşullar, iklim, kültürel inançlar, çocuğun karakteri gibi faktörlerden etkilenir. Uyku bozuklukları Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi tarafından yedi başlık altında sınıflandırılmaktadır ve yaşlara göre farklı sıklıklarda görülmektedir. Çocuklarda uyku bozuklukları büyüme geriliği, fiziksel, duyusal, bilişsel, sosyal, davranışsal sorunlar, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar, okul başarısında azalma ve yaşam kalitesinde düşme gibi sorunlarla sonuçlanabilir [3]. Sadece çocuğun değil ebeveynlerin ve tüm ailenin hayatını olumsuz etkileyebilir. Diğer aile bireylerinde stres, anksiyete, uyku bozukluklarına yol açabilir [4]. Çocukların yaklaşık %25'inin hayatının bir döneminde uyku ile ilişkili bir problem yaşadığı tahmin edilmektedir [5]. Bebeklik ve çocukluk dönemindeki uyku problemlerinin çoğu geçici olup kendini sınırlasa da zor mizaç, kronik hastalıklar ve annede depresyon varlığı gibi içsel ve dışsal risk faktörleri, bazı çocukları kronik uyku bozuklukları geliştirmeye daha yatkın hale getirebilir [6]. Tüm bu nedenlerle çocuklarda uyku özelliklerini sorgulamak, özel fizik muayene bulgularını ve uyku bozukluklarını belirlemek çok önemlidir.

Uyku öyküsü alma:

Uyku öyküsü alırken aileler özellikle uyku ile ilişkili sorular sorulmazsa bu konuda bilgi vermeyebilirler. Ayrıca uyku sorunları nedeni ile gündüz gözlemlenen değişikliklerin uyku ile ilişkisini tahmin edemeyebilirler. Çocuklarda uyku bozukluklarına bağlı gündüz görülen değişiklikler erişkinlerden farklı olabilir. Örneğin çocuklarda gündüz aşırı uykululuk hali yerine aşırı hareketlilik görülmesi gibi, ailelerin göz ardı edebileceği durumlar olabilir. Amerikan Pediatri Akademisi tüm çocukların uyku ile ilişkili solunum bozuklukları için horlama açısından düzenli olarak taranmasını, sağlam çocuk kliniklerinde ailelerin normal uyku açısından eğitil-

mesini ve yetersiz uykunun çocuklarda oluşturacağı sonuçlar hakkında ailelerin bilgilendirilmesini önermektedir [7]. Çocuklarda uyku ile ilgili öykü olmak çocuk hekimlerinin ve birinci basamakta çocukları muayene eden aile hekimlerinin rutin değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır. Çocuğun tıbbi öyküsü alınırken ayrıntılı uyku öyküsü de alınmalıdır. Uyku öyküsü çocuğun günlük uyku düzenini ve uyku ile ilgili problemleri kapsamalıdır. Çocukların normal uyku düzeni öğrenilmelidir. Gece yatma ve sabah uyanma saatleri, uykuya dalma veya devam ettirmede zorluk, gece uyanmaları, gündüz uyuyan çocukların uyku sayısı ve süreleri, gün içinde çocuğun davranışları, aşırı hareketliliği, uyku hali not edilmelidir. Uyku sorunu olan çocuğun uyku ile ilgili ana şikayeti belirlenmeli ve şikayetin süresi, sıklığı, nasıl başladığı, geceden geceye değişkenliği, durumu düzeltmek için ailelerin neler yaptığı, varsa kullanılan ilaçlar ve uygulanan tedaviler öğrenilmelidir.

Uyku öyküsünün sorgulanması için çeşitli soru listeleri, anketler ve ölçekler geliştirilmiştir. Rutin çocuk muayenesi takibinde bu ölçeklerin kullanılması çocuklarda uyku bozukluklarını erken dönemde tanımaya ve tedavi etmeye yardımcı olabilir. En sık kullanılan ölçeklerden biri 'BEARS' uyku taramasıdır. Uykunun beş alanı değerlendirilir, baş harflerin kısaltılmasından isimlendirilmiştir [6]. B; '*bedtime problems*' yatma zamanı sorunları, E; '*excessive daytime sleepiness*' aşırı gündüz uykululuğu, A; *'awakenings during the night'* gece uyanmaları, R; *'regularity and duration of sleep'* uyku düzeni ve süresi, S; *'sleep-disordered breathing'* uykuda solunum bozukluğudur. Tablo 1'de BEARS tarama ölçeği soruları gösterilmiştir. Ebeveynlere sorulan sorular (E) ile, çocuklara yöneltilen sorular (Ç) ile gösterilmiştir. BEARS taraması hangi çocuğun daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiğini belirler. Soruya 'Evet' cevabı verilirse problem detaylı tanımlanır ve ayrıntılandırılır.

Uyku taraması ile belirlenen ana problemler detaylandırılmalıdır. Yatma zamanı sorunları; kötü uyku hijyeni, ailenin uygunsuz beklentileri, insomni, sirkadiyen ritim bozuklukları, psikolojik nedenler (anksiyete, depresyon v.b), kronik hastalıklar, kronik ağrı, ilaçlar, huzursuz ekstremiteler, ayrılma anksiyetesi ve nadiren solunum problemleri ile ilişkili olabilir. Gündüz aşırı uyku hali, klasik olarak, kişinin uyanık ve uyanık olması beklenen zamanlarda ve durumlarda ortaya çıkan, öznel bir uyku hali veya uykuya dalma eğiliminin artması olarak tanımlanmıştır [8,9]. Aynı yaş grubundaki çocuklar için normal aralıkla karşılaştırıldığında artan gece uykusu ve/veya daha fazla gündüz uykusu olduğunda da gündüz aşırı uyku hali olarak kabul edilebilir [8]. Sabahları uyanma güçlüğü ve gün içinde uygun olmayan durumlarda (kısa araba yolculukları, televizyon izle-

Tablo 1. BEARS tarama ölçeği [6].

	Okul Öncesi (2-5 yaş)	**Okul çağı (6-12 yaş)**	**Adölesan (13-18 yaş)**
B Yatma zamanı sorunları	Çocuğunuzun yatmaya gitme ile ilgili problemi var mı? Çocuğunuzun uykuya dalma ile ilgili bir problemi var mı?	Çocuğunuzun yatma zamanında herhangi bir problemi olur mu? **(E)** Yatağa gitmekle ilgili herhangi bir sorunun var mı? **(Ç)**	Yatma saatinde uykuya dalmakta sorun yaşıyor musun? **(Ç)**
E Aşırı gündüz uykululuğu	Çocuğunuz gün içinde çok yorgun veya uykulu görünüyor mu? Hala gündüz uyur mu?	Çocuğunuz sabahları uyanmakta zorluk çekiyor mu, gün içinde uykulu görünüyor mu veya uyuyor mu? **(E)** Çok yorgun hissediyor musun? **(Ç)**	Gün boyunca çok uykulu hissediyor musun? Okulda? Araç sürerken? **(Ç)**
A Gece uyanmaları	Çocuğunuz gece çok uyanır mı?	Çocuğunuz geceleri çok uyanıyor gibi mi? Uyurgezerlik veya kabus görmesi olur mu? **(E)** Geceleri çok uyanır mısın? Tekrar uyumakta sorun yaşıyor musun? **(Ç)**	Geceleri çok uyanır mısın? Tekrar uyumakta sorun yaşıyor musun? **(Ç)**
R Uyku düzeni ve süresi	Çocuğunuzun düzenli bir yatma ve uyanma zamanı var mı? Hangi saatler?	Çocuğunuz okul günlerinde saat kaçta yatıp kalkıyor? Hafta sonları? Sizce yeterince uyuyor mu? **(E)**	Okul günlerinde geceleri genellikle kaçta yatarsın? Hafta sonları? Genellikle ne kadar uyursun? **(Ç)**
S Uykuda solunum bozukluğu	Çocuğunuz geceleri çok horluyor mu veya nefes almakta güçlük çekiyor mu?	Çocuğunuzun geceleri yüksek sesle uyuması veya gece horlaması ya da solunum güçlüğü var mı? **(E)**	Çocuğunuz yüksek sesle uyur mu ya da geceleri horluyor mu? **(E)**

Ç: Çocuk, E: Ebeveyn

me, oyun oynama) sık sık uykuya dalma da aşırı uykululuk halidir. Fırsat verildiğinde (örneğin hafta sonları, okul tatili sırasında) normalden daha uzun uyuma eğilimi de kronik yetersiz uyku ve gündüz aşırı uyku halinin önemli ancak yeterince anlaşılmayan bir işareti olarak kabul edilebilir [10]. Aşırı gündüz uykululuğu; uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, üst havayolu rezistans sendromu, narkolepsi ve katapleksi, sirkadiyen ritim bozuklukları, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, uyku ile ilişkili uyanayazma bozuklukları, hipersomni, yetersiz uyku sendromu, alkol, ilaç kullanımı, kronik ağrı, ağır akciğer hastalıkları, ileri dönem nöromusküler hastalıklar, menenjit, ensefalit, kafa içi basınç artması sendromu, hipotroidi, vitamin, eser element eksiklikleri ve depresyon ile ilişkili olabilir. Gece uyanmaları olan çocuklarda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları,

uyanayazma problemleri, parasomniler, gece kabusları, gece terörü, sirkadiyen ritim bozuklukları, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, kronik hastalıklar, ağrı, çevresel nedenlere bağlı uyku bozuklukları, ilaçlar, nöbet ve gastroözofageal reflü sorgulanmalıdır. Uyku düzeni ve süresi ile ilgili bozukluklar düşünüldüğünde kötü uyku hijyeni, ailenin uygunsuz beklentileri, sirkadiyen ritim bozuklukları, uykuda gecikme, yetersiz uyku, düzensiz uyku-uyanıklık programı, çevresel nedenli uyku bozuklukları, kronik hastalıklar ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.

Uykuda solunum bozukluğu ile ilgili sorunları olan çocuklarda primer horlama, artmış üst hava yolu direnci, obstrüktif uyku apnesi, miks uyku apnesi, Down sendromu, obstrüktif hipoventilasyon, uyku ilişkili obstrüktif olmayan hipoventilasyon, konjenital santral hipoventilasyon sendromları, ROHHAD, nöromusküler hastalıklar, orak hücreli anemi, mukopolisakkaridoz, Prader-Willi sendromu, subglottik stenoz, koanal stenoz, vokal kord disfonksiyonu olabileceği akılda tutulmalıdır. Obstrüktif uykuda solunum bozukluğu için risk faktörleri erkek çocuk, prematürite öyküsü (3-5 kat artmış risk), düşük doğum ağırlığı, birinci derece yakınlarında obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) öyküsü, adenotonsiller hipertrofi, obezite, serebral palsi, kraniyofasiyal anomaliler (retrognati, mikrognati, orta yüz hipoplazisi), Down sendromu, musküler distrofi veya diğer nöromusküler bozukluklar, miyelomeningosel, mukopolisakkaridozlar (Hunter sendromu ve Hurler sendromu), Prader-Willi sendromu, ortodontik problemler (yüksek dar sert damak, üst üste binen kesici dişler, çapraz kapanış), akondroplazidir [11,12]. Uykuda solunum bozukluğu düşünülen

Tablo 2. Çocuklarda uykuda solunum bozuklarında görülebilecek klinik bulgular.

Gece belirtileri	Horlama Zor nefes alma; paradoksal karın hareketleri Apne Ağızdan soluma Huzursuz uyku Alışılmadık pozisyonlarda uyumak (boyun uzatılmış) Gece terlemesi Noktürnal enürezis veya noktüri
Gündüz semptomları	Ağızdan soluma, hiponazal konuşma Düşük okul başarısı veya diğer davranışsal kaygılar (dikkatsizlik, öğrenme güçlüğü, hiperaktivite, dürtüsellik, sinirlilik, isyan, saldırganlık) Uykululuk (okulda veya arabada uykuya dalma veya gündüz aşırı uyuma) Sabah baş ağrısı
Olası sonuçlar	Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) veya davranış bozuklukları Büyüme geriliği (özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda) Hipertansiyon Değişmiş kardiyak morfoloji (sağ ve sol ventrikül hipertrofisi) Pulmoner hipertansiyon

çocuklarda tüm bu risk faktörleri gözden geçirilmelidir. Çocuklarda uykuda solunum bozuklukları sonucunda görülebilecek klinik bulgular Tablo 2'de belirtilmiştir.

Tarama ölçekleri dışında uyku günlükleri de kullanılabilir. Ailelerden ardışık iki hafta süresince uyku günlüğü tutmaları istenir. Bu günlüklerde yatma zamanı, uyku başlangıç zamanı, uyanışlar, gece problemlerinin arttığı zamanlar, gece yaşanan olaylar, beslenme düzeni, gündüz uykusu, algılanan uyku kalitesi, gün içindeki uyanıklık veya uykululuk süresi ve varsa tıbbi veya psikolojik stres faktörlerinin not etmesi istenir. Çocuğun uyku düzeni daha sonra kendi yaş grubu için beklenen uyku düzeniyle karşılaştırılabilir. Son yıllarda her ailenin elinde olabilecek, cep telefonlarında mevcut olan kameralarla çocuğun uyku videosunun çekilmesi istenebilir. Böylece hem ailenin tarif ettiği problem açıkça görülebilir, hem de çocuğun uyuduğu oda, ortamı değerlendirilip uyku hijyeni hakkında bilgi sağlanmış olunur.

Çocuklarda uykuda sık görülen bozukluklar yaşlara göre değişiklik gösterir. Bu bozukluklar Tablo 3'te gösterilmiştir [4]. Çocukların uyku bozuklukları sorgulanırken yaşlara göre uyku özellikleri sorgulanmalı ve olduğu yaş grubunda sık görülebilecek ayırıcı tanılar gözden geçirilmelidir.

Tablo 3. Çocuklarda yaşlara göre sık görülen uyku bozuklukları [4].

Tanılar	Sık görüldüğü yaşlar
Uyku başlangıcı ilişkili bozukluk	İlk 1 yaş
Uykuda solunum bozuklukları	2-5 yaş
Gece terörü ve diğer Non-REM parasomniler	4-12 yaş
Periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu	Bilinmiyor (<20 yaş erişkinlerde semptomları olanlar bildirmiş)
Yetersiz uyku hijyeni	Tüm yaşlar
Gecikmiş uyku fazı sendromu	Ergenler
Narkolepsi	Ergenler ve genç erişkinler

Yenidoğan dönemindeki bebekler günde ortalama 16-20 saat (yaklaşık %50'si REM) uyurlar. REM ve Non-REM döngüsü yaklaşık 50 dakikadır. Her döngünün sonunda uyanayazma (*arosoul*) olabilir ancak aileler bu uyanmaları gerçek uyanma sanabilir. REM uykusunda (aktif uyku) gülümseme, emme, kaş çatma, dudak seyirmesi olabilir, aileler bu hareketleri uyanma olarak algılayabilirler. Bu dönemde görülebilen periyodik solunum paterni ailelerde endişe oluşturabilir. Aslında yenidoğan döneminde ani bebek ölüm sendromu görülmesi beklenmese de yeni bebek sahibi olan ailelerin bu açıdan korkusu yüksek olup bebekteki her farklılığı uyku bozukluğu olarak algılayabilir [13,14].

İki ay-bir yaş arası bebekler gece 9-10 saat uyurlar. Gündüz iki defa (30 dk.-2 saat) toplam 3-4 saat uyurlar. Bu dönemde uyku düzenlerinin nasıl olduğu, nerede ve kiminle uyuduğu, uyuma saatleri, ailenin gece uyanmaları ile nasıl baş ettiği, bebeğin tıbbi bir problemi olup olmadığı (kolik, diş çıkarma, otitis media, gastroözofageal reflü, nazal konjesyon, egzema), ailedeki diğer bireylerin uyku düzeni ve bebeğin gece beslenme alışkanlığı sorgulanır; ailelere 6 aydan büyük bebeklerin gece beslenme ihtiyaçlarının olmadığı anlatılabilir [15].

Oyun çocuğu döneminde (1-3 yaş) toplam uyku süresi 9,5-10,5 saat arası değişip gündüz 1,5-3,5 saat ek uykuları olabilir. Bu yaş aralığında uyku problemleri sıklıkla tıbbi sorunlara bağlı gelişmektedir. Uyku öyküsü alınırken çocuğun yatma ve kalkma saati, yatma saati rutinleri nerede ve kiminle uyuduğu, ailesinden ayrıldığında neler olduğu, geçiş objesi varlığı, gece uyanmalarının olup olmadığı, gece uykusu dışında uyuyup uyumadığı, uyuyorsa ne zaman, nerede uyuduğu, gün içinde neler yaptığı, anne-babanın uyku düzeni, günlük işlerinin nasıl olduğu diye sorgulanmalıdır [15].

Çocukluk döneminde (3-12 yaş) ortalama 9-10 saat uyurlar. Gündüz uykusu 5 yaşından sonra genellikle görülmemektedir. Bu dönemde çocuğun kaçta yatıp sabah kaçta kalktığı, yatma saati rutinlerinin neler olduğu, uyuduğu ortamda neler bulunduğu, elektronik cihaz varlığı, gece uyanmaları olup olmadığı, horlama, ağzı açık uyuma, uykuda nefes durması, uykuya dalmayı reddetme durumu, ayrılık anksiyetesi, karanlık korkusu, uyanmakta zorluk çekme, enürezis varlığı, gün içinde çocuğun neler yaptığı, kendisini nasıl hissettiği sorgulanmalıdır [15]. Uykuda solunum bozuklukları en sık bu dönemde görüldüğü için OUAS'e yönelik semptomlar varsa detaylandırılmalıdır [4].

Ergenlerin ortalama toplam uyku süresi 9-9,5 saattir. Bu dönemde yetersiz uyku hijyeni, gecikmiş uyku fazı sendromu ve narkolepsi sık görülen uyku bozukluklarıdır. Öyküde yatma, kalkma saati, gün içinde uyuyup uyumadığı sorgulanmalı ve en az 9 saatlik uyku hedeflenerek uygun yatış saati belirlenmelidir. Yatak odasındaki elektronik cihazlar ve uyku öncesi rutinleri sorulmalıdır. Bu dönemde sık tüketilen kafein, nikotin, alkol alımı sorgulanmalıdır. Sabah güneş ışığı ile uyanıp, uyanmadığı; gün içinde kendisini nasıl hissettiği, okul sonrası aktiviteleri, halsizlik semptomu olup olmadığı sorgulanmalıdır [15].

Uyku sorunlarında fizik muayene:

Çocuklarda uyku bozukluklarında fizik muayene önemli ipuçları taşıyabilir. Çocuklarda tüm sistemik muayene yapılmalı, normal ve patolojik

bulgular not edilmelidir. Vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ölçülmeli ve büyüme persentilleri değerlendirilmelidir. Çocuğun tüm vital bulguları (vücut sıcaklığı, kalp tepe atımı, solunum sayısı, tansiyonu, oksijen satürasyonu) ölçülmeli ve kaydedilmelidir.

Baş boyun muayenesinde; anormal kafa ve uzun yüz varlığı (kraniyosinositoz, fasiyal asimetri, orta hat hipoplazisi, retrognati, makroglossi), adenotonsiller hipertrofi, tonsillerin boyutu ve orofaringeal yapıların muayenesi yapılmalıdır. Bu muayeneler için Mallampati skorlaması, Brodsky sınıflaması gibi skorlamalar kullanılmaktadır. Nazal obstrüksiyon (septal deviasyon, polip, nazal konkada genişleme), damak anomalileri (yüksek damak, yarık damak varlığı), boyun muayenesi, tiroid muayenesi yapılmalıdır. Kısa boyun, sürekli ağız açıklığı, uzun yüz görünümü, nazone konuşma, bozulmuş diş yapısı uykuda solunum bozukluğu açısından uyarıcı bulgular olabilir.

Solunum sistemi muayenesinde göğüs kafesi deformitelerine, solunum paternine, dinleme bulgularına dikkat edilir. Ayrıca spinal muayene (skolyoz, kifoz) yapılmalıdır [3,11].

Ayrıntılı tüm nörolojik muayene yapılmalıdır. Santral sinir sistemi patolojileri, kas gücü muayenesi, hastanın tonusu değerlendirilmelidir.

Uyku hijyeni:

Sağlıklı büyüme ve gelişme için önemli olan uykunun, çocuğun tüm hayatı boyunca düzenli bir şekilde devam edebilmesi için çocuklara küçük yaşlarda kazandırılan uyku alışkanlıkları çok önemlidir. Çocukların hem sakinleştirici olarak hem de zihinsel olarak uykuya hazırlanmalarına yardımcı olurlar. Aynı zamanda uykunun geldiğinin ipuçlarını sağlarlar. Her çocuk büyürken uyku zamanı rutinleri oluşturulmalı ve 6 aylıktan sonra uyku rutinleri uygulanmalıdır. Yatmadan 30-45 dk. önce rahatlatıcı aktiviteler (kitap okuma, sıcak banyo, ninni söyleme gibi) yapılmalıdır. Çocuklar sessiz, sakin, karanlık bir odada yatırılmalıdır. Kendini güvende hissedeceği, yalnızca uyumak için kullanılan rahat bir yatakta uyumaları gereklidir. Yatak odasında televizyon, telefon, bilgisayar gibi elektronik cihazlar bulundurulmamalıdır. Yatmadan önce uyarıcı aktivitelerden, ağır yemeklerden kaçınılmalıdır. Akşam yatma ve sabah kalkma saatlerinin ve varsa gündüz uyku saatlerinin tutarlı olmalı ve gündüz uykuları çok öğleden sonraya bırakılmamalıdır. Sabah aydınlık güneş ışığı ile uyanmaları sağlanmalıdır [1]. Melatonin sirkadiyen ritmi, uyku uyanıklık düzenini sağlayan en önemli hormondur [16,17]. Güneş ışığı melatonin salgılamasını inhibe edip uyanıklığı sağlar. Güneş ışığı ile uyanmak sağlıklı uyku hijyeni için önemlidir. Uyku sorunu olan bir çocukta uyku hijyenin sorgulanması

çok önemlidir.

Sonuç olarak, çocuklarda uyku sağlıklı fiziksel gelişimin yanı sıra santral sinir sisteminin, bilişsel ve sosyal fonksiyonların gelişimi için çok önemlidir. Uyku öyküsü almak rutin çocuk değerlendirmesinin bir parçası olmalıdır ve tüm çocuk sahibi ailelere normal uyku özellikleri anlatılmalıdır. Uyku bozuklukları ile ilgili ipuçlarına fizik muayenede dikkat edilmelidir. Uyku bozuklukları tanısında ayrıntılı öykü ve fizik muayene oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep duration and patterns, and sleep hygiene in infants, toddlers, and preschool-age children. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2017; 47:29-42.
2. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velazquéz-Moctezuma J, et al. The bidirectional relationship between sleep and immunity against infections. J Immunol Res 2015; 2015: 678164.
3. Bitners AC, Arens R. Evaluation and Management of children with obstructive sleep apnea syndrome. Lung 2020; 198 :257-70.
4. Kass LJ. Sleep problems. Pediatr Rev 2006; 27: 455-62.
5. Mindell JA, Owens JA, Carskadon MA. Development features of sleep. Child Adoles Psychiatr Clin NA 1999; 8: 695–725.
6. Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. Sleep Med 2005; 6: 63-9.
7. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2002; 109: 704-12.
8. Owens JA, Babcock D, Weiss M. Evaluation and treatment of children and adolescents with excessive daytime sleepiness. Clin Pediatr (Phila) 2020;59:340-51.
9. Findlay SM. The tired teen: a review of the assessment and management of the adolescent with sleepiness and fatigue. Paediatr Child Health 2008;13:37-42.
10. Owens J; Adolescent Sleep Working Group; Committee on Adolescence. Insufficient sleep in adolescents and young adults: an update on causes and consequences. Pediatrics 2014;134:e921-e932.

11. Joosten KF, Larramona H, Miano S, et al. How do we recognize the child with OSAS? Pediatr Pulmonol 2017; 52: 260-71.

12. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016; 47: 69-94.

13. McLaughlin Crabtree V, Williams NA. Normal sleep in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009; 18: 799-811.

14. Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. Sleep Med Rev 2012; 16: 213-22.

15. Babcock DA. Evaluating sleep and sleep disorders in the pediatric primary care setting. Pediatr Clin North Am 2011; 58: 543-54.

16. Posadzki PP, Bajpai R, Kyaw BM, et al. Melatonin and health: an umbrella review of health outcomes and biological mechanisms of action. BMC Med 2018;16:18.

17. Cheng DCY, Ganner JL, Gordon CJ, et al. The efficacy of combined bright light and melatonin therapies on sleep and circadian outcomes: A systematic review. Sleep Med Rev 2021;58:101491.

Çocuklarda Uyku Anketleri

Seda Tunca, Özge Yılmaz

Uyku ilişkili solunum bozuklukları hem kısa dönem hem de uzun dönemde çocuk ve ergen sağlığını olumsuz etkiler; bu olumsuzluklar arasında bilişsel, psikolojik, duygusal ve sosyal işlevlerde bozulmalar sayılabilir [1,2]. Bu nedenle, çocukluk çağında uyku ilişkili solunum bozukluklarının tanısının erken konulması ve ağırlık değerlendirilmesi yapılması önemlidir. Uykuda solunum bozuklukları tanısında altın standart polisomnografi (PSG) olsa da üçüncü basamak sağlık merkezleri dışında uygulamasının olmaması önemli bir dezavantajdır. Bu dezavantajı aşmak için uykuda solunum bozukluğu şüphesi olan çocukta PSG yapılamadığında tarama amacıyla anketler kullanılabilir [1,2].

Uyku bozuklukları çocukların yaklaşık %25-50'sinde yaşamları boyunca bir defa da olsa tanımlanmıştır [3]. Bu sorunlar çocuklarda basit horlamadan obstrüktif uyku apne sendromuna (OUAS) kadar ilerleyen geniş bir yelpaze içermektedir [1]. Çocukluk çağında uyku ile ilişkili solunum bozuklukları; büyüme ve gelişmede etkilenme, yaşam kalitesinde bozulma, nörobilişsel eksiklik ve duygusal olgunlaşmada gecikme yaşanmasına sebep olur. Bu bozuklukların saptanması beraberinde uyku kalitesizliğinin yol açtığı birçok komplikasyona da ışık tutacaktır [2].

Uyku anketlerinin kapsamı:

Uykunun kalitesi denilen durum beyinin uykuda yeterli oksijenlenmesi ile ilişkilidir. Gece uykuda yaşanan solunum zorluğu (nokturnal solunum zorluğu); bireylerde gece beyne yeterli derecede oksijenin gitmemesine sebep olur. Uyku kalitesi, gün içindeki fonksiyonları etkileyeceğinden, mutlaka sorgulanmalıdır [2]. Uyku bozukluğuna neden olarak, kaliteli bir uykuya engel olabilecek birçok komorbid hastalık bulunur [4,5]. Bu bozukluğu saptamada en az maliyet ve kolay uygulanabilirlik açısından uyku anketleri önemlidir. Uyku anketleri ile uyku kalitesini etkileyecek durumlar detaylı olarak araştırılır.

Uyku anketlerinin ve klinik skorların uygulanmasındaki amaçlar:

Uyku anketlerinin temel amacı, uykuda solunum bozukluğu tanısı

koymaktır. Bu tanıya neden olan çok sayıda neden de araştırılmalıdır. Bunun yanı sıra, uyku anketlerinin incelediği bir diğer husus da uyku bozukluğu riskinin değerlendirilmesidir [6,7]. Bu değerlendirmeler ile erken tanı ve tedaviye katkı sağlanarak, üçüncü basamak hasta yükünü azaltma açısından önemli bir adım atılmış olur [8].

Yukarıda değinilen kesin tanı için yönlendirilecek olguların taraması, ağırlık değerlendirilmesi ya da yaşam kalitesinin ölçülmesine yönelik birçok anket vardır (Tablo 1).

Tablo 1. Uykuda solunum bozukluğu tanısında tarama amacıyla sık kullanılan uyku anketleri.

Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ)
Sleep Clinical Record (SCR)
OSA-18 score (OSA-18)
Brouilette score (BS)
"I'm Sleepy" questionnaire (I'M SLEEPY)
"Sleeping Sleepless Sleepy Disturbed Rest" questionnaire (SSSDR)
Modifiye Epworth Uykululuk Anketi (MESS)
Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeği (SDSC)

Brouillette Obstrüktif Uyku Apnesi (Brouillette Obstructive Sleep Apnea-OSA) klinik skoru:

Brouillette ve arkadaşlarının 1984 yılında geliştirdiği, obstrüktif uyku apne (OUA) tanısı için kullanılmak üzere tasarlanmış 3 maddelik doğrulanmış ankettir [9]. Bu anketteki sorular: 1. Çocuğunuz uyurken nefes almada güçlük çektiğini ne sıklıkta söylersiniz? (0=hiç, 1=nadir, 2=bazen, 3=bazen) 2. Çocuğunuzun ne sıklıkta horladığını söylersiniz? (0=hiç, 1=nadir, 2=bazen, 3=hep) 3. Çocuğunuz uyurken nefes almayı kesiyor mu? (0=hayır, 1=evet) şeklindedir ve katılımcılardan bu durumları puanlanmaları istenir [9,10]. Elde edilen puanlar Brouillette İndeksi'ni (Bİ) hesaplamak için kullanılır. Bİ puanı >3.5 OUA için tanısal, Bİ puanı < -1 OUA yokluğu için tanısal, Bİ puanı <3.5 ve > -1 = tanısal değil olarak değerlendirilir.

Brouillette OUA Klinik Skor anketinin önemli bir eksikliği OUA ile primer horlamayı ayırt etmede yetersiz kalmasıdır [6,7,9].

Pediatrik Uyku Anketi (Pediatric Sleep Questionnaire) (PSQ):

Chervin ve arkadaşları tarafından %81 duyarlılığı ve %87 özgüllüğü olan ve "Pediatrik Uyku Anketi"nin Solunum Bozukluğu alt ölçeği olarak değerlendirilen 22 maddelik bir anket kurgulanmıştır [11]. Uyku bozukluklarındaki solunumsal problemlerin yüksek prevalansı düşünüldüğü zaman; bu bozukluğa sahip olduğundan şüphelenilen tüm çocuklar için PSG uygulanmasının göreceli zorlukları bulunmaktadır. Uyku ilişkili solunum

bozuklukları tanısını ve etkisini öngören bir anketin kullanılması, tanısal algoritmaya yardımcı olmak için maliyet etkin bir yöntem olarak kabul edilir ve bu amaçla kullanılabilir [1,2,12].

Pediatrik uyku anketinin uykuda solunum bozukluğu alt ölçeği; horlama sıklığı, yüksek sesle horlama, gözlenen apneler, uyku sırasında nefes almada güçlük, gündüz uyku hali, dikkatsizlik, hiperaktivite ve diğer OUA özellikleri hakkında semptomlara yönelik 22 sorudan oluşur. Bu semptomların her birinin daha önce uykuda solunum bozuklukları ile ilişkili durumlar olduğu gösterilmiştir. Evet:1, Hayır: 0, Bilmiyorum: Eksik şeklinde belirtilecek şekilde puanlanır. Tüm sorulardan alınan puanların ortalaması toplam puanı verir ve 0,33'lük bir kesme değeri pediatrik uyku bozukluğunu belirlemede yeterli bir değer olarak görülmektedir [2].

Pediatrik uyku anketinde alt ölçekler, 4 maddelik uyku hali ölçeği, 4 maddelik horlama ölçeği ve 6 maddelik dikkat eksikliği-hiperaktivite ölçeği olarak tanımlanır. Ölçeklere verilen cevapların ebeveynlerin izlenimlerine bağlı olması ve çocuklarının davranışlardan etkilenen ailelerin etkisini yansıtabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [2,10,12].

Uyku bozukluğunun altın standart tanı yaklaşımı olan PSG'nin çocuk uyku kalitesindeki patofizyolojik özellikleri kaydetme ve bunları ortaya çıkarma konusundaki önemi tartışılmazdır; ancak anket yolu ile semptomların sorgulanması PSG ötesinde görüş sağlayabilir. Pediatrik uyku anketi ile bu görülmektedir [13]. Bu ölçek ile uyku bozukluğunun aileler üzerindeki muhtemel olumsuz etkileri yakalanır, tedavi ve yeni yaklaşımlar konusunda katkıda bulunulur [14].

Ergenler ve Çocuklar İçin Modifiye Epworth Uykululuk Anketi (Modifiye Epworth Sleep Scale) (MESS):

Ergenler ve çocuklar için kullanılan bu anket gündüz uyku halini göstermek için kullanılır. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru için çocuğun ebeveynininden 0-3 puan verilecek şekilde (likert tipi) yanıtların doldurulması istenir. Epworth anketinin erişkinler için hazırlanan formundaki alkol alımı ve araç kullanımı ile ilgili sorular modifiye edilerek çocuklara uyarlanmıştır.

Katılımcılardan "çocuğunuzun aşırı yorgun olmadığı bir günde; oturur durumda, kitap okurken, televizyon seyrederken, pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı gibi ortamlarda), aralıksız bir saatlik araç yolculuğu yaparken, öğleden sonra uzanınca, otururken, birisi ile konuşurken, oyun oynarken, ödev yaparken veya sınava girerken, gibi durumlarda, uykuya dalma olasılığı nedir?" sorusuna yanıt vermeleri istenir [3,5]. Sorulara verilen yanıtlar sonunda toplam puan 0-24 arası olup, MESS

>10 ise uyku bozukluğu ile anlamlı kabul edilir.

Pediatrik Obstrüktif Uyku Apne Tarama Anketi (Pediatric Obstructive Sleep Apnea Screening Questionnaire):

Bu anket okul öncesi ve okul çağı çocuklar için bir tarama testidir. Ailelerin sorulara 0=hiç, 1=haftada bir defa, 2=haftada iki defa, 3=haftada üç-dört defa, 4=haftada dörtten fazla şeklinde puanlama yapılacak şekilde cevap vermeleri istenir. Bu ankette: Çocuğunuz uyku sırasında nefes almayı kesiyor mu?, Çocuğunuz uyurken nefes almakta zorlanıyor mu?, Uyurken tekrar nefes alması için çocuğunuzu hiç sarstınız mı?, Çocuğunuz ne sıklıkta horlar?, Çocuğunuzun uyurken nefes almasıyla ilgili endişeniz var mı?, Çocuğunuz ne kadar yüksek sesle horlar? şeklinde 6 adet soru yer alır ve verilen cevaplar kümülatif puan hesabı yapılarak hesaplanır. Kümülatif puan hesabının >2,72 bulunması OUA için yüksek riskli kabul edilir [4,14].

OSA-18 Anketi (Obstructive Sleep Apnea-18):

Bu anket beş alt ölçekte gruplandırılmış 18 sorudan oluşmaktadır. Uyku bozukluğu, fiziksel semptomlar, duygusal sıkıntı, gündüz işlevi ve bakıcı endişeleri gibi bölümlerden oluşur. Ebeveyn veya bakıcıdan, 18 anket maddesindeki her bir durumun dört hafta boyunca çocukta ne sıklıkta olduğunu belirtmeleri istenir. 7 puanlık bir likert puanlama sistemi kullanılır: 1-hiçbir zaman, 2-hemen hemen hiçbir zaman, 3-nadiren 4-bazen, 5-çoğu zaman, 6-sıklıkla ve 7-her zaman. Toplam semptom skoru 18 ila 126 puan arasında değişebilir. 60 veya üzeri semptom skoru anormal kabul edilir ve uyku bozukluğu ile ilişkilendirilir. 60-80 arası puan hastalığa özgü yaşam kalitesi üzerinde orta düzeyde bir etki olduğu ilişkilendirilir, 80 üzeri bir puan ise hastalığın yaşam kalitesinde büyük bir etkisi olduğunu gösterir [15-17].

Çocuklar için Uyku Bozuklukları Ölçeği (Sleep Disturbances Scale for Children) (SDSC):

Toplam 26 maddeden oluşan SDSC, 6-16 yaş arası çocuklar için geçerli olmakla birlikte, farklı ülkelerde faklı yaş grupları için validasyonu mevcuttur. Son altı aydaki belirtilerin sorulduğu ölçeğin altı alt puanlaması mevcuttur. Bu alt ölçekler; uykuyu başlatma ve sürdürme bozuklukları, uykuda solunum bozuklukları, uyarılma bozuklukları, uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları, aşırı somnolans bozuklukları ve uyku hiperhidrozu şeklinde ayrılmıştır. Türkçe validasyon 5-14 yaş çocuklar için yayınlanmıştır. Likert tipi derecelendirme ölçeği kullanılarak her madde bir ile beş arasında puanlanır. Toplam uyku süresi ve uyku gecikmesi birinci ve ikinci soruları oluşturur. Üçüncü sorudan itibaren 1=Asla, 2=Nadiren (ayda bir

veya iki kez veya daha az), 3=Bazen (haftada bir veya iki kez), 4=Sıklıkla (haftada üç veya beş kez), 5=Her zaman (her gün). Puanların toplamı 26 ile 130 arasında değişen bir toplam puan oluşturur. Daha yüksek puanlar daha ciddi rahatsızlıkları gösterir [18]. Bu anket alt ölçekler ile birlikte uyku bozuklukları hakkında detaylı bilgi vermekte ve ortalama T-skoruna göre durumları hakkında kısa sürede fikir edinmeyi sağlama açısından oldukça pratik bir ankettir. Türkçe validasyonu Ağca ve arkadaşları tarafından yapılan anket birçok çalışmada kullanılmaktadır [19]. Pandemi koşullarında yapılan bir çalışmada kistik fibrozisli, primer siliyer diskinezili ve sağlıklı çocuklarda pandeminin uyku bozukluklarına etkisinin araştırılması amacıyla SDSC anketi ile değerlendirme ve analiz yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda çocukların pandemi döneminde uykuyu başlatma ve devam ettirme sorunları yaşayabildiği gösterilmiştir. Bu sorunların sağlıklı çocuklarda kronik akciğer hastalığı olan çocuklara göre daha çok olabileceği bildirilmiştir [3].

Sonuç olarak; uyku anketleri günümüzde PSG'ye ulaşım zorluğu olan durumlarda oldukça yararlı bir tarama yöntemidir. Pediatrik uyku anketi olarak en sık kullanılan 5 anket bulunmakla beraber, bunlardan Türkçe validasyonu yapılan Pediatrik Uyku Anketi (PSQ) ve Çocuklar için uyku bozuklukları Anketi (SDSC) dir [3,12,19]. Bu anketler tarama testi olarak kullanılabilmekle beraber uykuda solunum bozukluğu değerlendirmesinde kesin tanı için PSG uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, et al. Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:216-22.
2. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. Sleep Med 2000;1:21-32.
3. Sismanlar Eyuboglu T, Aslan AT, Ramaslı Gursoy T, et al. Sleep disturbances in children with cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and typically developing children during COVID-19 pandemic. J Paediatr Child Health 2021;57:1605-11.
4. Armoni Domany K, He Z, Nava-Guerra L, et al. The effect of adenotonsillectomy on ventilatory control in children with obstructive sleep apnea. Sleep 2019;42:zsz045.
5. Janssen KC, Phillipson S, o'Connor J, Johns MW. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis.Sleep

Med 2017;33;30-5.

6. Franco RA, Rosenfeld RM, Rao M. Quality of Life for Children with Obstructive Sleep Apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;123:9-16.
7. Prado PC, de Bragança Lopes Fernandes M, Dos Santos Trettene A, et al. Surgical Closure of the Cleft Palate Has a Transient Obstructive Effect on the Upper Airway in Children. Cleft Palate Craniofac J 2018;55:112-8.
8. Patel AP, Meghji S, Phillips JS. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. Laryngoscope 2020;130:1034-43.
9. Brouilette R, Hanson D, David R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. J Pediatr 1984;105:10-4.
10. Sen T, Spruyt K. Pediatric Sleep Tools: An Updated Literature Review. Front Psychiatry 2020;11:317.
11. Shahid A. Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ). In: Shahid A, Wilkinson K , Marcus S, Shapiro CM. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. NewYork: Springer, 2012: 259-72.
12. Yüksel H, Söğüt A, Yılmaz O, Kutluay E. Reliability and validity of the Turkish version of the pediatric sleep questionnaire: a tool for prediction of sleep related breathing disorder. Tuberk Toraks 2011;59:236-41.
13. Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, et al. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. Chest 1995;108:610-8.
14. Abumuamar AM, Chung SA, Kadmon G, Shapiro CM. A comparison of two screening tools for paediatric obstructive sleep apnea. J Sleep Res 2018;27:e12610.
15. Ishman SL, Yang CJ, Cohen AP et al. Is the OSA-18 predictive of obstructive sleep apnea: comparison to polysomnography. Laryngoscope 2015;125:1491-5.
16. Nohr EA, Liew Z. How to investigate and adjust for selection bias in cohort studies. Acta Obstet Gynecol Scand 2018;97:407-16.
17. Borgström A, Nerfeldt P, Friberg D. 'Questionnaire OSA-18 has poor validity compared to polysomnography in pediatric obstructive sleep apnea'. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;77: 1864-8.
18. Santamaria F, Esposito M, Montella S et al. Sleep disordered breathing and airway disease in primary ciliary dyskinesia. Respirology 2014; 19: 570–5.
19. Ağca S, Görker I, Turan FN, Öztürk L. Validity and reliability of the Turkish version of Sleep Disturbance Scale for Children. Sleep Med 2021;84:56-62.

Polisomnografi Endikasyonları

Birce Sunman, Uğur Özçelik

Pediatrik uyku tıbbında, son 30 yıl içerisinde farkındalığın artması ve yardımcı teknik araçların gelişmesi ile birlikte önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Erken dönemlerde polisomnografi (PSG)'nin klinik kullanımını destekleyen veriler yetersizdi. PSG endikasyonlarına ilişkin ilk klinik kılavuzlar 1996'da Amerikan Toraks Derneği ve 2002'de Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanmıştır. Bu kılavuzlar kanıta dayalı verilerin azlığı nedeniyle büyük ölçüde uzman görüşüne dayanmaktaydı. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine, AASM), çocuklarda PSG endikasyonları hakkında yayınlanmış olan literatürü gözden geçirmek ve PSG endikasyonlarını belirlemek için 2007 yılında bir görev grubu oluşturmuştur. Bu görev grubu tarafından 2011 ve 2012 yıllarında hazırlanan ve PSG endikasyonlarını içeren kılavuzlar günümüzde hala geçerlidir [(1)]. Endikasyonlar AASM'nin öneri düzeyine göre 3 grupta toplanmıştır. Yapılan klinik araştırmalar sonucunda klinik kesinliği olan endikasyonlar "standart öneri" olarak kabul edilirken, orta derecede klinik kesinliği olan endikasyonlar "kılavuz önerisi" olarak belirtilmiştir. Kesin olmayan çelişkili kanıtlara/uzman görüşüne dayanan endikasyonlar da "tercihe bağlı öneri" olarak belirlenmiştir.

PSG endikasyonları, temel olarak solunumsal ve solunum sistemi dışı endikasyonlar olarak ikiye ayrılmış olup, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Solunumsal polisomnografi endikasyonları:

1. Uykuda solunum bozukluklarında (USB) tanısal PSG endikasyonları:

Uykuda solunum bozuklukları, uyku sırasında solunum paterninde bozulma ile karakterize bir tablodur. USB, en son yapılan sınıflamaya göre obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), santral uyku apnesi, uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları, uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu ve izole semptomlarla (horlama, katatreni) giden durumları içerir.

I. *Polisomnografi klinik değerlendirme ile obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı düşünüldüğünde endikedir (Standart öneri):*

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı, klinik (horlama, uykuda obs-

Tablo 1. Polisomnografi endikasyonları [1].

SOLUNUMSAL POLİSOMNOGRAFİ ENDİKASYONLARI

1. Tanısal Polisomnografi Endikasyonları

Klinik değerlendirme OUAS tanısını desteklediğinde

Klinik değerlendirme, konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromunu veya nöromusküler bozukluklara/göğüs duvarı deformitelerine bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanısını desteklediğinde ve seçilmiş primer bebek uyku apne sendromu vakalarında

ALTE yaşamış bebeklerde USB'ye dair klinik kanıt olduğunda

Preterm bebeklerde OUAS klinik belirtileri varsa/BPD'li bebeklerde oksijen ihtiyacını değerlendirmede

2. Preoperatif Polisomnografi Endikasyonlari

OUAS'ın tedavisi için adenotonsillektomi planlandığında

3. Tedaviye Yanıtı Değerlendirmede Polisomnografi Endikasyonları

Preoperatif hafif OUAS'ı olan çocuklarda, adenotonsillektomiyi takiben rezidüel USB'yi düşündüren semptomlar olduğunda

Preoperatif orta-şiddetli OUAS'ı, obezitesi, üst hava yolunu tıkayan kraniyofasiyal anomalileri ve nörolojik bozuklukları (örn., Down sendromu, Prader-Willi sendromu ve miyelomeningosel) olan çocuklarda adenotonsillektomi sonrası rezidüel USB'yi değerlendirmede

Hızlı maksiller genişletme tedavisi yapılan çocuklarda rezidüel OUAS düzeyini değerlendirme ve ek tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemede

Oral aparatla tedavi edilen OUAS'lı çocuklarda, tedaviye yanıtı değerlendirmede

OUAS'lı çocuklarda CPAP titrasyonunda

Diğer USB'si olan çocuklarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon titrasyonunda

Kronik PAP desteği alan çocuklarda, çocuğun büyümesi ve gelişmesinin bir sonucu olarak basınç gereksinimlerinin değişip değişmediğini, PAP sırasında semptomların tekrar edip etmediğini belirlemede

Mekanik ventilasyonla tedavi edilen çocuklarda, ventilatör ayarlarını düzenlemede

USB nedeniyle trakeostomi ile tedavi edilen çocuklarda, dekanülasyon öncesi değerlendirmede

4. Diğer Solunum Bozukluklarında Polisomnografi Endikasyonları

Kronik astım, kistik fibrozis, pulmoner hipertansiyon, bronkopulmoner displazi veya kifoskolyoz gibi göğüs duvarı anormalliği olan çocuklarda klinik olarak USB'den şüphe duyulduğunda

SOLUNUM SİSTEMİ DIŞI POLİSOMNOGRAFİ ENDİKASYONLARI

1. Hipersomni

Narkolepsi şüphesi olduğunda

Narkolepsi dışındaki nedenlere bağlı hipersomni düşünüldüğünde

2. Parasomniler

Genişletilmiş bir EEG montajı ile birlikte atipik veya potansiyel olarak kazaya sebep olan bir parasomni teşhisini doğrulamada veya bir parasomniyi uyku ile ilişkili epilepsiden ayırmada

Sık NREM parasomnileri, epilepsi veya gece enürezisi olanlarda USB/periyodik bacak hareket bozukluğu şüphesinde

3. Uyku İlişkili Hareket Bozuklukları

Periyodik ekstremite hareket bozukluğu şüphesinde

Huzursuz bacak sendromu şüphesinde

Uyku ile ilişkili bruksizm

ALTE: açıkça yaşamı tehdit eden olay; BPD: bronkospulmoner displazi; CPAP: sürekli pozitif hava yolu basıncı; EEG: elektroensefalogram; NREM: nonREM; OUAS: obstrüktif uyku apne sendromu; PAP: pozitif hava yolu basıncı; USB: uykuda solunum bozukluğu

trüktif olaylar, uykululuk, hiperaktivite, kişilik veya öğrenme sorunları) ve PSG ölçütlerine göre konulmalıdır. Çocuklarda, OUAS varlığını belirlemede PSG'nin güvenilir ve geçerli olduğu, kapsamlı bir literatür desteğine dayanmaktadır. Klinik değerlendirmenin tek başına OUAS tanısı koymak için yeterli duyarlılığa veya özgüllüğe sahip olmadığı savunulmaktadır. Hikaye (horlama ve diğer nokturnal semptomlar), fizik muayene (obezite), sesli veya görsel kayıtlar ve standartlaştırılmış anketler (pediatrik uyku

anketleri) gibi klinik parametreler, PSG ile karşılaştırıldığında OUAS tanısı koymak için yeterli bulunmamıştır. Tekrar edilen PSG testlerinin sonuçlarındaki tutarlılık da çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Çocuklarda yüksek USB prevalansı bildirilen durumlar; obezite (%13-78), Down sendromu (%57-100), Prader-Willi sendromu (%93), nöromusküler hastalıklar (Duchenne musküler distrofide %53), Chiari malformasyonları (%60), miyelomeningosel ve üst hava yolunu tıkayan kraniofasiyal anomalilerdir (akondroplazide %48, Pierre-Robin sekansında %76, kraniyofasiyal dizostozda %50-91) olarak sayılabilir [2-5]. Klinisyen, en ufak bir USB şüphesi varsa, bu durumları olan çocuklarda PSG uygulamayı düşünmelidir. Ayrıca Down sendromunda olduğu gibi bu hastalıkların bazılarının rutin izlemlerinde de PSG'nin yeri vardır. Hipertansiyon ile başvuran çocuklarda USB'nin bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanması nedeniyle, altta yatan USB olasılığının araştırılması gerekmektedir [6].

Prematürite öyküsü olanlar (OUAS prevalansı %7,3), Afro-Amerikan ırkı, USB aile öyküsü ve alerjik rinit OUAS riski ile orta düzeyde ilişkili bulunmuştur [7-9]. Bu orta risk gruplarındaki çocuklar, USB'lerin belirti veya semptomları açısından sorgulanmalı ve bunlar varsa PSG yapılmalıdır.

Özetle, hem klinik parametrelerin tek başına hastalığın doğru şekilde tanısı için güvenilirlikten yoksun olması, hem de PSG'nin tanı için geçerli ve güvenilir bir klinik araç olduğu yönündeki güçlü kanıtlar, PSG'nin çocuklarda OUAS tanısı için endike olduğunu göstermektedir. Ek olarak, yüksek USB prevalansı ile ilişkili yukarıda belirtilen belirli klinik durumlarda USB semptom ve bulguları varsa PSG yapılmalıdır.

II. *Polisomnografi, klinik değerlendirme konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromunu veya nöromusküler bozukluklara/göğüs duvarı deformitelerine bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon tanısını desteklediğinde ve seçilmiş primer bebek uyku apne sendromu vakalarında endikedir (Kılavuz önerisi):*

Çocuklarda hipoventilasyon bozuklukları başlangıçta asemptomatik olabilir. İlerleyen süreçte gece uyanmaları, garip uyku pozisyonları, gece terlemeleri, sabah baş ağrıları, sinirlilik, gündüz uyuşukluk veya gündüz hiperaktivitesi, davranışsal ve bilişsel sorunlar, büyüme geriliği, tekrarlayan hava yolu enfeksiyonları ve kor pulmonale gibi solunum yetmezliği belirtileri görülebilir. Uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları sınıflamasında, PHOX2B gen mutasyonu ile ilişkili konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu gibi çok nadir görülen hastalıklar yanında, obezite hipoventilasyon sendromu ya da tıbbi bir bozukluğa bağlı hipoventilasyon gibi çok daha sık görülen hastalıklar da yer almaktadır [10].

Polisomnografi nöromusküler hastalıklara/göğüs duvarı deformitele-

rine bağlı uykuda hipoventilasyon tanısında, konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromunda ve seçilmiş primer bebek uyku apne sendromu vakalarında endikedir.

III. *Polisomnografi, açıkça yaşamı tehdit eden olay (apparent life-threatening event, ALTE) yaşamış bebeklerde USB'ye dair klinik kanıt olduğunda endikedir (Kılavuz önerisi):*

Çalışmalar, ALTE yaşayan bazı bebeklerde gizli ve özgün olmayan PSG anormalliklerini göstermiştir [(11)]. Ayrıca bazı çalışmalarda, ALTE yaşamış bebeklerin USB geliştirme riskinin artmış olabileceği gösterilmiştir [(12)]. Bununla birlikte PSG bulguları, ALTE'nin tekrarlayacağını güvenilir şekilde öngöremez. Tüm bu bilgiler ışığında ALTE'li bir bebekte USB'nin klinik şüphesi varsa PSG yapılması önerilmektedir.

IV. *AASM kılavuzunda yer almamakla birlikte son yıllarda bazı prematüre bebeklere PSG yapılmasının faydalı olabileceği gösterilmiştir:*

Polisomnografi solunum anormallikleri olan ve evde uykuyla ilgili solunum olayı yaşama riski yüksek olan prematüre bebekleri belirlemek ve oksijen tedavisinin kesilmesine karar vermek için yararlıdır. Prematüre bebeklerde santral apne, obstrüktif apne ve periyodik solunum gibi bir dizi solunum patern anormallikleri nedeniyle ALTE riski daha yüksektir. Bir bebek, OUAS'ın klinik belirtilerini veya gelişme geriliği gibi diğer ilgili semptomları gösteriyorsa, PSG yararlı olabilir. Ayrıca bronkopulmoner displazili bebeklerde, poliklinik ziyaretleri sırasındaki nabız oksimetre ölçümleri, pulmoner rezervi veya oksijen ihtiyaçlarını değerlendirmek için yeterince doğru olmayabilir ve ek oksijenin kesilmesinden önce gece boyu PSG kaydı yapılması faydalı olmaktadır [(8)].

2. Preoperatif PSG endikasyonları:

I. *Polisomnografi OUAS'ın tedavisi için adenotonsillektomi planlanan çocuklarda endikedir (Kılavuz önerisi):*

Adenotonsillektomi (AT), çocukluk çağı OUAS'ının genellikle birinci basamak tedavisi olarak yapılır [(13)]. AT öncesi PSG yapılması aşağıdaki durumlar açısından önem arz etmektedir:

(1) AT, az da olsa kanama, enfeksiyon ve ağrı riski olan cerrahi bir işlemdir ve yalnızca gerekli olması halinde uygulanmalıdır. Uyku sırasında solunum rahatsızlığı çok azsa veya hiç yoksa AT yapılmamalıdır. Ayrıca bazı tıbbi bozuklukları olan çocuklar daha yüksek cerrahi risk altındadır (örn. orak hücreli anemi, HIV, koagülopatiler, doğuştan kalp hastalığı).

(2) Klinik parametreler OUAS'ı tahmin etmede güvenilir olmayabilir.

(3) Şiddetli OUAS'ı olan çocuklar, solunum yetmezliği gibi perioperatif komplikasyonlar açısından daha yüksek riske sahiptir ve bu hastaların ameliyattan önce belirlenmesi prognozu iyileştirebilir.

Adenotonsillektomi öncesi PSG'nin, OUAS tanısını doğrulamak, perioperatif riskleri ve postoperatif rezidüel OUAS'ı öngörmek için yapılması önerilir.

a. OUAS tanısını doğrulamak için:

Polisomnografi yapılmaksızın hikaye ve fizik muayene ile OUAS tanısının konulması zordur. OUAS'ın kesin tanısı PSG ile konulmakla beraber tüm gece PSG tetkiki, ulaşılabilirliği sınırlı olduğu için genellikle tedavide gecikmeye neden olur. Bu nedenle 3 yaşından küçük ve komorbiditesi olmayan çocuklarda USB tanısı klinik olarak konulup tedavisi yapılmaktadır [(14)]. Güncel kılavuzlar belirgin komorbiditesi (obezite, Down sendromu, kraniyofasiyal anomaliler, nöromusküler bozukluklar, orak hücreli anemi veya mukopolisakkoridoz) olan 2 yaşından büyük obstrüktif USB'li çocuklarda tonsillektomi öncesinde PSG yapılmasını önermektedir. Ayrıca güncel bir çalışma, yukarıda listelenen komorbiditeleri olmayan obstrüktif USB'li çocuklarda, tonsillektomi ihtiyacı belirsizse veya fizik muayene ile obstrüktif USB'nin ciddiyeti arasında uyumsuzluk varsa tonsillektomiden önce PSG'nin faydalı olduğunu göstermiştir [(15)].

b. Perioperatif riskleri öngörmek için:

Polisomnografide saptanan OUAS şiddeti ile perioperatif solunum komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [(16)]. 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada ağır OUAS'ı olan hastaların perioperatif solunumsal komplikasyonlar açısından riskli olduğu gösterilmiştir, ancak OUAS ciddiyeti ile postoperatif kanama arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir [(17)]. Bir diğer çalışmada ise ağır OUAS olan çocuklarda tonsillektomiyi takiben ilk 24 saat içerisinde solunumsal komplikasyon gelişme riski yüksek bulunmuştur [(14)]. Kanıtların çoğu hangi çocukların postoperatif solunum sıkıntısı veya uzun süreli yatış için risk altında olduğunu ve postoperatif dönemde monitorizasyona ihtiyaç duyacağını tahmin etmek için preoperatif PSG'nin klinik kullanımını desteklemektedir. Bununla birlikte son dönemde yapılan bir çalışmada, 3 yaşından büyük, herhangi bir risk faktörü ve komorbiditesi olmayan, preoperatif PSG yapılmayan çocukların, postoperatif dönemde güvenle taburcu edilebileceği fikrini desteklemektedir [(14)].

c. Postoperatif rezidüel OUAS'ı öngörmek için:

Son olarak, AT sonrası rezidüel OUAS'ı öngörmek için PSG yapılmasının yararını araştıran çeşitli çalışmalar bulunmaktadır [18]. Bazı çalışmalar preoperatif apne hipopne indeksi (AHİ) daha yüksek olan çocukların AT'yi takiben daha yüksek olasılıkla rezidüel OUAS'a sahip olduğunu göstermiştir [19].

3. Tedavilere yanıtı değerlendirmede PSG endikasyonları:

I. *Preoperatif hafif OUAS'ı olan çocuklar, rezidüel semptomları değerlendirmek için adenotonsillektomiyi takiben klinik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. OUAS'ın rezidüel semptomları varsa PSG yapılmalıdır (Standart öneri):*

Adenotonsillektomi sonrası rezidüel OUAS prevalansının yüksek olduğunu gösteren araştırmalar vardır. Bir çalışmada AT'yi takiben, OUAS şiddetinde önemli bir azalma görülmekle birlikte obez olmayan çocukların %75 kadarında rezidüel OUAS tespit edilmiştir [20]. Son dönem çalışmalar adenotonsillektomi sonrasında bile çocukların %60-70'inde rezidüel OUAS'ın bulunduğunu göstermiştir [21]. OUAS'ın ameliyattan 1 yıl sonra tekrar edebileceğini, bu nedenle hastaların periyodik olarak yeniden değerlendirilmesi gerektiğini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır [19]. Rezidüel obstrüksiyon prevalansının yüksek olduğu göz önüne alındığında, postoperatif dönemde çocuklar OUAS semptomları açısından değerlendirilmeli ve semptom varlığında PSG yapılmalıdır.

II. *Polisomnografi, preoperatif orta-şiddetli OUAS'ı, obezitesi, üst hava yolunu tıkayan kraniyofasiyal anomalileri ve nörolojik bozuklukları (örn., Down sendromu, Prader-Willi sendromu ve miyelomeningosel) olan çocuklarda adenotonsillektomi sonrası rezidüel USB'yi değerlendirmek için endikedir (Standart öneri):*

Preoperatif yüksek AHİ, obezite, üst hava yolunu tıkayan kraniyofasiyal anomaliler, miyelomeningosel ve Down sendromu gibi nörolojik bozuklukları olan çocuklarda rezidüel OUAS daha sık görülürken, obezite ve kraniyofasiyal anomalilerin olmaması ve düşük AHİ iyi prognozla ilişkilendirilmiştir [19,22]. Nöromusküler bozuklukları olan çocuklarda miks obstrüktif ve santral uyku apnesi görülebilir. Bu çocuklarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPBV) ihtiyacının belirlenmesi için AT'yi takiben PSG gerekebilir [23].

III. *Polisomnografi, OUAS için hızlı maksiller genişletme tedavisi yapılan çocuklarda rezidüel hastalık düzeyini değerlendirmek ve ek tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemek için tedaviden sonra endikedir (Tercihe bağlı öneri):*

Etkinliği ile ilgili sınırlı veriye sahip olduğumuz maksiller genişletme tedavisi, çocuklarda OUAS için nadiren uygulanır. Çocuklarda hızlı mak-

siller genişletme tedavisi sonrasında rezidüel hastalık kaldığı gösterilmiştir [24]. PSG, rezidüel hastalığı ve basamaklı tedavinin etkinliğini belirlemek için yararlı bulunmuştur. Bu yeni prosedürün etkinliğini gösteren kanıtların yetersizliği göz önüne alındığında, hızlı maksiller genişleme ile tedavi edilen çocukların PSG ile takip edilmeleri önerilir. Bu öneri, uzman görüşüne dayanmaktadır.

IV. *Oral aparatla tedavi edilen OUAS'lı çocuklarda, tedaviye yanıtı değerlendirmek için klinik takip ve PSG yapılmalıdır (Tercihe bağlı öneri):*

Sınırlı sayıda çalışması olan bu tedavi, çocuklardaki OUAS için nispeten yeni bir tedavidir. Çocuklarda dental cihazların klinik etkinliğini göstermek için PSG'nin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur [25]. Bu yeni prosedürün etkinliğini gösteren kanıt yetersizliği göz önüne alındığında, bir dental cihazla tedavi edilen çocukların PSG ile takip edilmeleri önerilir. Bu öneri, uzman görüşüne dayanmaktadır.

V. *Polisomnografi, OUAS'lı çocuklarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) titrasyonu için endikedir (Standart öneri):*

Polisomnografi, basınç desteği verilen OUAS'lı çocuklarda optimal basınç ayarlarının belirlenmesi için endikedir [26].

VI. *Polisomnografi, diğer USB'si olan çocuklarda noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon (NIPBV) titrasyonu için endikedir (Tercihe bağlı öneri):*

Polisomnografi, USB'nin NIPBV'a yanıtının değerlendirilmesinde kullanılan geçerli bir ölçü yöntemidir. Çocuklarda bu tedavi modunu değerlendirmek için oto titrasyon PAP (APAP) hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. PSG'nin çocuklarda ve bebeklerde optimal PAP ayarlarını belirlemede yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [27,28]. Nörolojik bozukluklar gibi USB açısından birden fazla risk taşıyan çocuklar için özellikle önemli bulunmuştur. USB ve nöromusküler bozuklukları olan çocuklarda NIPBV titrasyonu için PSG kullanımı değerlendirilmiştir [29,30]. Sonuç olarak PSG kullanılarak titre edilen NIPBV ile klinik veya fizyolojik iyileşme olduğu gösterilmiştir.

VII. *Takip PSG'si, kronik PAP desteği alan çocuklarda, çocuğun büyümesi ve gelişmesinin bir sonucu olarak basınç gereksinimlerinin değişip değişmediğini, PAP sırasında semptomların tekrar edip etmediğini belirlemek için veya ek/alternatif tedavi başlatılma planı varsa endikedir (Kılavuz önerisi):*

Semptomlar, çocuğun büyümesiyle birlikte düzelebileceği/kötüleşebileceği için, büyüme ve gelişme, kronik PAP tedavisi alan çocuklarda göz önünde bulundurulmalıdır. Birçok çocuğun herhangi bir girişim olmadığında dahi basınç değişiklikleri gerektirdiği gösterilmiştir [30]. Bu durum

PAP gereksinimlerinin büyüme ve gelişme ile değişebileceğini düşündürmüştür. İzlem PSG'sinin zamanlaması ve sıklığı klinik yaklaşımla belirlenmelidir.

VIII. *Mekanik ventilasyonla tedavi edilen çocuklar, ventilatör ayarlarını düzenlemek için PSG ile periyodik olarak değerlendirilebilir (Tercihe bağlı öneri):*

Uyku sırasında solunum kötüleştiğinden ve uyanıkken kullanılan ventilatör ayarları uykuda yeterli olmayabileceğinden, optimum ayarları yapabilmek için PSG yararlıdır. Ventilatör ayarlarının yönetiminde PSG kullanımını ele alan hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Bu öneri, uzman görüşüne dayanmaktadır.

IX. *Uykuda solunum bozukluğu nedeniyle trakeostomi açılan çocuklarda, dekanülasyon öncesi değerlendirme için PSG yapılabilir (Tercihe bağlı öneri):*

Uzun süredir trakeostomisi olan çocuklarda dekanülasyona hazır olma durumunu değerlendirmek için PSG'nin kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [(31)]. Dekanülasyon için aday olan çocuklarda PSG'ye gecenin başında trakeostomi kapatılarak başlanır ve uykuda belirgin solunum bozukluğu gelişip gelişmediği değerlendirilir [(32)]. Bu öneri, uzman görüşüne dayanmaktadır.

4. <u>Diğer solunum yolu hastalıklarında PSG endikasyonları:</u>

I. *Polisomnografi kronik astım, kistik fibrozis, pulmoner hipertansiyon, bronkopulmoner displazi veya kifoskolyoz gibi göğüs duvarı anormalliği olan çocuklarda klinik olarak USB'den şüphe duyuluyorsa endikedir (Tercihe bağlı öneri):*

Astımı olan çocuklarda, USB riskinin arttığını gösteren çalışmalar güvenilir bulunmamıştır [(33)]. Kistik fibrozisli çocuklarda ise PSG'nin klinik faydasını değerlendirmek için sınırlı sayıda veri bulunmakla beraber, bir çalışma, uykuda solunum bozuklukları tanısında PSG'nin klinik faydasını göstermiştir [(34)]. Skolyozlu çocuklarda yapılan bir çalışmada, PSG'nin, skolyoz cerrahisi sonrası pulmoner komplikasyonları belirlemede faydalı olduğu gösterilmiştir [(35)]. Tüm çocuklarda olduğu gibi, klinik USB şüphesi olan astım, kistik fibrozis, açıklanamayan pulmoner hipertansiyon, bronkopulmoner displazi, kifoskolyoz veya göğüs duvarı deformitesi olan çocuklarda PSG düşünülmelidir.

Solunum sistemi dışı polisomnografi endikasyonları:

Solunum sistemi dışı uyku bozukluğu olan çocukları değerlendirmek için Tip 1 polisomnografi sıklıkla kullanılsa da, pediyatrik yaş grubu ile ilgili yayınlanmış kanıta dayalı uygulama parametreleri yoktur. Yazının bu kısmında AASM tarafından onaylanan, çocuklarda solunum sistemi dışı

uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde PSG endikasyonları ve çoklu uyku latans testi (ÇULT) (*multiple sleep latency test; MSLT*) için sunulan uygulama parametreleri yer almaktadır [36].

1. Hipersomni (gündüz aşırı uykululuk):

Hipersomni santral (örn., narkolepsi, idiyopatik hipersomni, ilaçlar, madde kullanımı) ve sekonder (örn., OUAS, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları) sebeplere bağlı görülebilir. Hipersomninin objektif değerlendirmesi için ÇULT önerilmektedir [37]. ÇULT, çocuklarda narkolepsi tanısında faydalı bulunmuştur, ancak diğer hipersomni nedenlerinin tanısı için kanıt düzeyi düşüktür.

I. *Noktürnal PSG, narkolepsi şüphesinde yapılan ÇULT öncesi endikedir (Standart öneri):*

Narkolepsi tanısında ÇULT'un duyarlılığı ≥5 yaş çocuklar ve adölesanlarda %79 ila %100 arasında değişmektedir [38]. PSG, uykululuk haline katkıda bulunabilecek diğer major uyku bozukluklarını dışlamak ve bireyin ÇULTdan önce yeterli uyuduğundan (en az 6 saat) emin olmak için faydalıdır.

II. *Noktürnal PSG, narkolepsi dışındaki nedenlere bağlı hipersomni düşünülen çocuklarda, aşırı uyku halini değerlendirmek ve narkolepsiden ayırmaya yardımcı olmak için ÇULT öncesinde endikedir (Tercihe bağlı öneri):*

Narkolepsi dışındaki hipersomni durumlarında ÇULT'un duyarlılığını ve özgüllüğünü gösteren çok az sayıda çalışma vardır. Bununla birlikte, rekürren hipersomni, tıbbi veya psikiyatrik bir durumla ilişkili hipersomni gibi narkolepsi dışındaki hipersomni nedenlerinden şüpheleniliyorsa, ÇULT uykululuk derecesi hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. Tekrarlayan hipersomnide ÇULT kullanımı ile ilgili bir tane düşük seviyeli çalışma bulunmaktadır [39]. Narkolepsi dışındaki nedenlere bağlı hipersomni düşünülen çocuklarda ÇULT yapılması planlandıysa, öncesinde PSG yapılması önerilir.

2. Parasomniler:

Genel olarak PSG, tipik parasomnileri olan veya uyku ilişkili epilepsisi gösterilmiş olan çocuklarda tanıyı doğrulamak için gereksizdir. Bununla birlikte, PSG, atipik noktürnal davranış vakalarını gece nöbetlerinden ayırmak için kullanılabilir. Ayrıca PSG, uyku bozukluklarının sık parasomniye ve enürezise katkıda bulunup bulunmadığını veya nöbetlerin kontrolünü etkileyip etkilemediğini belirlemek için yardımcı olabilir.

I. *Polisomnografinin, çocuklarda atipik veya potansiyel olarak kazaya sebep*

olan bir parasomni tanısını doğrulamada veya bir parasomniyi uyku ilişkili epilepsiden ayırmada genişletilmiş bir EEG montajı kullanılarak yapılması önerilir (Tercihe bağlı öneri):

Polisomnografinin parasomnili çocuklarda klinik kullanımına ilişkin çok az veri vardır. Erişkinlerle ilgili literatür de dikkate alınarak, parasomninin klinik ve EEG ile nöbetten ayırt edilemediği durumlarda veya atipik/potansiyel olarak kazaya sebep olan bir parasomni tanısını doğrulamada EEG montajına sahip video-PSG'nin kullanılması önerilmektedir.

II. *Sık NREM parasomnileri, epilepsisi veya gece enürezisi olan çocuklar, komorbid uyku bozuklukları varlığı açısından klinik olarak taranmalı ve USB veya periyodik ekstremite hareket bozukluğu şüphesinde PSG yapılmalıdır (Kılavuz önerisi):*

a. Sık NREM parasomnileri:

Veriler sınırlı olmakla birlikte, NREM parasomnileri ile başvuran hastalar USB semptomları açısından sorgulanmalı ve varsa USB'yi değerlendirmek için PSG yapılmalıdır.

b. Epilepsi:

Epilepsi tanısı olan çocuklarda, nöbetler özellikle ilaçla kontrol altına alınamıyorsa uyku problemleri akla gelmelidir. Uyku sorunları bu grup hastalarda daha sık görülür. Epilepsisi ve uyku ile ilgili şikayetleri olan çocuklarda USB prevalansı %27 ila %80 arasında değişmektedir [40,41]. Bu nedenle, komorbid bir uyku bozukluğu olasılığı açısından PSG ihtiyacı değerlendirilmelidir.

c. Nokturnal Enürezis:

Nokturnal enürezis, gelişimsel olarak mesane kontinansının beklendiği ≥5 yaşındaki çocuklarda uyku sırasında idrar kaçırma olarak tanımlanır. Enürezis, uykunun herhangi bir aşamasında ve gecenin herhangi bir saatinde ortaya çıkabilir.

Enürezisi olan çocuklarda USB olma olasılığının daha yüksek olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Bir çalışmada, PSG yapılmış enürezisli çocuk hastalarda USB saptanma olasılığı 5.3 kat fazla bulunmuştur. Ayrıca USB'si olan çocukların enürezis olma olasılığının, USB'si olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmüştür [42]. Başka bir çalışma, horlayan çocuklarda enürezis prevelansının horlamayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (%27'ye %12) [43]. Sonuç olarak, enürezisli çocuklar, özellikle obez olanlar veya standart tedavilere dirençli olanlar, USB'yi düşündüren semptomlar ve fiziksel bulgular açısından değerlendirilmeli ve varsa PSG önerilmelidir.

3. Uyku ilişkili hareket bozuklukları:

I. *Polisomnografi, huzursuz bacak sendromu (HBS) şüphesi olan çocuklarda endikedir (Tercihe bağlı öneri):*

Huzursuz bacak sendromu, akşam saatlerinde özellikle çocuk dinlenirken kötüleşen, bacakların sensörimotor rahatsızlığını içeren klinik bir tanıdır. Bu rahatsız edici hisler hareketle azalır. Klinik HBS tanısı ve PLMS arasındaki ilişki küçük retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Çocuklardan güvenilir bir hikaye almak genellikle zor olduğundan, ailede HBS öyküsü ve PSG'de PLMS indeksinin ≥5/saat olması gibi bulgular tanıda yardımcı olabilir. Yapılan çalışmalar da PSG'nin çocuklarda HBS tanısı koymada yardımcı olabileceğini desteklemektedir [44].

II. *Polisomnografi, periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PLMD) şüphesi olan çocuklarda endikedir (Standart öneri):*

Tanım olarak, çocuklarda PLMD sadece uyku bozukluğu veya gündüz yorgunluğu şikayetini değil, aynı zamanda en az 5/saat hızında PLMS'nin PSG ile belgelenmesini de içerir. Ebeveynlerin gözleminin yeterince güvenilir olmaması ve aktigrafinin PLMS olaylarını olduğundan fazla saptaması nedeniyle PLMS'yi belgelemek için PSG gereklidir [45].

Alternatif tanı tekniklerinin bulunmamasından ve PLMD tanısı PSG yapılmadan konulamayacağından dolayı bu öneri standart olarak kabul edilir.

III. *Polisomnografi, uyku ile ilişkili bruksizmi olan çocukların değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir:*

Uyku ile ilişkili bruksizm tanısı için altın standart yöntem PSG'dir. Lavigne ve arkadaşları tarafından önerilen tanı kriterleri dikkate alınarak video ve ses kaydının alındığı PSG çalışması yapılması değerlendirilmelidir [46].

KAYNAKLAR

1. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep 2011;34:379-88.
2. Horne RS, Wijayaratne P, Nixon GM, et al. Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. Sleep Med Rev 2019;44:1-11.
3. Bekisz JM, Wang MM, Rickert SM, et al. Sleep-disordered breathing and airway assessment using polysomnography in pediatric patients with craniofacial disorders. J Craniofac Surg 2020;31:720-6.

4. Miller J, Wagner M. Prader-Willi syndrome and sleep-disordered breathing. Pediatr Ann 2013;42:200-4.

5. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. Aust Fam Physician 2017;46:460-3.

6. Brooks DM, Kelly A, Sorkin JD, et al. The relationship between sleep-disordered breathing, blood pressure, and urinary cortisol and catecholamines in children. J Clin Sleep Med 2020;16:907-16.

7. Dudley KA, Patel SR. Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. Sleep Med 2016;18:96-102.

8. Joosten K, de Goederen R, Pijpers A, et al. Sleep related breathing disorders and indications for polysomnography in preterm infants. Early Hum Dev 2017;113:114-9.

9. Lundkvist K, Sundquist K, Li X, et al. Familial risk of sleep-disordered breathing. Sleep Med 2012;13:668-73.

10. Oliveira VX, Teng AY. The clinical usefulness of sleep studies in children. Paediatr Respir Rev 2016;17:53-6.

11. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Brief resolved unexplained events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and evaluation of lower-risk infants. Pediatrics 2016;137(5).

12. Rabasco J, Vigo A, Vitelli O, et al. Apparent life-threatening events could be a wake-up call for sleep disordered breathing. Pediatr Pulmonol 2016;51:1403-8.

13. Todd CA, Bareiss AK, McCoul ED, et al. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea and quality of life: Systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2017;157:767-73.

14. Moroco AE, Saadi RA, Wilson MN. Post-tonsillectomy respiratory complications in children with sleep disordered breathing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020;131:109852.

15. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical practice guideline: Tonsillectomy in children (Update). Otolaryngol Head Neck Surg 2019;160:S1-S42.

16. Ye J, Liu H, Zhang G, et al. Postoperative respiratory complications of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in older children: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome. J Otolaryngol Head Neck Surg 2009;38:49-58.

17. Kang KT, Chang IS, Tseng CC, et al. Impacts of disease severity on postoperative complications in children with sleep-disordered breathing. Laryngoscope 2017;127:2646-52.

18. Nath A, Emani J, Suskind DL, et al. Predictors of persistent sleep apnea after surgery in children younger than 3 years. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013;139:1002-8.

19. Amin R, Anthony L, Somers V, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:654-9.

20. Apostolidou MT, Alexopoulos EI, Chaidas K, et al. Obesity and persisting sleep apnea after adenotonsillectomy in Greek children. Chest 2008;134:1149-55.

21. Machado Junior AJ, Crespo AN. Pediatric obstructive sleep apnea: beyond adenotonsillectomy. Sleep Med 2020;66:282-3.

22. Imanguli M, Ulualp SO. Risk factors for residual obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy in children. Laryngoscope 2016;126:2624-9.

23. Kirk VG, Morielli A, Gozal D, et al. Treatment of sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele. Pediatr Pulmonol 2000;30:445-52.

24. Villa MP, Rizzoli A, Rabasco J, et al. Rapid maxillary expansion outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children. Sleep Med 2015;16:709-16.

25. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. J Clin Sleep Med 2014;10:215-27.

26. Khaytin I, Tapia IE, Xanthopoulos MS, et al. Auto-titrating CPAP for the treatment of obstructive sleep apnea in children. J Clin Sleep Med 2020;16:871-8.

27. Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, et al. 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:e634-42.

28. Uong EC, Epperson M, Bathon SA, et al. Adherence to nasal positive airway pressure therapy among school-aged children and adolescents with obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2007;120:e1203-11.

29. Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, et al. Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. Neurology 2007;68:198-201.

30. Tan E, Nixon GM, Edwards EA. Sleep studies frequently lead to changes in respiratory support in children. J Paediatr Child Health 2007;43:560-3.

31. Lee J, Soma MA, Teng AY, et al. The role of polysomnography in tracheostomy decannulation of the paediatric patient. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016;83:132-6.

32. Gurbani N, Promyothin U, Rutter M, et al. Using polysomnography and airway evaluation to predict successful decannulation in children.

Otolaryngol Head Neck Surg 2015;153:649-55.

33. Ramagopal M, Scharf SM, Roberts DW, et al. Obstructive sleep apnea and history of asthma in snoring children. Sleep Breath 2008;12:381-92.
34. Shakkottai A, Nasr SZ, Hassan F, et al. Sleep-disordered breathing in cystic fibrosis. Sleep Med 2020;74:57-65.
35. Al-Iede MM, Al-Zayadneh E, Bridge C, et al. Risk factors for postoperative pulmonary complications in children with severely compromised pulmonary function secondary to severe scoliosis. Pediatr Pulmonol 2020;55:2782-90.
36. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. Sleep 2012;35:1467-73.
37. Arand DL, Bonnet MH. The multiple sleep latency test. Handb Clin Neurol 2019;160:393-403.
38. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. Neurology 2004;62:46-50.
39. Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. Neurology 2008;70:795-801.
40. Miano S, Bruni O, Arico D, et al. Polysomnographic assessment of sleep disturbances in children with developmental disabilities and seizures. Neurol Sci 2010;31:575-83.
41. Jain SV, Horn PS, Simakajornboon N, et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring in children with epilepsy. J Child Neurol 2013;28:77-82.
42. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, et al. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. Pediatrics 2009;124:e53-9.
43. Sans Capdevila O, Crabtree VM, Kheirandish-Gozal L, et al. Increased morning brain natriuretic peptide levels in children with nocturnal enuresis and sleep-disordered breathing: a community-based study. Pediatrics 2008;121:e1208-14.
44. Picchietti DL, Rajendran RR, Wilson MP, et al. Pediatric restless legs syndrome and periodic limb movement disorder: parent-child pairs. Sleep Med 2009;10:925-31.
45. Huang CY, Yu CC. Different diagnostic criteria for periodic leg movements in patients with obstructive sleep apnea after continuous positive airway pressure titration. Neuropsychiatr Dis Treat 2019;15:2129-36.
46. Castrillon EE, Ou KL, Wang K, et al. Sleep bruxism: an updated review of an old problem. Acta Odontol Scand 2016;74:328-34.

Uyku Laboratuvarının Özellikleri ve Uyku Teknisyeninin Görev Sorumlulukları

Meltem Sabancı, Ela Erdem Eralp

Uyku bozukluklarıyla ilişkili hastalıklarının yaygınlaşmasıyla beraber uyku laboratuvarlarına ve uyku teknisyenlerine olan ihtiyaç artmıştır. Ülkemizde son yıllarda dernek faaliyetleri sayesinde akredite olmuş öncü merkezler bulunmakta ve teknisyen yetiştirme konusunda eğitim hizmetleri de verilmektedir. Avrupa Uyku Araştırmaları Derneği (ESRS) ve Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM), Uyku Bozuklukları Merkezlerinde hastaya verilen bakımı güvenceye almak, iyileştirmek ve tüm merkezlerde standardizasyonu sağlamak amacıyla akreditasyon kriterleri tanımlamışlardır [1,2]. Bu bölümde, öncelikle uyku laboratuvarlarının bu kriterler gereğince hangi özelliklere sahip olması gerektiği, yönetimi ve uyku teknisyeninin görev ve sorumluluklarından bahsedilecektir.

Uyku laboratuvarları hastaya ait uyku ile ilgili kaydedilebilen tüm parametrelerin test sırasında bilgisayara kaydedildiği ve sonradan incelendiği yerlerdir. Uyku laboratuvarlarında, polisomnografi (PSG), çoklu uyku latans testi (ÇULT-MSLT), uyanıklığı sürdürme testi (maintenance of wakefulness test, MWT), zorlanmış hareketsizlik testi (suggested immobilizasyon testi, SIT), poligrafi (PG) ve titrasyon çalışmaları yapılır. Avrupa Solunum Derneği (ERS), Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) ve Amerikan Pediatri Derneği'nin (AAP) son yayınladığı rehberlere göre, obstrüktif uyku apne sendromu tanısında altın standart uyku laboratuvarında yapılan tüm gece PSG'sidir [3-5].

Uyku laboratuvarları hastane içinde ayrı bir birim olarak tanımlanmalıdır. Laboratuvar tek branşa bağlı olarak hizmet verebileceği gibi, multidisipliner bir yaklaşımla uyku tıbbı ile ilgilenen birkaç branşın bir araya gelmesiyle "uyku bozuklukları merkezi" olarak da hizmet verebilir. Uyku bozukluklarıyla genel olarak göğüs hastalıkları, nöroloji, çocuk göğüs hastalıkları, çocuk nöroloji, kulak burun boğaz ve psikiyatri gibi bilim dalları ilgilenmektedir. Her ne kadar birden fazla branştan hastaya uygun görülen testler yapılsa da, her hastanın sorumluluğu kendi bilim dalını ait olmak üzere, uyku merkezinin tek bir sorumlu hekimi olmalıdır [6]. Her türlü

düzenleme, yasal sorumluluk, gerekli konsültasyonların organizasyonu ve personellerin takibi bu sorumlu hekim tarafınca yapılmalıdır. Sorumlu hekimin uyku bozuklukları alanında eğitim almış olması ve ESRS sertifikasyon ölçütlerine göre teorik ve pratik eğitimi tamamlamış ve derneklerce düzenlenen sertifikaya sahip olması gerekmektedir [1,2]. Ülkemizde bu konuda Uyku Derneği (UykuDer), Türk Uyku Tıbbı Derneği (TUTD), Tüm Uyku Tıbbı ve Araştırmacılar Derneği'nin (TUTDER) sertifikasyon programları bulunmaktadır. Sorumlu hekimin görev sorumlulukları arasında, merkez çalışanlarının mesleki bilgi ve becerilerini geliştirmek amacıyla eğitim planlaması ve laboratuvar hizmetlerini denetlemesi yer alır. Uyku merkezleri uluslararası ve ulusal uyku dernek kılavuzlarını takip etmekle yükümlüdür. Ülkemizde uyku merkezleri Uyku Derneği (UykuDer) tarafından 2 yıl geçerli olmak üzere, Türk Uyku Tıbbı Derneği (TUTD) tarafından 5 yıl geçerli olmak üzere akredite edilmektedir.

Uyku Laboratuvarının Özellikleri:

İdeal bir uyku laboratuvarında sekreter, bekleme alanı, hasta odası, kumanda odası, doktor odası ve arşiv bulunmalıdır [1]. Bu alanda hastayı ilk karşılayan sekreterdir. Gece ve gündüz olmak üzere 24 saat hizmet veren uyku laboratuvarında, hastalara verilen hizmet kalitesini artırmak adına hasta aramalarına cevap veren, randevuları düzenleyen ve sonuçları ileten daimi bir sekreter bulunması hizmet sunumu kalitesi açısından gereklidir. Eğer sekreter yoksa bu görevi uyku teknisyeni de yapabilir. Maalesef tüm dünyada da uyku laboratuvarı ve teknisyen sayılarının yeterli olmaması sebebiyle uzun tarihlere randevu verilmektedir. Bu aşamada hasta ile iletişimin iyi kurulması, randevu tarih ve saatinin anlaşılması çok önemlidir. Hasta herhangi bir sebepten dolayı gelemeyecek ise çekim gecesi öncesi mutlaka bilgilendirme yapması ve merkeze haber vermesi gereklidir.

Uyku laboratuvarında her oda, 6 elektroensefalografi (EEG) (F4-M1,C4-M1,O2-M1 veya F3-M2, C3-M2, O1-M2), 2 elektrookülografi (EOG), 3 mentalis/ submentaliselektromiyografi (EMG), oksimetre, horlama sinyali, vücut pozisyon sensörü, nazal basınç/akım sinyali (termistör ve nazal kanül), solunum çabası (toraks-abdomen bantları), çocuklarda tercihen 2 EMG (tibialisanterior), elektrokardiyografi (EKG) (tek derivasyon) içeren bir PSG'ye bağlıdır. Ayrıca video görüntüleme ve eş zamanlı kayıt almalıdır.

Hastalar randevu günü merkeze geldiklerinde pek çok kaygı taşımaktadırlar. Bu durum özellikle çocuk hastalar için çok belirgindir. Onların bu kaygılarından kurtulabilmesi ve testin etkinliği için hasta odalarında ev ortamı konforu sağlaması önemlidir. Uyku merkezlerinde en az iki oda bulundurulmalı ve standart bir uyku odasının 10-12 metrekare büyüklükte olmalıdır [2] (Resim 1).

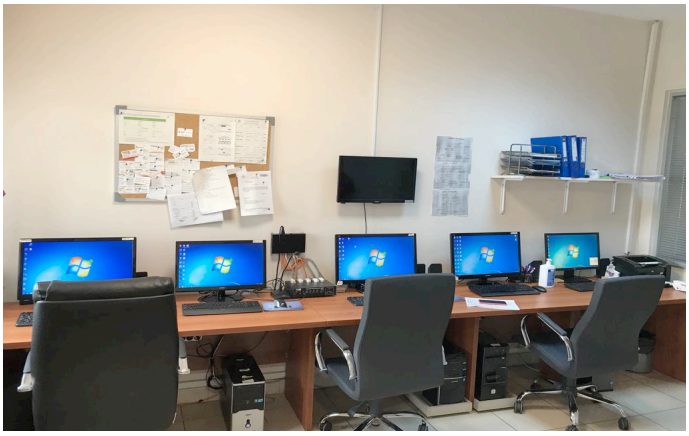
Resim 1. Uyku laboratuvarında bir hasta odası.

İdeal oda sıcaklığı 23-25 derece olduğundan, odanın ısısı merkezi bir klima sistemine bağlı olması gerekli şartlardan bir diğeridir. Böylece, odanın ortam havasının 12 saatte bir yenilenmesine neden olabilecek kadar hava akımı olacaktır. Odanın ses, ışık ve bina içi/dışı uyaranlar açısından yalıtılmış olması idealdir. Bunun için laboratuvarın izole bir alanda konumlandırılması gerekmektedir. Oda ışıklandırması kontrol düğmesi ile değiştirilmeli ve hastanın görüntü kaydını almak için gece görüş özelliği olan, hasta yatağını tam gören bir video sistemi ile iki taraflı görüşmeye imkân sağlayabilecek bir ses sistemi bulundurulmalıdır. Kişinin ihtiyaçlarını odadan çıkmadan karşılamak amacıyla hasta odalarında kişiye özel banyo, tuvalet, sıcak su ve havlu bulunmalıdır. Her oda için bir tuvalet olamadığı durumlarda en fazla 2 oda için hastaların kullanabileceği bir tuvalet olmalıdır. Kişisel mahremiyet ve MLST gibi gündüz testlerinde odanın karartılabilmesi için uygun perde ve diğer teknik özellikler mevcut olmalıdır.

Çocuklarda uyku çalışması yapmanın erişkinlere göre bazı zorlukları vardır. Bunun en önemli nedenleri çocukların fizyolojik, medikal, gelişimsel ve davranışsal durumları erişkinlerden farklı olmasıdır. Çocuklara özgü uyku laboratuvar sayısı tüm dünyada çok az olup (%1.3), ≥13 yaşında ki çocuk hastaların çalışmaları genellikle erişkin uyku laboratuvarlarında yapılmaktadır [7]. Çocuk hastaların rahat edebilmesi için uyku laboratuvarın çocuk dostu olması gereklidir [8]. Çocuk PSG testi yapılacak odanın

çocuğun ihtiyaçlarına hitap etmesi önemlidir. Standart bir uyku laboratuvarında, her odada en fazla bir hasta yatağı bulunabilir. Çocukların yapılacak test ile ilgili kaygılarını azaltmak ve kendilerini yalnız hissetmemeleri için ebeveynlerinden birinin refakati eşliğinde testleri yapılır. Bu amaçla, çocuk hastaların ebeveynleri için açılıp kapanabilen bir adet koltuk, hastanın kişisel eşyalarını koyabileceği bir dolap ve komodin konulmalıdır [(9)]. Tıbbı ihtiyaçları olan çocukların kullandıkları ekipmanları için (beslenme pompası, ev ventilatörü, aspiratör vb.) daha büyük bir alana ihtiyaç duyulabilir. Engelli hastalar için sedyenin geçmesine olanak sağlayacak kapı büyüklüğüne sahip olunmalıdır. Oda, acil müdahale durumlarında diğer tıbbi personele rahat çalışma alanı için uygun büyüklük ve yerleşimde olmalıdır [(2)]. Hastanın rahatlıkla uyuyacağı (özellikle süt çocukları ve annelerinin birlikte yatacağı göz önüne alınarak) ve gerekli sinyallerin toplanmasını sağlayacak uygunlukta bir hasta yatağının bulunması önemlidir. Ayrıca bu yatak obez hastalar ile engelli hastaların da yatması için uygun olmalıdır. Mümkünse düşme riski açısından koruyuculu yataklar tercih edilmelidir [(8)]. Güvenlik açısından çocuk odalarında yerde kablo bulunmamalı ve elektrik prizleri korumalı olmalıdır [(10)]. Odanın duvarlarının çocuklara uygun süslenmesi ve alanda oyuncakların bulunması çocuğun laboratuvara alışmasını kolaylaştıracaktır. Hastalar genellikle bir montaj odasında sensörleri yerleştirildikten sonra kendi odalarına alınırlar. Bunun sebebi kullanılan kimyasalların kokusundan dolayı hastanın rahatsız olmasının önlenmesidir. Bu alan aynı zamanda malzemelerin muhafazası içinde kullanılır.

Hastaların gece boyu monitörizasyonu amacıyla, uyku teknisyenlerin bulunduğu bir kumanda odası bulunmalıdır (Resim 2). Bu odanın tüm



Resim 2. Uyku laboratuvarında kumanda odası.

hasta odalarına eşit mesafede bulunması tercih edilir. Burada tüm hasta odalarını ayrı ayrı izlemeye olanak sağlayacak ve gündüz yapılan testlerin aksamaması ve hekimin değerlendirme yapabilmesi için uygun sayıda bilgisayar bulunmalıdır. Ayrıca uyku teknisyeninin ihtiyaçlarını karşılamak adına lavabo, tuvalet, mutfak, yemek masası vb. eşyaları bulundurulması gerekmektedir. Kumanda odası, izlenecek hasta odası sayısı ve çalışacak personel sayısına göre yeterli büyüklüğe sahip olmalıdır.

Laboratuvarda pozitif havayolu basıncı (PAP) titrasyonlarına olanak sağlayan uzaktan kontrol sistemleri, CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*- Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve BPAP (*Bilevel positive airway pressure*- İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı) cihazları, her yaş, boy ve kilodan hastaya uyum sağlayacak nitelikte PAP cihazları için farklı boyutlarda maskeler, acil müdahalede gerekli olabilecek aspiratör, farklı boyutlarda aspirasyonkateterleri, hasta odası merkezi hasta başı oksijen paneline bağlı değil ise oksijen konsantratörü bulunmalıdır [(10)]. Arıza durumlarında değiştirilmek üzere yedek sarf malzemenin de erişilebilir olması gerekmektedir. Ayrıca kullanılan maskelerin ve setlerin hastanelerin enfeksiyon kontrol komitesinin belirlediği sterilizasyon ve dezenfeksiyon şartlarına uygun olarak temizlenmesi için uygun alan bulundurulmalıdır.

İçerisinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisin de ayrıca dikkat edilmesi gereken konular vardır. Uykuda solunum bozukluğu tanılı hastaların evde PAP tedavisine her zamanki gibi devam etmeleri önerilmektedir. Ancak COVID-19 olan kişinin PAP tedavisi kullanımı ile çevreye saçılan virüs yükü artabilmekte ve cihaz kullanımı sırasında aynı ortamda olanlar için bulaşma riski oluşturmaktadır. Laboratuvarda test sonrası odanın sık sık havalandırılması, yüzeylerin ve PAP cihazlarının sık sık sabunlu bezle silinmesi, cihaz aksesuarlarının da sıcak sabunlu su ile yıkanması ve cihaz filtrelerinin sık sık değiştirilmesi gerekmektedir. Nemlendirici ünitesi çok gerek olmadıkça damlacık yayılmasını artırdığı için bu dönemde kullanılmamalıdır [(11)]. Laboratuvarda çalışan klinisyenler ve personel her zaman cerrahi yüz maskesi takmalıdır. PAP titrasyonu gibi daha yüksek aerosol iletimi riski taşıyan prosedürler büyük bir dikkatle yapılmalı ve personel N95 maskeleri, eldivenler ve yüz siperleri gibi kişisel koruyucu ekipmanları kullanmalıdır. AASM'ye göre uyku çalışmasından 24 saatten önce hastalara COVID-19 PCR testi yapılmalı ve semptomlar sorgulanmalıdır [(12)]. Çocuğun yanında refakatçi kalacak kişiler de COVID- 19 yönünden sorgulanmalı ve hastalık şüphesi varsa çocuğa eşlik etmemelidir.

Uyku Teknisyenin Görevleri

Uyku teknisyeni, uyku bozukluklarının teşhis ve tedavisi amacıyla hekimin isteği doğrultusunda, özel kayıt donanımlarını kullanarak PSG baş-

ta olmak üzere uyku laboratuvarında yapılan tüm testleri, PAP titrasyonunun uygulaması ve kayıtların değerlendirilmesi yeterliliğine sahip kişidir. Uyku teknisyeninin, mümkünse elektronörofizyoloji teknikeri olması ya da sağlık kökenli bir okuldan eğitim alması ve ulusal dernekler tarafından düzenlenen sertifikaya sahibi olması gerekmektedir. Teknisyenler uyku hekimi sorumluluğunda çalışırlar. Bir teknisyen en çok 2 hastadan sorumlu olmalıdır [1,2]. Hasta, çocuk ise, özellikle 6 yaşın altında, otizm spektrum bozukluları ya da ağır nörolojik hastalıkları varsa hasta başına bir teknisyenin olması önerilir [13]. Etkin hizmet verebilmek için uyku teknisyenlerinin gece ve gündüz vardiyaları düzenlenmeli ve uyku laboratuvarında yeterli sayıda teknisyen bulundurulmalıdır.

Uyku teknisyeninin başlıca görev ve sorumlulukları aşağıda sırasıyla belirtilmiştir:

- Test öncesinde laboratuvara geldiğinde öncelikle hasta odalarının hazır olup olmadığını ve odadaki ekipmanların kontrolünü yapmalıdır.
- Randevu sisteminden hangi hastalara hizmet vereceğine, hekimin istek formunda hangi testi istediğine, karşılaşılabilecek durumlara dair notlara bakmalıdır.
- Laboratuvara yatış için gelen hastaları karşılamalı ve kendini tanıtmalıdır. Bu aşamada profesyonel bir görünüme sahip olmak için önlük ve yaka kartı gibi aksesuarlara dikkat etmesi gerekmektedir.
- Yatış işlemleri tamamlandıktan sonra hastanın testin yapılacağı odaya yerleşmesini sağlamalı, odanın fiziki koşulları (tuvalet-lavabonun yeri) ve hastanın test esnasında bunlardan nasıl faydalanacağını anlatmalıdır.
- Hastaya test hakkında bilgi vermelidir. Bu bilgiler başlıca PSG nedir ve niçin yapılır, testi kim ve nasıl yapar, test ne kadar sürer ve sonuç ne zaman çıkar vb. gibi sorulardır.
- Hastanın sorularını cevaplandırmalı ve kaygılarını gidermelidir. Bu alanda başarılı olabilmek için teknisyenin iletişim yeteneğinin yüksek olması önemlidir.
- Hastanın onam formu, uyku anamnez formu, uyku öncesi formu ve merkezin kendi belirlediği diğer formlar doldurmalıdır. Hastanın kullandığı ilaçları sorgulamalıdır.
- Test öncesinde uyulması gereken kuralları anlatmalı, hastayı PSG ya da diğer testlere hazırlanmalıdır. Çocuk hastalarda bu süre en az

bir saat olarak belirlenmelidir.

- Elektrotların ve sensörlerin takılacağı alanları temizlemeli ve uygun yapıştırıcı ile yapıştırmalıdır ve elektrotlar yerleştirilirken mutlaka eldiven kullanmalıdır.
- Elektrot ve sensörlerden çıkan tüm kabloları headbox (kablo birleştirici) kutusundaki ilgili alanlara takmalıdır.
- Hasta yatağına kablolara dikkat edilerek yatırılmalı ve headbox (kablo birleştirici) kutusu ile bilgisayar arasındaki bağlantıyı yapmalıdır. Gece boyunca oluşabilecek acil durumlar hakkında hastayı bilgilendirmelidir.
- Hasta bilgilerini eksiksiz olarak bilgisayara girmelidir.
- Biyokalibrasyonu hastaya uygun olarak yapmalıdır. Tüm artefaktlar düzeltildikten sonra testi başlatmalıdır.
- Kayıt sırasında gerekli filtrelemeleri yaparak kayıt kalitesini sağlamalıdır.
- Kumanda odasından hastanın elektrotları aracılığı ile elde edilen tüm sinyalleri izlemelidir. Bu sebeple teknisyenin sürekli cihaz başında kalması gereklidir.
- Test sırasında çocuk hastanın anne sütü ya da formül mama ile beslenme, ağlayan bebeği teselli etmek için sık temas, uyutmak için sallamak ya da birlikte uyumak gibi artefaktlara yol açabilecek beklenmedik ihtiyaçlarına karşı hazırlıklı olmalıdır. Bu durumları mutlaka not etmelidir.
- PSG'ye eş zamanlı olarak onam doğrultusunda gece boyunca görüntü ve ses kaydı almalıdır.
- Gece çekim boyunca uyku halinde gerçekleşen önemli durum ve olayları not almalıdır.
- Teknisyenin KPR (kardiyopulmoner resüsitasyon-*cardiopulmonary resuscitation*) sertifikası olmalı ve gerektiğinde resusitasyona başlamak için hazır olmalıdır. Gece boyunca acil bir durum ortaya çıktığında ne yapacağını bilmelidir. Gerekli hallerde sorumlu hekime bilgi vermelidir.
- Oluşabilecek problemleri çözebilecek bilgiye sahip olmalı, ihtiyaç halinde cihaz bağlantısını çıkarmalıdır.
- Sadece PSG cihazını değil aynı zamanda, PAP cihazlarını, oksimetre, kapnografı, aktigrafi ve PG cihazlarını da etkin biçimde kulla-

nabilmelidir. Hekimin istemesi halinde, PSG testi eşliğinde PAP titrasyonu uygulamalıdır. Bu amaçla PAP titrasyonu için hastaya uygun maskeyi seçmeli ve test öncesi PAP titrasyon alıştırması yapmalıdır.

- PAP titrasyonu işlemi sırasında maskede veya hortumda kaçak olup olmadığını kontrol etmelidir. Testi başlatmalı ve cihazın basınç ayarlarını kademeli olarak yapmalıdır.
- Sabah hastayı uyandırmalı ve testi sonlandırmalıdır. Hastaya takılan sensör bağlantılarını çıkarmalıdır.
- Uyku sonrası formunu doldurmalıdır.
- Hastanın yüzünü steril su ile ıslatılmış pedlerle silmelidir.
- Kullanılan malzemelerin temizliğini uygun şekilde yapmalıdır.

Kurumun merkezi sterilizasyon ünitelerinde steril edilebilecek parçalar ön temizliği yapılarak sterilizasyona gönderilir. Malzemeye uygun sterilizasyon yapılıp, ürünler paketli ve kullanıma hazır olarak teslim alınır. Sterilizasyon yöntemlerine uygun olmayan parçalar alanda temizlenmelidir. Bu amaçla EEG-EMG-EKG elektrotları, nabız oksimetre probu ve hastaya temas eden diğer cihaz parçaları öncelikle yüzey temizleyici sabunlu su ile silinmeli ve ardından %70 'lik alkol ile silinerek temizlenmelidir. Termistör, öncelikle yüzey temizleyici sabunlu su ile silinmeli ve eğer hastada burun akıntısı yoksa %1'lik çamaşır suyunda uç kısmı 20 dk. bekletilip durulanmalıdır. Burun akıntısı olan hastada %10'luk çamaşır suyu kullanılmalıdır. Bazı maske parçaları sterilizasyona uygun değildir. Bunların önce enzimatik solüsyonda bekletilmesi, daha sonra da dezenfektan solüsyonlarında kullanım talimatlarına uygun olarak bekletilmesi ve durulanması gerekmektedir. Günümüzde ilerleyen teknolojiyle birlikte kuru dezenfekte yöntemi ile ozon temizliği yapan cihazlar da mevcuttur.

Uyku teknisyenin gündüz vardiyalarında;

- ÇULT testini yapabilirler.
- Standartlara uygun olarak uyku/uyanıklık evrelerinin ve solunum olaylarının skorlanmasını yapabilmeli ve çocuk hastalarına özgü skorlama kurallarını da bilmelidirler [14].
- Sonuçları dosyalama ve arşivleme işlemlerini yapmalıdır.
- Stok takibi, eksik malzemelerin talep ve takip işlemlerini yapmalıdır.
- Kullanılan cihazların bakımı, onarımı ve arıza işlemlerini takip etmelidir.

Çocuk hastalarda PSG yapmanın en büyük zorluğu, uyku rutinlerine alışık bir çocuğun farklı bir ortamda ve cihazlara bağlı olarak uyumasıdır. Özellikle çocuk ne kadar küçük ise testin başarılı olarak yapılması o kadar zorlaşır. Bu nedenle testi yapacak uyku teknisyeninin sabrı ve çocuğa yaklaşımı son derece önemlidir. Test öncesi çocuğun test hakkında bilgilendirilmesi, testin yapılacağı yerin ziyareti ve testi yapacak kişi ile tanışması çocuğun korkusunu azaltabilir [15]. Bu amaçla her uyku laboratuvarının kendi bünyesinde, çocuk hastalara PSG yapılması gösteren video ya da resimli görsel materyaller hazırlaması etkili olacaktır. Çocuk hastalara randevular, ergenliğin etkileri, çocuğun normal uyanma/uyuma saatleri, uyku paterninin düzenine dikkat edilerek verilmelidir [16]. Test günü mümkün olduğu kadar çocuğun rutini değiştirilmemelidir. Örneğin düzenli olarak öğle uykusu uyuyan bir çocuk test günü de öğle uykusu uyumalıdır. Düzenli kullanmakta olduğu ilaçlar varsa test günü hekim bilgisi dahilinde ilaçları verilebilir. Testler, süt çocukları için emzirmeye engel değildir. Anne çocuk uykuya dalana kadar çocuğun yanına uzanıp sakinleşmesine yardımcı olabilir veya kitap okuyabilir. Çocuğun sevdiği eşyaların/oyuncakların laboratuvara getirilmesi de çocuğun sakin kalmasına yardımcı olacaktır [17]. Test esnasında çocuğa uygun pediatrik sensör setlerinin kullanması uyumu artıracaktır. Sensörlerin yerleştirileceği alanlara çocukların seveceği renkli etiketler yapıştırılabilir. Sensörlerin yerleştirildiği bölgeler çocuğun uyumunu artırmak için belirlenen kriterlerin dışına çıkmamak kaydıyla farklı bölgelere yerleştirilebilir. Örneğin saturasyon probu çocuk parmak emiyorsa veya hareket artefaktını önlemek için ayak parmağına takılabilir.

Resim 3. Pediatrik hastada polisomnografi eşliğinde PAP titrasyonu.

PEG (Perkütan Endoskopik Gastrostomi) ile beslenen hastalarda efor kemerleri bir miktar aşağı ya da yukarı takılabilir. Nefes darlığı şikayeti olan, astım vb. gibi kronik hastalıkları olan çocuklarda aseton ve kollodyum kullanmak yerine EEG sensörleri steril gazlı bez ve file bandajla sabitlenebilir. Pediatrik hastaların sensörlerinin yerleştirilmesi yetişkin hastalara göre daha fazla vakit alır. Bu sebeple çocuk hasta ile ilgilenen teknisyenin çocuğa zaman tanıması ve daha anlayışlı olması gereklidir. Teknisyenin sensörlerin düzeltilmesi amacıyla odaya girip çıkması sırasında çocuğu uyandırmamaya özen göstermelidir. PAP titrasyonu yapılacak hastalara renkli ve desenli maske uygulaması da uyumu artırabilir. Maskenin testten önce edinilmesi, evde oyunlar eşliğinde uygulanmaya çalışılması testin etkinliğini artırabilir (Resim 3).

Sonuç olarak, pediatrik hastalar özeldir ve onlar için erişkinlere kıyasla farklı yaklaşımlar, sabır ve zaman gereklidir. Pediatrik uyku laboratuvarlarına ve bu konuda tecrübeli uyku teknisyenlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Pevernagie D, Stanley N, Berg S, et. al. Task Force of the European Sleep Research Society. European guidelines for the certification of professionals in sleep medicine: report of the task force of the European Sleep Research Society. J Sleep Res 2009;18:136-41.
2. American Academy of SleepMedicine: standards for accreditation. Updated November, 2016. (Available at: https://aasm.org/resources/pdf/accreditationstandards.pdf.)
3. Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012;130:e714-e55.
4. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94.
5. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep 2011;34:379-88.
6. Patnaik SK, Gupta SK, Kant S, et al. Planning and designing of a sleep center. Int J Res Foundation Hosp Healthc Adm 2014;2:117-20.
7. Gregus M. Written communication AASM unpublished data. Feb 2020.
8. Sorenson P, Owens JA. Settingup a child-friendly sleep laboratory. Sleep Med Clin 2014;9:245–50.
9. Zaremba EK, Barkey ME, Mesa C, et al. Making polysomnography

more "childfriendly:" a family-centered care approach. J Clin Sleep Med 2005;1:189–98.

10. Krishna J, Omlor GJ. Setting up a pediatric sleep lab. J Child Sci 2019;1:e30.
11. Koronavirüs (COVİD 19) Salgını Sırasında Uykuda Solunum Bozuklukları Hastaları ve Evde PAP Tedavisi Kullananlar İçin Öneriler (http://www.tutd.org.tr/?p=covid19-salgini-sirasinda-uykuda-solunum-bozukluklari).
12. American Academy of Sleep Medicine (AASM) (https://aasm.org/coronavirus-covid-19-faqs-cpap-sleep-apnea-patients/).
13. Ibrahim S, Stone J, Rosen CL. Best practices for accommodating children in the polysomnography lab: Enhancing quality and patient experience. In: Gozal D, Kheirandish-Gozal L (eds). Pediatric Sleep Medicine. New York: Springer, 2021:169-77.
14. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2012;8:597–619.
15. Benore E, Enlow T. Improving pediatric compliance with EEG decreasing procedural anxiety and behavioral distress. Epilepsy Behav 2013;27:169–73.
16. Kotagal S, Nichols C, Grigg-Damberger M, et al. Non-respiratory indications for polysomnography and related procedures in children: an evidence-based review. Sleep 2012;35:1451–66.
17. Golem D, Eck KM, Delaney CL, et al. "My stuffed animals help me": The importance, barriers, and strategies for adequate sleep behaviors of school-age children and parents. Sleep Health 2019;5:152–60.

Polisomnografi Uygulamasının Temelleri Kayıt Yöntemleri (Kalibrasyon) ve Hazırlığı

Hilal Türkarslan, Nagehan Emiralioğlu

Polisomnografi, uykudaki farklı fizyolojik ve patofizyolojik parametrelerin 6 saat veya daha uzun süre ile kayıt edilmesinden; bunların bir uyku tıbbı uzmanı tarafından değerlendirilmesinden ve rapor yazılmasından oluşan işlemdir [(1)].

Hastanın elektrot uygulama işlemine hazırlanması ve elektrotların uygulanması:

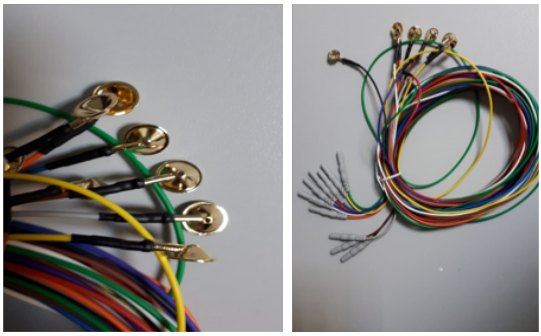
Polisomnografide Elektroensefalografi (EEG) kaydı:

Polisomnografide Elektroensefalografi (EEG) kaydı, standart 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş elektrotlar aracılığı ile yapılır. Altın ve gümüş en az 1,5 metre uzunluğunda elektrotlar kullanılır [(1)]. Uyku testi için hastaya verilen talimatlardan biri, merkeze saçları temiz olarak gelmesidir. Saç jelleri ve spreyleri, elektrotların kafa derisi ile temasını azaltarak, parazitli bir kayda neden olabilirler. İletkenliği artırıcı EEG pastası; elektrotun deriye yapışmasına ve deriden gelen sinyalin elektrota iletilmesine yardım eder. EEG pastası bezelye büyüklüğü kadar alınır, fazla olan pastanın da elektrotun ortasındaki delikten çıkarılması sağlanır. EEG pastasının elektrotun içine gereğinden çok fazla doldurulması elektrotun deri ile tam temasını engelleyerek artefaktlara neden olur [(2,3)]. Deri ile elektrot arasındaki direnci düşürmek amacı ile elektrot yapıştırılacak olan derinin mutlaka temizlenmesi gerekir. Saçlı deriye bantlar tam yapışmadığı için, güçlü bir sabitleyici olan kollodyon elektrotların gece boyunca yerinde kalmasını sağlamak amacı ile güçlü bir şekilde yapışmasını sağlar. "Kollodyon" uygulamasında, elektrot deriye sabitlendikten sonra 5-6 cm^2 büyüklüğünde gazlı bez küçük kare şeklinde kesilerek kollodyon ile ıslatılarak elektrotun üstüne konulur. Soğuk kuru hava tercihen kompresörler ile kurutularak yapıştırılır [(1)]. Resim 1,2 ve 3'te EEG elektrotları ve bu elektrotların saçlı deriye sabitleme işlemi gösterilmektedir [(1)].

Baş ve Yüze Elektrotların Takılması Teknikleri:

1. *Nazyondan inyona (önden arkaya) ölçüm*

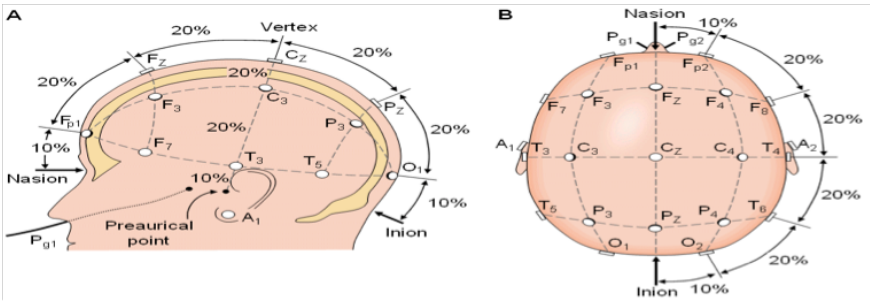
Resim 1. EEG elektrotunun kollodyon ve spanç yardımı ile saçlı deriye sabitleme işlemi.



Resim 2. ve 3. altın uçlu EEG elektrotu [1].

- Nazyondan inyona kadar ölçtüğümüz nokta baz alınarak topraklama, Fz, Cz ve Oz noktaları işaretlenir.
- Nazyondan inyona kadar ölçülür. Nazyondan %10 yukarısına topraklama (PGND) elektrotu yerleştirilir.
- PGND'den %20 ilerisine cilt kalemi ile Fz (F3 VE F4'un orta noktası) işaretlenir.
- Fz'den %20 ilerisi Cz (C3 ve C4 elektrotlarının orta noktası) olarak işaretlenir.
- İnyonun %10 yukarısı Oz (O1 ve O2'nin orta noktası) olarak işaretlenir [3].

Şekil 1'de Nazyondan inyona ölçüm ve EEG elektrotlarının standart yerleşim bölgeleri gösterilmiştir [3].



Şekil 1. A ve B nazyon inyon ölçüm ve EEG elektrotlarının standart yerleşim bölgeleri [3].

2. *Baş çevresi ölçümü*

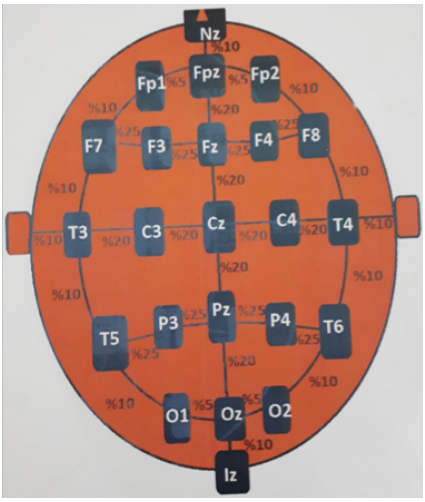
- Nazyon ve inyonun %10 yukarısından yapılan baş çevresi ölçümünde PGND, Oz işaretlenir.
- PGND'den Oz'ye kadar yapılan baş çevresi ölçümünün %5'i kadar topraklama elektrotunun (PGND) sağ tarafına FP2 elektrotu ve FPz noktasının baş çevresi ölçümünün %5'i kadar sol tarafına FP1 elektrotu yerleştirilir.
- PGND'den Oz'ye kadar yapılan baş çevresi ölçümünün %5'i kadar Oz noktasının, sol tarafına O1 ve sağ tarafına O2 elektrotu yerleştirilir.
- Örneğin baş çevresi ölçümü 54 cm (54 cm'nin %5'i 2.7 cm) olursa PGND (FPz)'nin; 2.7 cm soluna FP1 elektrotu, 2.7 cm sağına FP2 elektrotu yerleştirilip; Oz noktasından da aynı şekilde 2.7 cm soluna O1 elektrotu, 2.7 cm sağına O2 elektrotu yerleştirilir [3].

Resim 4 ve Şekil 2'de baş çevresi ölçümü ve EEG elektrotlarının standart yerleşim bölgeleri gösterilmiştir.

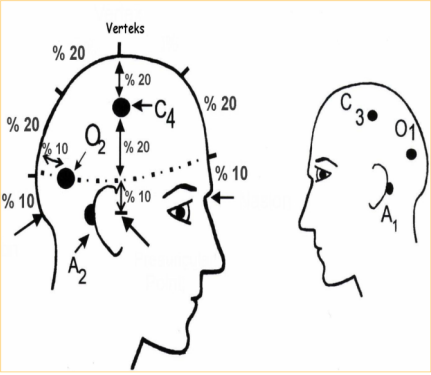
3. *Sol kulağın orta noktasından sağ kulağın orta noktasına ölçüm*

- Sağ kulaktan sol kulağa ölçüm yapılarak orta nokta Cz işaretlenir.
- Cz noktasının sağından %20 ilerisine C4 noktası ve solundan %20 ilerisine C3 noktası işaretlenir ve elektrotlar bu noktalara takılır.
- Örneğin; sağ kulaktan sol kulağa kadar olan mesafe 40 cm olursa

Resim 4. Baş çevresi ölçümü.



Şekil 2. EEG elektrotlarının standart yerleşim bölgeleri.



Şekil 3. Sağ kulaktan sol kulağa doğru yapılan ölçümde elektrotların yerleşimi [3].

Resim 5. Sağ kulaktan sol kulağa doğru yapılan ölçüm.

Resim 6. EOG elektrotlarının yapıştırıldığı yerler.

%20'si 8 cm olup mezura Cz den başlayarak sol kulağın orta noktasına sabitlendiğinde, Cz'nin 8 cm soluna C3 elektrotu, Cz'nin 8 cm sağına da C4 elektrotu yerleştirilir.

- PGND'nin sol tarafındaki FP1 ile C3 noktasının orta noktası F3 noktasıdır.
- Sağ taraftaki FP2 ile C4 noktasının orta noktası F4 noktasıdır [3].

Şekil 3 ve Resim 5'te sağ kulaktan sol kulağa doğru ölçüm ve elektrotların yerleşimi gösterilmiştir.

Polisomnografide Elektrookülografi (EOG) kaydı ve elektrotların yerleşimi:

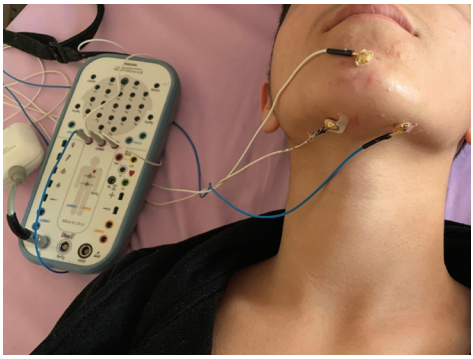
Polisomnografide elektrookülografi (EOG) kaydının amacı, göz hareketlerini değerlendirmektir. Bu kayıt, retina ile kornea arasındaki voltaj farkının kaydıdır.

- Sağ göz elektrotu, süt çocuklarında sağ gözün dış kantusun 0.5 cm sağından 0.5 cm yukarısına takılır.
- Sol göz elektrotu, süt çocuklarında sol gözün dış kantusun 0.5 cm solundan 0.5 cm aşağısına takılır [1,3].

Resim 6'da EOG göz elektrotlarının yapıştırıldığı yerler gösterilmiştir.

Polisomnografide Elektromiyografi (EMG) kaydı ve elektrotların yerleşimi:

- Polisomnografide, elektromiyografi (EMG) özellikle REM evresinin tanımlanmasında önemlidir.
- Çizgili kas tonusunu belirlemek amacı ile yapılır.
- Çene EMG elektrotlarının yerlerinin hazırlanması için 3 elektrot gereklidir. Bunlardan biri, süt çocuklarında çenenin ortasına çene hattının hemen üstüne; ikinci elektrot çenenin alt kenarının 1 cm altına ve orta hattın 1 cm sağına; üçüncü elektrot da çenenin alt kenarının 1 cm altına ve orta hattın 1 cm soluna takılır [1] (Resim 7).



Resim 7. Çene EMG elektrotlarının yapıştırıldığı yerler.

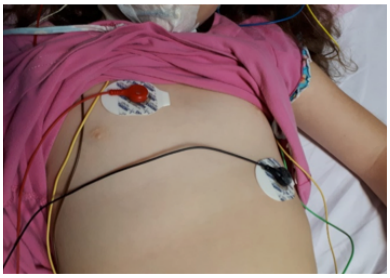
Resim 8. Bacak EMG elektrotlarının yerleşimi.

- Bacak hareketleri kaydı için, bacak EMG'si her iki bacağa, diz altında bacağın ön kısmında yer alan kasa, yüzeyel elektrotlar dik ve simetrik olarak 2-3 cm aralıklı olarak yerleştirilir [4] (Resim 8).

Polisomnografide Elektrokardiyografi (EKG) kaydı ve elektrotların yerleşimi:

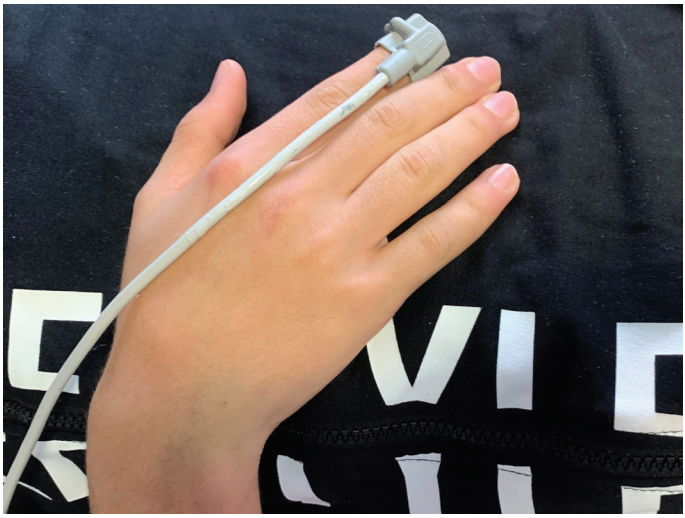
- Polisomnografi kaydı için iki adet elektrot kullanılmaktadır. Birinci elektrot sternum sağında ikinci kosta üzerine, diğer elektrot da sternum solunda 5. veya 6. kosta üzerine yerleştirilir.
- EKG'nin sinyalleri yüksek olduğu için bulunması gereken yerden uzaklaşsa bile sonuçlar çok fark etmeyecektir [3].

Resim 9'da EKG elektrotları-



Resim 9. EKG elektrotlarının yerleşimi.

Resim 10. EKG elektrotları.



Resim 11. Pulse oksimetre probu parmağa yerleşimi.

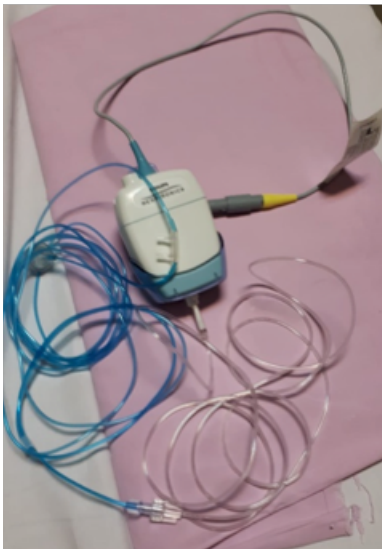
nın yerleşimi ve Resim 10'da EKG elektrotları gösterilmektedir.

Polisomnografide nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümü:

Nabız oksimetre, kandaki oksijen saturasyonunu ölçmeyi sağlar. Derinin içinden geçen bir ışık yayarak, el veya ayak parmağına takılarak kolayca ölçüm yapılır [3]. Resim 11'de nabız oksimetre probu ve parmağa yerleşimi gösterilmiştir.

Polisomnografide kapnograf uygulaması:

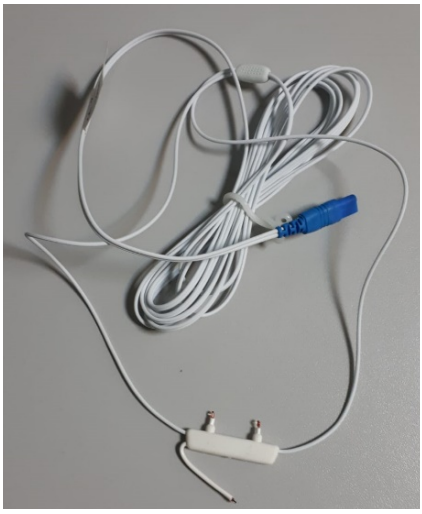
Deriden veya hava yollarından CO_2 ölçen invaziv olmayan bir yöntemdir. Küçük ve pratik aygıtlarla ekspire edilen CO_2'nin sürekli monitörizasyonu esasına dayanır. Olguların metabolik ve solunumla ilgili işlevlerinin gözlemlenmesinde, havayolu obstrüksiyonuna yol açan olayların erken saptanmasında yardımcı olur. Uyku laboratuvarlarında genellikle kapnograf ile buruna takılan kanülün bir ucu EEG kutusuna diğer ucu kapnograf cihazına takılarak, hem CO_2 ölçümü, hem de solunum kaydı alınarak takip edilir [5,6] (Resim 12).



Resim 12. Kapnografi cihazı.

Polisomnografide oronazal termistör ve nazal kanül uygulaması:

Oronazal termistör, hem ağızdaki hem de burundaki hava akımının ısı değişikliklerini kayıt eder. İki ucu burun deliklerine diğer ucu ağızdan çıkan havayı ölçmek üzere aşağı doğru uzanan 'Y' harfine benzer. İnspire edilen hava soğuk, ekspire edilen hava sıcaktır. Termistörün ısınıp soğuması rezistansında artma ve azalmaya neden olarak hava akımının sinyal şekline dönüşmesine



Resim 13 ve 14. Termistör.

yol açarak hava akımı kaydının elde edilmesini sağlar. Tek başına termistör kullanılması hipopneleri belirlemede yetersiz kalacağından dolayı termistör ve kanülün birlikte kullanılması gerekir [3,7]. Resim 13 ve 14'te termistör gösterilmiştir [7].

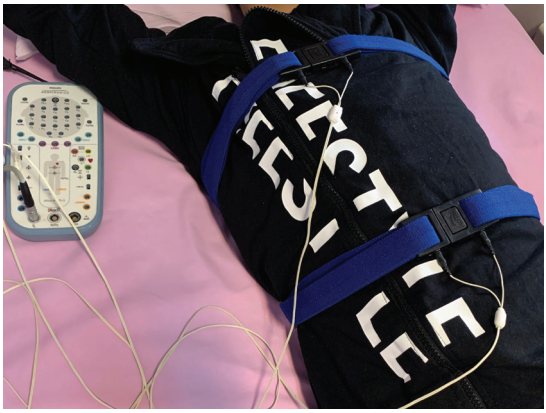
Nazal kanül, intranazal basınç ölçerdir. Nazal veya oranazal türleri bulunmaktadır. Nazal basınç inspirasyonda azalır, ekspirasyonda artar. Hava akımının sürekli monitorizasyonu sağlanarak, soluk alıp verme ile ortaya çıkan hava basınç yöntemi ile hava akımını ölçen bir sensöre bağlanır, sensör yardımı ile tidal volüm ölçülür. Termistörden daha hassastır [7]. Resim 15 ve 16'da kanül gösterilmiştir.

Polisomnografide toraks ve abdomen kemerleri uygulaması:

Solunum eforu sırasında göğüs ve karında oluşan genişleme ve daralma hareketleri sırasında oluşan gerginliği kaydeder. Göğüs ve karın hareketleri normalde birbirine paralel ve uyum içinde seyreder, solunum eforunun varlığında paradoksal hareket tespit edilir. Uykuda anormal solunum olayının tipini belirlemede kullanılır [7].

Toraks kemeri, koltuk altının biraz aşağısına ve meme başı hattına yakın olarak yerleştirilir. Karın kemeri ise yaklaşık olarak göbek deliği hizasındaki kalça noktasına takılır. Kemerleri hastaya ayakta takmak daha kolaydır, ancak yattıktan sonra da tekrar kemerlerin sıkılığı kontrol edilmelidir. Kemerler gövdeyi tam olarak sarmalı, ancak rahatsız edecek derecede de sıkı olmamalıdır. Sinyal kemerin genişlemesine bağlıdır [3].

Resim 15 ve 16. Kanül.



Resim 17. Toraks ve abdomen respiratuvar indüktans pletismografi kemerlerinin yerleşimi.

Resim 18. Pozisyon sensörü.

Resim 19. Pozisyon sensörünün yerleştirildiği yer.

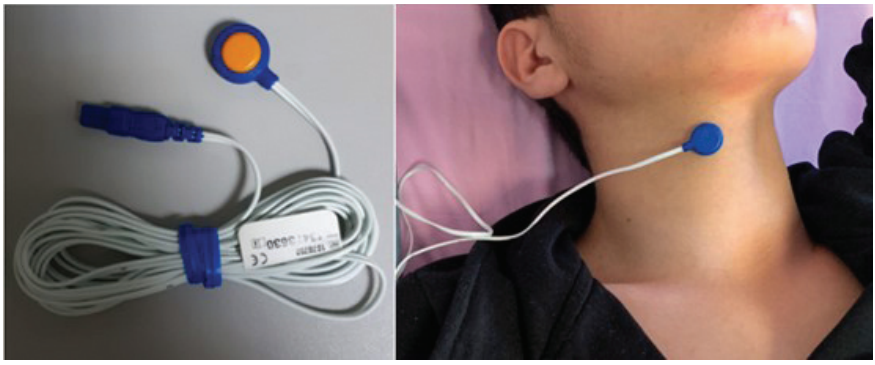
Resim 17'de toraks ve abdomen respiratuvar indüktans pletismografi kemerlerinin yerleşimi gösterilmiştir.

Polisomnografide pozisyon sensörü uygulaması:

Toraks kemeri üzerine yerleştirilen bir sensör ile gece boyunca hangi pozisyonda yattığı (sırt üstü, sağa, sola veya yüzüstü) kaydedilir [8] (Resim 18-19).

Polisomnografide horlama sensörü uygulaması:

Polisomnografide boyunun üstüne yerleştirilen bir sensör aracılığı ile uykuda ortaya çıkan, horlama, inleme, konuşma gibi aktiviteler ölçülür



Resim 20. Horlama sensörü.

[7]. Horlama ve solunum seslerini kaydeden mikrofon ile, apnenin olduğu anlarda horlamanın kesilmesi, apne tanısında yardımcı bir parametredir [5] (Resim 20).

Tüm elektrotlar takıldıktan sonra başın arkasında kablolar at kuyruğu şeklinde toplanır, böylece kabloların birbirine dolanması engellenir [3].

Kalibrasyon:

Polisomnografide elektrotlar hastaya takıldıktan sonra kablolar hasta bağlantı kutusuna (Head box) takılır. Bilgisayardan kayıt açıldıktan sonra filtre ayarları ve elektrotların sinyal iletimi kontrol edilir, arızalı elektrot varsa yenisi ile değiştirilir [8].

Biyokalibrasyon:

Biyokalibrasyon, skorlama sırasında özellikle göreceli olan verilerin (EMG, hava akımı) değerlendirilmesinde önemlidir. Biyokalibrasyon sırasında aşağıdaki ifadeler hastaya söylenerek uygulaması istenmelidir [8].

1. EOG (göz hareketleri) kaydı için her biri 1 epok (30 sn) sürecek kadar aşağı, yukarı, sağa, sola bakın. Gözlerinizi 3 defa açıp kapatın.
2. EMG (çene hareketleri) kaydı için dişlerinizi sıkın, gıcırdatın ve çiğneme hareketi yapın.
3. Horlama sensörü kaydı için horlayın, biraz daha yüksek horlayın, çok yüksek horlayın.
4. Bacak EMG kaydı için önce sol, sonra sağ baş parmağınızı ileri doğru uzatın.
5. Hava akımı kaydı için her biri 1 epok (30 sn) sürecek kadar ağızdan nefes alıp verin, burundan nefes alıp verin, derin nefes alıp verin, nefesinizi tutun, normal nefes alıp verin [8].

KAYNAKLAR

1. Aksu M. Uykunun Kaydedilmesi ve Skorlanması. İç: Kaynak H, Ardıç S ed. Uyku Fizyolojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını. İstanbul: Nobel; 2011:1-43.
2. İsmailoğulları S. Hastanın Uyku Merkezine Kabulü. İç: Rosenberg RS ed. Uyku Teknolojisinin Temelleri. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi. İstanbul; Türk Uyku Tıbbı Derneği; 2012: 17-20.
3. Atay T. Hastanın Elektrot Uygulama İşlemine Hazırlanması ve Elektrotların Uygulanması. İç: Rosenberg RS ed. Uyku Teknolojisinin Temelleri. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi. İstanbul; Türk Uyku Tıbbı Derneği; 2012: 21-37.
4. Sevim S. Hareket Kuralları. İç: Rosenberg RS ed. Uyku Teknolojisinin Temelleri. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi. İstanbul: Türk Uyku Tıbbı Derneği; 2012: 137-143.
5. Yılmaz H. Uykunun İncelenmesinde Kullanılan Polisomnografi Dışı Yöntemler. İç: Kaynak H, Ardıç S ed. Uyku Fizyolojisi ve hastalıkları. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını. İstanbul: Nobel; 2011:52-54.
6. Öztürk Ö. Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri ve Polisomnografi. İç: Köktürk O ed. Uykuda Solunum Bozuklukları. İstanbul:TUSAD;2019:10-13.
7. Kanbay A. Polisomnografi Genel Prensipleri, Kayıt Yöntemleri. Solunum 2013;15:10-3.
8. Gülbay Eriş B. Polisomnografi Kayıt Yöntemleri. Uykuder; 2017:1-5.

Polisomnografide Uyku Evrelerinin Skorlanması

Nilay Baş İkizoğlu, Ela Erdem Eralp

Çocuklarda uyku bozukluklarının tanısında altın standart polisomnografidir (PSG). PSG'de uyku evreleri, solunum, kalp ritmi, ekstremite hareketleri gece boyunca kaydedilerek uyku kalitesi, uyku bozukluklarının niteliği ve ağırlığını saptamada kullanılan veriler elde edilir. Uyku evreleri, elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromiyografi (EMG) kayıtları değerlendirilerek skorlanmaktadır.

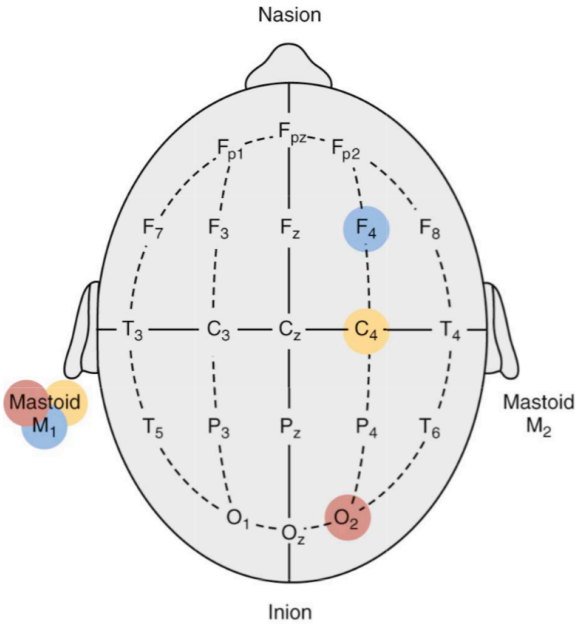
Uyku evrelerinin skorlanmasında ilk olarak 1968 yılında Rechtschaffen ve Kales liderliğinde bir grup uzman tarafından, "R ve K" kuralları olarak bilinen standartlar oluşturulmuştur [(1)]. 2004 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM-*American Academy of Sleep Medicine*) çatısı altında bir komite oluşturulmuş, "R ve K" kuralları da değerlendirilerek, uyku ve ilişkili olayların skorlanmasında yeni standartlar belirlenmiştir. Bu kurallar 2007 yılında bir el kitabı olarak yayınlanmıştır. 2012 yılında bu kuralların ikinci versiyonu oluşturulmuş, daha sonra bu versiyon içinde güncellemeler yapılmıştır. Günümüzde en son güncelleme 2020'de yapılmış olup yazımızda bu skorlama kuralları esas alınacaktır [(2)].

Teknik standartlar:

Elektroensefalografi:

Polisomnografi sırasında kullanılan EEG elektrodları, uluslararası 10-20 sistemi kullanılarak kafa üzerine yerleştirilir. Bu sisteme göre frontal bölgedeki elektrodlar için F (F3 ve F4), santral elektrodlar için C (C3 ve C4) ve oksipital bölgedeki elektrodlar için O (O1 ve O2) sembolü kullanılır. Sol tarafa yerleştirilen elektrodlar tek rakamlar, sağdaki elektrodlar çift rakamlar ile ifade edilir. Bunlara ek olarak her iki mastoid bölge üzerine referans elektrodları yerleştirilir (M1 ve M2) ve kayıt edilen elektrodun kontralateralindeki mastoid elektrod referans olarak alınır. Örneğin F4-M1 derivasyonu denildiğinde sağ frontal bölgeye yerleştirilen elektrod kayıt elektrodu iken sol mastoid bölgedeki elektrod referans elektrodudur, her iki bölge arasındaki rölatif potansiyel farkı sinyali oluşturur. AASM tara-

fından kullanılması önerilen derivasyonlar F4-M1, C4-M1 ve O2-M1'dir (Şekil 1). Eğer bu derivasyonlarda sorun olursa karşı taraftaki yedek derivasyonlardan elde edilen sinyaller değerlendirilebilir (F3-M2, C3-M2 ve O1-M2). Çocuklarda beyin dalgaları yüksek amplitüdlü olduğundan, EEG kayıtlarında yetişkinlerde sensörlerin duyarlılığı için 5 µV/mm yeterliyken, çocuklarda 10-15 µV/mm duyarlılık gerekebilir [2-4].



Şekil 1. Uluslararası 10-20 sistemine göre EEG elektrodlarının yerleştirilmesi (F: frontal, C: santral, O: oksipital).

Elektroensefalografi değerlendirmesi frekans, amplitüd ve bazı özel dalga şekilleri göz önünde bulundurularak yapılır. Amplitüd dalganın voltajıdır ve mikrovolt (µv) olarak ölçülür. Amplitüdün yüksek olması dalganın büyük olduğunu gösterir. Frekans, dalganın 1 saniye içinde kaç kez tekrar ettiğini gösterir ve ölçü birimi olarak Hertz (Hz) kullanılır.

Frekanslara göre EEG dalgalarının sınıflandırılması:

- Yavaş dalga aktivitesi: 0.5–2.0 Hz ve frontal bölgelerde ölçülen tepe-tepe amplitüd >75 µV
- Delta dalgaları: < 4 Hz
- Teta dalgaları: 4-7.99 Hz

- Alfa dalgaları: 8-13 Hz
- Beta dalgaları: >13 Hz

Yüzeysel uykudan derin uykuya gidildikçe dalgaların amplitüdü artmakta, frekansı azalmaktadır. Yavaş dalgalar frontal derivasyonlarda daha iyi izlenirken, alfa ritmi oksipital derivasyonlarda daha iyi izlenir [2,3].

Elektrookülografi:

Elektrookülografi gözdeki korneoretinal elektrik potansiyel farklarından yararlanılarak göz hareketlerinin değerlendirilmesidir. Soldaki elektrod (E1) sol gözün dış epikantusundan bir santimetre (cm) laterale ve bir cm aşağıya yerleştirilirken, sağdaki elektrod (E2) sağ gözün dış epikantusundan 1 cm laterale ve yukarıya yerleştirilir. Küçük çocuklarda ve bebeklerde bu mesafeler 0,5 cm olarak ayarlanır. Korneanın retinaya göre daha pozitif yüklü olması nedeniyle hasta elektroda doğru baktığında pozitif bir sapma (PSG kaydında negatif dalga) ve elektroddan ters yöne baktığında negatif bir sapma (PSG kaydında pozitif bir dalga) izlenir. EOG uykuya geçişteki yavaş göz hareketlerinin ve hızlı göz hareketleri (REM-*rapid eye movements*) uykusuna geçişteki hızlı göz hareketlerinin saptanmasını sağladığından skorlamada çok yararlıdır [2,3].

Elektromiyografi:

Uyku evrelerinin skorlamasında çene kasları EMG'si kullanılır. Çene üzerine mandibula alt ucundan orta hatta 2 cm yukarıya bir elektrod (ChinZ) elektrodu, mandibula alt ucunun sol ve sağda 2 cm altı ve lateraline iki submental referans elektrodu (Chin1 ve Chin2) yerleştirilir. Küçük çocuk ve bebeklerde bu mesafeler bir cm olarak ayarlanır. Kas tonusu ve hareketlerinin uykuda azalması, REM döneminde ise en düşük seviyeye inmesi prensibine dayanarak uyku evreleri skorlanır.

REM davranış bozukluğunda REM döneminde de yüksek EMG aktivitesi saptanabilir. Diş gıcırdatma ve çene üzerine yatılması gibi durumlarda EMG'de artefaktlar izlenebilir [2,3].

Çocuklarda yaşa göre uyku evreleri:

Çocuklarda uyku yaşla ve beyin gelişimiyle beraber değişim gösteren dinamik bir süreçtir, yaşla beraber uyku evreleri ve bu evrelerin oranları değişir. Uyku evreleri belirli bir sırada birbirini izler ve gece boyu döngü şeklinde tekrarlanır. İlk uyku döngüsü uyanıklıktan hızlı göz hareketleri dışı (NREM) uykuya geçiş ile başlar. İlk hızlı göz hareketleri (REM) uykusu, ilk NREM uykuyu izler ve genellikle uyku başladıktan 70-90 dakika sonra görülür. Bir uyku döngüsü genellikle 90-110 dakika sürer ve normal

uyku gece boyunca 4-6 NREM/REM uyku evrelerinden oluşur. Gece ilerledikçe, REM uyku süresi uzar [4].

AASM'nin son kılavuzuna göre iki aylıktan büyük çocuklarda uyku evreleri [2]:

1. Evre W (uyanıklık)
2. Evre N1 (NREM 1)
3. Evre N2 (NREM 2)
4. Evre N3 (NREM 3)
5. Evre N (NREM)
6. Evre R (REM) olarak sınıflanır.

Uyanıklıkta göz kırpma hareketleri, çene EMG'sinde normal veya yüksek kas tonusu ve EEG'de yaşla uyumlu posterior dominant ritim ya da alfa ritim saptanır.

NREM uykuda Evre N1'de yoğun uykululuk, bazen halüsinasyonlar ve/veya kaslarda istemsiz, kısa kasılmalar görülür. Bu evre çocuklarda oldukça kısadır. Uykunun % 4-7,7'sini oluşturur. EEG'de düşük amplitüdlü aktivite ile beraber, santral elektrodlarda verteks keskin dalgaları ve yavaş göz hareketleri izlenir. Evre N2'de gerçek uyku başlar. Dış uyaranlara yanıt ve kas tonusu azalır. Çocuklarda toplam gece uykusunun %36-49'unu oluşturur. Evre N2'nin karakteristik bulguları K-kompleksleri ve uyku iğcikleridir. N2 sonrasında uykunun en derin evresi olan N3 evresine geçiş olur, dış uyaranlara yanıtın en az olduğu evredir. Yavaş dalga uykusu da denilen bu evrede 0,5-2 Hz frekanslı ve 75 µV amplitüdlü dalgalar görülür. Uykunun yaklaşık %20-30'unu oluşturur. N3 sonrasında hızlı göz hareketleri ve karışık frekanslı, düşük voltajlı EEG ile karakterize R evresi izlenir. Testere dişi dalgaları da her zaman görülmese bile REM için karakteristiktir. REM'de beyin metabolizması hızlıdır. Kas tonusu en düşüktür. Kalp hızı değişken olup, ısı regülasyonu bozulmuştur. Gecenin ilk döngüsündeki REM uykusu kısayken, ilerleyen döngülerde REM uzar. Bebeklik döneminde REM uykusu fazlayken yaşla beraber azalır, büyük çocuklarda uykunun % 20-25'ini REM evresi oluşturur [3-5]. Altı aylıktan itibaren NREM uyku, REM uykudan ayırt edilebilir. Özellikle 2-6 aylık çocuklarda NREM'de evreleri tanımlamak zor olabildiği için evre N eklenmiştir. Altı aylıktan küçük çocuklarda ve gelişimsel geriliği olanlarda NREM uykuda uyku iğcikleri ve K kompleksleri görülemeyebilir, bu durumda evre N olarak tanımlanır. EEG'de dalgaların çocuklarda ilk görülmeye başladığı yaşlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. EEG'de dalgaların görülme yaşları.

Dalga	Görülme Yaşı
Uyku iğcikleri	6 hf-3 ay
K kompleksleri	3-6 ay
Yavaş dalga aktivitesi	2-5 ay
Posterior dominant ritim	
3,5-4,5 Hz	3-4 ay
5-6 Hz	5-6 ay
7,5-9,5 Hz	3 yaş
Verteks keskin dalgalar	4-6 ay
Hipnagojik hipersenkroni	3-6 ay

EEG: Elektroensefalografi.

İki aylıktan küçük çocuklarda ise uykunun evreleri ve bu evrelerin yüzdeleri farklıdır. Beynin hızla geliştiği ve olgunlaştığı bu aylarda, uyku evreleri de değişim içerisindedir. EEG'de ileri yaşlarda görülen bazı dalgalar henüz saptanamaz. Yeni doğmuş term bir bebek günün 16-18 saatini uykuda geçirir, bunun %50'sini REM uykusu oluşturur. Bir uyku döngüsü ortalama 50-60 dakika sürer ve büyük çocuklardan farklı olarak döngü uyanıklıktan REM uykusuna geçiş ile başlar [(4)].

İki aylıktan büyük çocuklarda uyku evrelerini skorlama kuralları:

Polisomnografide uyku evrelerini değerlendirirken kayıtlar 30 saniyelik epoklara bölünerek skorlanır. Her epoğa bir evre atanır. İki veya daha fazla evre aynı epokta yer alıyorsa, hangisinin oranı en fazla ise epok o evre olarak sınıflanır.

Evre W (Uyanıklık):

1. Aşağıdaki tanımlara göre skorlanır:

Posterior Dominant ritim (PDR): Oksipital bölgeden, uyanık rahat durumdayken gözler kapalıyken kaydedilen, bebeklerde ve küçük çocuklarda daha yavaş olan ve gözler açıldığında zayıflayan dalgalardır. Büyük çocuklarda ve yetişkinlerde PDR genellikle alfa dalgası olarak ifade edilir. Bebeklerde postterm 3,5-4 ay civarında ilk saptandığında frekans 3,5-4,5 Hz, 5-6. ayda 5-6 Hz, üç yaşa varıldığında ise 7,5-9,5 Hz, büyük çocuklarda 8-13 Hz olarak izlenir. Amplitüd genel olarak 50 µV'den büyüktür.

Göz kırpma: Uyanık durumda gözler hem açık hem kapalıyken izlenen 0,5-2 Hz frekansta konjüge vertikal göz hareketleridir.

Okuyan göz hareketleri: Çocuk okurken veya gözleriyle etrafı tararken olduğu gibi yavaş bir fazdan sonra ters yönde hızlı bir fazdan oluşan konjuge göz hareketleridir.

Hızlı göz hareketleri (REM): Başlangıç defleksiyonu genellikle <500 msn'den kısa süren, konjuge, düzensiz, keskin bir tepeye sahip göz hareketleri EOG derivasyonlarından kaydedilir. Hızlı göz hareketleri R evresi uykusu için karakteristik olmakla birlikte uyanıklık durumunda gözler açıkken ve çevre görsel olarak taranırken de görülebilir.

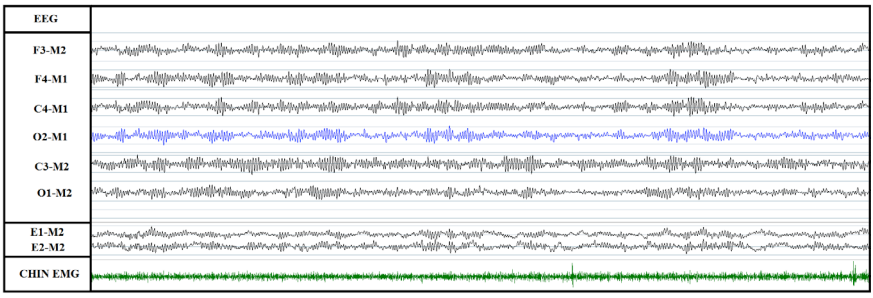
2. Epoğun %50'sinden fazlasında aşağıdakilerden biri veya her ikisi de görülüyorsa (2a veya 2b veya 2a+2b) evre W olarak skorlanır (Şekil 2):

a. Her iki oksipital bölgede reaktif alfa ritmi veya yaşla uyumlu PDR

b. Belirgin reaktif alfa ritmi veya yaşla uyumlu PDR yoksa aşağıdakilerden herhangi biri varsa:

- Göz kırpma
- Okuyan göz hareketleri
- Normal veya yüksek çene kası tonusuyla birlikte hızlı göz hareketleri (REM)

Çocuklarda, özellikle bebeklerdeki spontan göz kapatma tipik olarak uyuklamaya işaret eder. Uyuklamanın erken belirtisi ise göz kırpmanın yok olmasıdır. Uyuklama gerçekleştiğinde yavaş göz hareketleri (SEM -*slow eye movement*) başlar.



Şekil 2. EEG'de alfa ritminin hakim olduğu, EMG'de kas tonusunun yüksek olduğu ve EOG'de hızlı göz hareketlerinin görüldüğü Evre W.

Evre N1:

1. Aşağıdaki tanımlara göre skorlanır:

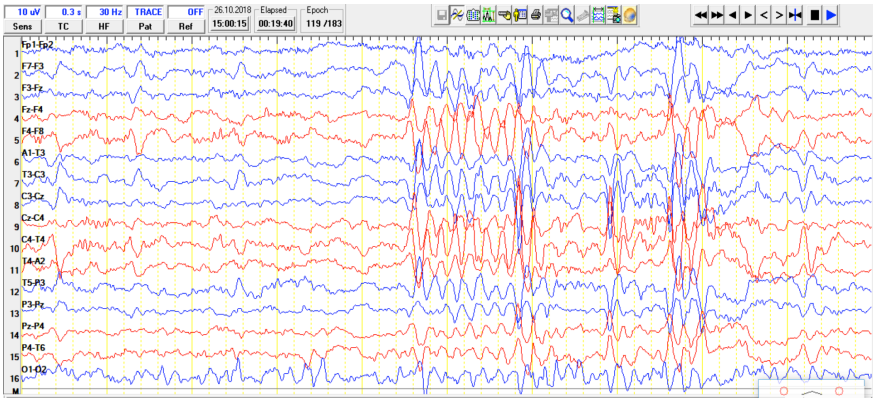
Yavaş göz hareketleri (SEM): Konjuge, oldukça düzenli, sinüzoidal, ilk defleksiyonun genellikle >500 msn olduğu göz hareketleridir. Uykuya dalarken hızlı göz kırpmaları yavaşlar ve yerini SEM alır. Göz kapalı uyanıklık veya evre N1'de görülür.

Düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivite (LAMF-*low amplitude, mixed*

frequency activity): Düşük amplitüdlü ve esas olarak 4-7 Hz'lik bir aktivitedir.

Verteks keskin dalgaları (V dalgaları): En fazla 0,5 saniyelik keskin uçlu dalgalar, santral bölgelerden alınır. Bazal aktiviteden net olarak ayrılabilir. En sık N1 evre uykusuna geçiş sırasında görülürler, ancak evre N1 veya N2 uykusunda da görülebilirler. Bu dalga biçimleri tipik olarak ilk kez post-term 4-6 aylık dönemde görülür.

Hipnogojik hipersenkroni: Genellikle yaygın ama sıklıkla santral, frontal veya frontosantral bölgelerde belirgin ortaya çıkan, aniden başlayan yüksek amplitüdlü, sinüzoidal 75-350 µV, 3-4,5 Hz paroksismal "burst"ler veya diziler halinde beliren aktivitedir. Bu dalgalar evre N1 ve N2'de görülürler (Şekil 3). Üç ay-8 yaş arasında görülmesi normal kabul edilirken, 12 yaşından sonra görülmesi beklenilmez. Uykuya dalma ve Evre N1 uyku dönemi haricinde görülmemesi sebebiyle patolojik epileptik aktivitelerden ayrılır.



Şekil 3. Hipnogojik hipersenkroni. Santral, frontal veya frontosantral bölgelerde belirgin ortaya çıkan, yüksek amplitüdlü, 3-4,5 Hz frekanslı, sinüzoidal diziler halinde beliren aktivite.

2. PDR izlenen bireylerde epoğun %50'sinden fazlasında, PDR'nin azalması veya yerini düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivitenin alması durumunda evre N1 olarak skorlanır.

3. PDR'nin izlenmediği çocuklarda aşağıdakilerden herhangi birinin görülmesiyle evre N1 olarak skorlanır:

a. EEG'de 4-7 Hz arasında ve W evresindeki bazal aktivite frekansından en az 1-2 Hz daha yavaş aktivite izlenmesi

b. Verteks keskin dalgaları

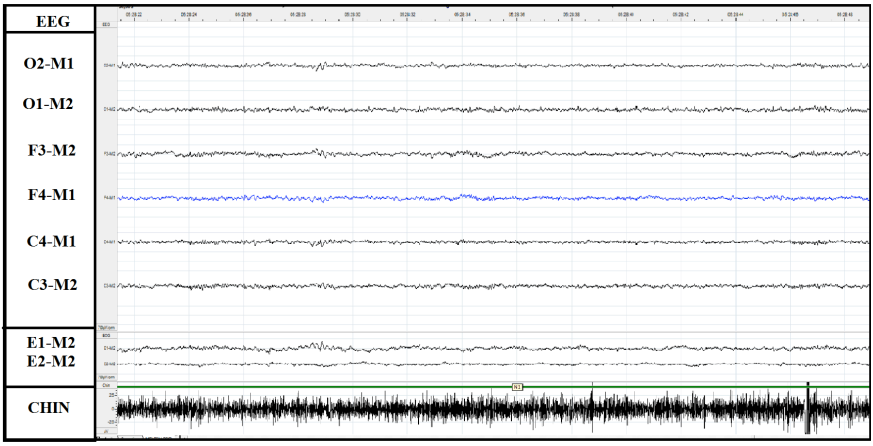
c. Yavaş göz hareketleri

d. Hipnagojik hipersenkroni

e. Yaygın veya oksipital bölgede baskın, yüksek amplitüdlü, 3-5 Hz frekanslı ritmik aktivite

Şekil 4'te Evre N1 örneği gösterilmektedir.

4. Epoğun büyük bir kısmı N1 evresi kriterlerini karşılıyorsa (EEG'de



Şekil 4. EEG'de düşük amplitüdlü karışık frekansta aktivitenin, EOG'de yavaş göz hareketlerinin ve EMG aktivitesinin uyanıklıktan daha düşük olduğu Evre N1.

LAMF aktivitesi varsa) ve başka bir uyku evresini düşündürecek bulgu yoksa, N1 evresi olarak skorlanır. Takibinde LAMF aktivitesi gösteren sonraki epoklar, başka bir uyku evresine ait bulgu ortaya çıkana kadar (genellikle evre W, evre N2 veya evre R) N1 olarak skorlanır.

5. N2 evresi bir ile uyanayazma ile kesintiye uğradığında takip eden evre bir veya daha fazla K kompleksi ve/veya uyku iğciği olmadan LAMF aktivitesi gösteriyorsa, başka bir uyku evresine ait bulgu ortaya çıkana kadar N1 olarak skorlanır.

6. Bir uyanayazma R evresi uykusunu böldüğünde, PDR olmaksızın LAMF aktivite ile devam ediyorsa ve ve yavaş göz hareketleri izleniyorsa, çene EMG aktivitesi düşük seviyede olsa bile (R evresi seviyesinde) göz hareketlerini içeren kayıt segmentleri N1 olarak skorlanır. Başka bir uyku evresine dair bulgu saptanana kadar skorlamaya N1 evresi olarak devam edilir.

Evre N2:

1. Aşağıdaki tanımlara göre skorlanır:

K kompleksi: EEG'de zemin aktivitesinden iyi ayırt edilen negatif, keskin dalga ve hemen ardından onu takip eden pozitif komponenttir. Toplam süresi ≥0,5 saniyeden uzundur, genellikle frontal derivasyon kayıtlarında en yüksek amplitüd izlenir. Bir uyanayazmayı K kompleksine eşlik eden uyanayazma kabul etmek için uyanayazmanın ya K kompleksi ile aynı zamanda görülmesi ya da K kompleksinin sonlanmasından sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gerekir.

Uyku iğciği: Frekansı 11-16 Hz arasında (çoğunlukla 12-14 Hz arasında), 0,5 saniyeden uzun süren, genellikle santral derivasyon kayıtlarında en yüksek amplitüdün izlendiği tipik bir görünümü olan sinüzoidal dalgalardır.

2. Mevcut epoğun ilk yarısında veya bir önceki epoğun ikinci yarısında aşağıdakilerden en az birinin olması durumunda (N3 kriterleri izlenmiyorsa) N2 evresi olarak skorlanmaya başlanır.

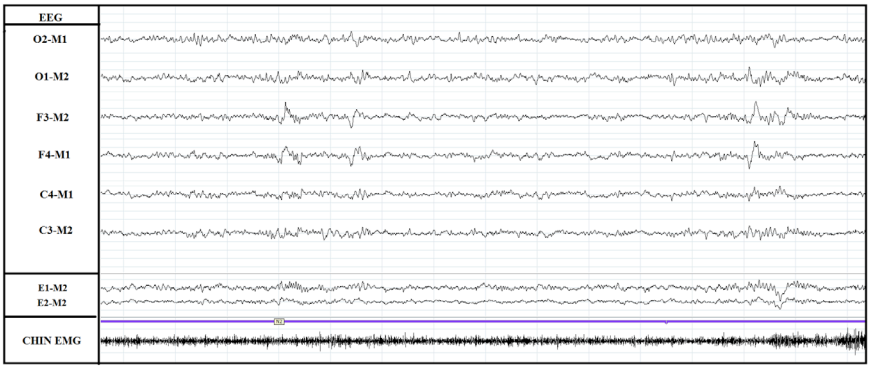
a) Uyanayazma ile ilişkili olmayan bir veya daha fazla K kompleksi

b) Bir veya daha fazla uyku iğciği

Evre N2'de genellikle göz hareketleri görülmez, bazen yavaş göz hareketleri görülür. Çene EMG'sinin genliği değişkendir. Çoğunlukla evre W'den daha düşüktür. Bazen evre R kadar düşük olur (Şekil 5).

3. Epoğun çoğunluğu N2 kriterlerini taşıyorsa N2 evresi olarak skorlanır. Eğer kural 2a veya 2b'deki dalga şekillerini aynı epokta ya da sonraki epokta uyanayazma takip ederse, uyanayazmadan önce kaydedilen bölüm evre N2 olarak kabul edilir.

4. Eğer önceki epoklarda aşağıdakilerden herhangi biri varsa ve uyanayazma ile bölünme yoksa, K kompleksleri veya uyku iğcikleri izlenmese



Şekil 5. EEG'de K komplekslerinin ve uyku iğciklerinin eşlik ettiği ve EMG'nin uyanıklıktan daha düşük olduğu evre N2.

bile düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG aktivitesi olan epoklar evre N2 olarak skorlamaya devam edilir.

a. Uyanayazma ilişkili olmayan K kompleksi

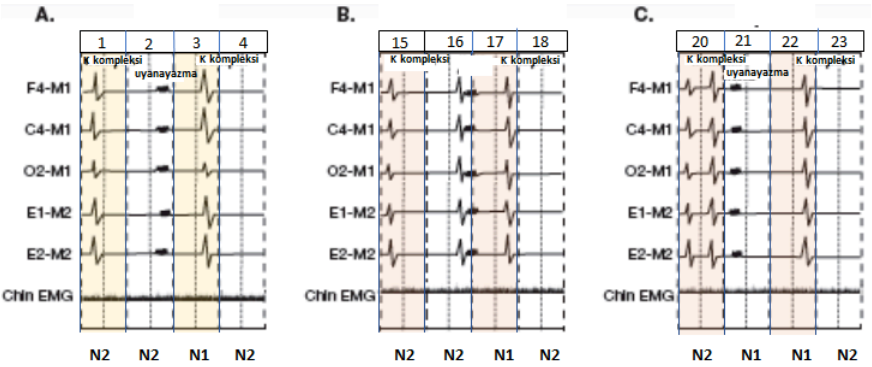
b. Uyku iğcikleri

5. Evre N3'ü takip eden ve evre N3 kriterini taşımayan epoklar, uyanayazma ile bölünmüyorsa ya da W ya da R evresi kriterlerini taşımıyorsa N2 olarak skorlanır.

6. Aşağıdaki olaylardan birinin görülmesi durumunda evre N2 skorlaması sonlandırılır.

a. W evresine geçiş

b. Uyanayazma olması (uyanayazma sonrası izlenen düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG aktivitesi uyanayazma ilişkili olmayan K kompleksi ya da uyku iğciği ortaya çıkana dek evreyi N1'e değiştirir). Bu kısım R evresi kriterleri taşımamalıdır (Şekil 6).



Şekil 6. Evre N2 başlangıç ve devam kriterleri. (EEG aksi belirtilmediği sürece düşük frekanslı karışık amplitüdlü aktivite olarak kabul edilir).

A. Evre N3'ün başlaması. Birinci epok, epoğun ilk yarısında uyanayazma olmadan K kompleksi görüldüğünden N2 olarak skorlanır. Epok 2, uyanayazmaya kadar epoğun çoğunda N2 evresi devam ettiğinden N2 olarak skorlanır. Uyanayazma sonrası N1 başlar. Epok 3 başka bir evre için tipik bir bulgu görülene kadar N1 olarak skorlanır. Epok 3'ün ikinci yarısında K kompleksi görüldüğünden epok 4 N2 olarak skorlanır.

B. 16. epoğun sonunda uyanayazma ile ilişkili K kompleksi görülmektedir. Epok 17, evre N1 olarak skorlanır. Uyanayazma ile birlikte olan K kompleksleri N2 evresi göstergesi olarak kabul edilmez. Evre 18, önceki epoğun ikinci yarısında uyanayazma ile ilişkisiz K kompleksi oluştuğundan evre N2 olarak skorlanır.

C. 20. epoğun ikinci yarısında K kompleksi mevcuttur, ancak 21. epoğun başında uyanayazma oluştuğundan N2 burada kesilir. 21. epoğun yarısından fazlası N1 ile uyumlu olduğundan, evre N1 olarak skorlanır. Epok 22 epoğun ikinci yarısına kadar K kompleks görülmediğinden N1 olarak skorlanır.

c. *Majör beden hareketi:* Epoğun yarısından fazlası olacak şekilde hareket ve kas hareketlerinin EEG'yi kapattığı ve uyku evresinin belirlenemediği durumdur. Sonrasında uyanayazma ilişkili olmayan K kompleksi ya da uyku iğciğinin izlenmediği, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG ve yavaş göz hareketleri ile devam eden, major vücut hareketi olması (major vücut hareketi ile başlayan epok evre N1 olarak skorlanır, yavaş göz hareketleri yoksa N2 olarak skorlanır; vücut hareketini içeren epok, major vücut hareketi kurallarına göre skorlanır).

d. N3 evresine geçiş

e. R evresine geçiş

Evre N3:

1. Aşağıdaki tanıma göre skorlanır:

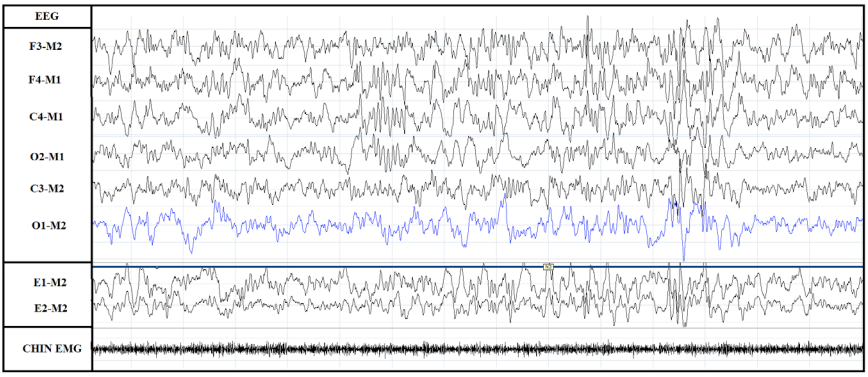
Yavaş dalga aktivitesi: Frekansı 0,5-2 Hz arasında, frontal bölgelerden karşı taraf kulak ya da mastoid referans alınarak (F4-M1, F3-M2) ölçülen tepeden tepeye amplitüdü >75 µV olan dalgalardır.

2. Epoğun ≥%20 sinden fazlasında yavaş dalga aktivitesi görüldüğünde, yaşa bakılmaksızın N3 evresi olarak skorlanır.

K kompleksi yavaş dalga kriterlerine uyuyorsa yavaş dalga kabul edilir. Evre N3'de uyku iğciği görülebilirken, göz hareketleri tipik olarak görülmez. EMG ise değişken amplitüd gösterir, genellikle N2'dekinden düşüktür. Bazen R kadar bile düşük olabilir (Şekil 7).

Evre N:

İki aylıktan büyük çocuklarda da, dalga formlarının tümü henüz ol-



Şekil 7. EEG'de yüksek amplitüdlü yavaş dalgaların hakim olduğu ve EMG'de aktivitenin düşük olduğu evre N3.

gunlaşmamış olabilir. Bu nedenle NREM uykusunun evreleri ayırt edilemeyebilir. Bu durumda aşağıdaki kurallar uygulanır:

1. Eğer NREM uykusunun epoklarının hiçbirinde uyku iğcikleri veya K kompleksleri veya yüksek amplitüdlü 0,5-2 Hz yavaş dalga aktivitesi seçilemiyorsa, tüm epoklar evre N olarak skorlanır.

2. Eğer NREM uykusunun bir kısmında uyku iğcikleri veya K kompleksleri mevcutsa, bu epoklar evre N2 olarak skorlanır. Geri kalan NREM epoklarda, epoğun %20'sinden fazlasında yavaş dalga aktivitesi izlenmiyorsa bu epoklar evre N olarak skorlanır.

3. Eğer NREM uykusunun bir kısmında, epoğun %20'sinden fazlasında yavaş dalga aktivitesi izleniyorsa bu epoklar evre N3 olarak skorlanır. Eğer geri kalan epoklarda K kompleksleri veya uyku iğcikleri seçilemiyorsa, bu epoklar evre N olarak skorlanır.

4. Eğer NREM uykusu yeterince geliştiyse, yani bazı epoklar uyku iğcikleri ve K kompleksleri içeriyor, bazı kompleksler yavaş dalga aktivitesi gösteriyorsa, bu durumda bu bebeğin NREM uykusu daha büyük çocuklar ve yetişkinlerde olduğu gibi evre N1, N2 veya N3 olarak skorlanır.

Evre R:

1. Aşağıdaki tanımlara göre skorlanır:

Hızlı göz hareketleri (REM): Konjüge, düzensiz, keskin bir tepeye sahip, başlangıç defleksiyonu genellikle <500 msn'den kısa süren göz hareketleridir. EOG derivasyonlarından kaydedilir. Hızlı göz hareketleri R evresi uykusu için karakteristik olmakla birlikte uyanıklık durumunda gözler açıkken çevre görsel olarak taranırken de görülebilir.

Düşük çene EMG tonusu: Çene derivasyonunda bazal EMG aktivitesi diğer herhangi bir evreden daha yüksek değildir ve genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir.

Testere dişi dalgalar: Keskin uçlu veya üçgenimsi, çoğunlukla tırtıklı, maksimum amplitüdü 2-6 Hz arasında olan, en yüksek amplitüdü santral bölgelerden alınan kayıtlarda görülen ve her zaman olmasa da, sıklıkla hızlı göz hareketlerinden önce izlenen dalgalar içeren EEG paternidir.

Geçici kas aktivitesi: Genellikle 0,25 saniyeden kısa süreli, bazaldeki düşük EMG tonüsünün üzerine eklenmiş, kısa, düzensiz EMG aktivitesi patlamaları şeklindedir. Aktivite çene ve bacak EMG derivasyonlarına ek olarak EEG ve EOG'de de görülebilir. İkincisi kraniyal sinirler tarafından

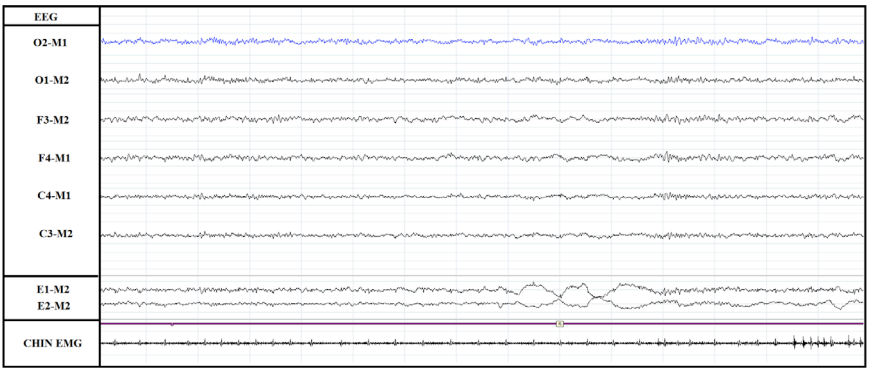
innerve edilen kasların (yüz ve kafa derisi kasları) aktivitesini yansıtır. Bu aktivite hızlı göz hareketleriyle ilişkili olduğunda sıklıkla en belirgindir.

2. Aşağıdakilerin tümü karşılandığında evre R olarak skorlanır (kesin R evresi) (Şekil 8):

a. K komplekslerinin veya uyku iğciklerinin bulunmadığı, LAMF EEG aktivitesi

b. Epoğun büyük kısmında ve hızlı göz hareketleriyle eş zamanlı düşük çene EMG tonusu

c. Epoğun herhangi bir yerinde REM



Şekil 8. EEG'de düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite ve testere dişi dalgalar olan, EMG'de kaslarda tonusun belirgin olarak azaldığı ve EOG'de hızlı göz hareketlerinin görüldüğü evre R.

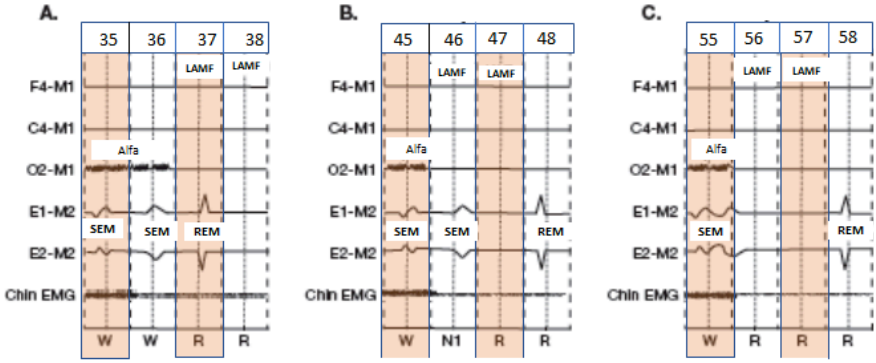
3. REM yokluğunda, kesin R evresi (bir önceki maddede tanımlandığı gibi) olan epoğun öncesi ve sonrasındaki kısımlar aşağıdakilerin tamamı varsa evre R olarak skorlanır (Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11).

a. K kompleksi veya uyku iğciği olmaksızın düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite gözlenen EEG

b. Düşük çene EMG'si tonusu (R evresi seviyesinde).

c. Araya giren bir uyanayazmanın mevcut olmaması

d. Uyanayazmayı takip eden yavaş göz hareketleri veya evre W'nin mevcut olmaması

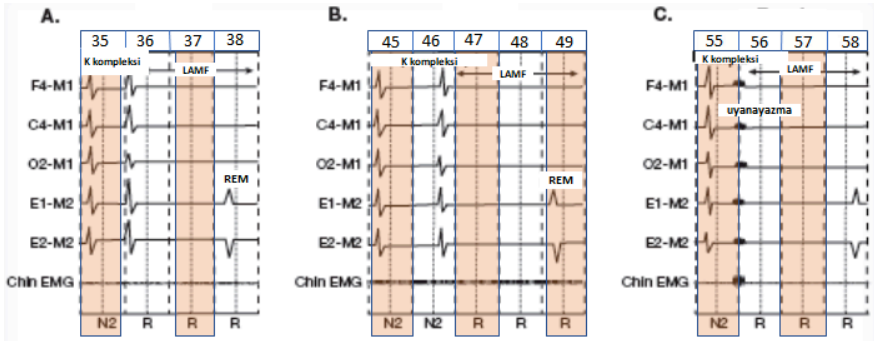


Şekil 9. Evre R başlangıcı.

A. Epok 37, REM gözlenmesi nedeniyle kesin R evresi olarak skorlanır. Epok 38 REM devam kurallarına göre evre R olarak skorlanır (evre R 5. kural).

B. Epok 46, bir önceki epokta gözlenen alfa aktivitesi yerini düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktiviteye bıraktığı için N1 olarak skorlanır. Evrenin ikinci yarısında bir yavaş göz hareketi gözlenmektedir. Evre N1 skorlaması için yavaş göz hareketi gözlenmesi şart olmamakla birlikte bu görünüm evrenin REM evresi olarak skorlanmasına engel oluşturur. Evre 47, Evre R 3. kurala uygun olarak R olarak skorlanır.

C. Epok 56, epoğun yarıdan fazlası R evresi kriterlerinde 3. kurala uygun olduğundan R olarak skorlanır.

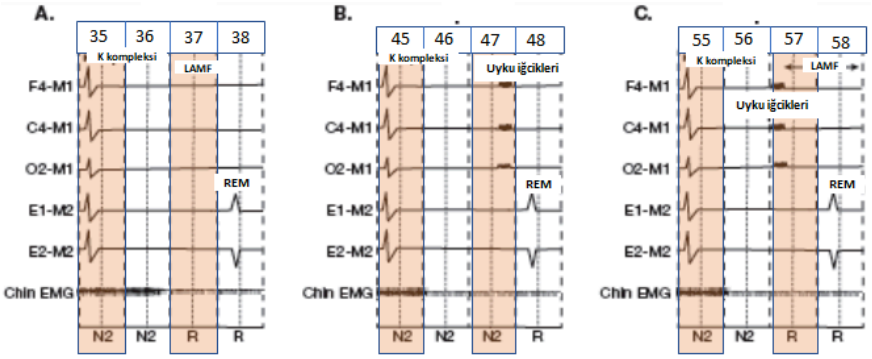


Şekil 10. Evre R başlangıcı.

A. Kesin N2 evresinden (epok 35) kesin R evresine (epok 38) geçiş. 36. epoğun çoğunluğunda ve 37. epoğun tamamında uyku iğcikleri veya K kompleksleri olmaksızın, R evresiyle uyumlu çene EMG'sinin eşlik ettiği, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG aktivitesi mevcut. Epok 36 ve 37 kesin R evresi kriterleri ile uyumlu epokla (epok 38) devam ettiğinden evre R olarak skorlanır.

B. Epok 45 kesin N2 evresi özellikleri taşımaktadır. Evre 46, N2 evresi devam kriterlerine uygun olarak N2 olarak skorlanır. Epok 47 ve 48 uyku iğcikleri veya K kompleksleri olmaksızın, R evresiyle uyumlu çene EMG'si, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG aktivitesi içerdiğinden ve takip eden epok 49 kesin evre R kriterleri taşıdığından evre R olarak skorlanır. Dikkat edilirse bu epok evre N2 devam kriterlerine göre değerlendirilirse N2 olarak skorlanabilir, ancak evre R kuralları öncelik taşıdığından evre R olarak skorlanır.

C. Evre N2'nin sonlanma kriterlerine (Evre N2) uygun olarak epok 71 evre N1 olarak skorlanabilirdi. Ancak evre R kriterleri 3. kural baskın geldiğinden epok 72 ve 73 de evre R olarak skorlanır.



Şekil 11. Evre R'nin skorlanması.

A. Kesin N2 evresinden (epok 35) kesin R evresine (epok 38) geçiş. Epok 37 uyku iğcikleri veya K kompleksleri olmaksızın, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG aktivitesi içerdiğinden ve çene EMG aktivitesi 36. epok sonunda R düzeyine indiğinden, evre R olarak skorlanır.

B. Kesin N2 evresinden (epok 45) kesin R evresine (epok 48) geçiş. Evre N2 son K kompleksi veya uyku iğciği sonuna kadar devam eder.

C. Epok 57 epoğun çoğunluğunda (ilk yarıdaki uyku iğciğini takip eden kısımda), uyku iğcikleri veya K kompleksleri olmaksızın, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG aktivitesi ve evre R ile uyumlu çene EMG aktivitesi izlendiğinden ve bu epoğu kesin R kriterleri ile uyumlu epok 58 takip ettiğinden evre R olarak skorlanır. Dikkat edilirse bu epok evre N2 devam kriterlerine uygun olarak N2 olarak skorlanabilirdi, ancak R evresi kriterleri öncelikli olduğundan ve epoğun çoğunluğu R evresi 3. kuralını karşıladığından evre R olarak skorlanır.

4. Epoğun büyük kısmı R evresi kriterlerini (2., 3., 5. madde) karşılıyorsa, epok evre R olarak skorlanır. R kuralları, N2 kurallarına göre öncelik taşır.

5. Hızlı göz hareketlerinin yokluğunda, bir veya birden fazla kesin R evresi (2. maddede tanımlandığı gibi) olan epokları takip eden epoklar, aşağıdakilerin tamamı varsa R evresi olarak skorlanmaya devam edilir (Şekil 12, Şekil 13).

a. EEG'de K kompleksleri veya uyku iğcikleri olmadan LAMF EEG aktivitesinin gözlenmesi

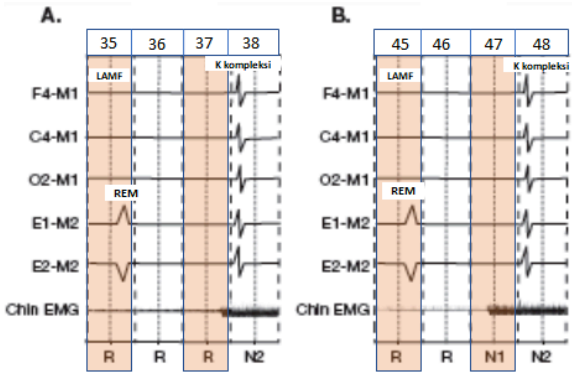
b. Epoğun büyük kısmında çene EMG tonusunun düşük olması (evre R seviyesinde)

c. Araya giren bir uyanayazmanın olmaması

6. Aşağıdakilerden biri veya daha fazlası izlenirse R evresi sonlandırılır:

a. Evre W veya N3'e geçilmesi (Şekil 12).

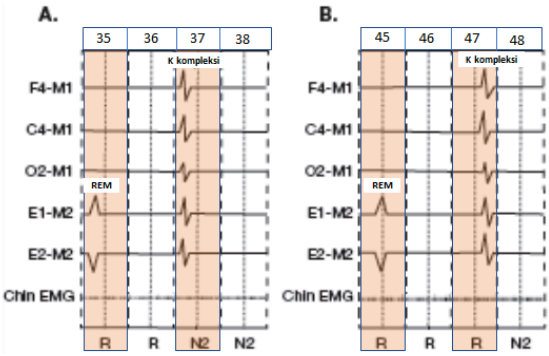
b. Epoğun büyük kısmında çene EMG tonusunda R evresi seviyesinin üzerinde bir artış olması ve N1 evresi kriterlerinin karşılanması.



Şekil 12. R evresinin devam ve sonlanma koşulları (EEG aksi belirtilmediği sürece düşük frekanslı karışık amplitüdlü aktivite olarak kabul edilir).

A. Epok 35 kesin R evresidir (Evre R 2.kural). Epok 36 ve 37 çene EMG'si düşük devam ettiğinden ve uyku iğcikleri veya K kompleksleri izlenmediğinden evre R olarak skorlanır. Epok 37 epoğun son yarısına kadar çene EMG tonusu yükselme göstermediğinden evre R olarak skorlanır. Epok 38 epoğun ilk yarısında uyanayazma ile ilişkili olmayan K kompleksi gözlendiğinden evre N2 olarak skorlanır.

B. Epok 45 kesin R evresidir ve epok 46 çene EMG tonusu düşük devam ettiğinden ve EEG'de düşük frekanslı karışık amplitüdlü aktivite izlendiğinden evre R olarak skorlanmaya devam edilir. Evre 47 epoğun yarısından fazlasında çene tonusu düşük olmadığından evre R olarak skorlanmaz. Epok 48 EEG'de düşük frekanslı karışık amplitüdlü aktivite izlenmesi ve uyku iğcikleri veya K kompleksleri olmaması nedeniyle evre N1 olarak skorlanır.



Şekil 13. R evresinden N2 evresine geçiş (EEG aksi belirtilmediği sürece düşük frekanslı karışık amplitüdlü aktivite olarak kabul edilir).

A. Epok 35 kesin R evresidir. Epok 36 R evresi devam kurallarına uygun olduğundan evre R olarak skorlanır (R evresi 5.kural). Evre 37 epoğun ilk yarısında K kompleksi izlenmesi nedeniyle kesin Evre N2 olarak skorlanır.

B. Epok 47 evrenin ikinci yarısına kadar K kompleksi belirmediğinden evre R olarak skorlanır.

c. Uyanayazma oluşması ve onu PDR olmaksızın LAMF EEG aktivitesi ve yavaş göz hareketlerinin takip etmesi. Yavaş göz hareketleri olan kısım çene EMG tonusu düşük olsa bile N1 olarak skorlanır.

Başka bir evreye geçiş bulgusu izlenene kadar (genellikle N2 veya R) evre N1 olarak skorlanır. Eğer yavaş göz hareketleri yoksa ve EMG tonüsü düşükse R olarak devam edilir.

d. Majör vücut hareketi ve bunu takiben yavaş göz hareketleri olması ve uyanayazma ilişkili olmayan K kompleksi veya uyku iğciği olmaksızın LAMF EEG aktivitesi izlenmesi. Bu durumda vücut hareketi sonrası evre N1 olarak skorlanır. Eğer yavaş göz hareketi yoksa ve EMG tonusu halen düşükse R evresine devam edilir.

e. Epoğun ilk yarısında bir veya birden fazla uyanayazma ilişkili olmayan K kompleksi ya da uyku iğciği varsa, hızlı göz hareketleri yoksa çene tonüsü düşük bile olsa epok evre N2 olarak skorlanır (Şekil 13).

7. Düşük çene EMG aktivitesi gözlenen ve REM, uyku iğciği ve/veya K kompleksleri karışımı ile içeren kayıtlar aşağıdaki gibi skorlanır:

a. İki K kompleksi, iki uyku iğciği veya bir K kompleksi ile bir uyku iğciği arasındaki segment, araya REM girmiyorsa, evre N2 olarak skorlanır.

b. K kompleksleri veya uyku iğcikleri yoksa, hızlı göz hareketleri ve REM seviyesinde çene tonusu gözlenen kayıtlar evre R olarak skorlanır.

c. Bir epoğun çoğunluğu evre N2 ile uyumlu ise N2, evre R ile uyumlu ise evre R olarak skorlanır.

Uyanayazma kuralı:

N1, N2, N3 ve REM evresinde uyanayazma skorlanması için EEG'de alfa, teta ve/veya >16 Hz frekansları içeren ani frekans yükselmesi (uyku iğcikleri hariç) olması, bu yükselmenin en az 10 saniye kesintisiz uykuyu izlemesi ve en az 3 saniye sürmesi gereklidir. R evresinde uyanayazma kabul edilmesi için çene EMG'sinde eş zamanlı en az bir saniyelik yükseklik izlenmesi gereklidir.

Polisomnografide uyanayazmalar, solunum olayları, bacak hareketleri, horlama, odaya teknisyenin girmesi gibi olayları izleyebilir. Bazen de öncesinde bariz bir tetikleyici olmadan görülebilir. Uyanayazmalar, uyanayazma indeksi (AI-*arousal index*) (toplam uyanayazma sayısının toplam uyku saatine bölünmesiyle elde edilen indeks) şeklinde rapor edilir. Normal gelişen çocuklarda ortalama AI 8,8-9,5 olay/saattir [4].

İki aylıktan küçük çocuklarda uyku evrelerini skorlama kuralları:

İki aylıktan (postkonsepsiyonel 37-43 haftalık) küçük bebeklerde henüz EEG dalgaları büyük çocuklar ve erişkinlerde dalga formlarına olgunlaş-

mamıştır. Bazı epoklarda REM ve NREM uykusu ayırt edilemediğinden bu aylarda skorlama için farklı kurallar belirlenmiştir.

AASM'nin kılavuzuna göre iki aylıktan küçük çocuklarda uyku evreleri [2]:

1. Evre W (uyanıklık)
2. Evre N (NREM)
3. Evre R (REM)
4. Geçiş evre (T- *Transitional*) olarak sınıflanır.

Uyku ve uyanıklık ayrımı EEG, EOG ve EMG kayıtlarının yanında davranışların izlenmesi ve solunumun düzenli veya düzensiz olmasının gözlemi ile yapılır.

Skorlama büyük çocuklarda olduğu gibi 30 saniyelik epoklar belirlenerek yapılır. Eğer bir epokta evre R veya evre N ile uyumsuz ikiden fazla karakteristik bulgu izlenirse bu epok evre T olarak sınıflanır. Uyku ve uyanıklık: davranış, solunum ve EEG-EOG-EMG ile değerlendirilir. İki aylıktan küçük çocuklarda EEG dalgaları büyük çocuklardan farklı sınıflanır. Uyku evrelerindeki karakteristik EEG bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. İki aylıktan küçük çocuklarda karakteristik EEG dalgaları.

EEG dalgaları	Karakteristik özellikler	Evre(ler)
Sürekli olmayan dalgalar *Trace alternant-TA*	Term bebeklerde görülen bu dalga genel olarak sadece Evre N uykusunda izlenir. En az üç kez tekrarlanan, düşük amplitüdlü (25-50 µV), 4-7 Hz frekanslı teta dalgası periyodlarıyla dönüşüm gösteren bilateral simetrik senkronize yüksek voltajlı (50-150 µV), 5-6 saniye (3-8 saniye aralığında) süren, 1-3 Hz frekanslı delta aktivitesi dizileridir (4-12 saniye aralığında sürer).	N
Sürekli dalgalar Düşük voltajlı düzensiz *(Low voltage irregular-LVI)*	Sürekli düşük voltajlı karışık frekanslı delta aktivitesi ve ağırlıklı teta aktivitesi	R, Uyanıklık
Yüksek voltajlı yavaş *(High voltage slow-HVS)*	Senkronize simetrik, ağırlıklı olarak yüksek voltajlı 1-3 Hz sürekli delta aktivitesi	N, nadiren R
Miks *(Mixed-M)*	Yüksek voltajlı yavaş ve düşük voltajlı poliritmik öğelerin her ikisini de içeren dalgalar. düzensiz aralıklarla dönüşüm gösterirler. amplitüdleri HVS dalgalarından daha düşüktür.	Uyanıklık, R, nadiren N
Özellikli dalga formları Uyku iğcikleri	12-14 Hz, asenkronize, orta hat santral (Cz) ve santral derivasyonlarda belirgin dalgalar Sadece evre N uykusunda izlenir.	N

EEG: Elektroensefalgrafi.

İki aylıktan küçük çocuklarda EOG ve EMG skorlamasında göz hareketleri ve çene tonusu tanımları büyük çocuklar ile benzerdir. Uyku evrelerinin karakteristik özellikleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. İki aylıktan küçük çocuklarda uyku evrelerinin özellikleri.

Evre	Davranışsal özellikler	Solunum	EEG	EOG	Çene EMG
Uyanıklık (W)	Gözlerin açık olması, ağlama, beslenme	Düzensiz	LVI veya M	REMler, göz kırpma, tarayıcı göz hareketleri	Var
N	Uyanıklığa göre azalmış hareket (gözlerin kapalı olması, periyodik emme hareketleri, arada sıçrama)	Düzenli	TA, HVS, uyku iğcikleri veya M	Göz hareketleri olmdan gözlerin kapalı olması	Var veya düşük
R	Gözlerin kapalı olması Ufak hareketler	Düzensiz	LVI veya M (nadiren HVS)	REM veya göz hareketleri olmadan gözlerin kapalı olması	Düşük, geçici kas aktivitesi izlenebilir

EEG: Elektroensefalgrafi, EOG: Elekrookulografi, EMG: Elektromiyografi, LVI: Düşük voltajlı düzensiz, M: Miks, TA: Trace alternant, HVS: Yüksek voltajlı yavaş, REM: Hızlı göz hareketleri

Evre W:

1. Aşağıdaki kriterden a, b veya c epoğun yarısından fazlasında mevcutsa, epok evre W olarak skorlanır:

a. Gözlerin tam açık olması (epoğun yarısından fazlasında)

b. Ses çıkarma (mızmızlanmak, ağlamak vs.) veya aktif olarak beslenme

c. Aşağıdakilerin tümü karşılanmalıdır:

- Aralıklı göz açma
- REM'ler veya tarayıcı göz hareketleri
- EMG'de korunmuş çene tonusu ile beraber aralıklı aktif kas aktivitesinin gözlenmesi
- Düzensiz solunum
- EEG: Düşük voltajlı düzensiz dalgalar veya karışık

Evre N:

1. Epoğun yarısından fazlasında, düzenli solunumu içeren, dört veya daha fazla kriter mevcutsa evre N olarak skorlanır:

a. Gözlerin kapalı olması ve göz hareketi olmaması

b. Çene EMG tonusunun mevcut olması

c. Düzenli solunum (iç çekme sonrası solunum duraklamaları olabilir)

d. Trace alternan (T), yüksek voltajlı yavaş dalgalar (HVS) veya uyku iğciklerinin görülmesi

e. Uyanıklığa göre azalmış hareket

Evre R:

1. Epoklarda aşağıdaki kriterlerden düzensiz solunum ve hızlı göz hareketlerini içeren dört veya daha fazla kriter mevcutsa evre R (kesin R) olarak skorlanır.

a. Düşük çene EMG tonusu (epoğun yarısından fazlasında)

b. Gözlerin kapalı olmasıyla beraber en az bir hızlı göz hareketi izlenmesi (düşük çene tonusu ile eş zamanlı olarak)

c. Düzensiz solunum

d. Ağız hareketleri, emme, seğirme veya kısa kafa hareketleri

e. EEG'de uyku iğciklerinin olmadığı sürekli bir görünüm

2. REM yokluğunda, kesin R evresi (bir önceki maddede tanımlandığı gibi) olan epoğun öncesi ve sonrasındaki kısımlar, aşağıdakilerin tamamı varsa evre R olarak skorlanır.

a. EEG'de trace alternan ve uyku iğcikleri olmayan düşük veya orta amplitüdlü karışık frekanslı aktivite (M).

b. Epoğun yarısından fazlasında çene kası aktivitesinin düşük olması

c. Arada uyanayazma izlenmemesi

Evre T:

1. Eğer sadece bir karakteristik PSG bulgusu epoğun diğer kriterleri ile uyumsuzsa, o epok uyumlu kriterleri karşılayan evreye uygun olarak evre W, evre N veya evre R olarak skorlanır.

2. Bir epokta 3 NREM ve 2 REM bulgusu ya da 2 NREM ve 3 REM bulgusu varsa o epok evre T olarak skorlanır.

KAYNAKLAR

1. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC, 1968.

2. Berry RB, Stuart FQ, Abreu AR, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications (version 2.6), Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.

3. Köktürk O. Polisomnografi: Uyku evrelerinin skorlanması, İç: İtil O, Köktürk O, Sadık A, Çuhadaroğlu Ç, Fırat F. Uykuda Solunum Bozuklukları, Ankara, TTD, 2015, ss.92-115.

4. Eralp EE, Oktem S, Ersu R. Polysomnography, in ERS Handbook of Respiratory Medicine, 2nd Ed. Ed.Eber E, Midulla F, ERS, 2021, pp.705-17.

5. Kheirandish-Gozal L. Practical aspects of scoring sleep in children.Paediatr Respir Rev 2006;7(Suppl 1):S50-4.

6. Grigg-Damberger M, Gozal D, Marcus CL, et al. The visual scoring of sleep and arousal in infants and children. J Clin Sleep Med 2007;3:201-40.

Polisomnografide Solunum, Kardiyak ve Hareket Olaylarının Skorlanması

Nagehan Emiralioğlu

Amerikan Uyku Akademisi Derneği (AASM), uykuda solunum, kardiyak ve hareket olaylarının skorlanmasında 2 ayın üzerindeki çocuklarda 18 yaşına kadar pediatrik kuralların uygulanmasını önermektedir; ancak uyku tıbbı ile ilgilenen bazı uzmanların 13 yaş ve üzeri çocuklarda erişkin kriterlerini de uygulama yönünde tercihleri bulunmaktadır. Bu bölümde çocuklarda uykuda solunum, kardiyak ve hareket olaylarının skorlanmasında teknik kurallar ve skorlama kuralları anlatılacaktır [1-3].

Polisomnografide Solunum Olaylarının Skorlanması

Polisomnografide (PSG) solunumsal olayların değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken teknik kurallar önemlidir. Solunum olaylarının skorlanmasında en az 4 sinyale ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar termal sensör, nazal basınç transduseri, solunum eforu ölçütü respiratuvar indüktans pletismografi (RIP) ve nabız oksimetre olarak sıralanabilir. Göğüs ve karın etrafına yerleştirilen RIP kemerleri, akciğer hacimlerinin indirek olarak ölçülmesini sağlar [2].

Teknik özellikler:

- Tanısal PSG'de apnenin değerlendirilmesinde oronazal termal hava akım sensörü ile hava akımının izlenmesi önerilir. Termal sensör ısıyı ölçer. Akciğere giren hava soğuktur, akciğerlerde ısıtılır, giren ve çıkan hava, ağız ve burnun içine veya hemen yakınına yerleştirilen termal sensör ile ölçülebilir. Bu sensörlerin hem ağızdan hem de burundan ölçüm yapması, ağız solunumu yapan hastalarda önemlidir.
- Oronazal termal hava akım sensörünün çalışmadığı durumlarda veya sinyaller güvenilir değilse; alternatif apne sensörleri olarak nazal basınç transduseri, RIP sum, RIP akım (flow) kullanılması önerilir ya da end tidal (tidal solunum sonu) parsiyel karbondioksit (PCO_2) ölçümü ve polivinilidenden florid hava akım sensörü (PVDF) sum kullanılması da kabul edilebilir.

- Tanısal PSG'de hipopne değerlendirilmesinde nazal basınç transduseri ile hava akımının izlenmesi önerilir. Nazal basınç transduseri, hastanın burnunun içine veya yakınına yerleştirilen tüpler içinden geçen havadaki basınç değişikliklerini ölçer.
- Nazal basınç transduserinin çalışmadığı durumlarda veya sinyaller güvenilir değilse; alternatif hipopne sensörleri olarak oronazal termal hava akım sensörü, RIP sum, RIP akım veya dual torakoabdominal RIP kemeri kullanılması önerilir ya da PVDF sensör sum kullanılması kabul edilebilir.
- Pozitif hava yolu basıncı (PAP) titrasyonunda; apne ve hipopnelerin değerlendirilmesinde PAP cihazından alınan hava akımı sinyallerinin kullanılması önerilir.
- Solunum çabasını değerlendirmek için, özefagus manometresi veya dual torakoabdominal RIP kemerleri önerilir ya da PVDF kemer kullanılması kabul edilebilir.
- Oksijen saturasyonunu monitorize etmek için nabız oksimetre kullanılması önerilir.
- Horlamayı monitorize etmek için akustik sensör (mikrofon), piezoelektrik sensör ya da nazal basınç transduseri kullanılması önerilir. Horlamanın monitorize edilmesi klinisyenin tercihine bağlıdır.
- Tanısal PSG'de hipoventilasyonun değerlendirilmesinde, arteriyel PCO_2, transkutanöz PCO_2 veya end-tidal PCO_2 kullanılması önerilir.
- PAP titrasyonu sırasında hipoventilasyonun değerlendirilmesinde, arteriyal PCO_2 veya transkutanöz PCO_2 ölçümünün kullanılması önerilir.
- Tanısal PSG'de hipoventilasyonun monitorize edilmesi önerilir, ancak PAP titrasyonu sırasında hipoventilasyonun monitorizasyonu klinisyenin tercihine bağlıdır.
- End-tidal PCO_2 ve transkutanöz PCO_2 ölçümünün doğruluğunun değerlendirilmesinde klinik bulgularla birlikte karar vermek gereklidir. Transkutanöz PCO_2 değeri, arteriyel PCO_2 değişikliklerinden en az 2 dakika sonrasında ölçülmektedir. Burun tıkanıklığı durumunda, nazal sekresyonlar fazla olduğunda, zorunlu ağız solunumu yapanlarda ya da oksijen desteği alanlarda end-tidal PCO_2 doğru ölçülemez veya yanlış düşük değerler elde edilebilir. Ölçümün geçerli kabul edilebilmesi için, end-tidal dalga şeklinde platonun görülmesi gereklidir [(2)].

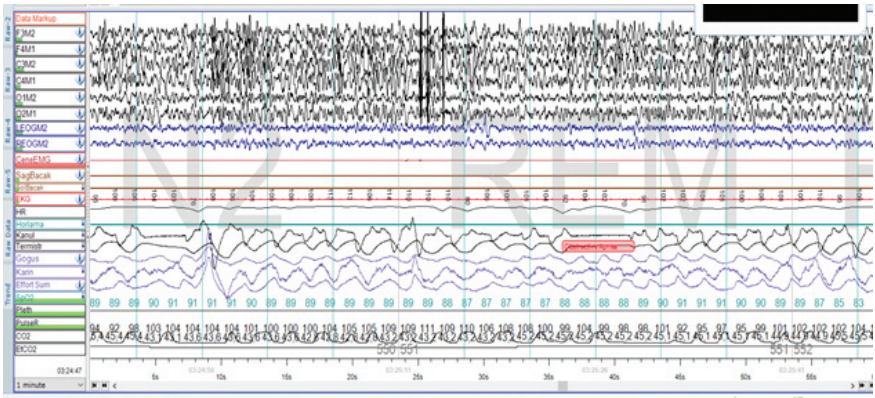
Apne skorlanması:

Polisomnografide bir solunum olayının apne olarak skorlanabilmesi için şu kriterlerin hepsi olmalıdır;

- Oronazal termal sensör, PAP cihazından gelen akım veya alternatif apne sensörü tepe sinyalinde bazal değere göre %90 ve üzerinde düşme olması gereklidir.
- Sinyallerdeki %90 ve üzerindeki düşme süresi obstrüktif, miks veya santral apne süre kriterleri minimum süresine uygun olmalıdır.
- Olayın obstrüktif, santral veya miks apne tanımına uygun solunum eforu kriterleri ile uyumlu olması gereklidir.

Obstrüktif apne:

Polisomnografide bir solunum olayının obstrüktif apne olarak skorlanması için, apne kriterlerini karşılaması, en az iki nefes süresince devam etmesi ve hava akımı olmayan süre boyunca devam eden solunum eforunun olması gereklidir. Şekil 1'de obstrüktif apne örneği gösterilmiştir.



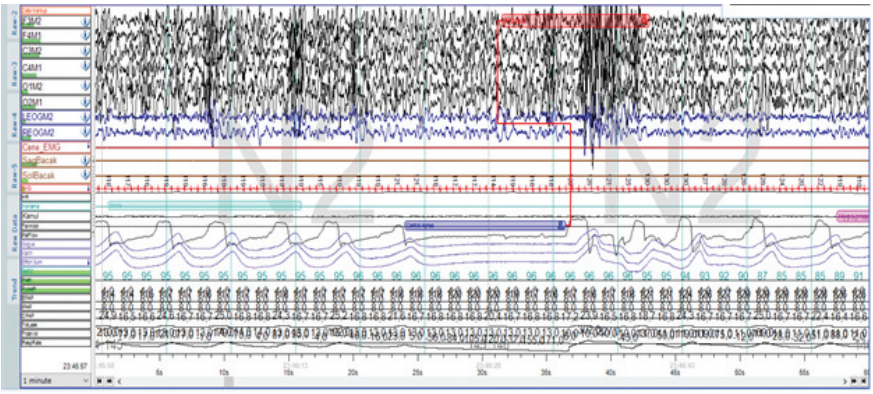
Şekil 1. Polisomnografide obstrüktif apne örneği: Oronazal termal akım sensöründe akım izlenmemektedir ve hava akımı olmayan süre boyunca devam eden solunum eforu bulunmaktadır.

Santral apne:

Polisomnografide bir solunum olayının santral apne olarak skorlanması için, apne kriterlerini karşılaması, olay süresince inspiratuvar solunum eforunun olmaması ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması gereklidir.

- Olay 20 sn veya daha uzun sürer.
- Olay en az iki nefes sürer ve uyanayazma veya en az %3 oksijen desaturasyonu görülür.
- Olay en az iki nefes sürer ve en az 5 saniye kalp hızı 50/dk altına düşer veya bir yaş altında en az 15 saniye 60/dakika altına düşer.

Şekil 2'de santral apne örneği gösterilmiştir.



Şekil 2. Polisomnografide santral apne örneği: Oronazal termal akım sensöründe akım izlenmemektedir ve hava akımı olmayan süre boyunca solunum eforu bulunmamaktadır, olay sırasında %3 oksijen desaturasyonu görülmekte ve olay sonunda uyanayazma izlenmektedir.

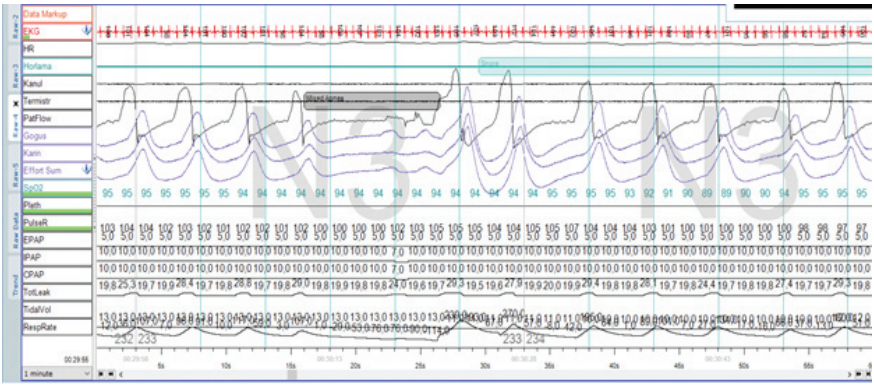
Miks apne:

Polisomnografide bir solunum olayının miks apne olarak skorlanması için, apne kriterlerini karşılaması, en az iki nefes süresince devam etmesi ve solunumsal olayın bir bölümünde solunum eforu yokken, diğer bölümünde inspiratuvar solunum eforunun ortaya çıkması gereklidir; bu durum hangi bölümün önce olduğundan bağımsızdır. Şekil 3'te miks apne örneği gösterilmiştir. Miks apne içindeki santral ve obstrüktif apne komponentlerinin süresini öngören yeterli kanıt bulunmamaktadır.

<u>Hipopne skorlanması:</u>

Polisomnografide bir solunum olayının hipopne olarak skorlanabilmesi için şu kriterlerin hepsi olmalıdır;

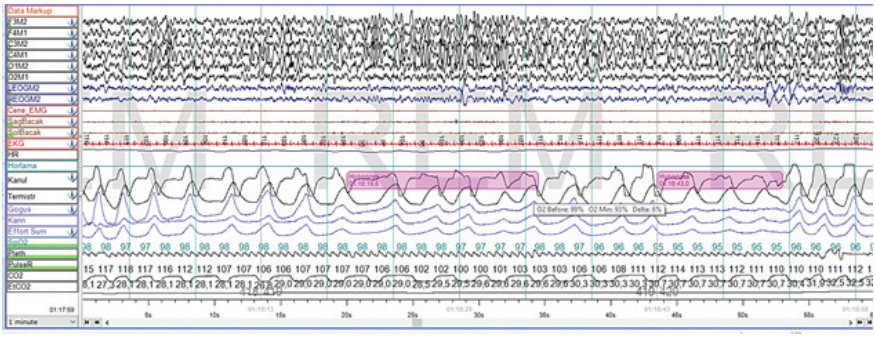
- Nazal basınç transduseri, PAP cihazından alınan akım veya alternatif hipopne sensörü amplitüdünün %30 veya daha fazla azalması gereklidir.
- Olay en az iki nefes sürmelidir.



Şekil 3. Polisomnografide miks apne örneği: Apne kriterleri ile birlikte solunumsal olayın bir bölümünde solunum eforu yokken, diğer bölümünde inspiratuvar solunum eforunun ortaya çıktığı görülmektedir, ilk bölümde santral apne, ikinci bölümde obstruktif apne izlenmektedir.

- Olay öncesine göre %3 ve üzerinde oksijen desaturasyonu olmalı ya da olay bir uyanayazma ile ilişkili olmalıdır.

Şekil 4'te hipopne örnekleri gösterilmiştir. Hipopne skorlamasında santral veya obstrüktif hipopne skorlaması zorunlu değildir, klinisyenin tercihine bağlıdır.



Şekil 4. Polisomnografide hipopne örneği: Nazal basınç transduserinde akımda azalma görülmektedir ve olay sırasında %3'ten fazla oksijen desaturasyonu görülmektedir.

Obstrüktif hipopne:

Bir solunum olayının obstrüktif hipopne olarak skorlanması için aşağıdakilerden en az biri olmalıdır:

- Solunumsal olay sırasında horlama
- Nazal hava akımı ya da PAP cihazından gelen akımın inspiratuvar kısmının giderek daha fazla düzleşmesi
- Solunumsal olay öncesinde var olmayan, olay sırasında gelişen torakoabdominal paradoks

Santral hipopne:

Bir solunum olayının santral hipopne olarak skorlanması için aşağıdakilerin hiçbiri olmamalıdır:

- Solunumsal olay sırasında horlama
- Nazal hava akımı ya da PAP cihazından gelen akımın inspiratuvar kısmının giderek daha fazla düzleşmesi
- Solunumsal olay öncesinde var olmayan, olay sırasında gelişen torakoabdominal paradoks

<u>Solunumsal olayların skorlanmasında dikkat edilmesi gereken kurallar:</u>

- Apne veya hipopne süresinin başlangıcı net bir solunum genliği kaybının başladığı ilk nefes; bitişi ise bazal solunum amplitüdüne yaklaşan ilk nefesin başlangıcı olarak alınır.
- Düzenli solunumu olmayan hastalarda, solunum amplitüdü arttığında veya oksijen saturasyonunda %2 lik artış olduğunda apne veya hipopne sonlandırılmalıdır.
- Apnenin tanımlanmasında minimum desaturasyon kuralı bulunmamaktadır.
- Hipopne kriterlerine uyan solunumsal olayın bir kısmı apne kriterlerini karşılıyorsa; olay tek bir solunumsal olay olacak şekilde 'apne' olarak skorlanır. Her zaman apne süresi ölçüm kuralı kullanılmalıdır.
- Apne ya da hipopne uyku olarak skorlanmış bir epokta başlar ya da sonlanırsa bu solunumsal olay skorlanabilir. Uyanık olarak skorlanmış bir epokta görülen apne ya da hipopne skorlanmamalı ve Apne-hipopne indeksi (AHİ)'ne katılmamalıdır.
- Polisomnografi raporlanırken, hastanın izlenen hava yolu koruyucu manevraları kayıt edilebilir (Boyun hiperekstansiyonu, ağzı açık

tutma gibi obstrüktif uyku apnesini düşündüren durumlar)

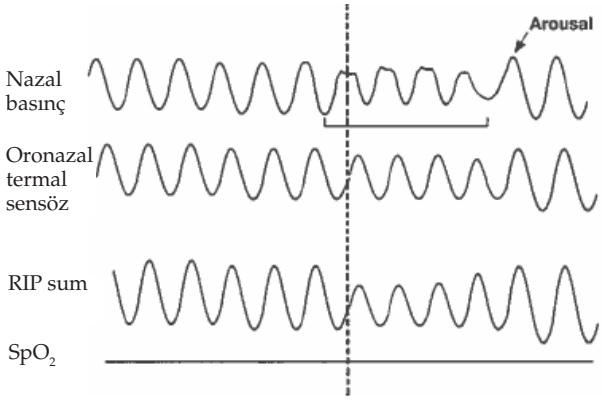
- Polisomnografi sırasında oksijen desteği verilmesi, desaturasyonun değerlendirilmesini zorlaştırır; oksijen desteği alanlarda skorlama ile ilgili rehberler bulunmamaktadır, ancak uyku çalışmasının sonuç raporunda oksijen desteği alma durumu belirtilmelidir.
- Bazal solunum hızı ile birlikte PAP titrasyonu sırasında santral apne skorlamasında; PAP akım sinyallerinde apne kriterleri ile uyumlu azalma olması, olay sırasında cihazın tetiklediği basınç sinyallerinin görülmesi, hastanın solunum eforunun görülmemesi gereklidir.

Solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (RERA):

Solunum eforu ile ilişkili uyanıklık reaksiyonları (RERA) skorlaması isteğe bağlıdır. Uykuda bir solunum olayının RERA olarak skorlanması için en az iki nefes sürmesi, apne veya hipopne kriterlerini taşımaması, uyanayazma ile sonuçlanması ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunması gereklidir:

- Artmış solunum çabası
- Nazal akım sinyali ya da PAP cihazından gelen akımın inspiratuvar kısmında düzleşme
- Horlama
- End-tidal PCO_2'de bazal değere göre artış

Şekil 5'te RERA örneği gösterilmiştir.



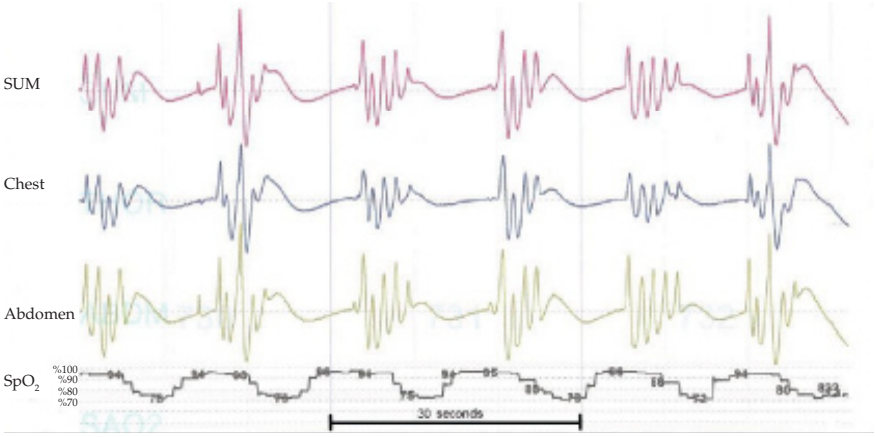
Şekil 5. Polisomnografide RERA örneği: Apne veya hipopne kriterlerini taşımamakta ve uyanayazma ile sonuçlanmaktadır [2].

Hipoventilasyonun skorlanması:

Çocuklarda tanısal PSG sırasında hipoventilasyonun monitorize edilmesi önerilmektedir; ancak PAP titrasyonu sırasında monitorizasyon isteğe bağlıdır. Uykuda bir solunum olayının hipoventilasyon olarak skorlanması için uykuda geçen sürenin %25'inden fazlasında arteriyel PCO_2 değeri'nin 50 mmHg dan fazla olması gereklidir. Tanısal PSG'de hipoventilasyon skorlanmasında arteryel PCO_2, transkutanöz PCO_2 ya da end-tidal PCO_2 kullanılması önerilmektedir. PAP titrasyonu sırasında hipoventilasyon skorlanmasında arteryel PCO_2 ya da transkutanöz PCO_2 kullanılması önerilmektedir.

Periyodik solunumun skorlanması:

Uykuda bir solunum olayının periyodik solunum olarak skorlanması için; 3 saniye üzerinde sürmesi, 3'ten fazla santral apnenin görülmesi, 20 saniyeden uzun olmayan normal solunum ile ayrılmış durumların bulunması gereklidir. REM uykusunda sık görülmektedir. Periyodik solunum içindeki santral apneler, ayrıca apne olarak skorlanmalıdır. Şekil 6'da periyodik solunum örneği gösterilmiştir.



Şekil 6. Periyodik solunum örneği: Üçten fazla santral apnenin görüldüğü, 20 saniyeden uzun olmayan normal solunum ile ayrılmış, 3 saniyeden uzun süren solunum paterni [2].

Cheyne-stokes solunumu skorlanması:

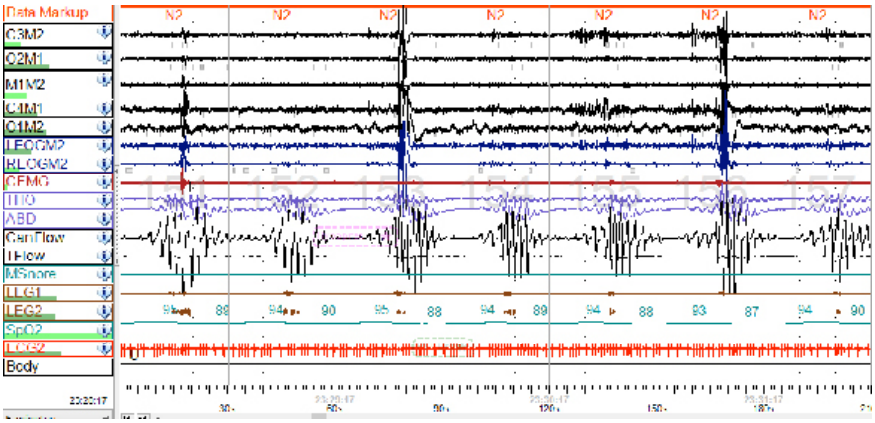
Cheyne-stokes solunumunun skorlanması erişkinlerde önerilmektedir. Bir solunum olayının Cheyne-stokes solunumu olarak skorlanması için aşağıdaki kriterlerin ikisi de karşılanmalıdır;

- Solunum amplitüdünde, ≥40 saniyelik siklus uzunluğunda, kreşen-

do/dekreşendo değişikliklerle birbirinden ayrılan en az 3 ardışık santral apne/hipopne siklusunun görülmesi

- En az 2 saatlik bir kayıtta, uyku saati başına kreşendo/dekreşendo solunum paterninde ≥5 santral apne veya hipopne olması

Siklus uzunluğu, bir santral apnenin başlangıcından takip eden bir sonraki kreşendo/dekreşendo solunum fazının bitimine kadar olan süredir. Şekil 7'de Cheyne-stokes solunumu örneği gösterilmiştir [2].



Şekil 7. Cheyne-stokes solunumu: Solunum amplitüdünde ≥40 saniyelik siklus uzunluğunda, kreşendo/dekreşendo değişikliklerle birbirinden ayrılan en az 3 ardışık santral apne/hipopne siklusu izlenmektedir.

Tablo 1'de uykuda solunum olaylarının skorlanmasında AASM önerileri özetlenmiştir [2].

Polisomnografide Kardiyak Olayların Skorlanması

Polisomnografide kardiyak olayların değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken teknik kurallar önemlidir [2,4].

Teknik özellikler:

- Tek kanallı DII derivasyonlu EKG önerilmektedir.
- Elektrotlar, sağ omuz ve sol kalça hizasına yerleştirilmektedir; sıklıkla sağ kol ve sol bacağa da elektrot bağlanmaktadır, klinik olarak gerektiği durumlarda elektrot eklenebilir.
- Ekrandaki görüntüyü büyütmek aritminin saptanmasını kolaylaştırır.
- Tek kullanımlık yapışkan EKG elektrotları, pasta ile uygulanan ve

EKG kayıtlarında kullanılan EEG elektrotlarından daha az artefakt oluştururlar.

Tablo 1. Polisomnografide solunum olaylarının skorlanmasında AASM çocuk skorlama önerileri

• Obstrüktif apne, miks apne, santral apne, hipopne sayısı	**Önerilir**
• Obstrüktif hipopne, santral hipopne sayısı	**İsteğe bağlıdır**
• Apne+Hipopne sayısı	**Önerilir**
• Apne indeksi [AI: (Obstrüktif apne+Santral apne+Miks apne sayısı) x60/Toplam uyku süresi]	**Önerilir**
• Hipopne indeksi (HI: Hipopne sayısıx60/Toplam uyku süresi)	**Önerilir**
• Apne-hipopne indeksi (Apne+Hipopne sayısı x60/Toplam uyku süresi)	**Önerilir**
• Obstrüktif apne-hipopne indeksi, santral apne-hipopne indeksi	**İsteğe bağlıdır**
• RERA sayısı, RERA indeksi, Respiratuvar disturbance indeks (RDI)	**İsteğe bağlıdır**
• %3 veya %4 üzerinde olan oksijen desaturasyonu sayısı	**İsteğe bağlıdır**
• %3 veya %4 üzerinde olan oksijen desaturasyon indeksi (ODI: oksijen desaturasyonu sayısı x60/Toplam uyku süresi)	**İsteğe bağlıdır**
• Arteriyel oksijen saturasyonu, ortalama değeri	**Önerilir**
• Uykudaki minimum oksijen saturasyonu	**Önerilir**
• Tanısal polisomnografide hipoventilasyon varlığının skorlanması	**Önerilir**
• PAP titrasyonu sırasında hipoventilasyon varlığının skorlanması	**İsteğe bağlıdır**
• Periyodik solunum skorlaması	**Önerilir**
• Horlama varlığının skorlanması	**İsteğe bağlıdır**
• Cheyn-stokes solunumu varlığının değerlendirilmesi	**İsteğe bağlıdır**
• Cheyne-stokes solunum süresinin veya sayısının değerlendirilmesi	**Önerilir**

Kardiyak olayların skorlanması:

- Erişkinlerde kalp atım hızı dakikada 90 atımın üstünde ise sinüs taşikardisi olarak skorlanması önerilir.
- Altı yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde, kalp atım hızı dakikada 40 atımın altında ise bradikardi olarak skorlanması önerilir.
- Altı yaş üzeri çocuklar ve erişkinlerde 3 saniyeden daha uzun süre kalp atımı yoksa asistoli olarak skorlanması önerilir.
- Sürekli sinüs bradikardisi ya da taşikardisi, bu olayların uykuda

solunum bozukluğu olayları ya da uyanıklık reaksiyonları ile ilişkili geçici tepkilerden ayırt edilmesi için, stabil ritmin 30 saniyeden daha uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır.

- Kalp atım hızı, apne olduğu sırada yavaşlar ve uyanıklık sırasında hızlanır, eğer bu değişiklikler kısa süreli ise normal sayılır ve skorlanmamalıdır.
- Çocuklarda kalp hızı yaşlara göre değişkenlik gösterebilir. Uykudaki kalp hızı uyanıklığa göre %20 daha düşüktür [5]. Bu nedenle altı yaş altı çocuklarda sinüs taşikardisi ve bradikardisi skorlamasında yaşa göre değerlendirme yapılmalıdır.
- Geniş kompleksli taşikardi olarak skorlanması için en az ardışık üç atımla birlikte, dakikada 100'ün üzerinde atım ve 120 milisaniye üzerinde QRS aralığının olması gereklidir.
- Dar kompleksli taşikardi olarak skorlanması için en az ardışık üç atımla birlikte, dakikada 100'ün üzerinde atım ve 120 milisaniyeden daha kısa QRS aralığının olması gereklidir.
- Değişken, düzensiz ritim varsa ve düzensiz QRS dalga formu, hızlı dalgalar P dalgasının yerini almışsa atriyal fibrilasyon olarak skorlanması gereklidir.
- Kalp bloğu gibi önemli aritmiler tek bir EKG kanalıyla net belirlenemeyebilir.
- Ektopik atımlar klinik olarak anlamlı ve sık görülüyorsa raporlanmalıdır.

Tablo 2'de uykuda kardiyak olayların skorlanmasında AASM önerileri özetlenmiştir [2].

Tablo 2. Polisomnografide kardiyak olayların skorlanmasında AASM önerileri.

• Uyku sırasındaki ortalama kalp hızı	**Önerilir**
• Uyku sırasındaki en yüksek kalp hızı	**Önerilir**
• Kayıt sırasındaki en yüksek kalp hızı	**Önerilir**
• Bradikardi varlığı (gözlenmişse); en düşük kalp hızı	**Önerilir**
• Asistoli varlığı (gözlenmişse); en uzun duraklama süresi	**Önerilir**
• Uykuda sinüs taşikardisi varlığı (gözlenmişse); en yüksek kalp hızı	**Önerilir**
• Dar kompleksli taşikardi varlığı (gözlenmişse); en yüksek kalp hızı	**Önerilir**
• Geniş kompleksli taşikardi varlığı (gözlenmişse); en yüksek kalp hızı	**Önerilir**
• Atriyal fibrilasyon varlığı (gözlenmişse); ortalama kalp hızı	**Önerilir**
• Diğer aritmilerin varlığı (gözlenmişse); aritmiler listelenmelidir	**Önerilir**

Polisomnografide Hareket Olaylarının Skorlanması

Teknik özellikler:

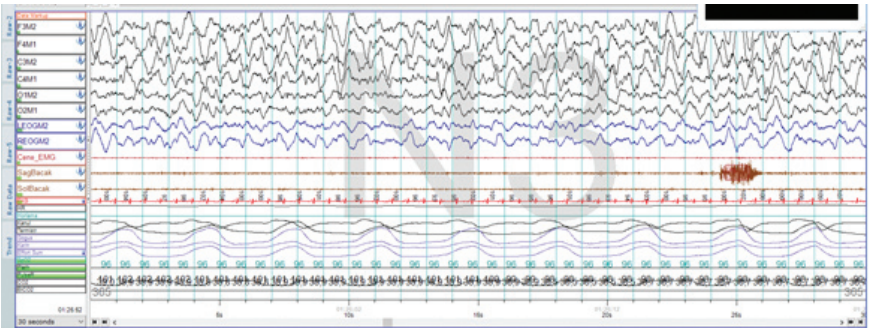
- Bacak hareketleri monitorizasyonunda yüzey elektrotları tibialis anterior kasının orta bölümüne uzunlamasına, 2-3 cm aralıklı ya da tibialis anterior kasının 1/3'ü kadar uzaklıkta olacak şekilde hangi uzaklık daha kısa ise yerleştirilir. Bacak hareketlerinin değerlendirilmesinde her iki bacağın monitorize edilmesi önerilir.
- Her iki alt ekstremite için ayrı kanallar önerilmektedir. İki bacaktan gelen elektrotları bir kanalda birleştirmek saptanan bacak hareketi sayısını azaltabilir.
- Bacak hareketi monitorizasyonu için 60 Hz (notch) filtresinden kaçınılmalıdır. Impedans 10,000 Ω (ohm)' dan düşük olmalıdır. 5000 Ω altı impedans tercih edilir; ancak elde edilmesi zor olabilir.
- Endikasyon olduğunda üst ekstremite hareketlerinin bacaklarda yapıldığı gibi kayıt edilmesi önerilir.
- Elektrotların yerleştirilmesi sırasında hastanın kaslarının kasılı olması, yerinin belirlenmesinde kasın dokunularak hissedilmesi önemlidir.
- REM uykusundaki geçici kas aktivitelerini saptamak için Flexor digitorum superficialis ya da Extensor digitorum communis EMG kayıtlarından biri isteğe bağlı kullanılabilir.
- Bruksizmi değerlendirmek için, çene elektrotlarına ek olarak, endikasyon olduğunda masseter kası üzerine ek elektrotlar isteğe bağlı yerleştirilebilir.
- REM ilişkili davranış bozukluklarının tanısında, REM uykusundaki kompleks motor hareketler ve sesleri, zamanla senkronize şekilde ses kaydı yapan "video PSG" yapılması önerilir. REM ilişkili davranış bozukluklarının tanısı karakteristik klinik öykü ile birlikte REM uykusunda atoninin olmadığı tipik PSG bulgularının olması ile konulur.
- Ritmik hareket bozukluklarının tanısında bipolar yüzey elektrotları, boyundaki paraspinal kasların üzerine yerleştirilerek elektriksel aktivite kayıt edilebilir, isteğe bağlıdır.
- Ritmik hareket bozukluklarının tanısında, zamanla senkronize PSG kriterleriyle birlikte "video PSG" yapılması kesin tanı için gereklidir, önerilir.

Uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin skorlanması (PLMS):

- Bir ekstremite hareketinin skorlanabilmesi için aşağıdaki özellikleri taşıması gereklidir:

1. Minimum süresi 0.5 saniye olmalıdır.
2. Maksimum süresi 10 saniye olmalıdır.
3. Ekstremite hareketinin minimum amplitüdü istirahat EMG'ye göre en az 8 µV artış (en az 0.5 saniye süreyle) olmalıdır.
4. Ekstremite hareketi olayının başlangıç zamanı istirahat EMG'sinde 8 µV artış olduğu noktadır.
5. Ekstremite hareketi olayının bitiş zamanı, EMG artışının en az 0.5 saniye süre ile istirahat EMG'sine göre 2 µV'dan daha düşük seviyeye düştüğü noktadır.

Şekil 8'de ekstremite hareketi gösterilmiştir.



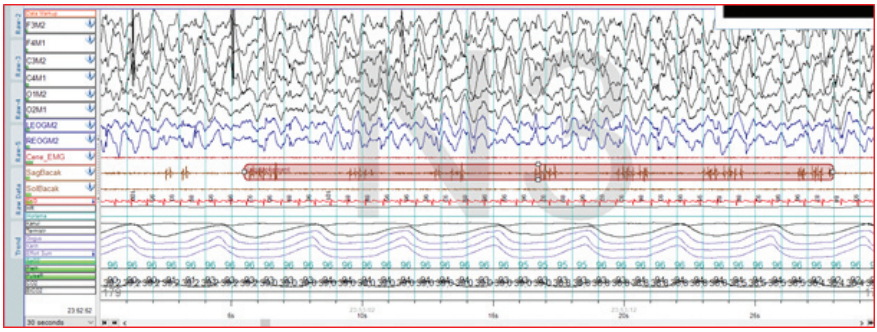
Şekil 8. Polisomnografide ekstremite hareketi skorlanması.

- Periyodik ekstremite hareketleri serisi skorlamasının aşağıdaki özellikleri içermesi gereklidir:

1. Seride en az 4 ardışık ekstremite hareketi bulunmalıdır.
2. Birbirini izleyen iki ekstremite hareketi başlangıç noktaları arasındaki süre en az 5 saniye, en fazla 90 saniye olmalıdır.
3. Biri sağ, biri sol bacaktaki iki ayrı ekstremite hareketi arasında 5 saniyeden az süre varsa tek bir ekstremite hareketi kabul edilmelidir. Sonraki ekstremite hareketine kadar geçen süre bir bacak hareketinin başlangıcından diğer bacak hareketinin başlangıcına kadar geçen süredir.

Şekil 9'da periyodik ekstremite hareketi serisi gösterilmiştir.

- Bir PLM serisinde bacak hareketi ve uyanayazma aynı anda gerçekleşmişse, üst üste biniyorsa, ya da hangisinin önce olduğu önemli olmaksızın birinin bitişi ile diğerinin başlangıcı arasında <0.5 saniye varsa; birbiriyle ilişkili olarak değerlendirilmesi önerilir.
- Apne, hipopne veya RERA sırasındaki ya da 0.5 saniye öncesindeki ya da sonrasındaki hareketlerin uykuda periyodik ekstremite hareketi olarak skorlanmaması önerilir.
- 90 saniyenin altındaki bir uyanıklık periyodu bir bacak hareketi serisini bölmüşse; uyanıklıktan önceki ekstremite hareketleri takip eden (uykuda ortaya çıkan) ekstremite hareketleri ile birlikte aynı PLM serisi içinde sayılabilir.
- Periyodik ekstremite hareketleri arası interval 10 saniye altında ve her biri EEG/çene EMG'sinde 3 saniyenin üzerinde olan uyanayazma ile ilişkili ise sadece ilk EEG/çene EMG değişikliği uyanayazma olarak işaretlenmelidir.
- AASM, hem uykudaki ekstremite hareketleri sayısının; hem de uyanayazma ile birlikte olan ekstremite hareketleri sayısının raporda yer almasını önermektedir [2].



Şekil 9. Polisomnografide periyodik ekstremite hareketi skorlanması.

<u>Alternan bacak kas aktivitesinin (ALMA) skorlanması:</u>

Alternan bacak kas aktivitesi skorlaması tercihe bağlıdır. ALMA skorlanması için; ayrı alt ekstremitelerden sırayla ortaya çıkan EMG 'burst' serilerinin (kas aktivitelerinin) en az dört adet olması gereklidir. En dü-

şük ALMA frekansı 0.5 Hz, en yüksek ALMA frekansı 3 Hz'dir. ALMA alt ekstremitelerde sırayla oluşur. ALMA süresi için aralık genellikle 100-500 milisaniyedir. ALMA karakteristik EMG değişikliği ile ilişkili basit benign bir hareket fenomeni olabilir; klinik önemi net değildir [(2)].

Hipnogojik ayak tremorunun skorlanması:

Hipnogojik ayak tremoru skorlanması tercihe bağlı olan ikinci kuraldır. Hipnogajik ayak tremoru skorlanması için; en az dört EMG burst serisi olmalı, en düşük EMG frekans değeri 0.3 Hz, en yüksek EMG frekans değeri 4 Hz olmalıdır; süre 250–1000 milisaniye arasında değişmektedir. Hipnogojik ayak tremoru karakteristik EMG değişikliği ile ilişkili basit benign bir hareket fenomeni olabilir; klinik önemi net değildir [(2)].

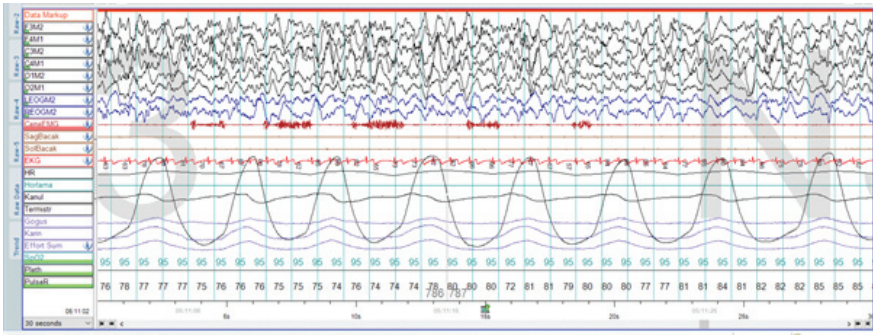
Aşırı fragmenter miyoklonus skorlanması:

Aşırı fragmenter miyoklonus skorlanması tercihe bağlı olan diğer kuraldır. Aşırı fragmenter miyoklonus tanımında; maksimum EMG 'burst' süresi 150 milisaniye olmalı, birlikte en az 20 dakika NonREM uyku kayıt edilmiş olmalı ve dakikada en az 5 EMG potansiyeli kayıt edilmiş olmalıdır. Aşırı fragmenter miyoklonus karakteristik EMG değişikliği ile ilişkili basit benign bir hareket fenomeni olabilir; klinik önemi net değildir. Çoğu olguda gözle görülür hareket gözlenmez. Minor hareket gözlendiğinde; genellikle el ve ayak parmaklarında ve dudak kenarında atım benzeri hareketlerdir. Kimi zaman normal kişilerin REM uykusunda görülenlere benzerdir [(2)].

Bruksizm skorlanması:

- Bruksizm çene EMG aktivitesinde bazal EMG amplitüdüne göre iki kat daha büyük bir amplitüdün kaydedildiği kısa (fazik) ya da uzun (tonik) süreli harekettir, bruksizm skorlanması önerilir.
- Bruksizmde, çene EMG aktivitesindeki kısa süreli artışlar 0.25-2 saniye sürmeli ve ardı ardına en az 3 adet kayıt olmalıdır.
- Çene veya masseter EMG'sinde uzamış aktivite varsa 2 saniyenin üzerinde devam etmelidir.
- Bruksizm epizodları arasında en az 3 saniye süreyle bazal çene EMG amplitüdünün olması gereklidir.
- Polisomnografide bir gecede ses kayıtlarından elde edilen en az 2 işitilebilir gıcırdatma sesinin duyulması ve hastada epilepsi bulunmaması halinde bruksizm olarak skorlanabilir.
- Masseter kası karakteristik EMG değişiklikleri çene EMG'sinden daha belirgindir.

Şekil 10'da bruksizm skorlaması gösterilmiştir.



Şekil 10. Polisomnografide bruksizm skorlanması.

<u>REM uykusu davranış bozukluğunun (Atoni eşlik etmeyen REM) polisomnografik skorlama özellikleri:</u>

REM uykusu davranış bozukluğu, rüyaları yaşama şeklinde olan bir bozukluktur. Kişi bazen yataktan düşer, bazen kendini yaralar. Anahtar bulgu REM uykusu sırasında kas aktivitesinin yüksek olmasıdır. Kayıtta REM uykusunda olması gerektiği gibi hızlı göz hareketleri ve düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite görülür, ancak EMG amplitüdü yüksektir. Skorlamada aşağıdaki tanımlar ve kurallar kullanılmaktadır [2,6]:

- REM fazında uzamış aşırı (tonik) kas aktivitesi; bir epoğun yarısından fazlasında REM atoni düzeyinin veya non-REM evresinin en az iki katı kadar yüksek amplitüdlü çene EMG aktivitesinin bulunmasıdır, her segment 5 saniyeden uzun sürmelidir.
- REM fazındaki geçici aşırı (fazik) kas aktivitesi değerlendirmesinde önce 30 saniyelik epok üçer saniyelik 10 dilime ayrılır. Sonra her mini epok içinde patlayıcı tarzda EMG aktivitesinin bulunup bulunmadığına bakılır. 5 ya da daha fazla mini epokta patlayıcı tarzda EMG aktivitesi varsa o epokta EMG aktivitesinin arttığı kabul edilir. Patlayıcı aktiviteler 0.1-5 saniye sürer ve bazal EMG amplitüdünün en az 2 katıdır.
- Çene EMG aktivitesi; REM atoni düzeyinden en az iki kat fazla minimum amplitüdünün eşlik ettiği çene kası aktivitesidir, aktivite süresinden bağımsızdır.
- REM uykusu davranış bozukluğunun karakteristik PSG bulgusu;

REM uykusunda çene EMG sinde uzamış kas aktivitesi ve/veya REM uykusunda çene/ekstremite EMG'sinde geçici aşırı fazik kas aktivitesi ve/veya 3 saniyelik mini epokların en az %50'sinde çene EMG aktivitesi veya ekstremite EMG aktivitesinin bulunmasıdır.

- REM uykusunda bazı geçici kas aktiviteleri ve küçük kas gruplarındaki gözle görülür kasılmalar normal kabul edilir. REM uykusu davranış bozukluğu olan hastalarında geçici kas aktiviteleri fazla olabilir.
- Normalde REM uykusunda atoni izlenmektedir, ancak REM uykusu davranış bozukluklarında Non-REM evresinden REM evresine geçişte bazal EMG amplitüdü azalmaz.
- REM uykusu davranış bozukluğunun tanısında video görüntüleme önemlidir

Ritmik hareket bozukluğunun (RHB) polisomnografik skorlama özellikleri:

Ritmik hareket bozuklukları, vücudu sallama, baş döndürme ya da başı ritmik şekilde vurma şeklindeki hareketlerdir. En sık Evre 2 Non-REM uykuda izlenir. Çocuklarda sıktır. Tanıda video izlemi önemlidir, aktif olan kasların üzerine elektrot yerleştirmek yararlı olabilir. Ritmik hareket bozukluğunun PSG özellikleri şu şekilde tanımlanabilir [(2)]:

- Ritmik hareketlerin frekansı en az 0.5 Hz ve en fazla 2 Hz'dir.
- Hareketlerin ritmik hareket bozukluğu olarak skorlanabilmesi için en az 4 hareket olmalıdır.
- Her bir ritmik hareket sırasındaki EMG amplitüdü zemin EMG aktivitesinin en az 2 katı olmalıdır.

Tablo 3'te uykuda hareket olaylarının skorlanmasında AASM önerileri özetlenmiştir [(2)].

Tablo 3. Polisomnografide hareket olaylarının skorlanmasında AASM önerileri

• Uykudaki periyodik ekstremite hareketleri sayısı (PLMS)	**Önerilir**
• Uykuda uyanayazma (arousal) ile birlikte olan periyodik ekstremite hareketleri sayısı (PLMS)	**Önerilir**
• PLMS indeksi (PLMSI; PLMSx60/Toplam uyku süresi)	**Önerilir**
• PLMS uyanayazma (arousal) indeksi (PLMS ArI; Arousal ile birlikte olan PLMSx60/Toplam uyku süresi)	**Önerilir**
• Atoninin eşlik etmediği REM (REM ilişkili davranış bozukluğu)	**İsteğe bağlıdır**

KAYNAKLAR

1. Stowe RC, Afolabi-Brown O. Pediatric polysomnography-A review of indications, technical aspects, and interpretation. Paediatr Respir Rev 2020;34:9-17.
2. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
3. Beck SE, Marcus CL. Pediatric polysomnography. Sleep Med Clin 2009;4:393-406.
4. Caples SM, Rosen CL, Shen WK, et al. The scoring of cardiac events during sleep. J Clin Sleep Med 2007;3:147-54.
5. Davignon A, Rautaharju P, Boiselle E, et al. Normal ECG standards for infants and children. Pediatr Cardiol 1979;1:133-52.
6. Frauscher B, Iranzo A, Gaig C, et al. SINBAR (Sleep Innsbruck Barcelona) Group. Normative EMG values during REM sleep for the diagnosis of REM sleep behavior disorder. Sleep 2012;35:835-47.

Polisomnografinin Kullanıldığı Diğer Testler (Çoklu Uyku Latans Testi, Uyanıklığı Sürdürme Testi, Periyodik Bacak Hareketleri İndeksi)

Gökçen Dilşa Tuğcu

Erişkinlerde, uykuda solunum ilişkili olmayan hareket ve davranış bozuklukları ve parasomnilerde polisomnografi (PSG) tanı ve tedavi yanıtının izleminde önemi giderek artmaktadır. Bu nedenle, PSG'nin uyku ilişkili solunumsal olmayan olaylarda da kullanımı tartışılmış ve sonraki yıllarda yönergelerde güncellemeler yapılmıştır [1,2]. PSG'nin kullanıldığı diğer testler ile ilgili ayrıntılı yönergeler 2005'te yayınlamıştır [3,4]. Bu yönergeye göre PSG'nin uykuda solunumsal bozuklukları dışındaki kullanım endikasyonları:

1. Uyku ilişkili atipik, hastaya ve çevresine zarar verebilecek davranış bozuklukları,
2. Diğer atipik ve beklenmedik parasomniler,
3. Çoklu Uyku Latans Testi (ÇULT; Multiple Sleep Latency Test-MSLT) ile narkolepsi ya da idiyopatik hipersomniler,
4. Klinik değerlendirme ve gün içinde yapılan elektroensefalografinin (EEG) yetersiz kaldığında noktürnal nöbetlerin değerlendirilmesi,
5. Paroksismal uyanayazma ve diğer uyku kesintilerinin epileptik ya da non epileptik parasomnilerden ayırımı,
6. Uykuda hareket bozukluğu (UHB) şüphesinde Periyodik Bacak Hareketleri İndeksi (PBHİ; periodic limb movement index-PLMI) değerlendirilmesidir [4].

Erişkinlerde sık görülen bir halk sağlığı sorunu olan uykuda solunumsal olmayan bozuklukların çocuklarda da büyüme gelişmeyi ve öğrenmeyi etkilediği düşünülmektedir. Bu nedenle; çocuklarda uykuda solunum ilişkili olmayan bozuklukların tanı ve tedavisinde PSG kullanımı 2005'ten bu yana tartışma konusu olmuştur [5-7]. Bu gelişmeler ışığında, çocuklarda uy-

kuda solunum ilişkili olmayan bozukluklarda (hipersomniler, parasomniler, UBH vb.) PSG endikasyonları Amerikan Uyku Tıbbı Derneği (AASM, American Academy of Sleep Medicine) tarafından 2012'de yayınlanmış ve standart teknikler güncellenmiştir [6,7].

Uykuda solunumsal olmayan patolojiler birçok hastalık ile beraber olabilir. Bu durumlar; narkolepsi, narkolepsi-katapleksi ve idiopatik hipersomnilerdir. İkincil olarak ise; obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), UHB, epilepsiler ve ilaç yan etkileri nedeniyle görülebilir.

Polisomnografinin kullanıldığı diğer testler ÇULT, Uyanıklığı Sürdürme Testi (UST; Multiple Wakefulness Testi-MWT) ve PBHİ olarak bilinmektedir. Bu bölümde çocuklarda PSG'nin kullanıldığı diğer testler ÇULT, UST, PBHİ'den bahsedilecektir.

Polisomnografinin Uykuda Solunumsal Olmayan Bozukluklarda Kullanımı:

Uyanık ve aktif olunması gereken zaman sınırları içinde aşırı uykulu olma haline hipersomni denilir. Tüm toplumun neredeyse %5'ini etkilediği düşünülen hipersomniler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [8-10]. Narkolepsi ise, gündüz ani ve dayanılmaz uyku atakları, hipnogojik (uykuya dalarken) ve hipnopompik (uykudan uyanırken) beliren halüsinasyonların ve katapleksinin (ani uyku paralizisi) eşlik edebildiği bir uyku bozukluğudur.

Çoklu Uyku Latans Testi:

Hipersomnilerin gün içi nesnel ölçümü ve tanımlanması için yapılan PSG'ye ÇULT denilmektedir. ÇULT, standart bir ortamda, dış etkiler olmadığında fizyolojik uyku eğilimini ölçmek için geliştirilmiştir. ÇULT yardımı ile OUAS, narkolepsi vb. aşırı uyku haline yol açan primer ve sekonder uyku patolojileri ve uyku bölünmesi/kısıtlanmasına yol açan ilaçların yan etkileri de değerlendirilebilir. ÇULT, uykuda solunumsal olmayan bozuklukları olan hastalarda, uykuya eğiliminin bilimsel ölçümünde ve REM evresi başlangıç skorlamalarında güvenilir sonuçlar vermektedir. Erişkinde ÇULT analizi için gündüz dört uyku periyodu yeterli kabul edilir [4].

Çoklu Uyku Latans Testi için Öneriler:

Polisomnografinin ÇULT için kullanımında çekim teknikleri ve ortam hazırlığı ile ilgili yönergeler belirlenmiştir [4]. Normalde tetkikten tercihen 1 gece önce PSG yapılması önerilir ve ÇULT ile devam edilir. Bu yönergelere göre;

1. Çoklu Uyku Latans Testi, gündüz en az iki saatlik aralarla yapılan

5 uyku periyodunu kapsar. İlk uyku periyodunun PSG gece çekimi bittikten en az 1.5-3 saat sonra olması gerekir. Dört uyku periyodu içeren kısa çekim de yapılabilir, ancak en az iki Uyku Başlangıçlı REM Periyodu (UBREMP; Sleep Onset REM Periods-SOREMPs) kaydedilmemişse narkolepsi tanısı için yeterli değildir.

2. Hastanın PSG kaydı alındıktan sonra kısa zaman (mümkünse aynı gün veya birkaç gün içinde) içinde ÇULT başlatılmalıdır. Narkolepsi tanısı için PSG yapılan asıl uyku süresinin en az 6 saat olması gerekmektedir. Tanısal ve tedaviye yönelik çalışmaları içeren tek gecelik bir PSG sonrası ÇULT yapılması önerilmemektedir.
3. Uyku uyanıklık döngülerinin net ölçümü için hastanın uyku süreleri ve uyku ritmi 1 hafta öncesinden kendisi ve/veya yakınları tarafından kaydedilmelidir.
4. Polisomnografi odasının standart sıcaklık, ışık ve sessizlikte olması gerekir.
5. Uyaranlar, uyarıcı içeren ve REM uykusunu baskılayan tedaviler ölçümden en az 2 hafta önce kesilmeli ve diğer tedavileri de kaydedilmelidir. Uyku kaydından en az 30 dakika önce sigara içilmemelidir. Kayıt yapılan gün boyunca ve her kayıttan 15 dakika öncesine kadar aşırı fiziksel aktivite yapılmamalıdır. Kafein ve aşırı gün ışığından uzak durulmalıdır. İlk kayıttan en az 1 saat önce hafif bir kahvaltı yapılabilir. İkinci kayıt alındıktan sonra hafif bir öğlen yemeği yenebilir.
6. Uyku teknisyenleri ÇULT uygulaması için tecrübeli olmalıdır.
7. Çoklu Uyku Latans Testi için konvansiyonel kayıtlar santral EEG (C3-A2, C4-A1) ve oksipital (O1-A2, O2-A1) derivasyonları, sağ ve sol göz elektrookülografi (EOG), mental-submental elektromiyografi (EMG) ve elektrokardiyografiden (EKG) oluşmalıdır.
8. Her uyku kaydı öncesi hastanın konforu sağlanmalı ve kalibrasyonlar yapılmalıdır.
9. Her uyku kaydı öncesi aynı uyku yönergeleri verilmelidir.
10. Çoklu Uyku Latans Testi kaydında uyku başlangıcı, 30 saniyelik epoğun 15 saniyeden büyük kümülatif uyku epoğu ile başlar. Yirmi dakikayı geçen kestirmelerde, uykuya ait EEG kaydı görülmese bile bu süre, uyku latansı olarak kaydedilir ve ortalama uyku latansı ölçümüne dahil edilir.
11. REM periyodunu da kaydedebilmek için ilk uyku epoğundan en az

15 dakika sonrasına kadar ÇULT devam ettirilmelidir. Yirmi dakika içinde uyku görülmezse kayıt sonlandırılır.

12. Çoklu Uyku Latans Testi raporu, kestirmenin başlangıç ve bitiş zamanlarını, bütün kestirmelerin aritmetik ortalamasını, ortalama uyku latansı değerini ve REM periyotları sayısını içermelidir.

Çocuklarda Çoklu Uyku Latans Testi İçin Normal Değerler:

Çocuk ve ergenlerde uyku bozukluklarında ve hipersomni tanısında ÇULT kullanılmaktadır [(6)]. Normal aralıkların tespiti için çalışmalar 5 yaş ve üzeri, gündüz uykusunun olmadığı, büyüme ve gelişmesi normal olan sağlıklı çocuklarla yapılmıştır. Bu çalışmalarda ergenlik öncesi ve okul çağı çocuklarının 20 dakikalık gün içi kestirme deneyiminde nadiren uyuyakaldığı gösterilmiştir [(11-14)]. Ergenlerin ise, daha küçük yaşlara göre uyku eğiliminin daha fazla olduğu ÇULT ile de gösterilmiştir [(11,13,15)]. Gün içi uykuya eğilim sürelerinin yaşla dalgalanma göstermesi nedeniyle, ortalama uyku latansı değeri 30 dakika olarak kabul edilmiştir [(14,16)]. Ergenliğin geç dönemlerinde ise uykuya eğilimin arttığı gözlenir; bu nedenle ÇULT kayıtlarının erişkinlerde olduğu gibi günde 4-5 kestirme periyodunu içermesi önerilmektedir [(12)]. ÇULT ölçümlerini etkileyebilecek gün içi rutinlerden biri de, okul çağı çocuklarında ilk ders saati ile ilişkili sabah ilk uyanma saatidir. Sabah daha erken uyanma ile, ortalama uyku latansı değerinin kısaldığı; ancak bunun ÇULT sonucunda istatistiksel olarak belirgin fark yaratmadığı bildirilmiştir [(14)]. Erişkinlerde ayrıntılı çalışılmış olsa da; UBREMP'lerin sağlıklı çocuklarda ÇULT'ta görülme sıklığının araştırıldığı az sayıda çalışma vardır [(14)]. Sağlıklı ergenlerde, ÇULT kaydı sırasında birkaç adet uyku başlangıçlı REM periyodu görülmesi normal kabul edilebilir [(14)].

Çoklu Uyku Latans Testinin Çocuklarda Primer Hipersomnilerde Kullanımı:

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da narkolepsi ve primer hipersomnilerde ÇULT tanıda önemli yere sahiptir. Klinik olarak narkolepsi tanısı konulan çocukların PSG ve ÇULT ölçümlerinde, sağlıklı çocuklara göre ortalama uyku latansı değerlerinde kısalma gösterilmiştir [(11)]. Narkolepsili çocuklarda, birçok çalışmada ortalama uyku latansı değerinin 5 dakikadan kısa olduğu bildirilmiştir [(16-22)]. Bu hasta grubunda, ÇULT'da çoklu (3 ila 5 arasında) UBREMP olduğu da gösterilmiştir [(16-21)].

Çoklu Uyku Latans Testinin çocukluk çağı narkolepsisinde medikal tedavi (modafinil, sodyum oksibat vb.) yanıtının değerlendirilmesinde yeri net değildir. Ortalama uyku latansı değerinin tıbbi tedavi ile kısalma eğilimi gösterse de, 6 dakikadan kısa olmaya devam ettiği saptanmıştır [(17,23)].

Katapleksinin eşlik ettiği klinik narkolepsi tanılı 21 yaşından küçük

58 hastanın ÇULT ölçümleri ile yapılan bir çalışmada, hastaların %79'una ortalama uyku latansı değerinin 8 dakikadan kısa olması ve 2'den çok UBREMP görülmesi ile tanı konulmuştur [19]. Yaş ortalamasının 11 olduğu 29 klinik narkolepsi tanılı çocuğun ÇULT'unda 28 hastada ortalama uyku latansı değerinin 5 dakikadan kısa olduğu ve kayıtlarda en az 2 UBREMP olduğu gösterilmiştir [21]. Bu çocuklarda, erişkinlerde olduğu gibi ortalama uyku latansı değeri kısalmıştır, ancak UMBREP erişkine göre daha nadir görülebilmektedir [24,25].

Rekürren hipersomni (Kleine-Levin Sendromu) tanılı 17 çocuk ve ergende yapılan bir çalışmada, semptomatik dönemde ortalama uyku latansı değerinin hafifçe düşükken; asemptomatik dönemde normal olduğu; PSG'de semptomatik dönemde NREM Evre 3 uyku sürelerinin de daha kısa olduğu gösterilmiştir [26].

Çoklu Uyku Latans Testinin Diğer Uyku Bozukluklarında Kullanımı:

Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve/veya obezitesi olan çocuklarda apne hipopne indeksi (AHİ) ile pediatrik uyku anketi ve ortalama uyku latansı değerinin korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [27,28]. Ciddi OUAS olan obez çocuklarda AHİ ve ortalama uyku latansı değeri arasında korelasyon olmasa bile ortalama uyku latansı değerinin 5 dakikadan kısa olduğu gösterilmiştir [28]. Bazı hematolojik hastalıklarda ve juvenil idiyopatik artritte de ortalama uyku latansı değerinin normal çocuklara göre biraz daha kısa olduğu bildirilmiştir [29-31].

Polisomnografi ve ÇULT, narkolepsi şüphesinde ve narkolepsiyi taklit edebilecek idiopatik hipersomni, depresyon, gecikmiş uyku fazı vb. hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir. Narkoleptik çocuklarda PSG'de sıkça UBREMP'na, uyanayazmalara ve UHB'ye rastlanabilir [19-23].

Uyanıklığı sürdürme testi:

Obstrüktif uyku apnesi, narkolepsi ve diğer uyku bozukluklarında uyanık kalabilme becerisi kişi ve toplum sağlığı için çok önemlidir. Uyanık kalabilme becerisinin ölçümünde, narkolepsi gibi uyku bozukluklarında tedavi yanıtının değerlendirilmesinde klinik takip ve UST yol göstericidir [3,4]. UST tanımlanmış bir süre boyunca uyanık kalabilmeyi ölçmek için kullanılan PSG'dir. Bu test ile gün içinde uyanık kalabilme süresi ölçülerek hipersomni, narkolepsi vb. uyku bozukluklarına tanı konulabilir ve tedavi yanıtı izlenebilir. Uygun şartlar sağlandığında UST öncesi gece PSG yapılabilir, ancak çekim öncesi gece normal uyku sağlanmış olmalıdır [4]. ÇULT ile uykuya eğilim derecesi ölçülebilirken; tamamlayıcı olarak çekilen UST'de ise uyanık kalabilme becerisi ölçülebilir. Kırk dakikalık UST ölçümünde, ÇULT ile devam edilebilir ve hastanın uyku sirkadiyen ritmi

hakkında önemli veriler elde edilir.

Ortalama uyanık kalma süresi sağlıklı ve narkolepsi tanılı hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Sağlıklı erişkinlerin %97'sinin ortalama uyku latansı süresi 8 dakikadan uzundur; kırk dakika süren en az 4 kez tekrarlanan UST'de ise uyanık kalabilme oranı %59'dur [4]. Ortalama uyku latans indeksi 8 dakikadan az ölçülür ise narkolepsi ve hipersomni gibi uyku bozukluklarına tanı konulabilir [3,4]. Tıbbi tedavi öncesi UST süresi kısa olan narkolepsi tanılı hastalarda tedavi sonrasında bu sürede düzelme görülmektedir.

Uyanıklığı Sürdürme Testi Çekimi İçin Öneriler:

1. Uyanıklığı Sürdürme Testi, 2 saat aralıklarla yapılan en az 4 kaydı kapsar. Hastanın normal uyanma zamanından en az 1.5-3 saat önce kayıtlar alınmaya başlanmalıdır.
2. Uyanıklığı Sürdürme Testi öncesi PSG, klinisyenin önerdiği zamanlamaya göre yapılır.
3. Polisomnografi odası dış ışık kaynağından izole edilmelidir. Işık kaynağı hastanın hafifçe arkasında ve görme alanının dışında olmalıdır (Işık kaynağı 7.5 W'lık gece lambası olabilir).
4. Hasta yatakta uygun bir yastık ile sırtüstü uzanmış olmalıdır.
5. Uyanıklığı Sürdürme Testi öncesi ve sırasında sigara, kafein ve diğer tedaviler gibi uykuya eğilim/uyanmamayı etkileyebilecek durumlar klinisyen tarafından gözden geçirilmelidir. İlk kayıttan en az 1 saat önce hafif bir kahvaltı yapılabilir. İkinci kayıttan hemen sonra hafif bir öğlen yemeği yenebilir.
6. Uyku teknisyenleri UST çekimi için tecrübeli olmalıdır.
7. Uyanıklığı Sürdürme Testi için konvansiyonel kayıtlar santral EEG (C3-A2,C4-A1) ve oksipital (O1-A2, O2-A1) derivasyonları, sağ ve sol göz EOG, mental-submental EMG ve EKG'den oluşmalıdır.
8. Her kayıt öncesi hasta konforu sağlanmalı ve kalibrasyonlar yapılmalıdır.
9. Her kayıt öncesi hastanın kalabildiği kadar uyanık kalması için aynı yönergeler verilmelidir. Şarkı söyleme ve yüzü tokatlama gibi uygulamalardan kaçınılmalıdır.
10. Uyanıklığı Sürdürme Testi kaydı ilk uyku epoğu (30 saniyelik epoğun 15 saniyeden büyük kümülatif epoğu) ile başlar. Bir kestirmede 40 dakika boyunca uyku epoğu görülmediğinde; 3 kez ardarda

NREM evre 1 uyku epoğu ya da diğer uyku evrelerine ait 1 epok görülmesi ile kayıt sonlandırılır.

11. Uyanıklığı Sürdürme Testi raporu kayıt başlangıç ve bitiş zamanlarını, uyku eğilimlerini, toplam uyku süresini, her kayıtta erişilen uyku evresini, 4 kaydın aritmetik ortalaması olan ortalama uyku eğilimini bütün kestirmelerin aritmetik ortalaması olan uyku eğilimi ortalamasını içermelidir.

Çocuklarda Uyanıklığı Sürdürme Testi Kullanımı:

Aşırı uykululuk tarifleyen hastalarda tanı ve tıbbi tedavi yanıtının değerlendirilmesinde UST kullanılabilir. Narkolepsi tanılı çocuklarda ÇULT yardımı ile tanı konulduktan sonra; tedavi yanıtının izleminde UST'nin kullanılabileceği belirtilmiştir [32-34]. UST'nin ikinci kullanım alanı ise ergenlerde araç kullanımına engel teşkil edebilecek hipersomni ve narkolepsi gibi uyku bozukluklarının tanısıdır [34]. Erişkinin aksine çocuk ve adölesanlarda UST ölçümünde yaşa göre normal sınırlar henüz belirlenmemiştir [33,34].

Sonuç olarak ÇULT, normal gelişen 5 yaş ve üzeri çocuklar için uykuya eğiliminin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Rekürren hipersomni, narkolepsi dışı hipersomnilerde gün içi aşırı uyku halinin objektif ölçümünde, tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ÇULT en önemli testlerden biridir; ancak narkolepsiye katapleksi eşlik etmediğinde ÇULT'nun hassasiyeti azalmaktadır [24]. Narkolepsi dışı hipersomnolans takip ve tanısında ise ÇULT için yeterli veri yoktur. PSG, nokturnal uyku süresinin belirlenmesi ve gündüz uykuya eğilime yol açabilecek uyku bozukluklarının gösterilmesi için ÇULT'tan tercihen bir gece önce yapılmalıdır. Ergenlik dönemi öncesinde ortalama uyku latansı değerinin uzun olması göz önüne alınarak 20 dakikadan uzun ÇULT ölçümleri yapılmalıdır. ÇULT ile uykuya eğilim derecesi ölçülebilirken; tamamlayıcı olarak çekilen UST'de ise uyanık kalabilme becerisi ölçülebilir.

Çocukluklarda Uykuda Hareket Bozukluklarında Polisomnografi Kullanımı:

Uykuda hareket bozuklukları; huzursuz bacak sendromu, periyodik ekstremite hareket bozukluğu hastalığı, uyku ilişkili bacak krampları, uyku ilişkili ritmik hareket bozukluğu, uyku ilişkili bruksizm, infantın benign uyku miyoklonusu, uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus, tıbbi bozukluğa bağlı uyku ilişkili hareket bozukluğu, ilaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozukluğu olarak alt gruplara ayrılmıştır. Erişkinlerde UHB şüphesinde PSG ile uykuda saat başına düşen periyodik bacak hareketleri sayısı hesaplanarak PBHİ ile tanı konulabilir ve

tedavi yanıtı izlenebilir. Erişkinlerden farklı olarak çocuklarda UHB'lerde, PSG ve PBHİ ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Çocuklarda Uykuda Hareket Bozuklukları:

Sağlıklı çocuklarda, UHB tanısı için yeterli veri yoktur. Uykuda huzursuzluk ve ekstremite ağrısı olan 252 çocuktan %23'ünde saatte 5'ten fazla periyodik ekstremite hareketi olduğu gösterilmiştir [35]. UBH olan çocuklarda, geceden geceye varyasyon gösterebilse de; PBHİ'nin saatte ortalama 16.2 olduğu saptanmıştır [36]. Saatte 5'ten fazla ekstremite hareketi UHB tanısı için yeterli kabul edildiğinde; tek PSG ile PBHİ ölçümünün yeterli olduğu gösterilmiştir [35]. OUAS başta olmak üzere, komorbid hastalıklar varlığında dahi, UHB şüphesi olan çocuklarda PBHİ tanı ve tedavi takibi için en önemli yöntemlerden biridir.

Çocukluk Çağı Huzursuz Bacaklar Sendromu:

Huzursuz bacaklar sendromu, akşama doğru kötüleşen, gece artmaya devam eden ve hareket ile azalan, ekstremitelerde huzursuzluk ve yanma hissi ile karakterize bir UHB hastalığıdır. UHB tanısı olan erişkinlerde PBHİ ile hastaların %80'ine tanı konulabilir ancak; tanı konulması için tek başına yeterli değildir [37]. Çocuklarda yaş ortalaması 6 olan 101 hasta ile yapılan bir çalışmada ailenin verdiği öykü (huzursuzluk, uykuda bacak atma vb.) ile PBHİ'nin korele olmadığı gösterilmiştir [38].

Yeni tanı konulmuş dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan hastaların %39'unda uykuda tanıklı periyodik hareket olduğu, uykuda periyodik ekstremite hareket bozukluğu ve huzursuz bacaklar sendromunun da sıkça görüldüğü bildirilmiştir [39,40]. Aileler ile yapılan anketlerde, PBHİ ile dikkat eksikliği hareket bozukluğu klinik skorları arasında korelasyon olmadığı; bu nedenle anket klinik skorlarının tanıda PBHİ yerine geçemeyeceği belirtilmiştir [38,41]. Çocukların semptomları tarif edememeleri ve ailenin verdiği bilgilerin her zaman güvenilir olmaması nedeniyle, klinik huzursuz bacaklar sendromu tanısı konulması zorlaşabilir; bu nedenle aile hikayesi de olan çocuklarda tanıya katkı sağlaması için PSG ile PBHİ çalışılması önerilmektedir [40]. Özel hasta gruplarında (kronik anemi, Angelman Sendromu, beta talasemi, vb.) UHB şüphesinde PBHİ kullanılabilir [42-45].

Sonuç olarak, çocuklarda UHB varlığında, komorbid uyku bozukluklarında, parasomnilerde PBHİ yararlı bilgiler verebilir. Klinik veriler eşliğinde PSG bulguları ile uyku ilişkili solunumsal olmayan olaylara tanı konulabilir ve tedavi edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Chesson AL, Jr., Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997;20:423-87.
2. Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. Sleep 2003;26:754-60.
3. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005;28:499-521.
4. Littner MR, Kushida C, Wise M, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. Sleep 2005;28:113-21.
5. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep. 2011;34:379-88.
6. Kotagal S, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, et al. Non-respiratory indications for polysomnography and related procedures in children: an evidence-based review. Sleep 2012;35:1451-66.
7. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. Sleep. 2012;35:1467-73.
8. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, et al. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. Am J Psychiatry 1979;136:1257-62.
9. Lavie P. Sleep habits and sleep disturbances in industrial workers in Israel: main findings and some characteristics of workers complaining of excessive daytime sleepiness. Sleep 1981; 4:147-58.
10. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, et al. Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. Sleep 1988;11:100-9.
11. Carskadon MA, Harvey K, Duke P. Pubertal changes in daytime sleepiness. Sleep 1980;2:453-60.
12. Carskadon MA, Dement WC. Multiple sleep latency tests during the constant routine. Sleep 1992;15:396-9.
13. Laberge L, Carrier J, Lesperance P, et al. Sleep and circadian phase characteristics of adolescent and young adult males in a naturalistic summer time condition. Chronobiol Int 2000;17:489-501.
14. Palm L, Persson E, Elmqvist D, Blennow G. Sleep and wakefulness in normal preadolescent children. Sleep 1989;12:299-308.
15. Carskadon MA, Wolfson AR, Acebo C, et al. Adolescent sleep patterns, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. Sleep 1998;21:871-81.
16. Gozal D, Wang M, Pope Jr DW. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. Pediatrics 2001;108:693-7.

17. Huang YS, Guilleminault C. Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen and sodium oxybate. Pediatr Neurol 2009;41:9-16.

18. Shin YK, Yoon IY, Han EK, et al. Prevalence of narcolepsy-cataplexy in Korean adolescents. Acta Neurol Scand 2008;117:273-8.

19. Dauvilliers Y, Gosselin A, Paquet J, et al. Effect of age on MSLT results in patients with narcolepsy-cataplexy. Neurology 2004;62:46-50.

20. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. Ann Neurol 1998;43:135-42.

21. Han F, Chen E, Wei H, et al. Childhood narcolepsy in North China. Sleep 2001;24:321-4.

22. Reimao R, Lemmi H. Narcolepsy in childhood and adolescence. Arq Neuropsiquiatr 1991;49:260-4.

23. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. Sleep Med 2003;4:579-82.

24. Vendrame M, Havaligi N, Matadeen-Ali C, et al. Narcolepsy in children: a single-center clinical experience. Pediatr Neurol 2008;38:314-20.

25. Babiker MO, Prasad M. Narcolepsy in children: a diagnostic and management approach. Pediatr Neurol 2015;52:557-65.

26. Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. Neurology 2008;70:795-801.

27. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. Pediatrics 2006;117:e769-78.

28. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, et al. Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents. Pediatr Pulmonol 1996;21:176-83.

29. Ward TM, Archbold K, Lentz M, et al.Sleep disturbance, daytime sleepiness, and neurocognitive performance in children with juvenile idiopathic arthritis. Sleep 2010;33:252-9.

30. Tarasiuk A, Abdul-Hai A, Moser A, et al. Sleep disruption and objective sleepiness in children with beta-thalassemia and congenital dyserythropoietic anemia. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:463-8.

31. Zamir G, Press J, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1998;25:1191-7.

32. Zandieh S, Ramgopal S, Khatwa U, et al. The maintenance of wakefulness test in pediatric narcolepsy. Pediatr Neurol 2013;48:443-6.

33. Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. Pediatr Neurol 2018;85:21-32.

34. Owens JA, Babcock D, Weiss M. Evaluation and Treatment of Children

and Adolescents. With Excessive Daytime Sleepiness. Clin Pediatr (Phila) 2020;59:340-51.

35. Martinez S, Guilleminault C. Periodic leg movements in prepubertal children with sleep disturbance. Dev Med Child Neurol 2004;46:765-70.
36. Picchietti MA, Picchietti DL, England SJ, et al. Children show individual night-to-night variability of periodic limb movements in sleep. Sleep 2009;32:530-5.
37. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. Mov Disord 1997;12:61-5.
38. Martin BT, Williamson BD, Edwards N, Teng AY. Parental symptom report and periodic limb movements of sleep in children. J Clin Sleep Med 2008;4:57-61.
39. Picchietti DL, England SJ, Walters AS, et al. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention deficit hyperactivity disorder. J Child Neurol 1998;13:588-94.
40. Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. Sleep 2001;24:313-20.
41. Chervin RD, Hedger KM. Clinical prediction of periodic leg movements during sleep in children. Sleep Med 2001;2:501-10.
42. Miano S, Bruni O, Elia M, et al. Sleep breathing and periodic leg movement pattern in Angelman Syndrome: a polysomnographic study. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 2005;116:2685-92.
43. Tarasiuk A, Abdul-Hai A, Moser A, et al. Sleep disruption and objective sleepiness in children with beta-thalassemia and congenital dyserythropoietic anemia. Arch Pediatr Adolesc Med 2003;157:463-8.
44. Rogers VE, Lewin DS, Winnie GB, Geiger-Brown J. Polysomnographic characteristics of a referred sample of children with sickle cell disease. J Clin Sleep Med 2010;6:374-81.
45. Simakajornboon N, Gozal D, Vlasic V, et al. Periodic limb movements in sleep and iron status in children. Sleep 2003;26:735-8.

Polisomnografide Artefaktlar ve Skorlama Hataları

İsmail Güzelkaş, Nagehan Emiralioğlu

Polisomnografi (PSG) uykuda solunum bozukluklarının tanımlanmasında kullanılan bir tanı aracıdır [1]. Bir uyku periyodunda birçok fizyolojik parametrenin aynı anda kayıt edilmesi ile elde edilir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM)'ne göre bu parametreler elektroensefalografi (EEG), elektrookulografi (EOG), çene, bacak elektromiyografi (EMG), elektrokardiyogram (EKG), hava akım sinyalleri, solunum çabası sinyalleri ve oksijen satürasyonunu (SpO_2) içermelidir [2]. PSG sensörlerinin kurulumu özellikle 6 yaşından küçük çocuklarda anksiyeteye neden olmaktadır. Bütün çocukluk yaş gruplarında testi uygulayacak teknisyenin sabırlı, esnek, eğlenceli ve olumlu bir tavır içerisinde olması bu zorluğun aşılmasına yardımcı olmaktadır [3]. Tetkikin kalitesi, PSG sensörlerinin uygun şekilde yerleştirilmesi ve uyku boyunca oluşacak sorunların tespit edilip düzeltilmesine bağlıdır. Uyku teknisyeni elektrotları nasıl yerleştireceğini, net sinyal elde etme yollarını ve kayıt sistemini kullanmayı iyi bilmelidir. Bir diğer önemli nokta uyku evrelerinin ve uykudaki olayların doğru bir şekilde skorlanmasıdır. Bu bölümde PSG kaydı esnasında oluşabilecek artefaktlar ve çözüm yolları ile skorlama hataları anlatılacaktır.

Polisomnografide Artefaktlar:

Polisomnografide elektrotlar ve sensörler yardımıyla hastanın fizyolojik sinyalleri algılanır ve kayıt edilir. Bu esnada bazı elektrotların cilt ile temas halinde olmaları gereklidir. Yağlı bir cilt iletkenliği etkileyebileceğinden hastaların duş almış olarak teste gelmeleri önerilmektedir. Beyin dalgaları düşük amplitüdlü sinyallerdir. Çevresel parazitler kolayca değerlendirmeyi bozabilmektedir. Bu durumun önlenmesi için amplifikatörler kullanılmaktadır [4]. Amplifikatörler ile çevresel parazitler önlenir ya da en aza indirilir. Test için gerekli tüm elektrotlar uygun şekilde yerleştirildikten sonra cilt ile teması bulunan elektrotların iletkenlik durumlarının kontrol edilmesi gerekmektedir. Bu işleme impedans kontrolü adı verilmektedir. Günümüzde PSG laboratuvarlarında, bütün elektrotların yerleştirilmesi ve bağlantılarının tamamlanması sonrası elektrot impedanslarının göste-

rildiği bir izlem odası mevcuttur. Burada cilt ile teması kaybolan ya da azalan elektrotlar çeşitli şekillerde belirtilmektedir. Kalibrasyon işlemleri sonrası kayda başlanmaktadır. Kaydın başlaması ile teknisyen belli periyotlarda, saat, vücut pozisyonu gibi veriler ile gözlemlediği anormallikleri not alır. PSG için artefaktlar olmaması gereken bir kanalda görülen ya da çevresel parazitler ile oluşan ya da teknik nedenlerle gözlenebilen sinyallerdir. Kayıt esnasında karşılaşılabilecek artefaktlar, fizyolojik ve fizyolojik olmayan artefaktlar olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 1). PSG kaydındaki artefaktlar, uyku evrelerinin ve uykudaki olayların skorlanmasında hatalara neden olabilmektedir.

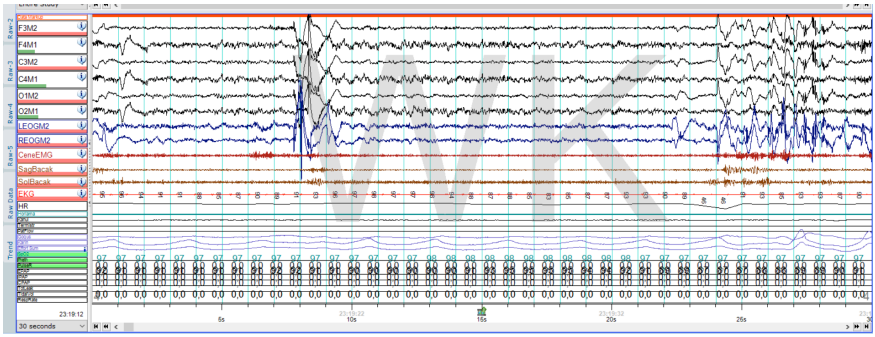
Tablo 1. Polisomnografi kaydında gözlenen artefaktlar.

Fizyolojik Sinyal Artefaktları	Fizyolojik Olmayan Sinyal Artefaktları
• Vücut hareketi artefaktı • Kas kasılması (aksiyon potansiyeli) artefaktı • Ter artefaktı • EKG artefaktı	• Elektrik gerilimi artefaktı • Teknik nedenler veya diğer çevresel faktörlere bağlı artefaktlar

Fizyolojik Sinyal Artefaktları:

Fizyolojik olay ve sinyallerin PSG kaydını etkilemesi ile oluşurlar. Vücut hareketi, kas kasılması, ter artefaktları ile EKG artefaktları örnek olarak verilebilir.

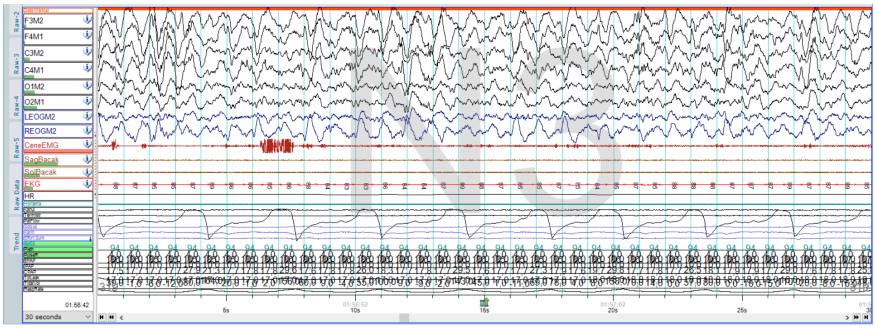
Kas kasılması ile oluşan aksiyon potansiyelinin oluşturduğu sinyallere kas kasılma artefaktları denilmektedir. Elektrot çevresindeki kasların kasılması ile oluşurlar. Ani başlayıp saniyeler içerisinde kaybolurlar. Göz hareketlerinde göz kaslarının oluşturduğu elektriksel potansiyeller özellikle frontal bölge ve göz çevresi EEG sinyallerini etkileyebilir. Göz kapakları kapandığında fizyolojik olarak göz kürelerinin yukarıya ya da gözler açıldığında aşağıya hareket etmesi (Bell fenomeni) ve istemli göz hareketle-



Şekil 1. Göz hareketi artefaktı görseldeki epoğun 9 ve 23. saniyelerinde görülmektedir. 25. saniyede ise tüm traseleri etkileyen hareket artefaktı görülmektedir.

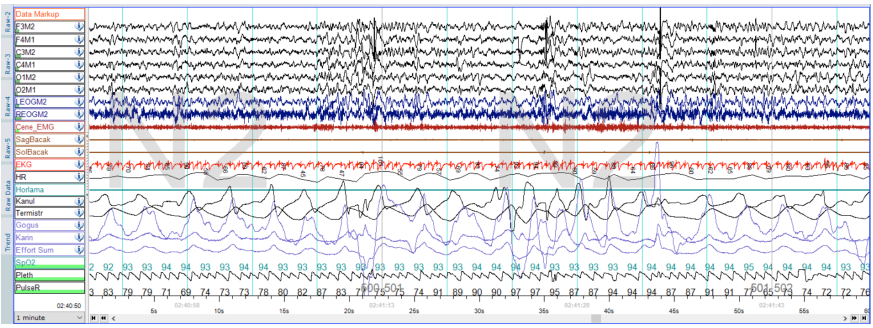
rine bağlı artefakt oluşabilir. Göz hareketi göz çevresi elektrota yaklaşan şekildeyse EEG trasesinde pozitif, uzaklaşan yönde ise negatif defleksiyon oluşturur (Şekil 1) [5]. Kas kasılmasına bağlı oluşan artefaktlar koopere olabilecek bir hasta ise gevşemesinin istenmesi, uykuya dalması ile ya da kaynaklandığı düşünülen elektrotun bir miktar yer değiştirilmesi ile ortadan kaldırılabilir. Bu yöntemle çözümlenemiyorsa yüksek frekans filtreleme yapılabilir. Bu yöntem, sorunu çözse de diğer sinyalleri de azaltabileceği akılda tutulmalıdır. Kas kasılma artefaktları sadece EEG kanallarında görüldüğünde, epileptik nöbeti düşündüren serebral diken dalgalara benzetilebilir. Hastanın teknisyen tarafından yakın izlenmesi ve hastanın beden hareketleri, ritmi uygun şekilde kayıt edilmelidir.

Test sırasında hastaların terlemesi ile elektrot iletkenliği etkilenerek artefakt oluşturabilmektedir. Ter artefaktı olarak adlandırılan bu durumda, sinyallerde düşük frekanslı sinyal trasesinde sapmalara neden olan bir durum gözlenir (Şekil 2). Bu sorun hastanın başının kurulanması, odanın soğutulması ya da düşük frekans filtresi kullanımı ile giderilebilir [6].



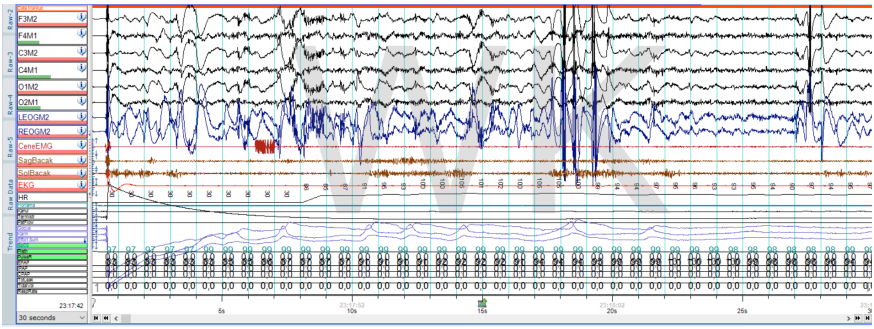
Şekil 2. Ter artefaktı, EEG ve EOG dalga traselerinde ritmik olmayan, yavaş dalga paterni.

Polisomnografi kaydı sırasında elektrotun, bağlantıları ya da beden hareketi nedeni ile oluşan artefaktlara hareket artefaktları denmektedir. Çoğunlukla kısa süreli olduğundan müdahale gerektirmez. Sık karşılaşılan bir örneği yatak ile vücut arasında sıkışan elektrottan kaynaklanan solunum artefaktıdır. Bu durumda EEG, EMG ya da EOG kanallarında solunum ile aynı frekansta, düşük amplitüdlü düzenli patern gösteren bir dalga görülür (Şekil 3). Hastanın pozisyon değiştirmesi söylenerek sorun çözülebilir [6]. Hareket ve ter artefaktları yavaş dalga özelliği nedeni ile bazen hatalı olarak delta dalgası olarak algılanabilmektedir. Ancak özellikle solunumsal özellik göstermesi ya da ter artefaktında olduğu gibi EOG trasesini de etkileyebilmesi gibi özellikleri ile kolayca ayrım yapılabilir.



Şekil 3. Solunum artefaktı, EEG ve EOG traselerinde solunum ile aynı anda, düşük frekanslı dalga paterni.

EEG kaydında keskin, yüksek amplitüdlü, düzenli ve QRS kompleksi ile eş zamanlı gözlenen artefaktlara EKG artefaktı denilmektedir (Şekil 4). Bu sorun kaynaklandığı düşünülen EEG elektrotunun 1 cm yer değiştirilmesi ya da mastoid kemik üzerine yerleştirilen M1 ile M2 elektrotunun birlikte bağlanması ile çözülebilir [7].



Şekil 4. EKG artefaktı, EEG kanallarında EKG ile eş zamanlı QRS kompleksleri görülmektedir.

Fizyolojik Olmayan Sinyal Artefaktları:

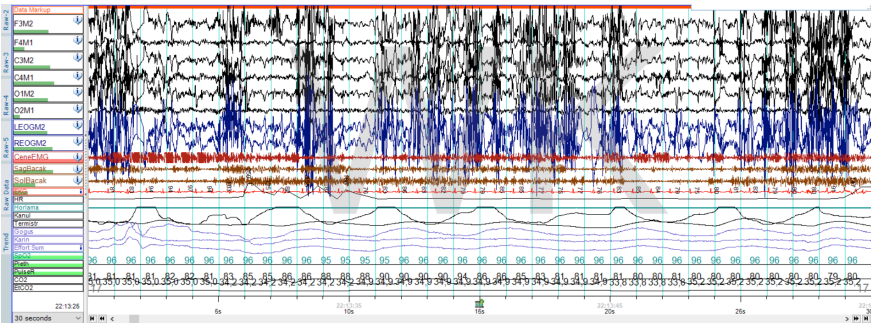
Fizyolojik olmayan artefaktlar, elektrot elektrot bağlantısı, elektrot cilt bağlantısı, kayıt cihazı ya da kayıt esnasındaki çevresel faktörlere bağlı oluşurlar. Bu çevresel faktörler elektromanyetik dalgalar, elektrik gerilimi olabilir.

Cilt ile yeterli teması olmayan elektrotlar yüksek impedans oluşturmaktadır. Elektrik akımının neden olduğu 60 Hz frekansa sahip artefaktlar da yüksek impedans oluşturur (Şekil 5). 60 Hz elektrik artefaktı özellikle EMG kanallarında olduğunda miyojenik aktivite ile karışabilir ve ayrımını

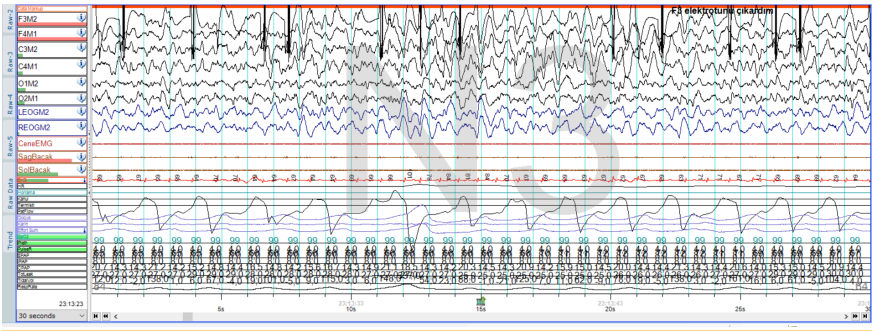
yapmak güç olabilir. Yüksek impedans durumlarında bu sorunun çözümü için aşağıdaki sıra izlenebilir [8].

- Hastadan başlayarak sisteme kadar olan tüm bağlantı kontrol edilmelidir.
- Bağlantı problemi yoksa bazen elektrot üzerine hafifçe bası yapmak iletkenliğin sağlanmasında yeterli olabilmektedir.
- Yüksek impedans düzelmiyorsa, elektrot bağlantısı yeniden yapılmalı yine aynı sorunun devam etmesi durumunda elektrot yenisi ile değiştirilmelidir.
- Tüm bu adımlar ile sorun çözülememişse "Notch filtresi" kullanılabilir. "Notch filtresi" ile diğer sinyallerde de bir miktar azalma görülebilmektedir.

Bir elektrotun cilt ile temasının tamamen kaybolması durumunda ise düz çizgi artefaktı oluşmaktadır. Elektrot bağlantısının yeniden yapılması ile çözümlenebilir.



Şekil 5. Yüksek impedans artefaktı, neredeyse bütün kanalları etkileyen yüksek frekans ve yüksek amplitüdlü sinyaller görülmektedir.



Şekil 6. Elektrot patlaması, EEG-F3 elektrotundan kaynaklanmaktadır.

Bazen zemin aktivitesinde anlık, kısa süreli ve yüksek amplitüdlü sinyaller görülmektedir. Bu sinyallere elektrot patlamaları denilmektedir. Çoğunlukla tek elektrot kaynaklıdır ve cilt ile temasının azalması nedeni ile oluşurlar. Seyrek gözlenen elektrot patlamalarında herhangi bir müdahale gerekmezken, sık gözlenmesi durumunda ilk yapılması gereken elektrot jelinin yenilenmesi ve yeniden elektrotun yerleştirilmesidir. Bu adımla çözümlenmiyorsa yüksek impedansta olduğu gibi sorunun çözümü için benzer adımlar izlenebilir (Şekil 6). Bazen uykunun yavaş dalga aktivitesini taklit edebilmesi nedeni ile skorlama hatalarına neden olabilmektedir. Ancak tek elektrot kaynaklı olması ile ayırt edilebilir [8].

Artefaktların giderilmesinde son çare olarak bahsedilen frekans filtreleri, PSG esnasında kayıt edilmek istenen dalga frekanslarının alt ve üst limitleri gibi düşünülebilir. Alt limit düşük frekans filtresi iken, üst limit yüksek frekans filtresidir. Limitlerin dışında kalan frekanslardaki sinyallerin amplitüdleri azaltılır [5]. Yüksek frekansa sahip bir artefaktı ortadan kaldırmak istediğinde yüksek frekans filtresi azaltılabilir, düşük frekansa sahip bir artefakt ortadan kaldırılmak istendiğinde düşük frekans filtresi yükseltilebilir. Özellikle düşük frekans filtresinin yükseltilmesi, EEG gibi sinyallerin azalmasına ve uyku evresinin skorlanmasında hatalara neden olabilmektedir. Bu yüzden filtre ayarlarının değişimi son çare olarak düşünülmelidir.

Polisomnografi kaydı esnasında gözlenen ve skorlama hatalarına neden olabilen artefaktları önlemek, tetkikin kalitesi için son derece önemlidir. Günümüzde kullanılan bilgisayar yazılımları ile de artefaktlar algılanabilmektedir. Yine de en iyi çözüm, uyku teknisyeninin bu konuda yeterli eğitime, deneyime ve çözüm yollarına hâkim olmasından geçmektedir. Hastanın ve ortamın gözlemlenmesi, hasta kaydı ile ilişkilendirilmesi, uygun bir şekilde kayıt edilmesi olayların çözümlenmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kotagal S, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, et al. Non-respiratory indications for polysomnography and related procedures in children: an evidence-based review. Sleep 2012 1;35:1451-66.

2. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.

3. Zaremba EK, Barkey ME, Mesa C, et al. Making polysomnography more "child friendly:" a family-centered care approach. J Clin Sleep Med 2005;1:189-98.

4. Keenan, S. Polysomnographic technique: An overview. In: Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations, and clinical aspects. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999: 137-56.

5. Patil SP. Technical Aspects of Sleep Testing. ACCP Sleep Medicine Board Review: 4th Edition 2009: 17-24.

6. Siddiqui F, Osuna E, Walters AS, et al. Sweat artifact and respiratory artifact occurring simultaneously in polysomnogram. Sleep Med. 2006;7:197-9.

7. Dirlich G, Vogl L, Plaschke M, et al. Cardiac field effects on the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 102: 307-15.

8. Walczak T, Chokroverty S. Electroencephalography, Electromyography and Electrooculography: General Principles and Basic Technology. In: Sleep Disorders Medicine. Butterworth-Heinemann 1994; 95–117.

Polisomnografide Hipnogramın Yorumlanması

Pelin Asfuroğlu, Ayşe Tana Aslan

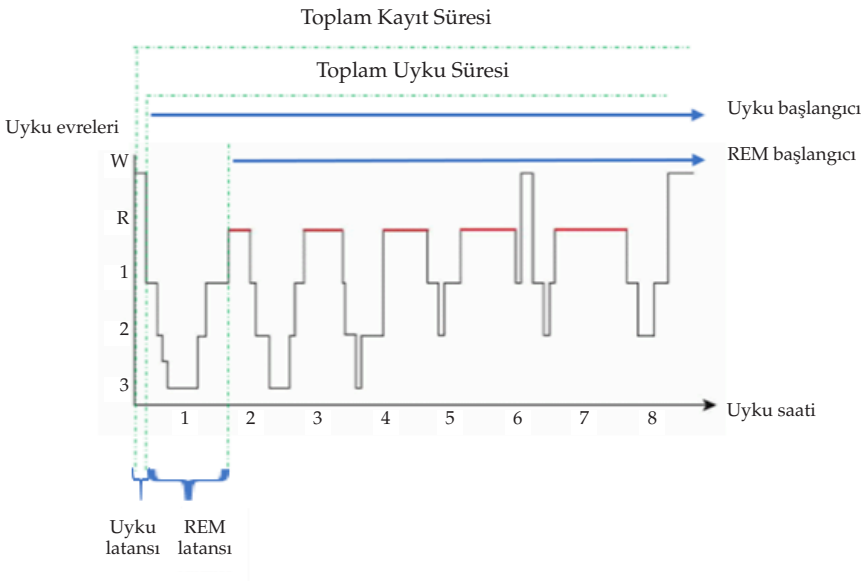
Uykudaki bozukluklar belirli dönemlerde ve belirli uyku aşamalarında ortaya çıkmaktadır. Polisomnografi (PSG) kaydının analizini ve zamansal görünümünü kolaylaştırmak için kullanılan grafiksel temsiline "hipnogram" denilmektedir [1,2].

Hipnogram ile tek bir sayfada PSG'de skorlanan uyku evreleri, solunumsal olaylar, oksimetre ile oksijen saturasyonu, vücut pozisyonu, motor hareketler ve kalp hızı parametreleri tüm gece için ve eş zamanlı görülür [2,3]. Bilgiler yatay ve dikey olmak üzere iki boyutta yerleşiktir. Yatay olarak gece boyunca olan uyku evrelerinin geçişleri, oksimetre takibi ve solunum olaylarının oluşumu görülebilmektedir. Dikey olarak aynı zaman çizgisinde vücut pozisyonunun ve uyku evresinin solunum olayı veya oksijen saturasyonu üzerine etkisi görülebilmektedir [3].

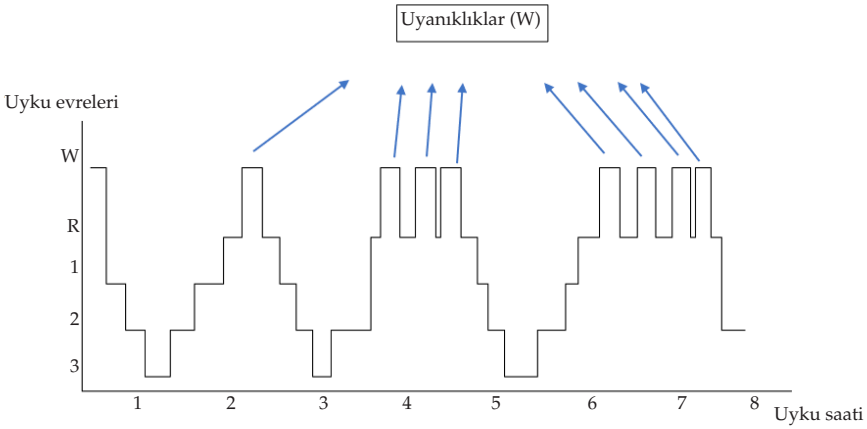
Uyku Evreleri:

Hipnogramın uyku evreleri ile ilgili bölümünde toplam kayıt süresi, toplam uyku süresi, uyku başlangıcı ve latansı, uyku evreleri arası geçişler ile REM başlangıcı, sayısı ve latansı görülebilir (Şekil 1) [2,3]. Toplam kayıt süresi, PSG kaydının başlandığı andan kaydın sonlandığı ana kadar geçen süredir. Toplam uyku süresi, gece boyu olan uyanmalar çıkarıldıktan sonra uykuda geçen süredir. Uyku latansı, kaydın başladığı andan ilk uyku evresinin izlendiği ana kadar olan süredir. REM latansı, uykuya daldıktan sonra ilk REM evresinin görüldüğü ana kadar olan süredir [4].

Çocuklarda yaşlara göre toplam uyku süresi değişkenlik gösterir. Toplam uyku süresi ortalamaları yaşamın ilk iki ayında 10-19 saat, iki ay ile on iki ay arasında 12-13 saat, bir ile üç yaş arasında 11-13 saat, üç ile on iki yaş arasında 9-10 saat ve adolesan döneminde 9 saattir [5]. Gece uykusunun % 4-5'ini evre 1 non-REM, % 44-56'sını evre 2 non-REM, 10 yaşın altındaki çocuklarda % 29-32'sini ve 10 yaş üstü çocuklarda % 20'sini evre 3 non-REM ve % 17-21'ini REM evresi oluşturmaktadır. REM evresi daha küçük çocuklarda daha fazla olabilir [6]. Gecenin ilerleyen saatlerinde REM



Şekil 1. Hipnogramda uyku evrelerinin görünümü.
(W: uyanıklık, R: REM, 1: non-REM Evre 1, 2: non-REM Evre 2, 3: non-REM Evre 3).



Şekil 2. Hipnogramda sık bölünen uykulardaki uyanıklıklar.

evresi uzar [7]. Hipnogramda sık bölünen uykularda grafiksel görünümün uyanıklık (*wake*-W) evresine sık geçişleri görülebilir (Şekil 2).

Çocuklarda saatte ortalama 9-16 kez uyanayazma (*arousal*) görülmesi normal olarak kabul edilmektedir [6]. Uyanayazma indeksi arttıkça hipnogramda 'Uyanayazma' bölümünde görülen çizgiler fazlalaşacaktır.

Vücut Pozisyonu:

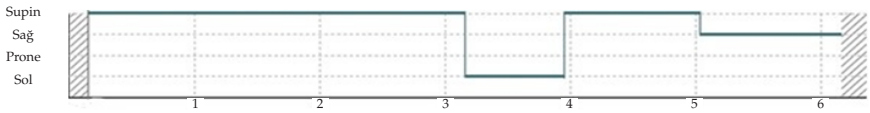
Hastanın vücut pozisyonu ile ilgili bölümde supin, pron, sağ ve sol vücut pozisyonlarında ne kadar süre uyuduğu, pozisyonlar arası geçiş görülebilmektedir (Şekil 3). Solunum olaylarının ortaya çıktığı pozisyon ve uyku evresi hipnogramda değerlendirilebilir. Vücut pozisyonu ile değişen solunum olaylarını değerlendirebilmek için hastanın her pozisyonda uyumuş olması önemlidir [1,8].

Solunum Olayları:

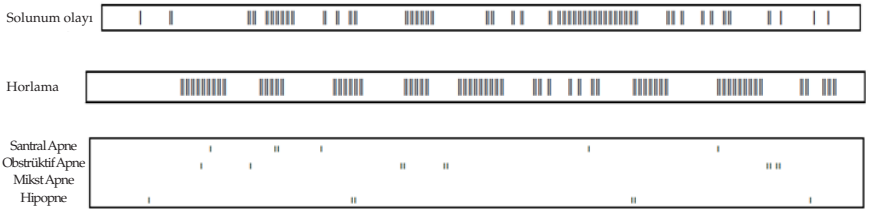
Hipnogramda solunum olayları ve horlama çizgisel ya da noktasal olarak izlenebilmektedir (Şekil 4). Hastanın sık horlamaları ve solunum olayları ile ortaya çıktığı uyku evresi ve pozisyonu hipnogram üzerinde kolaylıkla değerlendirilir [6,9].

Oksijen Saturasyonu:

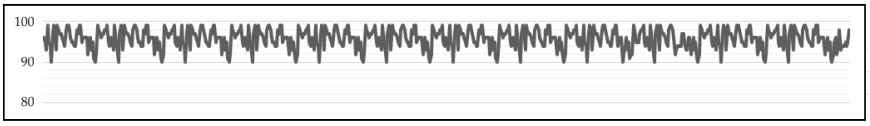
Hastanın gece boyunca oksijen saturasyonu da takip edilir ve grafiksel olarak hipnogramda görülmektedir. Şekil 5'te gece boyunca hastanın oksijen saturasyonu izlemi görülmektedir [6].



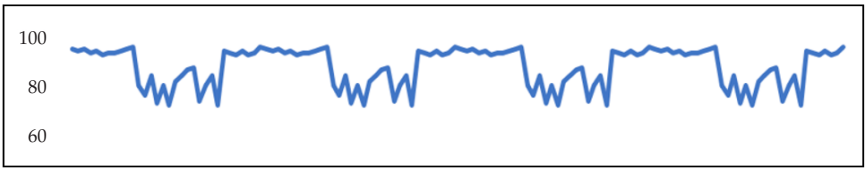
Şekil 3. Hipnogramda vücut pozisyonu görünümü.



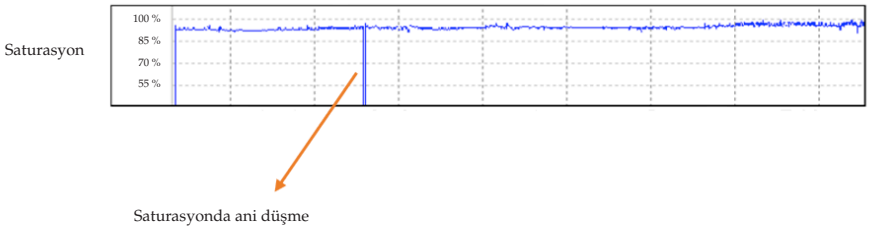
Şekil 4. Hipnogramda solunum olaylarının görünümü.



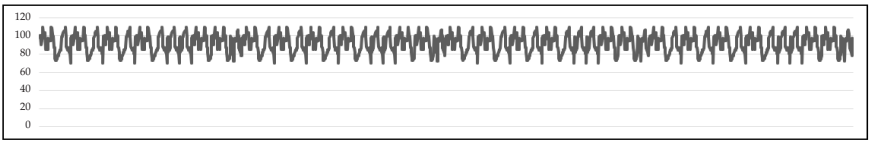
Şekil 5. Hipnogramda oksijen saturasyonu görünümü.



Şekil 6. Uyku apnesinde görülen "Testere dişi" şeklinde saturasyon düşüşü.



Şekil 7. Saturasyonda görülen ani düşme (Oksimetre probunun temassızlığı vb.).



Şekil 8. Hipnogramda kalp tepe atımı görünümü.

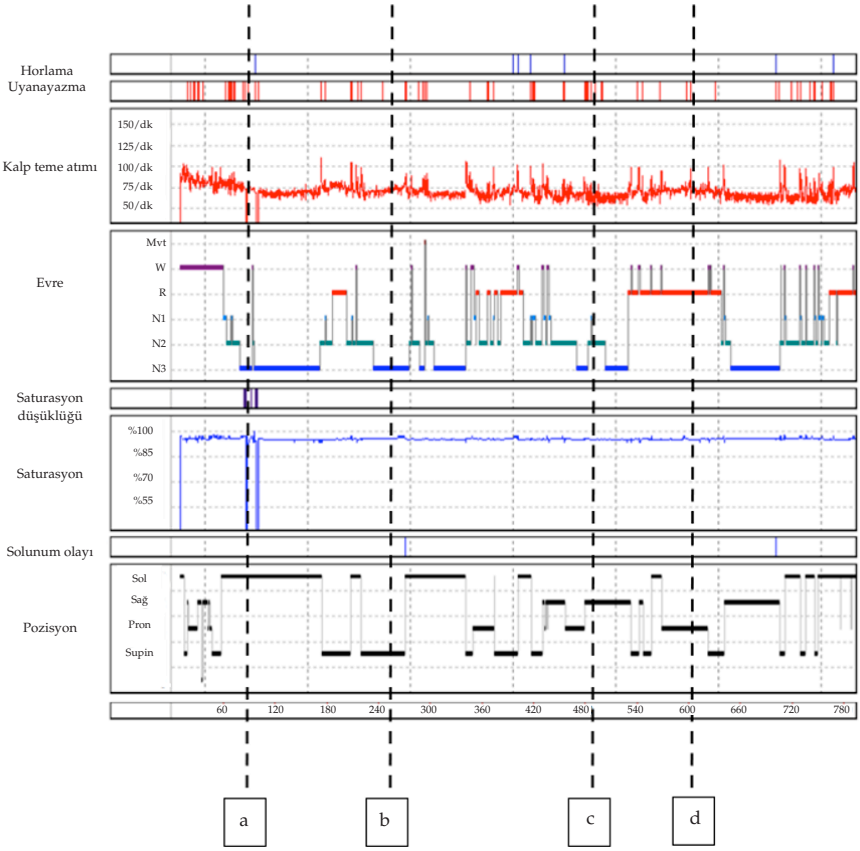
Uyku apnesi olan hastalarda hipnogramda oksijen saturasyonu izleminde "testere dişi" şeklinde saturasyon düşüklüğü görülür (Şekil 6). Bu düşüşlerin ortaya çıktığı uyku evresi ve hastanın pozisyonu ile birlikte değerlendirilir [10].

Hipnogramda oksijen saturasyonunda ani ve belirgin düşme görülmesi o sırada sinyal iletiminin kesildiğini düşündürebilir. Oksijen saturasyonunda ani ve belirgin düşme sonrası saturasyon izleminin normal devam etmesi anlık sinyal iletim kesilmesini düşündürür (Şekil 7).

Kalp Tepe Atımı:

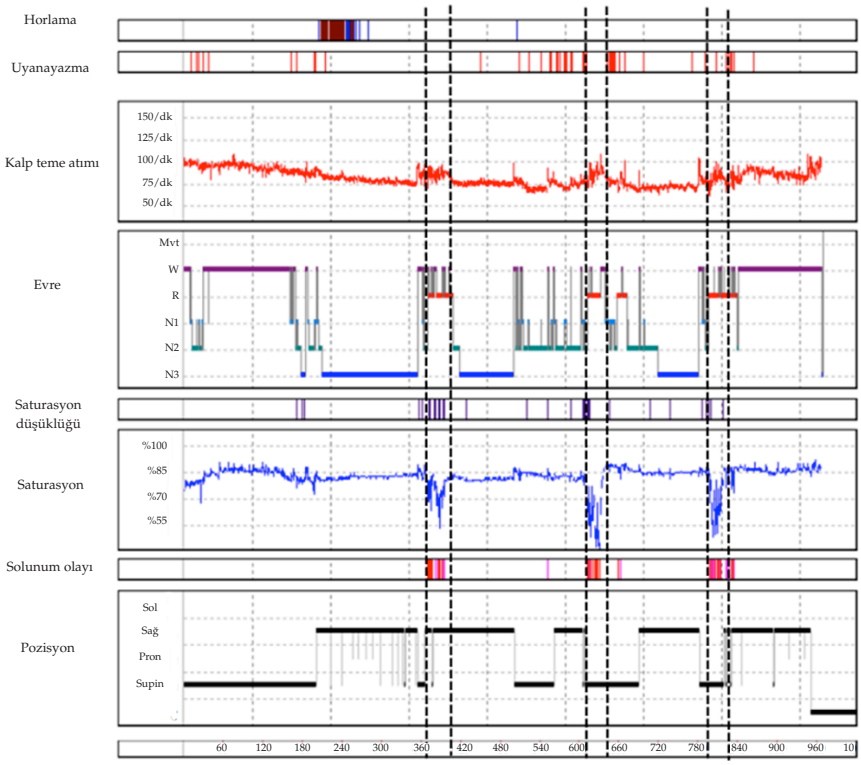
Kalp tepe atımı hipnogramda bulunan diğer bir parametredir. Genellikle kalp tepe atımı net değerlendirilemese de solunumsal olaylar sırasında etkilenen kardiyovasküler otonomik kontrol grafiksel olarak hipnogramda görülebilmektedir [11]. Şekil 8'de hipnogramda grafiksel olarak kalp tepe atımı seyri görülmektedir.

Hipnogram incelenirken yukarıdan aşağı çekilen çizgilerle grafiklerin aynı zaman dilimine denk gelen tüm parametreler birlikte değerlendiril-

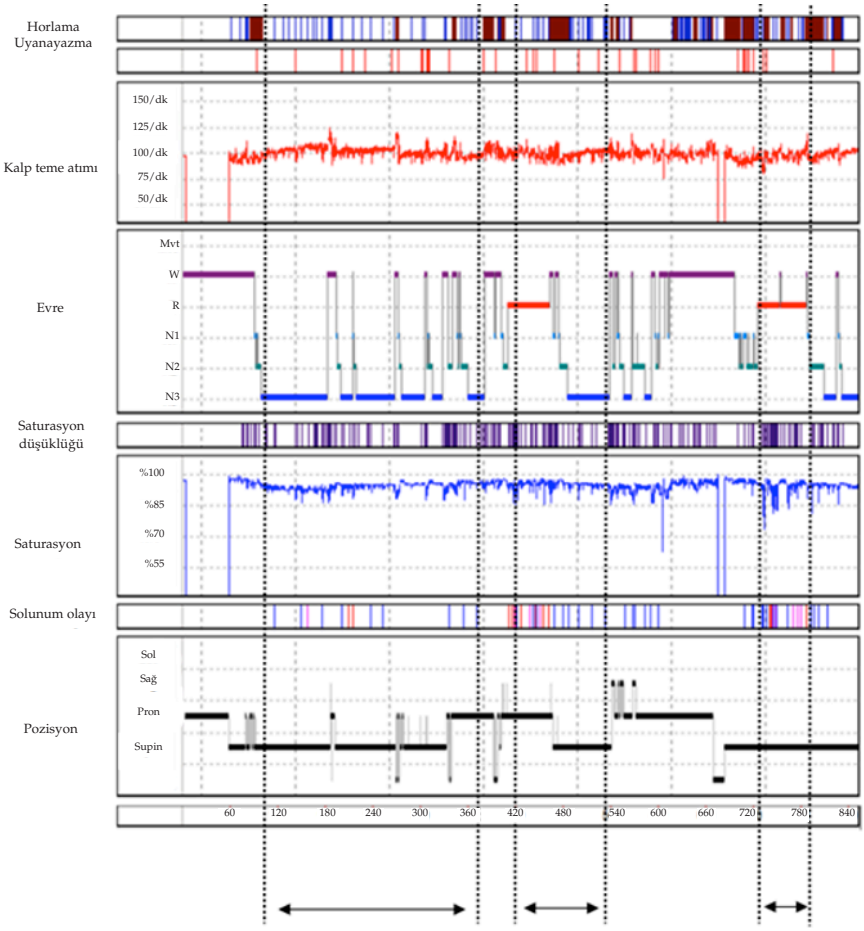


Şekil 9. Hipnogram görünümü:
a-Evre 3 uyku ve sol yatış pozisyonu sırasında ani belirgin saturasyon düşüşü ve kalp tepe atımında ani belirgin düşüş görülüyor. Bu şekilde ani düşüşler saturasyon ve kalp tepe atımı ölçüm sırasında temassızlık olduğunu gösterebilir.
b-Evre 3 uyku ve supin yatış pozisyonu sırasında herhangi solunum olayı, saturasyon düşüklüğü, horlama veya uyanayazma görülmemektedir.
c-Evre 2 uyku ve sağ yatış pozisyonu sırasında herhangi solunum olayı, saturasyon düşüklüğü veya horlama görülmemektedir; ancak uyanayazma sıklaşmıştır.
d-REM evresi uyku ve pron pozisyonu sırasında herhangi solunum olayı, saturasyon düşüklüğü, horlama veya uyanayazma görülmemektedir.

miş olur [12]. Hastanın o anda hangi pozisyonda, uykusunun hangi evresinde olduğu, horlamasının, uyanayazmasının, herhangi solunum olayının veya saturasyon düşüklüğünün olup olmadığı görülmüş olur (Şekil 9-11).



Şekil 10. Uykunun REM evresinde ortaya çıkan solunum olayları ve saturasyon düşüklükleri.



Şekil 11. Uyku sırasındaki solunum olaylarının ve saturasyon düşüklüklerinin genel olarak evre 3 ve REM evrelerine denk geldiği, supin pozisyonunda arttığı, horlamaların ve kısa süreli uyanmaların sık olduğu görülmektedir.

Uyku kaydının grafiksel olarak değerlendirildiği hipnogram ile uyku evreleri, solunumsal olaylar, uyanayazma, oksijen saturasyonu, vücut pozisyonu ve kalp hızı aynı anda görülebilmektedir. Polisomnografi raporunda hipnogramın bulunması zorunluluğu olmamakla birlikte hipnogram uykunun değerlendirilmesi için kolaylık sağlayıcıdır. Hipnogram ile görsel olarak tüm gece uyku ve solunum olaylarının değerlendirilmesi PSG raporunun değerlendirilmesi ve yorumlanmasında yol göstericidir.

KAYNAKLAR

1. Fernández-Leal Á, Moret-Bonillo V, Cabrero-Canosa MJ. Towards the Standardization of Hypnograms Construction for Sleep Analysis. In: Kyriacou E, Christofides S, Pattichis C. (eds). XIV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2016, vol 57. Paphos: Springer; 2016: 865-9.
2. Domingues A, Paiva T, Sanches JM. Hypnogram and sleep parameter computation from activity and cardiovascular data. IEEE Trans Biomed Eng 2014; 61: 1711-9.
3. Swihart BJ, Caffo B, Bandeen-Roche K, Punjabi NM. Characterizing sleep structure using the hypnogram. J Clin Sleep Med 2008; 4: 349-55.
4. Köktürk O. Uyku Kayıtlarının Skorlanması. Solunum 2013; 15: 14-29.
5. Babcock DA. Evaluating sleep and sleep disorders in the pediatric primary care setting. Pediatr Clin North Am 2011; 58: 543-54.
6. Beck SE, Marcus CL. Pediatric polysomnography. Sleep Med Clin 2009; 4: 393-406.
7. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, Sleep Stages. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
8. Verhelst E, Clinck I, Deboutte I, et al. Positional obstructive sleep apnea in children: prevalence and risk factors. Sleep Breath 2019; 23: 1323-30.
9. Giuca MR, Carli E, Lardani L, et al. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Emerging Evidence and Treatment Approach. Scientific World Journal 2021; 2021: 5591251.
10. Savini S, Ciorba A, Bianchini C, et al. Assessment of obstructive sleep apnoea (OSA) in children: an update. Acta Otorhinolaryngol Ital 2019; 39: 289-97.
11. Deng ZD, Poon CS, Arzeno NM, Katz ES. Heart rate variability in pediatric obstructive sleep apnea. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2006; 2006: 3565-8.
12. Schlögl A, Kemp B, Penzel T, et al. Quality control of polysomnographic sleep data by histogram and entropy analysis. Clin Neurophysiol 1999;110: 2165-70.

Polisomnografi Raporunun Hazırlanması ve Yorumlanması

Eylül Pınar Çakır, Ayşe Tana Aslan

Polisomnografi (PSG) uyku tıbbında kullanılan altın standart tanısal testtir. Aynı anda birçok fizyolojik parametre birden kaydedilerek değerlendirilmektedir. Uyku sırasında solunumsal olayları değerlendirmek amacı ile oksijen saturasyonu, karbondioksit (CO_2) ölçümü [arteryel parsiyel CO_2 (PCO_2), transkutanöz PCO_2, end-tidal PCO_2], solunum çabası, nazal hava akımı, elektroensefalografi (EEG) dalgaları, elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu, elektromyografi (EMG) kaydı, elektrookülografi (EOG) kaydı, vücut pozisyonu ve eş zamanlı video kaydı yapılır.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından ilk kez 2007 yılında yayınlanan el kitabında uyku ve ilişkili olayların sınıflaması, rutin PSG'nin teknik kurallarının ve standartlarının belirlenmesi, PSG sonuçlarının analitik puanlaması ve yorumlanması belirtilmiş ve 2020 yılında 2.6 versiyonu ile güncellenmiştir [(1)]. Rutin bir PSG'de rapor edilmesi gereken tüm parametreler belirtilmiştir. AASM'ye göre bu kılavuzdaki tüm kurallara, tanımlara, notlara uyulması ve ortak dilin kullanılması gerekmektedir. Her alanda kurallar belirlenmiş, kategoriler halinde düzenlenmiştir. Kategoriler '*Önerilir*', '*Kabul edilebilir*' ve '*İsteğe bağlı*' olarak sınıflandırılır [(1)]. Bu yazıda bir PSG raporunda belirtilmesi gereken parametreler ve yorumları tartışılacaktır.

Polisomnografi raporunda mutlaka yer alması gereken bilgiler arasında; testin yapıldığı tarih, hastanın demografik bilgileri bulunmalıdır ve bu bilgiler raporun her sayfasında yer almalıdır. PSG raporunda hastanın yaşı, bebekler için hem kronolojik yaşı hem de gestasyonel yaşı belirtilmelidir. Bu kısımda aynı zamanda hastanın boyu, kilosu, beden kitle indeksi (BKİ), hastaya ait tanılar, kullandığı ilaçlar ve testin hangi nedenle yapıldığı, şikayetinin ne kadar süredir olduğu, skorlamayı yapan doktorun ve kayıt yapan teknisyenin isimleri yazılmalıdır [(2-4)].

Tüm gece yapılan PSG kaydı değerlendirilerek uyku evreleri, solunumsal olaylar, kardiyak olaylar, hareket olayları ve vücut pozisyonu skorlandıktan sonra veriler yorumlanarak PSG raporu oluşturulur. Bir PSG kaydının değerlendirilebilmesi için en az 4 saat uyku kaydı süresi gerekmektedir.

PSG raporunda genel parametreler, uyku skorlama verileri, uyanayazma (*arousal*) olayları, kardiyak olaylar, hareket olayları, solunumsal olaylar ve özet bildirimlerden bahsedilir [1-4].

A. Genel Parametreler

Polisomnografi kaydında bir gece boyunca kaydedilen, AASM tarafından önerilen bazal değerlendirme parametreleridir. Uyku evreleme ve solunumsal olayları saptama sırasında yorumlanması gerekli bilgilerdir [1]. Bunlar:

1.	EEG derivasyonları (en az 3 derivasyon)	Önerilir
2.	EOG derivasyonları (2 elektrot)	Önerilir
3.	Çene EMG (tek kanal)	Önerilir
4.	Bacak EMG	Önerilir
5.	Hava akım ölçümü	Önerilir
6.	Solunum efor sinyalleri	Önerilir
7.	Oksijen saturasyonu	Önerilir
8.	Vücut pozisyonu	Önerilir
9.	EKG (D2 derivasyon)	Önerilir
10.	PSG ile senkronize kayıtlı video	Önerilir

Elektroensefalografi için en az üç derivasyon önerilmektedir. EEG kayıtlarının yorumlanması, uyanıklıkta ve uyku esnasında gelişen elektriksel aktivitedeki değişikliklerin objektif bir analizini gösterir.

Elektrookülografi için iki elektrot önerilmektedir. Evre 1 uykudaki yavaş göz hareketlerinin ve REM (*rapid eye movement*) uykusundaki hızlı göz hareketlerinin tespitinde EOG elektrotları kullanılır.

Elektromyografi için tek kanal kullanılıp üç elektrot bağlanmaktadır. Elektrotlardan biri mandibula orta hatta, diğerleri her iki bacağın tibialis anterior kasına bağlanır. Bacak hareketleri ve diş gıcırdatma izlemi için kullanılır [1].

B. Uyku Skorlama Verileri

Polisomnografi raporunda uykuyu, uyku etkinliğini ve uyku ile ilgili solunumsal olayları sınıflandırabilmek için kaydedilen verilerdir. AASM tarafından PSG raporunda olması önerilmektedir [1]. Bunlar:

1.	Işıkları kapatma saati (sa:dk)	Önerilir
2.	Işıkları açma saati (sa:dk)	Önerilir
3.	Toplam uyku süresi (TUS) [N1+N2+N3+R (dk)]	Önerilir
4.	Toplam kayıt süresi (TKS) [ışıkları kapatma ve açma saatleri arasındaki süre, (dk)]	Önerilir
5.	Uyku latansı (UL, Işıklar kapandıktan sonra herhangi bir uyku evresinin ilk görüldüğü epoğa kadar geçen süre)	Önerilir
6.	REM latansı (uyku başlangıcından ilk REM oluşmasına kadar geçen süre)	Önerilir
7.	Uyku başladıktan sonra uyanma (UBSU) zamanı [TKS - UL - TUS, (dk)]	Önerilir
8.	Uyku etkinliği yüzdesi (TUS / TKS x 100)	Önerilir
9.	Tüm evrelerdeki uyku süreleri (dk)	Önerilir
10.	Tüm uyku evrelerinin toplam uyku süresine göre yüzdelik dağılımı (Herhangi bir uyku evresi / TUS x 100)	Önerilir

C. Uyanayazma Olayları

Uyanayazma olayının, uykunun herhangi bir evresindeki tüm gece boyunca olan toplam sayısının, uyku evrelerine göre dağılımının ve bir saatlik uykuda ortalama sayının belirtilmesi önerilmektedir [1]. Bunlar:

1.	Uyanayazma sayısı	Önerilir
2.	Uyanayazma indeksi (Uİ) (uyanayazma sayısı x 60 / TUS)	Önerilir

D. Kardiyak Olaylar

Polisomnografi raporunda belirtilmesi gereken kardiyak olaylar aşağıda belirtilmiştir. Parametreler tek bir EKG derivasyonu (D_2) ile değerlendirilmektedir [1]. Bunlar:

1.	Uyku sırasında ortalama kalp hızı	Önerilir
2.	Uyku sırasında en yüksek kalp hızı	Önerilir
3.	Kayıt boyunca en yüksek kalp hızı	Önerilir
4.	Bradikardi (gözlemlendi ise): en düşük kalp hızı kaydedilmesi	Önerilir
5.	Asistoli (gözlemlendi ise): en uzun aralığın kaydedilmesi	Önerilir
6.	Uyku sırasında oluşan sinüs taşikardisi (gözlemlendi ise): en yüksek kalp hızı kaydedilmesi	Önerilir
7.	Dar QRS kompleksli taşikardi (gözlemlendi ise): en yüksek kalp hızı kaydedilmesi	Önerilir
8.	Geniş QRS kompleksli taşikardi (gözlemlendi ise): en yüksek kalp hızı kaydedilmesi	Önerilir
9.	Atrial fibrilasyon (gözlemlendi ise): ortalama kalp hızı kaydedilmesi	Önerilir
10.	Diğer aritmiler (gözlemlendi ise): aritmilerin listelenmesi	Önerilir

E. Hareket Olayları

Vücut hareketlerinin belirtilmesi gereken durumlar aşağıda belirtilmektedir [1]. Bunlar:

1.	Uykudaki periyodik bacak hareketi sayısı (PBHS)	Önerilir
2.	Uyanayazma ile birlikte uykudaki PBHS	Önerilir
3.	PBHS indeksi (PBHSİ) (PBHS x 60 / TUS)	Önerilir
4.	PBHS uyanayazma indeksi (PBHSUİ) (PBHS uyanayazma ile birlikte x 60/TUS)	Önerilir
5.	Atoninin eşlik etmediği REM	İsteğe bağlı

F. Solunumsal Olaylar

Solunumsal olayların ölçümü ve santral-obstrüktif ayrımı uyku ile ilgili hastalığın tanısının temelini oluşturmaktadır. Saptanan solunumsal olayların niteliği obstrüktif apne, santral apne, mikst apne ya da hipopne olarak raporlanmalıdır. Hastanın sağ, sol, yüzüstü veya sırtüstü yatış pozisyonları ile gelişen solunum olaylarının dağılımı belirlenmelidir. Uyku evrelerine göre solunumsal olayların dağılımı, tanının konulmasında yol göstericidir. REM ya da non-REM uyku evrelerine göre apne ve hipopnelerin raporda belirtilmesi gereklidir. Oksijen desaturasyon indeksi (ODİ) AASM' ye göre çocuklarda oksijen desaturasyonu solunumsal olay öncesi bazal saturasyondan %3'ten daha fazla düşüş olması halinde skorlanmaktadır [1]. Ortak dil kullanmak amacıyla seçilen yöntem raporda belirtilmelidir.

Uykuda solunum olayları toplam uyku süresi ile oranlandığında solunumsal olayın sayısal indeks değeri bulunur. Solunumsal olayların indeksi hastalığın şiddetini ve tedavi seçeneklerini değerlendirmede yol göstermektedir.

Polisomnografi raporunda bulunması gereken solunumsal parametreler aşağıda belirtilmektedir [1]. Bunlar:

1.	Obstrüktif apne sayısı	Önerilir
2.	Mikst apne sayısı	Önerilir
3.	Santral apne sayısı	Önerilir
4.	Hipopne sayısı	Önerilir
5.	Obstrüktif hipopne sayısı	İsteğe bağlı
6.	Santral hipopne sayısı	İsteğe bağlı
7.	Apne + Hipopne sayısı	Önerilir
8.	Apne indeksi (Aİ) (Obstrüktif apne + santral apne + mikst apne x 60 / TUS)	Önerilir
9.	Hipopne indeksi (Hİ) (Hipopne x 60 / TUS)	Önerilir
10.	Apne-hipopne indeksi (AHİ) (Apne + hipopne x 60 / TUS)	Önerilir
11.	Obstrüktif apne-hipopne indeksi (OAHİ) (Obstrüktif apne + mikst apne + obstrüktif hipopne x 60 / TUS)	İsteğe bağlı
12.	Santral apne- hipopne indeksi (SAHİ) (Santral apne + santral hipopne x 60 /TUS)	İsteğe bağlı
13.	Solunumsal efor ilişkili uyanayazma sayısı (SEİU)	İsteğe bağlı
14.	Solunumsal efor ilişkili uyanayazma indeksi (SEİUİ) (SEİU x 60 / TUS)	İsteğe bağlı
15.	Solunumsal olayların indeksi (SOİ) (Apneler + hipopneler + SEİU x 60 / TUS)	İsteğe bağlı
16.	Oksijen desaturasyon oranı (%3)	İsteğe bağlı
17.	ODİ	İsteğe bağlı
18.	Ortalama arteriyel oksijen saturasyon değeri	Önerilir
19.	Uyku sırasında en düşük oksijen saturasyon değeri	Önerilir
20.	Tanısal çalışma sırasında hipoventilasyon görülmesi	Önerilir
21.	Pozitif havayolu basıncı (PAP) titrasyonu boyunca hipoventilasyon görülmesi	İsteğe bağlı
22.	Erişkinlerde Cheyne-Stokes solunumu görülmesi	Önerilir
23.	Cheyne-Stokes solunum olayı sayısı ve süresi (total uyku süresine oranı)	Önerilir
24.	Çocuklarda periyodik solunum görülmesi	Önerilir
25.	Horlama kaydı	İsteğe bağlı

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi verilerine göre erişkin skorlama kuralları 13 yaş üstündeki çocuklar için kullanılabilmektedir. Çocuklar için obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı ve şiddetinin belirlenmesi amacı ile AHİ'nin değerlendirilmesi önemlidir. Çocuklarda AHİ değerine göre OUAS şiddeti 1-4 ise hafif, 5-9 ise orta, ≥10 ise ağır olarak sınıflandırılmaktadır.

Çocuklarda kaydedilmesi önerilen periyodik solunum; ≥3 saniyeden fazla süren, 3'ten daha fazla sayıdaki santral apnenin görüldüğü ve 20 saniyeden uzun olmayan normal solunum ile ayrılmış durumlardır.

Santral apne ve/veya santral hipopnelerin saat başına ≥5 olması ve apne-hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olması, sık tekrarlayan arousal veya uyku bölünmelerinin saptanması halinde santral uyku apne sendromu tanısı düşünülmeli ve hasta nörolojik değerlendirme için yönlendirilmelidir [5].

G. Özet Bildirimler

Polisomnografi raporunun son bölümünde tüm bulgulardan kısaca bahsedilmesi önerilmektedir. Hastanın uyku tanıları ile ilgili bulgularının, EEG anormalliklerinin, EKG anormalliklerinin ve davranışsal gözlemlerinin kaydedilmesi AASM tarafından önerilmektedir. İsteğe bağlı olarak

Hasta Adı: Dosya no: Doğum tarihi: Boy/kilo:	Tanı: Kullanılan ilaç: Şikayet: BKI:	Test tarihi: İşlem adı: Teknisyen: Skorlayan doktor:

… şikayeti ile başvuran hastanın yapılan KBB muayenesi sonucunda üst solunum yolu pasajının doğal olduğu/olmadığı saptandı. Poliklinikte uygulanan rutin tetkiklerinde (tam kan, biyokimya, kan gazı, solunum fonksiyon testi) belirgin patolojiye rastlandı/rastlanmadı. Hastaya mevcut bulgularla tüm gece polisomnografi (PSG) yapıldı.
Hastaya uygulanan PSG' de kaydedilen parametreler … kanal EEG, EOG, 2 kanal EMG, solunum eforu, transkütanöz pCO2 ölçümü, vücut pozisyonu, nazal hava akımı, horlama, nabız ve video kaydıdır.
Toplam kayıt süresi…(dk), toplam uyku süresi…(dk), uyku etkinliği …(%), uyku latansı…(dk), REM latansı….(dk) bulundu. Uyku sürelerine göre dağılım; REM: %…, Evre1: %…, Evre2: %…, Evre3: %… olarak belirlendi. Gece boyunca toplam uyku süresinin yatış pozisyonuna bağlı zaman dağılımı; sağ:… (dk), sol:… (dk), sırtüstü:… (dk), yüzüstü:…(dk) izlendi.
Solunumsal değerlendirme sonucunda … obstrüktif apne, … mikst apne ve …santral apne izlendi. Apne indeksi…, Apne-Hipopne indeksi… olarak bulundu. Solunumsal olayların vücut pozisyonuna göre dağılımı supin pozisyonda AHİ:…, nonsupin AHİ:… bulundu.
Gece boyunca toplam uyku süresinin uyku evresine bağlı zaman dağılımı; NREM:… (dk), REM:… (dk) olarak saptandı. NREM AHİ:…, REM AHİ:… olarak izlendi.
Ortalama oksijen saturasyonu %… olan hastanın solunumsal olaylar esnasında %… e kadar düştüğü saptandı/saptanmadı. Oksijen saturasyonunun %90'ın altında seyrettiği uyku süresi …(dk) olarak saptandı. Nokturnal desaturasyon olan/olmayan hastaya …lt/dk oksijen uygulandı/uygulanmadı. Ortalama SaO_2 %..., en düşük SaO_2 %... saptandı.
Hastanın arousala neden olan solunum olayı (sayı…, indeks….), horlama (sayı…, indeks….), bacak hareketi (sayı…, indeks….), diş gıcırdatma (sayı…, indeks….) bulundu.
Hastanın horlaması saptanmıştır/saptanmamıştır.
Hastada hipoventilasyona rastlandı/rastlanmadı.
Hastada diş gıcırdatma rastlandı/rastlanmadı.
Hastada periyodik solunuma rastlandı/rastlanmadı.
EMG kayıtlarında periyodik bacak hareketi saptandı/saptanmadı. İzole bacak hareketi sayısı ..., indeksi ... bulundu. Periyodik bacak hareketi sayısı ..., indeksi ... bulundu.
Gece boyunca primer horlama olayına rastlandı/rastlanmadı. Horlama sonrası arousal sayısı ..., indeksi ... bulundu.
Kayıt sırasında ortalama kalp hızı …/dk, en düşük kalp hızı ….../dk ve en yüksek kalp hızı ….../dk olarak saptandı.

Tanı: Apne- hipopne indeksi: … saptanan hastaya … tanısı konulmuştur.

Sonuç: Apne- hipopne indeksi: … saptanan hastaya PAP titrasyonu randevusu verilmesi planlandı.
Tedavi süreci tarafımızca (Çocuk Göğüs Hastalıkları) düzenli aralıklarla yapılacaktır. … gün sonra kontrole gelmesi gerekmektedir.
KBB muayenesinin, bölüm tarafından önerilen sıklıkta tekrarlanması gerekmektedir.
Kilo kontrolü ve beslenme düzenlenmesi için endokrin ve diyetisyen takibi tedavi başarısını arttırmaktadır. (Gerekli hastalarda)
… tanılı hastanın ağız içi araç tedavisi uygunluğunun değerlendirilmesi amacı ile diş hekimliği muayenesi gerekmektedir. (Gerekli hastalarda)
Santral apne indeksi … saptanması nedeni ile Çocuk Nöroloji takibi gerekmektedir. (Gerekli hastalarda)

Şekil 1. PSG rapor örneği.

uyku hipnogramı kaydedilebilir [1].

Hastaya yapılan uyku testinin sonuçları, yorumu, konulan tanı ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi verilmelidir. Talep edilmesi halinde kayıt videoları hasta tarafından izlenebilir.

Hastaya verilecek olan sonuç raporu hastanın ilk başvuru şikayetinden itibaren elde edilen tüm verilerin değerlendirilmesi sonrasında oluşturulur. Bu rapor Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kurallarına göre iki bölümden oluşmaktadır:

i) PSG Raporu: PSG cihazının kayıtlarının değerlendirilmesi ve skorlanması sonucu oluşturulmaktadır.

Hasta Adı: Dosya no: Doğum tarihi: Boy/kilo:	Tanı: Kullanılan ilaç: Şikayet: BKI:	Test tarihi: İşlem adı: Teknisyen: Skorlayan doktor:

… şikayeti ile başvuran hastanın polisomnografi tetkiki sonrası saptanan … tanısı nedeni ile hastaya PAP titrasyonu .../../.. tarihinde yapıldı.
Hastada kaydedilen parametreler … kanal EEG, EOG, 2 kanal EMG, solunum eforu, transkütanöz pCO_2 ölçümü, vücut pozisyonu, nazal hava akımı, horlama, nabız ve video kaydıdır.
Toplam kayıt süresi…(dk), toplam uyku süresi…(dk), uyku etkinliği…(%), uyku latansı…(dk), REM latansı….(dk), bulundu. Uyku sürelerine göre dağılım; REM: %…, Evre1: %…, Evre2: %…, Evre3: %… olarak belirlendi. Gece boyunca toplam uyku süresinin yatış pozisyonuna bağlı zaman dağılımı; sağ:… (dk), sol:… (dk), sırtüstü:… (dk), yüzüstü:…(dk) izlendi.
Solunumsal değerlendirme sonucunda … obstrüktif apne, … mikst apne ve …santral apne izlendi. Apne indeksi…, Apne- Hipopne indeksi… olarak bulundu. En uzun apne süresi… sn, en uzun hipopne süresi… sn olarak saptandı. Solunumsal olayların vücut pozisyonuna göre dağılımı supin pozisyonda AHİ:…, nonsupin AHİ:… bulundu. NREM AHİ:…, REM AHİ:… olarak izlendi
Ortalama oksijen saturasyonu %… olan hastanın solunumsal olaylar esnasında %… e kadar düştüğü saptandı/saptanmadı. Oksijen saturasyonunun %90'ın altında seyrettiği uyku süresi …(dk) olarak saptandı. Nokturnal desaturasyon olan/olmayan hastaya …lt/dk oksijen uygulandı/uygulanmadı. Ortalama SaO2 %..., en düşük SaO2 %... saptandı.
Hastanın arousala neden olan solunum olayı (sayı…, indeks….), horlama (sayı…, indeks….), bacak hareketi (sayı…, indeks….), diş gıcırdatma (sayı…, indeks….) bulundu.
AHİ: … olduğu bilinen hastaya …cm H_2O PAP (CPAP/BPAP) titrasyonu uygulandı. Solunumsal olayların devam etmesi ve desaturasyon görülmesi üzerine hastaya …cm H_2O PAP titrasyonu uygulandı. Sırası ile basınçları …cm H_2O, …cm H_2O, …cm H_2O olarak ayarlandı. Hasta bu basınç ile takip edildi. …cm H_2O basınç ile AHİ:… 'e gerilemesi üzerine basınç değişikliği yapılmadı.
İşlem sırasında hastaya …lt/dk O_2 desteği eklendi/eklenmedi.

Tedavi: Apne-hipopne indeksi: … saptanan Hafif/Orta/Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı konulan hastaya …cm H_2O basınçlı (CPAP/BPAP) cihazı ± …lt/dk O_2 tedavisi önerilir.

Sonuç: … tanılı hastanın … cihazını uyku sırasında hayat boyu kullanması hayati öneme haizdir. Tedavi süreci tarafımızca (Çocuk Göğüs Hastalıkları) düzenli aralıklarla yapılacaktır. … gün sonra kontrole gelmesi gerekmektedir.
KBB muayenesinin, bölüm tarafından önerilen sıklıkta tekrarlanması gerekmektedir.
Kilo kontrolü ve beslenme düzenlenmesi için endokrin ve diyetisyen takibi tedavi başarısını arttırmaktadır. (Gerekli hastalarda)
… tanılı hastanın ağız içi araç tedavisi uygunluğunun değerlendirilmesi amacı ile diş hekimliği muayenesi gerekmektedir. (Gerekli hastalarda)

Şekil 2. PAP titrasyon rapor örneği.

ii) Hasta Raporu: PSG raporunun kısa, net, anlaşılabilir yorumu, tedavi seçenekleri ve takip planı şeklinde sunulmaktadır.

Tanının uluslararası sınıflandırmada sahip olduğu ICD-10 kodu PSG raporunda belirtilmelidir. Konulan tanı ve tedavi seçenekleri hasta ile birlikte detaylı tartışılmalıdır. Tedaviye uyumsuzluk halinde ortaya çıkabilecek sorunlar detaylı olarak hastaya anlatılmalıdır. PSG rapor örneği Şekil 1'de sunulmuştur.

PSG sonrası tanı alıp tedavi planlanan uygun hastalarda PAP titrasyonu yapılması gerekmektedir. PAP titrasyonu; tedavide verilecek olan basınçların ayarlanmasını, hastanın karşılaşabileceği problemlerin çözümünü sağlamakta ve tedaviye uyumu gözlemleme şansı vermektedir. Hasta bir gece boyunca aktif olarak uygun basınçlar ile titre edilip gerekli durumlarda müdahale edilir. Verilecek olan PAP tedavisinin basınç ayarları ve lüzum halinde oksijen desteği gece boyunca aktif olarak ayarlanır. PAP titrasyon rapor örneği Şekil 2'de sunulmuştur.

Yenidoğan yaş grubundan itibaren görülebilen ve basit horlamadan, ağır obstrüktif uyku apnesine kadar geniş bir yelpazade karşımıza çıkabilen uykuda solunum bozuklukları tedavi edilmediği zaman çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Tanı ve tedavi için altın standart testler olan PSG ve titrasyon uyku merkezlerinde belirli koşullar altında yapılır ve AASM güncel kılavuzlarına uygun olarak, ortak dil kullanılarak raporlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.6. www.aasmnet.org. American Academy of Sleep Medicine, 2020.
2. Öztürk Ö. Polisomnografi raporunun hazırlanması. Solunum 2013; 15:63-7.
3. Ardıç S. Uyku laboratuvar standartları ve polisomnografi raporlama özellikleri. J Turk Sleep Med 2017;4:144-6.
4. Firat H. Uyku testlerinin raporlanması. J Turk Sleep Med 2016;3, 32.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. Chest 2014;146:1387-94.

Uykuda Solunum Bozukluklarına Yol Açan Üst Solunum Yolları Sorunları ve Üst Solunum Yollarının Görüntülenmesi

Ayşe İriz

Çocukluk çağı uyku apnesi sık görülen bir problemdir. Primer horlamanın prevelansı %8-12, çocukluk çağı uyku apnesinin ise %1-4'dür. Erişkinlerden farklı olarak, kız ve erkek çocuklarda eşit oranda görülmektedir [1-3]. Çocukluk çağı uyku apnesinde neden olan patoloji farengeal kas tonusu ve anatomik bozukluklar ile direkt ilişkilidir ve özellikle küçük çocuklarda uykuda üst solunum yollarında daralmayı artıran en önemli neden adenotonsiller hiperplazidir. Daha sonra sırasıyla nedenler, burun tıkanıklıkları, nöromüsküler hastalıklar, konjenital anatomik problemler ve yüz-iskelet sisteminde gelişim gerilikleri sayılabilir. Büyük çocuklarda ise en sık görülen sebep obezite ve onun yol açtığı üst solunum yolu problemleridir [4].

Çocukluk çağı uyku apnelerinin çoğunda erişkin çağdan farklı olarak üst solunum yolunda obstrüksiyon bölgesi fizik muayene ile tespit edilir. Uyku apnesinin derecesi bu obstrüksiyonun derecesi ile direkt olarak bağlantılıdır ve cerrahi tedavi ile obstrüksiyonun ortadan kaldırılması yüksek oranda uyku apnesini de tedavi eder. Fakat, çocuklarda üst hava yolu değerlendirmesi erişkinlerden daha zordur. Çocukluklarda hava yolu gelişmekte olduğu ve matürasyonunu tamamlamadığı için, erişkinlere göre daha dar ve küçüktür. Aynı zamanda çocuklar çoğu zaman muayeneden çekinmekte, korkmakta ve hareketsiz durmakta zorlanmaktadır. Bu faktörler çocukluk çağında hava yolu değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Ergenlik çağından itibaren değerlendirme, erişkin çağa benzer ve nispeten daha kolaydır.

Uyku apne öyküsü olan çocuklarda muayene boy, kilo ve kan basıncı ölçümü ile başlar. Daha sonra kraniyofasiyal inspeksiyon yapılır. Özellikle orta fasiyal gerilik, mikro ve retrognati ve diğer kraniyofasiyal anormal görünümler dikkate alınmalıdır. Adenoid yüz görünümü (açık ağız, uzun yüz görünümü ve mandibuler hipoplazi), gürültülü ve hırıltılı solunum ve hiponazalite bakımından dikkatle dinlenmelidir. Ardından tam bir üst

solunum yolu muayenesi yapılmalıdır. Üst solunum yolu muayenesi sırası ile; nazal pasaj değerlendirmesi, orofarengeal muayene, boyun muayenesi, endoskopik nazofarengoskopi ve fleksibl fiberoptik laringoskopik değerlendirmeden oluşur. Çocukluk çağı üst solunum yolu değerlendirmesinde, öncelikle bölgelerin konjenital anomalileri bilinmeli ve değerlendirilmelidir. Daha sonra uykuda solunum bozukluğuna yol açabilecek edinsel ve gelişimsel patolojiler ayrı ayrı değerlenmelidir:

Burun hastalıkları ve muayenesi:

Yenidoğan bir bebek hayatın ilk 6 haftasında ağırlıklı olarak nazal solunum yapar. Bu nedenle bilateral nazal obstrüksiyon yenidoğan döneminde hayati tehlike oluşturur ve acil müdahale gerektirir. Klasik olarak yenidoğan döneminde 6 frenchlik bir aspirator sondası her iki nazal pasajdan gönderilerek orofarenksten kontrol edilir ve nazal pasaj açıklığı değerlendirilir. Daha sonraki dönemlerde de nazal obstrüksiyon uykuda ve dinlenme sırasında horlama ve apne ile kendini gösterirken, bu çocukların solunumu huzursuzluk ve ağlama sırasında ağız solunumu arttığı için daha rahattır. Nazal solunumun aktif olduğu beslenme sırasında da zorlanma gözlenebilir.

Burnun konjenital anomalileri:

Bu bölgede en sık görülen konjenital anomali koanal atrezidir; yenidoğan döneminde sonda ile daha sonraki dönemlerde ince fleksibl fiberoptik endoskopi ile tanı konulabilir. Aksiyal düzlemde çekilen paranazal Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile atrezinin yeri, yapısı (kemik veya membranöz yapıda olması) ve kalınlığı hakkında detaylı bilgi edinilebilir. Koanal atrezi çoğunlukla CHARGE denilen bir seri konjenital anomali ile beraber görülür [5]. Priform aperture stenozu; burun girişinin darlığı ve tek geniş üst kesici diş ve santral sinir sistemininin orta hat anomalileri ile beraber görülebilir. Anterior rinoskopik muayene ile tanı konulur, BT ile konfirme edilir. Nazolakrimal kanal kistleri nazolakrimal kanalın gelişim anomalileridir. Alt konka ön kısmında itilme ve nazal girişte daralma, tek veya çift taraflı solunum zorluğu, nazolakrimal kesede şişkinlik ve gözyaşı direnajı ile tanı konulabilir, BT ile tanı desteklenir [6,7].

Heterotopik nöral doku anomalisi olarak 3 tip konjenital anomali görülebilir. Nazal gliomalar cilt altında kırmızı, kısmen sert, orta hatta, hareketli ve ağlamakla boyutu değişmeyen kitleler olarak görülür. Burun içerisinde lateral nazal duvarda da görülebilir ve polipler ile karışır. İnvaziv girişim planlanıyorsa öncesinde Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. Nazal gliomalardan farklı olarak ensofaleseller nazal, frontal ve etmoid sütur hattındaki defektlerden kaynaklanır ve muayene sırasında

pulsatil, ağlamakla ve ıkınmakla boyutu değişen kitleler şeklindedir. Bu nedenle tanısı daha kolaydır. BT/multiplanar MRG ile tanı kesinleştirilir. Dermoid kisler ise çoğunlukla ağız tabanında daha nadir olarak burun ve periorbital bölgede görülür. Boyunda orta hat kitlesi olarak görülebilir. En sık nazoglabellar kitle olarak ve genellikle çocukluk ve ergenlik çağında görülür. Epidermal yapılar içeren kistler şeklinde orta hatta nazal kitleler halinde görülürler, BT ve MRG ile tanı konur [(4)].

Burnun diğer hastalıkları:

Çocukluk çağı anterior rinoskopik muayene ile alt konkaların durumu, nazal septumun değerlendirilmesi, nazal pasajdaki mukozanın rengi, yapısı ve sekresyonun rengi ve görünümü değerlendirilebilir. Nazal pasajın sadece 1/3 ön kısmının değerlendirilebildiği bu muayene ile başta enfeksiyöz ve alerjik rinitler hakkında bilgi elde edilebilir. Tanı öykü ve fizik muayene birlikte yapılarak ve yardımcı testler ile beraber konur. Özellikle kronik olarak nazal bölgede ve nazofarenkste ödem ve akıntı yapan alerjik rinitler çocukluk çağında uyku apnesi ile ilişkisi direkt olarak ortaya konulamasa da uyku kalitesini bozdukları ve horlama ile ilişkili oldukları bilinmektedir. Ayrıca hipertrofik adenoidi olan çocuklarda alerjik durum adenoid dokunun daha da büyümesine sebep olarak uyku apnesini artırmaktadır.

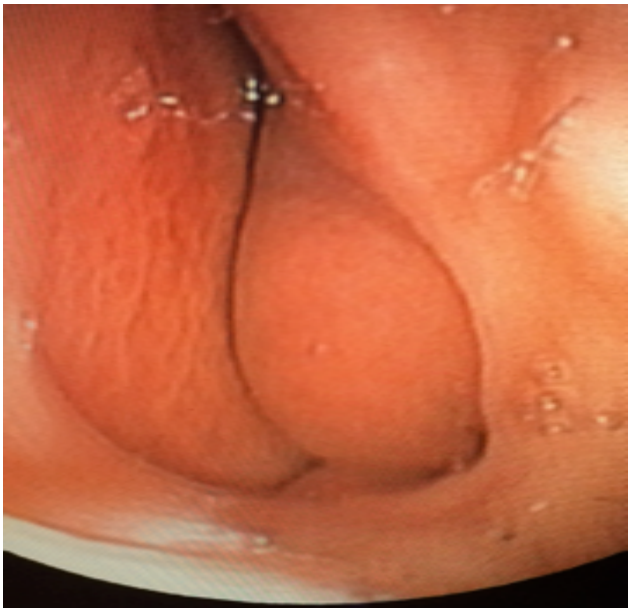
Çocukluk çağında nazal polipozis genellikle erişkin çağdan daha az görülür. Daha çok ergenlik çağı ile beraber görülmektedir. Samter triadı (astım, tekrarlayan nazal polipler, aspirin duyarlılığı) ile birlikte sık görülür (Resim 1).

Çocukluk çağında akut bir tablo olmasına rağmen burunda tek taraflı kötü kokulu akıntı varlığında burunda yabancı cisim varlığı ayırıcı tanıda

Resim 1. Primer siliyer diskinezi olan 14 yaşında erkek hasta Bilateral panpolipozis ve kronik rinosinüzitin Paranazal BT görüntüleri.

mutlaka düşünülmeli ve anterior rinoskopik muayene ve fleksibl endoskopik muayene ile teyit edilmelidir.

Çocukluk çağı septum deviasyonu doğuştan, doğum anında ve sonrasında travmalara sekonder oluşabilir. Çoğu zaman hafif-orta derecede tek taraklı tıkanıklık yapar ve çoğunlukla operasyon yüz büyümesinin tamamlandığı 18 yaş sonrasına bırakılır. Fakat uykuda solunum bozukluğuna sebep olabilecek belirgin ve çift taraflı nazal obstrüksiyon yapan ağır septum deviasyonunda çocukluk çağında da septoplasti operasyonu ile düzeltilebilir. Anterior rinoskopik muayenede en sık görülen patolojilerden biri de alt konka hipertrofileridir. Enfeksiyonlara ve alerjik rinit gibi kronik rinitlere sekonder gelişebilir Muayene sırasında çoğunlukla soluk ödemli ve burun girişini lateralden daraltan yapılar şeklinde görülürler. (Resim 2). Nazal steroidli spreyler kullanılabilir. Son yıllarda adenotonsillektomiye giden çocuklarda alt konkalarada radyofrekans uygulamaları sıklaşmıştır.



Resim 2. Septum deviyasyonu ve alerjik riniti olan hastanın alt konka hipertrofisinin görüntüsü.

Nazofarenks ve orafarenks hastalıkları ve muayenesi:

Nazofarenks ve orofarenksin konjenital anomalileri:

Tornwaldt Kisti ve Rathke Poşu kisti: Primitif nörokordun farengeal ektoderme bağlı olarak açık kalması ile oluşan ve nazofareks orta hattında-

ki düzgün yüzeyli solunum yolu epiteli ile döşeli kitlelerdir. Çoğunlukla endoskopik muayene, tipik görünümü ve yerleşimi ile veya BT ile tanı konur.

Kraniofarenjiomalar: Ratke poşunun epitelyal artıklarından gelişir ve genellikle sella üzerinde intrakranial tümörler olarak gelişir. Ortalama görülme yaşı 7-8 yaştır. Tanı genellikle gadolinyumlu MRG ile konulur.

Teratomalar: Agresif olarak büyüyen konjenital kitlelerdir ve çocukluk çağında en sık servikal bölgede ve peşinden nazofarenkste yerleşirler. Tipik olarak nazofarenks lateral ve superior duvarından gelişir ve çoğunlukla yaşamla bağdaşmazlar.

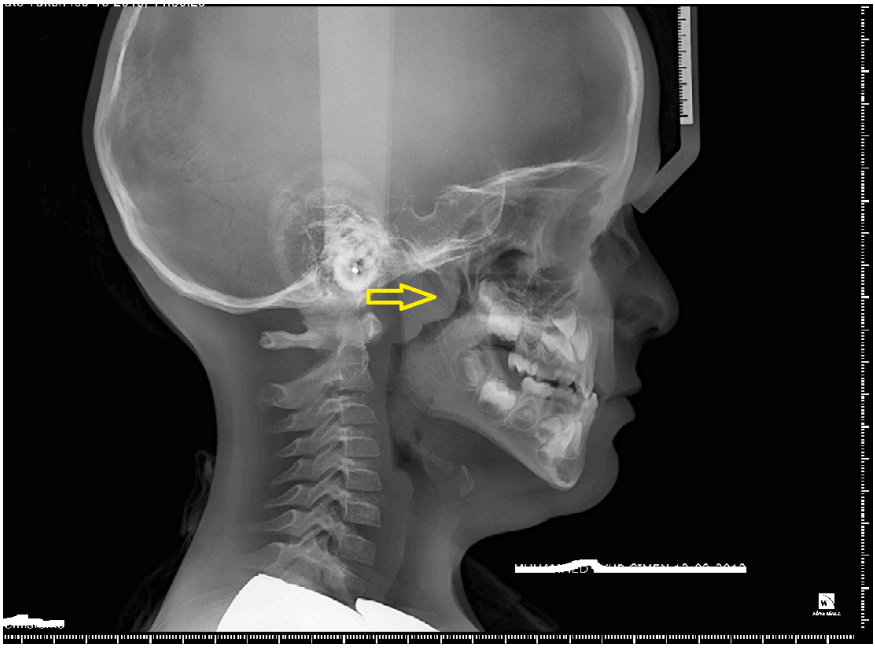
Nazofarenks ve orofarenksin diğer hastalıkları:

Çocukluk çağı nazal bölge tümörleri nadirdir. Tek taraflı nazal kitlelerde şüphelenilmelidir. Nazal pasajın 2/3 arka kısmını ve nazofarenksi muayene edebilmek için fleksibl fiberoptik nazofarengoskopi veya rijit endoskoplar kullanılır. Tanı çoğu kez endoskopik muayene ve paranazal BT/MRG ile konur. Çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku tümörü rabdomyosarkomlardır [(8)]. Sık tekrarlayan epistaksisle birlikte ve özellikle genç erkek çocuklarda jüvenil nazofaringeal anjiofibroma mutlaka akılda tutulmalıdır. Endoskopik muayenede adenoid hipertrofiden farklı olarak genellikle sfenopalatin foramen kökenli, lateral yarleşimli düzgün yüzeyli mor, kanamalı kitleler olarak görülürler [(9)].

Adenoid Hipertrofi: Adenoidler çocukluk çağında uyku apnesi ile yakın ilişkilidir. Adenoid yapı, Waldeyer halkasının bir parçasıdır ve lenfoid doku içerir. Farengeal tonsil adı da verilir. Nazofarenks arka duvarında bulunur ve koanaları tıkayarak solunum yolu obstrüksiyonu yapar. Tonsil hipertrofisi ile beraber çocukluk çağı uyku apnesinin en sık nedeni olarak görülür. Adenoid doku her çocukta bulunur ve özellikle 3-8 yaş arasında lenfoid dokunun kemik dokuya oranla daha hızlı büyümesi nedeni ile maksimum büyüklüğe ulaşır. Adenoid dokunun 7-9 yaşından sonra büyümesi, kafanın fiziksel büyümesinin gerisinde kalır ve nispeten daha az semptomatik olup, 9 yaşından sonra da büyümesi durur. Adenoid yüz görünümü olan bir çocukta, nazofarenkste adenoid dokunun büyüklüğünün değerlendirilmesi özellikle önem taşır. En önemli tanı yöntemi endoskopik değerlendirme olduğu için, bu muayeneyi tolere edebilen çocuklar bu yöntemle değerlendirilmelidir. Bu amaçla küçük çocuklarda fleksibl veya biraz daha büyüklerde ince rijit 0 derece pediatrik endoskoplar kullanılabilir. Endoskopik muayene çocuk ailesinden bir kişinin kucağında iken veya kendisi Kulak Burun Boğaz (KBB) muayene koltuğuna oturtularak yapılabilir. Mümkünse çocuk dik pozisyonda ve ağlamadan yapılması

önerilir. Ağlama ve yutkunma sırasında yumuşak damak yukarı kalkacağı için adenoid dokunun nazafarenksteki işgal ettiği alan daha büyük olarak algılanabilir. Adenoid hipertrofi değerlendirilmesinde, genellikle nazofarenkste işgal ettiği alan yüzde olarak ifade edilir. Adenoid dokusu büyüyerek nazofarenks açıklığının %50' sinden daha daha fazla alan işgal ediyorsa ve hastada uyku apnesi varsa adenoidektomi önerilir [10].

Hukuksal sorunlar nedeniyle adenoidektomi kararı verilirken klinik gözlemlere objektif bulgular eşlik etmelidir. Nazal endoskopi, adenoid hipertrofisinin tanısında objektif bir araçtır. Ancak, endoskopik muayene yapılamayan veya endoskopik muayene bulgularının yetersiz olduğu adenoid hipertrofi şüphesi olan seçilmiş hastalarda adenoid/nazofarenks (A/N) oranı yararlı ve güvenilir bir tanı aracıdır. Bu amaçla yumuşak doku dansitesinde çekilmiş tam yan kafa grafisi ile nazofarengeal bölgede obstrüksiyonun derecesi saptanarak adenoid doku büyüklüğü ölçülebilir. Bu teknik düşük radyasyon ve ucuz maliyeti nedeniyle kolaylıkla uygulanabilir. Lateral sefalometrik grafiler bu bölgeyi tam olarak ortaya koymalarının yanısıra, aynı zamanda alt ve üst çene iskelet anomalilerini de ortaya koyabildikleri için, KBB ve diş hekimleri tarafından tercih edilen özgün grafilerdir. A/N oranı 0,67'den büyük olanlarda adenoid hipertrofiden söz edilir [10]. A/N oranının şematik olarak tahmini Fujioka Metodu ile yapı-



Resim 3. Sefalometrik grafi ile adenoid hipertrofi görüntüsü.

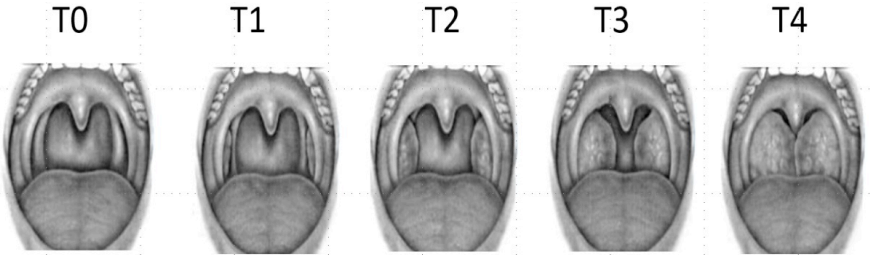
lır. Adenoid gölgesinin dışbükeyliğinin en dış noktası ile sfenobazioksiput (A) arasındaki mesafe, sfenobazioksiput ile sert damağın arka ucu (N) arasındaki mesafeye bölünür. Sinkondroz net olarak görüntülenemediğinde, lateral pterygoid plakların posteroinferior kenarının kemikli nazofarenks tabanını geçtiği nokta da kullanılabilir [11] (Resim 3). Sefalometrik incelemeler ile adenoid hipertrofi dışındaki maksilla mandibuler gelişim anomalileri, mikro-retrognati, kafa tabanı anomalileri gibi hastalıklara da tanı konulabilir [12].

Tonsiller Hipertrofi: Palatin bölge lenfoid dokusu olarak da bilinen tonsil dokusu tıpkı adenoid doku ve dil kökü tonsilleri ile beraber Waldeyer Halkasının bir komponentidir. Bu neden ile hipertrofik tonsillalar çoğu zaman adenoid hipertrofi ile beraber görülür. Tonsiller hipertrofi erişkin çağdan farklı olarak çoğu zaman çocuk ve gençlerde uyku apnesinin ana nedeni olabilir. Fizik muayene sırasında orofarengeal muayene ile direkt olarak görülür ve bu bölgede işgal ettiği yere göre Friedman'ın mallampati evrelemesi ve Brodsky' nin tonsil evrelemesine göre 4 evrede incelenir [13,14] (Resim 4). Çocukluk çağı uyku apnesinde tonsil büyüklüğü için çoğu zaman bu muayene yeterlidir. Nadiren kraniyofasiyal sendromlu veya nöromüsküler hastalığı olan çocuklarda fleksibl endoskopik muayene veya uyku endoskopisine gerek duyulabilir. 3. ve 4. derece tonsiller hipertrofisi olan çocuklarda çoğu zaman adenotonsillektomi tedavi için yeterlidir (Resim 5). Kür oranları %90 ile 100 arasında bildirilmiştir. Tek taraflı tonsil büyüklüğü pediatrik yaş aralığında sık görülebilir. Enfeksiyonlara sekonder olabilir ve genelikle izlem yeterlidir; bu yaş grubunda çok nadiren maligniteye sekonder olabilir.

Kraniyofasiyal, oral kavite ve dudakların hastalıkları ve muayenesi:

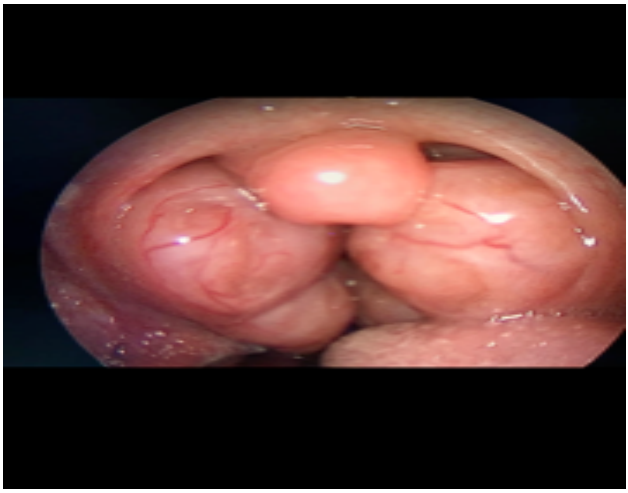
Kraniyofasiyal, oral kavite ve dudakların konjenital anomalileri:

Yarık damak ve dudak: 700 doğumda bir görülen, baş-boyunun en sık gö-



(Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. Laryngoscope 2004; 114: 454–59.)

Resim 4. Friedman'ın tonsil evrelemesi.



Resim 5. Tonsiller hipertofili 5 yaşında çocuğun perioperatif görüntüsü.

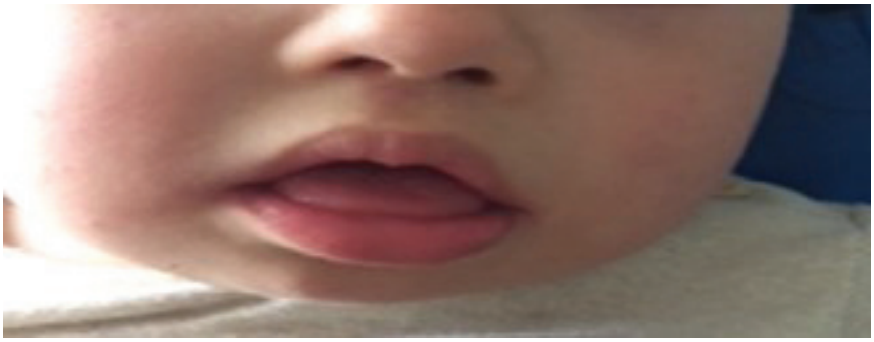
rülen konjenital anomalisidir. Tek veya çift taraflı yarık dudak ve komplet veya inkomplet yarık damak şeklinde görülebilir. Genelikle muayene ile tanı konur. İnkomplet yarık damaklarda bifid uvula görülebilir, şüphelenildiğinde damak palpasyonu yapılmalıdır.

Dil anomalileri: Dilde aglossi, mikroglossi ve makroglossi görülebilir. Makroglossi çocukluk çağı uyku apnesinden sorumlu olabilir ve genellikle Down sendromu gibi konjenital anomaliler ile beraber; hemanjioma, lenfanjioma veya mukopolisakkaridoz gibi metabolik hastalıklar ile beraber sıklıkla görülebilir. Fizik muayene ile şüphelenildiği zaman mutlaka altta yatan hastalık araştırılmalıdır.

Mikro-Retrognati: Yüz iskelet sistemi anomalileri çocukluk çağında konjenital veya gelişimsel (kronik nazal obstrüksiyon ve adenoid yüz görünümü gibi) olabilir. Genetik olabileceği gibi, kraniyofasiyal sendromlarda da izlenebilirler [(4)].

Doğumsal Epulis ve Granüler Hücreli Tümör: Doğuştan olabilir ve kız çocuklarında erkek çocuklara göre 8-10 kat fazla görülür ve ağız dışına çıkacak kadar büyük boyutlara erişebilir [(4)].

Down Sendromu: Midfasiyal ve maksiller hipoplazi, dar nazofarenks, kısa damak, makroglossi, hipotoni ve obezite yaygındır. Tipik yüz görünümleri nedeniyle tanı koymak kolaydır (Resim 3). Yapılan çalışmalar Down sendromunda obstrüktif uyku apne (OUA) riskini %57 olarak bulmuştur [(15)]. Bu hastalarda adenotonsillektomi sonrası %60'ın üzerinde rezidüel hastalık tespit edilmiştir (Resim 6).



Resim 6. Down sendromlu çoçukta makroglossi görünümü.

Pierre Robin Sendromu: Glossopitoz, mikrognati ve yarık damaktan oluşan klasik yüz görünümüne çeşitli kardiyak, mental ve kas-iskelet sistemi anomalileri eşlik eder. Bu çocukların ana semptomu hava yolu obstrüksiyonu ve beslenme problemleridir. Çok ciddi hava yolu obstrüksiyonu olmayan çocuklarda polisomnografi (PSG) yapılmalıdır. Tedavide adenotonsillektomiden, maksillo mandibüler ilerletme yöntemleri, nazal pozitif havayolu basınç tedavisi (PAP- *positive airway pressure*) ve trakeotomiye kadar geniş bir tedavi yelpazesi vardır.

Treachher Collins, Alpert sendromları: Süt çocukluğu dönemde çok daha belirgin olmak üzere uyku apnesine yol açabilecek mandibulo maksiller gelişme geriliği ve üst solunum yolu obstrüksiyon bulguları vardır.

Primer Siliyer Diskinezi (PSD): Üst solunum yolunda siliyer bozukluğa sekonder gelişen, sık tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile seyreden genetik bir hastalıktır. PSD'den şüphelenilince silya biyopsi ile elektron mikroskopik inceleme, nazal nitrik asit ölçümü, yüksek hızlı video mikroskopi, genetik analiz gibi yöntemlerden bir veya birden fazlası ile tanı ile konulur [(16)].

Mukopolisakkarid Depo hastalıkları: Enzim eksikliği nedeni ile üst solunum yolunun da içinde bulunduğu vücuttaki yumuşak dokularda mukopolisakkaritlerin birikmesiyle karakterli bir hastalıktır. Bu hastaların solunum yolu muayenesinde tonsil, dil, adenoid ve orofarengeal mukozanın genel olarak hipertrofiye olduğu görülür. Adenotonsillektomi yapılabilir fakat çoğu zaman üst hava yolu açıklığı sağlanamayan hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Morbidite ve mortalitesi yüksektir.

Nöromüsküler hastalıklar ve serebral palsi: Bu hastalarda solunum kaslarında gevşeme olduğu için santral ve obstrüktif apne bir arada görülebilir. Adenotonsiller hipertrofi azalmış tonüs ile birlikte bulunur ise kollapsı

daha da artırır. Bu nedenle tanıda mutlaka PSG yapılmalı ve dikkatli bir üst solunum yolu muayenesi sonrası hipertrofi varlığında adenotonsillektomi uygulanabilir. Çoğu zaman yetersiz kalan bu cerrahi sonrası daha ileri cerrahiler, trakeotomi ve PAP tedavisi diğer tedavi alternatifleridir [(4)].

Larengial bölge hastalıkları ve muayenesi:

Çocuklarda larengeal hava yolu tıkanıklıkları genellikle süt çocukluğu döneminde ortaya çıkar. Prematüre çocuklarda daha sık olmak üzere yenidoğan hava yolu obstrüksiyonu genellikle stridor ile kendini gösterir. Gelişmiş fetal görüntüleme yöntemlerinden olan kapsamlı doppler ultrasonografi ve fetal MRG görüntüleme yöntemleri ile havayolu darlığına yol açabilecek lenfatik malformasyonlar ve hemanjiomalar gibi dev servikal kitleler, ağır mandibular hipoplaziler ve larinks ve trakeanın belirgin deformitelerine doğum öncesi tanı koyulabilmektedir. Öncedan tanı koyulan patolojiler ile uzamış entübasyon ve trakeotomiden kaçınmak için yenidoğan nazofarengeal sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP-*continuous positive airway pressure*) ile hava yolu kontrolü sağlanabilmektedir.

Konjenital larengeal hava yolu malformasyonları:

Bu malformasyonların sıklığı proksimalden distale doğru azalmaktadır. En sık görülen malformasyon laringomalazi vokal kord paralizilerinden, subglottik stenoz ise trakeal stenozdan daha sık görülür. Sıklık sırasına göre bu bölgenin konjenital anomalileri:

Laringomalazi: Yenidoğan stridorunun en sık görülen nedenidir. Özellikle prematüre bebeklerde ve Down sendromunda sık görülür. Kısa ariepiglotik kıvrım ile ciddi apne arasında doğrudan ilişki tespit edilmiştir [(17)]. Laringomalazide OUA %23, santral apne %10 sıklıkla görülebilir [(18)]. Tanı uyanık hastada yapılan direkt fleksibl laringoskopi ile dinamik bir şekilde supraglottik bölgenin inspiryumda kollabe olması ile konulur. Nadiren eşlik eden diğer hava yolu problemlerini görmek için lateral boyun grafileri, akciğer grafileri ve anestezi altında rijit endoskoplar kullanılabilir.

Epiglotun yokluğu, yarık epiglot, larengeal perdeler (web), laringotrakeaözefagial yarıklar daha nadir görülürler. Fleksible endoskopi, genel anestezi altında direkt laringoskopi veya MRG ya da opak maddeli özefagografi ile tanı konulabilir [(19)].

Vokal Kord Paralizileri: Konjenital olabildikleri gibi edinsel de olabilirler. Genellikle bilateral olarak görülürler ve bunlarda apne sıklığı çok daha fazladır. Sıklıkları %1,5 dan %23'e kadar değişmektedir ve laringomalaziden sonra ikinci sıklıkta görülen larinks anomalileridir. Klinik solunum zorluğu ve stridor, beslenme ve aspirasyon problemleridir. Tanı fleksibl veya direkt

laringoskopi ile konur. Acil entübasyon veya trakeotomi ile takip edilerek etiyolojik nedeni ortaya koymak için (meningomyelosel, Arnold Chiari Malformasyonu, vb) MRG görüntülemeden faydalanılabilinir [20].

Subglottik Lezyonlar**:** Subglottik stenozlar konjenital olarak kıkırdak stenozları veya akkiz olarak membranöz ya da yumuşak doku stenozları olarak görülebilirler. Endotrakeal entübasyon veya travma öyküsü yoksa konjenital olduğu düşünülmelidir. Tanıda yan servikal grafiler ve kseroradyografiler kullanılabilir. Kseroradyografi radyolojik görüntünün fotoelektrik işlemler ile görünür hale gelmesidir. Klasik radyografide görüntü fotokimyasal olarak oluşturulmaktadır. Kseroradyografinin yumuşak dokuyu ve ince kemik yapıları daha iyi göstermesi avantajı, radyasyon dozunun fazla olması ve pahalı olması dezavantajıdır [21]. En önemli tanı aracı direkt laringoskopidir. Rijit endoskoplar ve Hopkins optik teleskopu ile stenozun uzunluğu değerlendirilebilir.

Larenksin akkiz hastalıkları**:** Konjenital anomaliler dışında çocuk yaş grubunda acil hava yolu tıkanıklığı yapabilecek laringotrakeobronşiyal yabancı cisimler, akut epiglotit, akut laringotrakeobronşit, alerjik ödem ve travmalar sayılabilir. Bu çocuklar diğer klinik bulguların yanı sıra uyku apnesi kliniği ile de gelebilirler, fakat kısa süreli hastalıklardır. Larinksde rekürren respiratuar papillamatozis (RRP) hastalığı (HPV hastalığı) çocukluk çağında da sık görülen ve HPV taşıyıcısı anneden vajinal doğum sırasında çocuğa geçtiği düşünülen HPV virüslerinin larinkste yaygın ve multiple polipoid kitle oluşturması ile karakterizedir. Solunum yolu obstrüksiyonu ve uyku apnesine neden olabilir. Tanı fleksibl laringoskopi veya direkt laringoskopi ile konur [22]. Genellikle sesin kötü kullanımı sonucu gelişen vokal kord nodül ve polipleri sıklıkla ses kısıklığı yapar. Nadiren uyku apnesi yapabilecek boyutlara ulaşırlar. Entübasyon travmasına sekonder oluşan granülomlar vokal kord arka 1/3'ünde görülebilir fakat çocuklarda travmatik veya uzun süreli entübasyonlardan sonra sıklıkla subglottik stenozlar görülmektedir.

Üst solunum yollarının görüntüleme yöntemleri:

Lateral boyun grafileri:

Yan kafa grafisinden daha küçük boyutlu olarak, nazofarenksden itibaren tüm solunum pasajını iki boyutlu olarak gösterebilen düşük radyasyon veren ucuz tetkiklerdir. Fakat görüntünün iki boyutlu olması, dinamik olmaması ve dikey pozisyonda çekilmesi dezavantaj oluşturur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Özellikle üç boyutlu MRG üst solunum yolu hem yumuşak doku hem

kemik doku incelemesi için çok değerlidir. İyonize radyasyon içermediği için çocuk hastalarda diğer görüntüleme yöntemlerinden değerlidir [23]. Fakat çok uzun sürede çekim yapılabilmesi ve kapalı alan çekimi ve pahalı olması gibi dezavantajları nedeni ile çocuk hastalarda rutinde kullanımı yoktur. Özellikle 10 yaş altı çocuklarda genel anestezi veya sedasyon gerektirmektedir. Bu koşullarda da kas gevşemesi nedeniyle değerlendirme sırasında solunum yolları daralabilir ve normal uyku görüntüsünden farklı olabilir. Günümüzde çocuk uyku apnesinde MRG incelemesi daha çok konjenital anomalilerde, Down sendromu gibi durumlarda, depo hastalıklarında, tümörlerde ve adenotonsillektomi sonrası rezidüel OUA'yı açıklamak için çekilmektedir [24,25].

Floroskopik inceleme:

Dinamik hava yolu değerlendirmeleri için floroskopik incelemeler yapılabilir. Floroskopi, hızlı, sıralı X-ışınları kullanarak gerçek zamanlı, dinamik görüntüler üretir. Etiyolojisi belirsiz solunum sıkıntısı olan bebeklerde floroskopi, trakeoözofageal fistül veya gizli aspirasyonun tanımlanmasına yardımcı olabilir. Doz sınırlayıcı prosedürler uygun şekilde kullanılmazsa önemli ölçüde radyasyona maruz kalmaya neden olabilir. Bu nedenle kullanımı sınırlıdır [24].

Uyku endoskopisi (DISE- *Drug Indused Sleep Endoscopy*):

Farmokolojik ajanlar ile fizyolojik uykuya en yakın uyku derinliği sağlanarak yatar pozisyonda üst solunum yolunun ince fleksibl endoskoplar ile değerlendirilmesi prensibine dayalı bir uyku apnesi değerlendirme yöntemi olan DISE, ilk kez 1991 de Croft ve Pringle tarafından tanımlanmıştır [26]. O zamandan beri erişkin OUA hastasının özellikle cerrahi tedavi öncesi ana tanısal yöntemlerinden biri olarak bir çok merkezde kullanılmaktadır. Sedasyon inhale sevofluran ile sağlanır, ardından intravenöz propofol ile devam edilir. Deneyimlerimize göre en iyi gözlem penceresi, 60 ila 70 arasında bispektral indeks (BIS) değerleri ile elde edilmiştir. Solunum yolu 2-4 mm lik fleksibl endoskoplar ile incelenir. Genellikle solunum yolu nazal kavite, nazofarenks, vellum, orofarenks, dil kökü ve supraglottis olmak üzere 6 alt bölgeye ayrılır. Bu bölgelerdeki obstrüksiyon minimum 0, maksimum 3 olacak şekilde derecelendirilir [27]. Çocuk yaş grubunda üst solunum yolunun değerlendirilmesinde DISE sık kullanılmamaktadır. Adenotonsillektomi sonrası rezidüel ciddi OUA'sı olan veya küçük tonsil ve adenoid doku ile beraber ciddi obezite, kraniyofasiyal anomali, laringomalazi ve hipotonisi olan çocuklarda gerekli görüldüğü taktirde uygulanabilir. Yapılan bir çalışmada risk grubu olan çocuklarda DISE ile en sık %78 adenoid, %82 lateral farengial duvar ve tonsiller bölgede, %30 oranında da dil kökü ve supraglottik bölgede daralma saptanmıştır. Ade-

notonsillektomi sonrası rezidüel OUA'sı olan hastalarda ise DISE sonrası %54 adenoid ve yaklaşık %50 oranında supraglottis ve dil kökünde obstrüksiyon görülmüştür. Bu hasta grubunda %80 lateral farengial daralma yoktur. Obezite veya Down sendromunda en sık rastlanılan obstrüksiyon bölgesi ise supraglottis ve dil kökü bölgesi olmuştur [28].

Obstrüktif uyku apnesi olan bir çocuğun değerlendirmesi multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. KBB hekimleri, pediatrist ve pedodontistler hastayı beraber değerlendirmelidir. Bir çok merkezde uyku apnesi şikayeti ile hastaların ilk başvurduğu hekimler KBB uzmanlarıdır ve hekimin uyku apnesi öyküsü ile gelen bir çocuğu değerlendirmek için yeterli bilgi ve deneyime sahip olması esasdır. Çocuklarda uyku apne sendromunun sadece adenotonsiller hipertrofiden ibaret olmadığı, erişkin hastalarda olduğu gibi kompleks bir konu olduğu ve detaylı inceleme gerektirdiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:S1–30.
2. American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics 2002; 109: 704-12.
3. Nixon GM, Brouillette RT. Paediatric obstructive sleep apnoea. Thorax 2005; 60: 511-6.
4. Nira A. Goldstein. Evaluation and menagement of pediatric obstructive sleep apnea. Ballenger's Otorhinolaryngology Head And Neck Surgery-17th edition. USA; 2009: 786-800.
5. Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk K, et al. CHARGE syndrome: The phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. J Med Genet 2006; 42: 306-14.
6. Van Den Abbleee T, Triglia JM, Francoise M, et al. Congenital nasal priform aperture stenosis; Diagnosis and managemenet of 20 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001; 110: 70-5.
7. Paoli C, Francoise M, Triglia JM, et al. Nasal obstruction in neonate secondery to nosolacrimal duct cysts. Laryngoscope 1995; 105: 86-9.
8. Daya H, Chan HS, Sirkin W, et al. Pediatric rhabdomyosarcoma of head and neck: Is there a place for surgical management? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 468-70.
9. Pryor SG, Moore EJ, Kasperbauer JL. Endoscopic versus traditional

approaches for excision of juvanly nasaopharyngeal angiofibroma. Laryncgoscope 2005: 115; 1201-7.

10. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, et al. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 135: 684–7.

11. Fujioka M, Young LW, Girdany BR. Radiographic evaluation of adenoidal size in children: adenoidal–nasopharyngeal ratio. Am J Roentgenol 1979;133:401-4.

12. Major MP, Flores-Mir C, Major PW. Assessment of lateral cephalometric diagnosis of adenoid hypertrophy and posterior upper airway obstruction: a systematic review. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2006; 130: 700-8.

13. Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. Laryngoscope 2004; 114: 454–59.

14. Brodsky L, Moore L, Stanievich JF. A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1987; 13: 149-56.

15. Chamseddin BH, Johnson RF, Mitchell RB. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: demographic, clinical, and polysomnographic features, risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2019;160:150-7.

16. Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2017; 49: 1601090.

17. Ferguson CF. Congenital abnormalities of the infant larynx. Otolaryngol Clin Nort Am 1970; 3:185-200.

18. Manning SC, Inglis AF, Mauzakes J, et al. Laryngeal anatomic differences in pediatric patients with severe laryngomalacia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 131: 340-3.

19. Corbally MT. Laryngotracheooesophageal cleft. Arch Dis Child 1993; 68: 532-3.

20. Richerdson MA, Cotton RT. Anotomic abnormalies of the pediatric airway. Ear Nose Throat J 1985; 64: 47-60.

21. Nakasima A, Nakata S, Shimizu K, Takahama Y. Radiologic exposure conditions and resultant skin dose in application of xeroradiography to the orthodonthic diagnosis. Am J Orthod 1980: 78; 646-56.

22. Amstrong RL, Preston EJ, Reicherd M, et al. Incidence and prevelance of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. Clin Infect Dis 2000; 31: 107-9.

23. Schoenberg SO, Floemerg F, Kroeger H, et al. Combine assessment of obstructive sleep apnea syndrome with dynamic C-MRI and parallel EEG registration: Inicial results. Invest Radiol 2000;35:267.

24. Quinlan MC, Otero H, Tapia AE. Upper airway visualitation in pediatric obstructive sleep apnea. Pediatr Respir Rev 2019;32:48-54.

25. Bosemani T, Hemani M, Cruz A et al. Assessment of upper airway patency in spontaneously breathing non-intubated neonates and infants undergoing conventional MRI of head and neck. Child's Nervous System 2015; 31: 1521–5.

26. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. Clin Otolaryngol Allied Sci 1991;16: 504-9.

27. Raposo D, Menezes M, Rito J, et al. Drug-induced sleep endoscopy in pediatric obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2021;164: 414–21.

28. Esteller E, Villatoro JC, Agüero A, et al. Outcome of drug-induced sleep endoscopy-directed surgery for persistent obstructive sleep apnea after adenotonsillar surgery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 120: 118–22.

Taşınabilir Kayıt Sistemleri (Tip 2, 3, 4)

Tuğba Ramaslı Gürsoy, Tuğba Şişmanlar Eyüboğlu

Uyku bozuklukları için altın standart tanı yöntemi, oksijen satürasyonu, oronazal hava akımı, solunum hareketi, vücut pozisyonu, elektroensefalografi (EEG), elektromiyografi (EMG), elektrookülografi (EOG) ve elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarının alındığı, teknisyen gözetiminde yapılan ve Tip 1 uyku kayıt sistemi olan polisomnografidir (PSG) [1]. Bu yöntem oldukça detaylı ve doğru sonuçlara ulaşılmasını sağlamakla birlikte hastanın gece uyku laboratuvarında kalması, uyku teknisyeni gerektirmesi, randevu yoğunluğu ve merkez sayısının yetersizliği nedeniyle yaşanan ulaşım güçlüğü ve maliyeti olumsuz yönleridir [2]. Bu sorunların giderilmesi için hastaların evlerinde izlenmesine olanak tanıyan alternatif tanı cihazları geliştirilmiştir [3]. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) önerilerine göre çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı için evde uyku apne testlerinin kullanılması önerilmemektedir [4]. Avrupa Solunum Derneği (ERS) OUAS şüphesi olan çocuklarda evde uyku apne testlerinin tarama testi olarak PSG'ye alternatif olarak kullanılabileceğini belirtmektedir [5]. PSG ve taşınabilir uyku kayıt sistemlerinin endikasyonları Tablo 1'de

Tablo 1. OUAS riski olan çocuklarda polisomnografi ve taşınabilir uyku kayıt sistemlerinin kullanım endikasyonları.

Polisomnografi	Taşınabilir uyku kayıt sistemleri
Konjestif kalp yetmezliği öyküsü Nöromusküler hastalıklar Hipoventilasyon şüphesi Kronik opioid kullanımı Parasomnia şüphesi Santral uyku apne sendromu şüphesi İnme öyküsü Düşük OUAS olasılığı Tanısal olmayan poligrafi sonuçları, yüksek klinik OUAS şüphesi Hipersomnolans Huzursuz bacak sendromu ve periyodik hareket bozukluğu	Yüksek OUAS olasılığı Komorbidite olmaması Geç polisomnografi randevusu İmmobilite veya PSG yapılamaması İlk gece etkisinin yoğun yaşanması Mutlak PSG endikasyonu dışındaki durumlar

OUAS: Obsrüktif uyku apne sendromu, PSG: Polisomnografi.

Tablo 2. Uyku kayıt sistemleri sınıflandırması.

	Kanal sayısı	Sinyaller	Uyku evrelerini saptayabilme	AHİ ölçümü
Tip 1 uyku kayıt sistemi (Hastane/Uyku laboratuarı, standart PSG)	14-16	EEG, EOG, EMG, EKG/Kalp hızı, nazal akım, solunum eforu, oksijen satürasyonu	+	+
Tip 2 taşınabilir uyku kayıt sistemi (Taşınabilir PSG)	≥ 7	EEG, EOG, EMG, EKG/Kalp hızı, nazal akım, solunum eforu, oksijen satürasyonu	+	+
Tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi (kardiyorespiratuar uyku çalışması ya da poligrafi)	≥ 4	Nazal akım ve/veya solunum eforu, EKG/ Kalp hızı, oksijen satürasyonu	-	Uyku süresi yerine saat başına kaydedilen apne ve hipopne sayısı
Tip 4 taşınabilir uyku kayıt sistemi	1-3	Tip 3'te sınıflandırılmayan tüm monitörler	-	Uyku süresi yerine saat başına kaydedilen apne ve hipopne sayısı

AHİ: Apne-Hipopne İndeksi, PSG: Polisomnografi, EEG: Elektroensefalografi, EOG: Elektrookülografi, EMG: Elektromiyografi, EKG: Elektrokardiyografi.

verilmiştir [6]. AASM önerilerine göre evde yapılan ideal uyku apne testleri total uyku süresini tahmin edebilmeli, uyanayazmaları (arousal) tanıyabilmeli, EKG, oksijen satürasyonu, vücut pozisyonu, solunum hareketi ve nazal hava akımı basıncını değerlendirebilmeli, oronazal termistör içermeli ve karbondioksit monitörizasyonu yapabilmelidir. AASM tanı cihazlarını dört sınıfa ayırmaktadır [4]. Uyku kayıt sistemleri sınıflandırması Tablo 2'de verilmiştir. Bu bölümde taşınabilir uyku kayıt sistemlerinden bahsedilecektir.

Tip 2 taşınabilir uyku kayıt sistemi:

Tip 2 uyku kayıt sistemi, eğitimli uyku laboratuvarı teknisyeni gözetimi olmadan yapılan taşınabilir PSG sistemidir. Evde ve hastanede kullanılabilmektedir. EEG, EOG, çene EMG'si, EKG veya kalp hızı, hava akımı, solunum hareketi ve oksijen satürasyonu dahil olmak üzere en az yedi kanaldan sinyal kaydetmektedir. Cihaz deneyimli personel tarafından kurulduğunda daha yüksek başarı oranı elde edilebilmektedir. Ses ve/veya video kaydı çalışmaların güvenilirliğini arttırmaktadır. Uyku evrelemesine dolayısıyla toplam uyku süresi ve solunum indekslerinin hesaplanmasına izin verir. Gözetimsiz Tip 2 uyku çalışmalarının en önemli sınırlamalarından biri, gece boyunca veri kaybı yaşanma olasılığıdır. En sık veri kaybı nazal hava akımı sinyalinde yaşanmaktadır [7]. Tip 1 ile Tip 2 cihazın hastanede ve iki gece evde yapılan ölçümlerini değerlendiren

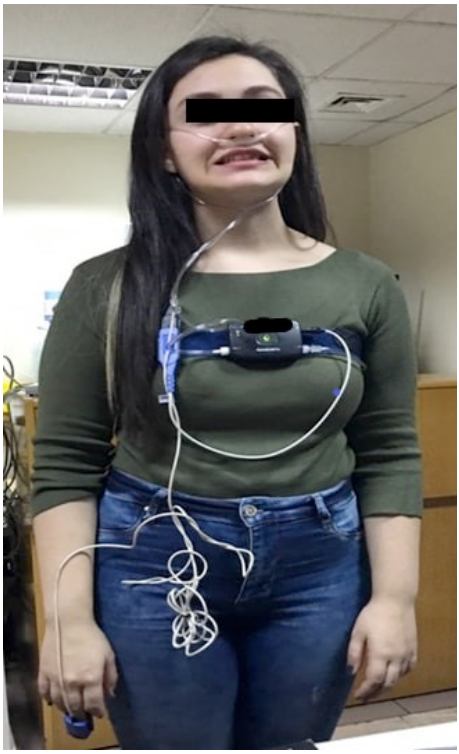
çalışmada Tip 2 cihazın duyarlılığı hastanede kullanıldığında %81, evde kullanıldığında %69-70 olarak saptanmıştır. Altı yaş ve üstü çocuklarda apne-hipopne indeksi (AHİ) sonuçlarının Tip 1 ve 2 cihaz ile benzer olduğu gösterilmiştir [8].

Yüz altmış iki çocuğun dahil edildiği, Tip 2 uyku kayıt sistemi ile yapılan ile çalışmada taşınabilir PSG'nin 5-12 yaş arası çocuklarda güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir. En çok nazal basınç ölçer ve termistör sinyallerinde kayıp olduğu görülmüştür [9]. Kanada ve Avustralya'daki dört merkezde yapılan çalışmada da 5-12 yaş arası 201 çocukta benzer bulgular bildirilmiş, çocukların evde daha uzun süre ve kaliteli uyudukları saptanmıştır [7]. Bu iki çalışmada okul çağındaki sağlıklı çocuklar değerlendirilmiş, nörogelişimsel gecikmesi ve eşlik eden hastalıkları olan çocuklar çalışma dışında bırakılmıştır. Tip 2 uyku kayıt sisteminin güvenilirliğinin bu çocuklarda değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır [7,9].

Yaş ortalaması 3,6 yıl olan 44 Down sendromlu çocuk ile yapılan Tip 2 cihaz çalışmasında %83'ünün teknik olarak kabul edilebilir uyku çalışması olduğu ve tedavi edilmemiş OUAS'ın olası sonuçları dikkate alındığında, bu testin tarama testi olarak kullanılmasının Down sendromlu çocuklarda OUAS'ın erken tanısı için fayda sağlayabileceği belirtilmiştir [10]. Üç-16 yaş arasındaki 57 çocuğun dahil edildiği ve çocukların %26'sının nörolojik hastalık, kraniyofasiyal anomali ve obezite gibi eşlik eden hastalığı olduğu başka bir çalışmada teknisyen tarafından kurulan, ebeveyn gözetiminde yapılan taşınabilir PSG'de güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. Maliyetin daha düşük olduğu ve laboratuar PSG'ye iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir [11]. İki yaş altında bu cihazların güvenilirliğini ve geçerliliğini gösteren çalışma bulunmamaktadır [12].

Tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi:

Tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi ile yapılan ve kardiyorespiratuar uyku çalışması ya da poligrafi olarak da adlandırılan testler en az dört değişkeni kaydetmektedir. Bu değişkenler kullanılan monitör tipine göre değişmekle beraber oksimetri ile birlikte solunum hareketi (göğüs ve/veya karın), hava akımı (basınç veya termistör, nazal ya da oral), baş ya da vücut pozisyonu, EKG, tonometri (otonom kontrolün bir göstergesi), aktigrafi (motor aktivite ölçer) ve/veya ses/video kaydını içerebilmektedir. Bu çalışmalar gözetimli veya gözetimsiz olarak uyku laboratuvarında, hastanede veya evde yapılabilmektedir. Tip 3 çalışmaların tanısal doğruluğu, EEG verilerinin olmaması, uyku evrelerinin belirlenememesi ve toplam uyku süresinin mevcut veriler ile tahmin edilmesi nedeniyle sınırlıdır. Toplam kayıt süresinin payda olarak kullanılması, uykuda solunum bozukluğu



Resim. 1 Tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi.

ciddiyetinin olduğundan daha az saptanmasına neden olabilmektedir. Uyku, uyanıklık, uyanayazma ayrımı yapılamaması yanlış değerlendirmelere yol açabilmektedir. Video kaydı alınarak ya da eş zamanlı uzaktan çevrim içi izlem sayesinde vücut hareketlerinin değerlendirilmesiyle daha iyi sonuçlar alınabilmektedir [13]. Resim 1'de tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi örneği verilmiştir.

Tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi ile yapılan çalışmalar nispeten düşük maliyetli olmakla birlikte, etkinliliğine dair sınırlı kanıt vardır. Özellikle kurulumu eğitimli personel yerine ebeveynler tarafından yapıldığında, veri kaybı nedeniyle değişken başarı oranları görülmektedir. Rosen ve arkadaşları, 8-11 yaş arası 850 çocuk ile yaptıkları toplum bazlı çalışmada uykuda solunum bozukluğu prevalansının %2,5 ve Tip 3 cihazın %94'ünün teknik olarak yeterli olduğunu ancak uyku evrelerinin ve uyanayazmaların belirlenememesi nedeniyle prevalansın saptanandan daha fazla olabileceği vurgulanmıştır [14]. Üç-altı yaş arası 20 çocukla yapılan başka bir çalışmada Tip 3 cihazların OUAS tanısında kullanılamayacağı, acil durumlarda orta ve şiddetli OUAS şüphesi olan hastalarda tarama aracı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [15]. AHİ > 5 olan, OUAS nedeniyle izlenen ve öncesinde PSG yapılıp Tip 3 cihaz ile tekrar değerlendirilen çocukların dahil edildiği bir çalışmada, Tip 3 cihazın hassasiyeti %88, özgüllüğü %98 olarak saptanmıştır [16]. Scalzitti ve arkadaşları ise, AHİ > 1 için duyarlılığını %81, özgüllüğünü %60 olarak bildirmiş ve hafif OUAS tanısında yetersiz olabileceğini belirtmiştir [8]. PSG ile Tip 3 cihazları karşılaştıran bir çalışmada iki cihazın AHİ açısından korele olduklarının gösterilmesine rağmen, hipopneleri gözden kaçırması ve videoya dayalı toplam uyku süresi değerlendirmesinin EEG kadar duyarlı olmaması nedeniyle Tip 3 cihazların AHİ'yi olduğundan az

belirleme eğiliminde olduğu saptanmıştır. Ayrıca, çocukların obstrüktif üst solunum yolu olaylarının REM uykusu sırasında kümelenme eğiliminde olması nedeniyle bu evrenin gözden kaçmasının OUAS'ın şiddetini olduğundan hafif belirlemeye neden olacağı da vurgulanmıştır [17]. Tip 3 cihazla AHİ'nin %30 daha düşük olarak tahmin edilebildiği ve spesifik yorumlama kriterleri geliştirilmesi gerektiği vurgulanmıştır [18].

Nöromüsküler hastalıklarda, kraniyofasiyal anomalilerin görüldüğü genetik hastalıklarda (Down sendromu, Prader-Willi sendromu, Pierre-Robin sendromu), akondroplazide, mukopolisakkaridoz gibi depo hastalıklarında ve obez çocuklarda şüpheli hipoventilasyon varlığında Tip 3 cihazların uyku bozukluğu tanısında kullanılmasının önerilmemesine rağmen tarama testi olarak güvenle kullanılabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [19]. Medyan yaşı 43 (25-114) gün olan Pierre-Robin sendromlu 20 çocukla Tip 3 cihaz kullanılarak yapılan çalışmada hastaların %70'inde ağır OUAS olduğu saptanmıştır. Ağır OUAS olasılığı nedeniyle Pierre-Robin sendromlu bebeklerde bu cihazların kullanımının yararlı bir alternatif olduğu ve OUAS klinik bulguları olmasa bile Pierre-Robin sendromu olan tüm çocuklara uygulanması önerilmiştir [20]. İkizoglu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada medyan yaşı 11,3 yıl olan 19 Down Sendromu olan çocuk değerlendirilmiştir. PSG ile orta-ağır OUAS'ı olan dört hastada Tip 3 cihaz ile de aynı şiddette OUAS saptanmıştır. AHİ ≥ 3 olduğunda Tip 3 cihazın duyarlılığının %100, özgüllüğünün %83 olduğu ve Down Sendromlu çocuklarda uygulanabilir, güvenilir bir OUAS tanı testi olduğu belirtilmiştir [21].

Tip 3 taşınabilir uyku kayıt sistemi, çocuğun hastalığı ya da uyumsuzluğu nedeniyle hastane veya uyku laboratuarında değerlendirilmesinin zor olduğu durumlarda ve non-invaziv solunum desteği kullanımının erken aşamalarında tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde yararlı olabilmektedir. Bununla birlikte, bu cihazla yapılan uyku çalışmaları OUAS varlığını saptamada yüksek pozitif prediktif değere sahip olmasına rağmen düşük negatif prediktif değerinin olması nedeniyle yanlış negatiflik oranının yüksek olduğunu, OUAS'ı saptadığını ancak dışlamadığını göstermektedir [13].

Tip 4 taşınabilir uyku kayıt sistemi:

Tip 4 taşınabilir uyku kayıt sistemleri, oksijen satürasyonu, kalp hızı, transkutanöz karbondioksit veya hava akımı gibi bir veya iki parametreyi ölçen cihazlardır. Genellikle gözetimsiz olarak hastanın evinde veya hastanede uygulanabilmektedir. Tip 4 çalışmaların normal olması OUAS tanısını dışlamamaktadır. Oksijenizasyondaki düşüşlere odaklanmak, önemli ölçüde uyku bozukluğu olan ancak desatürasyonu olmayan

OUAS'lı çocukların gözden kaçmasına neden olabilmektedir [13].

Tip 4 çalışmaların obstrüktif ve santral uyku apnesini ayırt etmesi mümkün olmadığından özellikle kardiyak, pulmoner ve nörolojik hastalarda kullanımı sınırlıdır. Diğer sınırlamalar arasında, artefakt sıklığı, pozisyon verilerinin eksikliği ve solunum bozukluğu düzeyinin hesaplanmasında gerçek uyku süresinden ziyade yatakta kalma süresinin kullanılması yer almaktadır. Bu sınırlamalara rağmen, gece boyunca nabız oksimetre ile desatürasyon izleminin, karmaşık olmayan OUAS tanısı için alternatif, hızlı ve ucuz bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir [22].

Çoklu dalga uzunluğu nabız oksimetresinin geliştirilmesi ve boyutunun küçültülmesi, oksimetreyi her yerde bulunan ve hipokseminin doğru bir göstergesi haline getirmiştir. Nabız oksimetri izleminde yeterli sinyal alımı verilerin güvenilirliği için çok önemlidir. Hastada düşük bazal oksijen satürasyonu varlığı özgüllüğü daha da azaltırken, ek oksijen tedavisi de sinyal yorumlamasını olumsuz etkileyebilmektedir [13].

Nabız oksimetresi izleminde üç veya daha fazla desatürasyon olayı kümesi ve %90'ın altında en az üç desatürasyon varlığının gösterilmesinin OUAS tanısı için pozitif prediktif değerinin %97 olduğu ve daha fazla teste ihtiyaç duymadan komplike olmayan hastalarda adenotonsillektomi ihtiyacını güvenilir bir şekilde tahmin edebileceği saptanmıştır. Öte yandan, negatif prediktif değeri %47 olarak saptanmış olup OUAS tanısını dışlamak için yeterli olmadığı vurgulanmıştır. Nabız oksimetresi izleminin cerrahi müdahalenin planlanmasını ve perioperatif bakımı kolaylaştırdığı belirtilmiştir [23,24]. Horwood ve arkadaşları McGill oksimetri skoru ile birlikte değerlendirilen oksimetri çalışmalarının OUAS şüphesi nedeniyle sevk edilen ve adenotonsiller hipertrofisi olan çocukların tanı ve tedavisini hızlandırdığını göstermiştir [22]. Resim 2'de hastanın nabız oksimetri takibi görülmektedir.

Resim. 2 Hastanın nabız oksimetri takibi.

Hastane ortamında yapılan Tip 4 çalışmaları, özellikle nabız oksimetri ve transkutanöz karbondioksit izlemi, hipoventilasyon gelişme riski taşıyan nöromüsküler hastalığı olan çocukların akut değerlendirilmesinde veya non-invaziv solunum desteğinin yeterliliğinin kontrol edilmesinde

yararlı olabilmektedir [13].

Tip 4 uyku cihazı olarak nabız fotopletismografi de kullanılabilmektedir. Kortikal mikro-uyanmada periferik vasküler direncin geçici yükselmesi, doğrudan nabız fotopletismografi genlik dalgasındaki bir düşüş ile değerlendirilebilmektedir [25]. Yetişkin hastaların değerlendirildiği bir meta-analizde, solunum bozukluğu indeksi (RDİ), AHİ ve oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) açısından PSG ile korele sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, nabız fotopletismografisi, obstrüktif ve santral solunum olaylarını ayırt edememektedir [26].

Nabız geçiş süresi (pulse transit zamanı) veya basınç dalgası yayılma süresi, sistolik ejeksiyon ile nabız dalgasının periferik başlangıcı arasındaki süredir ve uyku değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Dijital oksijen satürasyon sensörüne bağlı iki göğüs elektrotu ile ölçülür ve otomatik analiz yapar. Mikro-uyanmalar kan basıncını, tonusu ve dolayısıyla arteriyel duvar sertliğini artırır, dolayısıyla nabız geçiş süresini azaltır [27]. Aynı zamanda özofagus basıncındaki değişiklik ve dolayısıyla solunum çabası ile de ilişkilidir [28]. Çocuklarda apnenin santral veya obstrüktif olarak karakterize edilmesine yardımcı olmaktadır [29]. Smith ve ark.'nın [27] yaptıkları 21 çalışmanın değerlendirildiği sistematik derlemede nabız geçiş süresinin OUAS için bir tarama aracı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.

Suprasternal sensörler, tek başlarına uyku çalışmalarında kullanılabildiği gibi Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 cihazların sensörleriyle de ilişkilendirilebilmektedir. Trakea üzerindeki cilde hava geçirmeyecek şekilde sabitlenmektedirler. Solunum çabası, suprasternal basınç, akım hızı ve akustik yoğunluk gibi fizyolojik değişkenleri kaydedilebilmektedir. Çocuk hastalarda santral ve obstrüktif apneyi tespit etmedeki etkinliği çift kör bir çalışmada klasik sensörler (nazal kanül, oronazal termistör ve torakoabdominal indüktans bantları) ile karşılaştırıldığında benzer olarak bulunmuştur [30].

Vertikal mandibular hareket, alın ve çene üzerindeki iki sensör ile otomatik olarak analiz edilebilmektedir. Üst hava yolu tıkanıklığından dolayı olan inspirasyon çabasıyla, ağız açıklığını ve kortikal mikro-uyanmaya bağlı ani ağız kapanmasını tespit etmektedir. Tek başına kullanılabildiği gibi Tip 1, Tip 2 ve Tip 3 cihazların sensörleriyle ilişkilendirilebilmektedir [31]. Ayrıca çocuklarda OUAS'da adenotonsillektominin etkinliğinin, özellikle de rezidüel solunum çabasının değerlendirilmesinde oldukça etkili bulunmuştur. Hipopneleri santral veya obstrüktif olarak kategorize edebilmektedir [32].

Özet olarak, Tip 2, 3 veya 4 cihaz araştırmalarının çoğu, şüpheli OUAS için önemli morbiditeleri olan ve yaşça küçük çocukları hariç tutmuştur. Bu nedenle, sınırlı kanaldan sinyal alan cihazlar uyku konusunda uzman bir hekimin incelemesini takiben yüksek klinik OUAS şüphesi olan, 2 yaşından büyük, gelişimsel olarak normal çocuklarda tanıda kullanılabilmektedir. Uyku apnesi dışındaki uyku bozukluklarının tanısı için daha kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Teknik olarak güvenilir veriler elde edilmesi için mümkün olduğunda monitörler eğitimli personel tarafından kurulmalıdır ve ebeveynlere eğitim verilmelidir. Tip 1 PSG çalışmaları özellikle eşlik eden hastalığı olan çocuklarda uykuda solunum bozukluğunun kapsamlı ve kesin bir şekilde değerlendirilmesi için hayati önem taşımaktadır. Bununla birlikte, hangi tip testin kullanıldığına bakılmaksızın sonuçların gerekli uzmanlık ve bilgiye sahip olan bir klinisyen tarafından doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve incelenmesi oldukça önemlidir. Taşınabilir uyku kayıt sistemleri, PSG'nin yapılamadığı durumlarda tarama testi olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-Disordered Breathing in Children. Pediatr Rev 2019;40:3-13.
2. Penzel T. Home sleep testing. In: Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Elsevier; 2016. p. 1610e4.
3. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017;13:479-504.
4. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2016;12:785-6.
5. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94.
6. Markun LC, Sampat A. Clinician-Focused Overview and Developments in Polysomnography. Curr Sleep Med Rep 2020;23:1-13.
7. Marcus CL, Traylor J, Biggs SN, et al. Feasibility of comprehensive, unattended ambulatory polysomnography in school-aged children. J Clin Sleep Med 2014;10:913e8.
8. Scalzitti N, Hansen S, Maturo S, Lospinoso J, O'Connor P. Comparison of home sleep apnea testing versus laboratory polysomnography

for the diagnosis of obstructive sleep apnea in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2017;100:44–51.

9. Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, et al. Feasibility of using unattended polysomnography in children for research–report of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). Sleep 2001;24: 937-44 .

10. Brockmann PE, Damiani F, Nuñez F, et al. Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016;83:47-50.

11. Ioan I, Weick D, Schweitzer C, et al. Feasibility of parent-attended ambulatory polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2020;16:1013-9.

12. Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, et al. American Academy of Sleep Medicine Position Paper for the Use of a Home Sleep Apnea Test for the Diagnosis of OSA in Children. J Clin Sleep Med 2017;13:1199-203.

13. Pamula Y, Nixon GM, Edwards E, et al. Australasian Sleep Association clinical practice guidelines for performing sleep studies in children. Sleep Med 2017;36 Suppl 1:S23-S42.

14. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8 to 11 year old children: association between race and prematurity. J Pediatr 2003;142:383e9.

15. Zucconi M, Calori G, Castronovo V, et al. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. Chest 2003;124:602e7.

16. Franco P, Bourdin H, Braun F, et al. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. Arch Pediatr 2017;24 Suppl 1:S16-S27.

17. Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, et al. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. Sleep 2014;37:255-60 .

18. Escourrou P, Grote L, Penzel T, et al. The diagnostic method has a strong influence on classification of obstructive sleep apnea. J Sleep Res 2015;24:730–8.

19. Akkari M, Yildiz S, Marianowski R, et al. Role of the ENT specialist in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (POSAHS). Part 3: sleep recordings. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2020;137:405-10.

20. Coutier L, Bierme P, Thieux M, et al. The role of sleep laboratory polygraphy in the evaluation of obstructive sleep apnea syndrome in Robin infants. Sleep Med 2020;72:59-64.

21. Ikizoglu NB, Kiyan E, Polat B, et al. Are home sleep studies useful in diagnosing obstructive sleep apnea in children with down syndrome?. Pediatr Pulmonol 2019;54:1541-6.

22. Horwood L, Brouillette RT, McGregor CD, et al. Testing for pediatric obstructive sleep apnea when health care resources are rationed. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:616e23.

23. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, et al. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. Pediatrics 2004;113:e19e25.

24. Wilson K, Lakheeram I, Morielli A, et al. Can assessment for obstructive sleep apnea help predict postadenotonsillectomy respiratory complications?Anesthesiology 2002;96:313e22.

25. Delessert A, Espa F, Rossetti A, et al. Pulse wave amplitude drops during sleep are reliable surrogate markers of changes in cortical activity. Sleep 2010;33:1687–92.

26. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013;139:1343–50.

27. Smith LA, Dawes PJ, Galland BC. The use of pulse transit time in pediatric sleep studies: a systematic review. Sleep Med Rev 2018;37:4–13.

28. Marianowski R, Monteyrol PJ, Mondain M, Chalumeau F. Syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil de l'enfant. Rapport de la société franc¸ aised'ORL et de Chirurgie Cervico Faciale. Issy-les-Moulineaux: Éditions Elsevier-Masson; 2016. p. 49–61.

29. Griffon L, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, et al. Pulse transit time as a tool to characterize obstructive and central apneas in children. Sleep Breath 2018;22:311–6.

30. Amaddeo A, Fernandez-Bolanos M, Olmo Arroyo J, et al. Validation of a suprasternal pressure sensor for sleep apnea classification in children. J Clin Sleep Med 2016;12:1641–7.

31. Martinot JB, Le-Dong NN, Denison S, et al. Persistent respiratory effort after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing. Laryngoscope 2017;128:1230–7.

32. Martinot JB, Le-Dong NN, Cuthbert V, et al. Respiratory mandibular movement signals reliably identify obstructive hypopnea events during sleep. Front Neurol 2019;10:828.

Uykuda Solunum Bozukluklarında Biyobelirteçler ve Yardımcı Tanı Yöntemleri

Mine Kalyoncu, Refika Ersu

Uykuda solunum bozukluğu (USB), uyku sırasında üst solunum yollarında aralıklı veya tam tıkanma nedeniyle görülen bir grup hastalıktır. Primer horlamadan üst solunum yolları direnç sendromuna ve daha şiddetli obstrüktif uyku apne sendromuna (OUAS) kadar değişen bir USB spektrumu vardır. USB; üst hava yollarının daralması veya tıkanması nedeniyle oluşan ventilasyonu bozan, oksihemoglobin desatürasyonuna ve sıklıkla uyku kalitesinin düşmesine neden olan bir durumdur [(1)]. Bu durum hipoksi, hiperkarbi, solunum çabasında artış, intratorasik basınç değişiklikleri ve uyku bölünmelerine neden olabilir [(2)].

Çocukluk çağında en sık görülen uyku bozukluklarından biri olan USB'nin sıklığı %4 ile %11 arasında değişmektedir. Primer horlama prevalansı %5 ile %12 arasında iken, obstrüktif uyku apnesinin prevalansının %1 ile %4 arasında olduğu bildirilmiştir [(3)]. USB, önemli kardiyovasküler, nörobilişsel sorunlara ve gelişimde gerilemeye yol açan, yaşam kalitesini etkileyen ve nadiren de olsa ölüme neden olabilen bir sorundur.

Çocuklarda OUAS'ın en yaygın nedeni adenotonsiller hipertrofiye bağlı üst hava yolunun daralmasıdır ancak daha yeni veriler bunun hava yolu boyutu ve yapısı ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir [(1)]. Obezite, yetişkinlerde OUAS ile ilişkili primer risk faktörüdür ve çocuklarda sıklığı giderek artmaktadır.

Amerikan Pediatri Akademisi Klinik Uygulama Kılavuzu'na göre, çocukluk çağı OUAS tanısı için objektif testler önerilir ve laboratuvarda gece boyunca polisomnografi (PSG) altın standart yöntem olarak kabul edilir. PSG, apne hipopne indeksi (AHİ), toplam uyku süresi, miks, obstrüktif ve santral apne sayısı gibi parametreleri kullanarak, OUAS'ın objektif teşhisine, sınıflandırılmasına ve ağırlığının belirlenmesine izin verir. Bununla birlikte, standardize anketler, nokturnal oksimetre ve evde uyku çalışması özellikle obez olmayan fakat horlayan adenotonsiller hipertrofili sağlıklı çocuklarda alternatif tanı araçlarıdır [(4)].

Uykuda Solunum Bozukluklarında Biyobelirteçler:

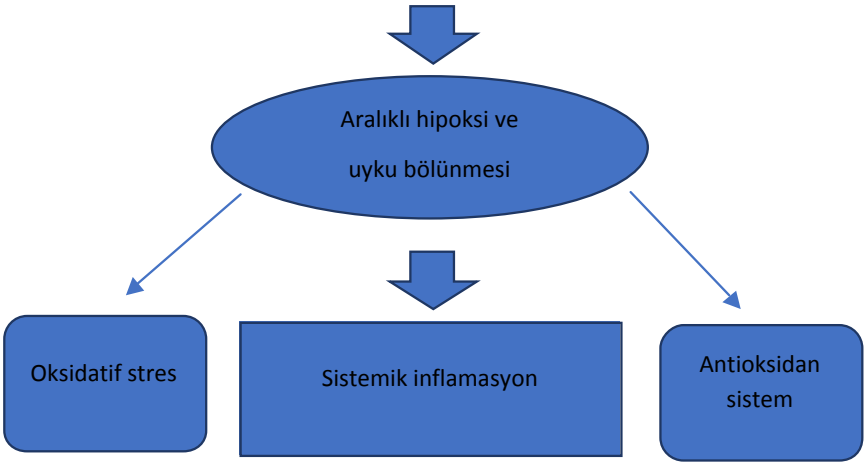
Polisomnografi altın standart tanı yöntemi olmasına rağmen yüksek maliyeti, erişiminin kolay olmaması ve teknik olarak kompleks yapısı nedeniyle alternatif tanı yöntemleri arayışına gidilmiştir. 2000 yılından beri çok sayıda çalışma ile, PSG'ye alternatif olarak OUAS için ideal bir biyobelirteç bulunmaya çalışılmıştır. Özellikle OUAS'ın biyokimyasal veya inflamatuar belirteçler ile ilişkili olduğunun farkına varılması tanı arayışını hızlandırmıştır [(5)].

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) klinik uygulama kılavuzları, OUAS teşhisini ve şiddetini daha iyi tahmin etmek için kan biyobelirteçleri gibi doğru ve kullanıcı dostu tarama araçlarına ihtiyaç olduğunu bildirmiştir [(6)]. Daha önce çok sayıda OUAS kan biyobelirteci çalışılmıştır. Glikolize hemoglobin (HbA1c), C-reaktif protein (CRP), eritropoetin (EPO), interlökin-6 (IL-6) ve ürik asit bunlardan bazılarıdır. Bu çalışmalardan birinde OUAS'a özgü biyobelirteçlerin CRP ve HbA1c olduğu bulunmuştur [(7)].

İlk noninvaziv testler, USB'li çocukların idrarında bulunan biyobelirteçlere odaklanmıştır. USB'li çocuklarda glikozaminoglikan ailesinden iki idrar proteini, gelsolin ve perlecan tanımlanmıştır. Ayrı bir çalışmada, OUAS'lı çocukların idrarında 12 idrar proteini izole edilmiş, bunlardan dördü (üromodulin, orosomukoid, kallikrein, ürokortin) ölçülmüştür. Araştırmacılar, bu proteinlerden üç veya daha fazlasının normalin %95'lik sınırını aşması durumunda sonuçların çok hassas ve OUAS için spesifik olduğunu belirlemişlerdir [(8)]. Takip eden devam çalışmasında, üriner biyobelirteçler, erkeklerde sabahları ve kızlarda akşamları toplandıklarında OUAS'ı daha iyi öngörmüştür. 2015 yılında, sistematik bir inceleme ve meta-analiz, dört idrar proteininin çocuklarda OUAS'ı teşhis etmek için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini doğrulamıştır [(9)].

Obstrüktif uyku apne sendromu, aralıklı hipoksiye ve uyku bölünmelerine yol açan tekrarlayan üst hava yolunun kollapsı ile karakterizedir. Aralıklı hipoksiye bağlı oksidatif stres, OUAS ile ilişkili patolojilere katkıda bulunur. OUAS'ta iskemik / reperfüzyon hasarına benzer şekilde, aralıklı hipoksi ve buna bağlı reoksijenasyon reaktif oksijen radikalleri üretimini artırabilir. Ayrıca, OUAS hastalarında yapılan çalışmalar, birçok oksidatif stres biyobelirteci ile OUAS arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir [(10)].

Obstrüktif uyku apne sendromu şüphesi olan geniş bir hasta grubunda lipid peroksidasyonu (8-izoprostan), DNA yıkımı (8-OHdG) ve antioksidan kapasite (SOD) belirteçlerinin araştırıldığı bir çalışmada, plazma



Şekil 1. Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili yolakların akış şeması.

8-izoprostan seviyeleri apne hipopne indeksi (AHİ) ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle 8-izoprostan'ın OUAS'ta oksidatif stresi gösteren yararlı bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir [10].

Çocuklarda OUAS ile ilişkili oksidatif stresin bir başka ürünü olan üriner 8-izoprostan, OUAS'ın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Bu protein, gece boyunca tekrarlayan hipoksi ve hiperoksi döngülerinin bir sonucu olarak OUAS'ta üretilir. Yetişkinlerde, üriner 8-izoprostan seviyesi, OUAS şiddeti ile yakından ilişkilidir. Çocuklarda, 8-izoprostanın hem ekshale hava hem de idrar konsantrasyonları OUAS şiddeti ile pozitif korelasyon göstermiştir [11].

Kronik aralıklı hipoksi, OUAS'ın temel patolojik mekanizmasıdır. Lokal ve sistemik inflamasyon ile yakın bir ilişkiye sahiptir. Birçok çalışma, OUAS patogenezinde nüklear faktör (NF) kappa ile ilişkili inflamatuar yolun rol oynadığını öne sürmektedir. NF-kappa'nın artmış sentezi, proinflamatuar mediyatörlerin ve tümör nekrozis faktör (TNF), IL-6 ve CRP gibi sitokinlerin üretimini artırarak kan damarı endotel hasarı ve sistemik inflamasyona neden olur [12]. Bu inflamasyona bağlı olarak OUAS'ın artmış CRP seviyeleri ile ilişkili olduğu ve bu seviyelerin OUAS şiddeti ile de ilişkili bulunduğu saptanmıştır [13].

Pentraxin-3 (PTX-3) bir akut faz proteinidir ve doğal bağışıklıkta, inflamatuar reaksiyonların düzenlenmesinde ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde rol oynar. PTX-3'ün inflamasyonla ilişkili doku hasarını düzenleyeceğine dair kanıtlar da vardır. OUAS'lı çocuk hastalarda yükselmiş plazma PTX-3 seviyeleri bildirilmiştir [13,14]. Yine PTX-3 ile yapılan bir diğer

çalışmada sabah bakılan PTX-3 seviyelerinin OUAS ile ilişkili akut inflamasyonu yansıttığı ve sürekli pozitif ekspiratuar basınç (CPAP) tedavisini takiben OUAS'ta iyileşmeyi saptamak için yararlı bir belirteç olduğu saptanmıştır [15].

Obstrüktif uyku apne sendromunda kronik aralıklı hipoksi, sempatik sistem aktivasyonunda, oksijen radikallerinde ve inflamasyonda artışa ve sonuç olarak vasküler yaralanmaya ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Yapılan çalışmalar OUAS hastalarında CRP ve PTX-3 seviyeleri ile birlikte endotel disfonksiyonunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede arttığını göstermiştir. Ayrıca, hem PTX-3 hem de endotel disfonksiyonu, AHİ ile tanımlanan OUAS şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur [16].

Hayvan deneylerinden ve klinik araştırmalardan elde edilen çeşitli kanıtlar, OUAS varlığının artan inflamatuar aracıların üretimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. TNF-alfa, sistematik inflamasyonun anahtar düzenleyicisidir ve TNF inhibisyonunun OUAS'ın ilerlemesini iyileştirdiği kanıtlanmıştır. Bazı araştırmacılar, sağlıklı bireylere kıyasla OUAS hastalarının dolaşımında yüksek düzeyde TNF-alfa gözlemlemişlerdir ve bu fark şiddetli OUAS derecelerinde daha belirgindir. Bu da TNF-alfa'nın OUAS gelişimi için bir dolaşım biyobelirteci olabileceğini göstermiştir [17].

İnterlökin-17 (IL-17) solunum sistemindeki nötrofilik inflamasyonda rol alır ve solunum yolunun kronik inflamasyonuna yol açar [18]. IL-17, yetişkin OUAS ile ilişkili bulunmuştur. İnterlökin-23 (IL-23), immün düzenleyici etkileri olan bir sitokindir. Çalışmalar, T helper-17 (TH-17) hücrelerinin IL-23 tarafından düzenlenebileceğini göstermiştir. Proinflamatuar sitokinlerin artmasının yanında bir çalışma özellikle IL-17 ve IL-23'ün uykuda solunum bozukluğu ile ilişkili olarak çok erken dönemde var olabileceğini göstermektedir. Bu proinflamatuar sitokinlerin, çocuklarda görülen OUAS'ın tanı ve tedavi sonrası takibine yardımcı olan potansiyel belirteçler olabileceği belirtilmiştir [19].

İnterlökin-33 (IL-33), İnterlökin-1 (IL-1) sitokin ailesinin bir üyesidir. Hem akut hem de kronik inflamasyon ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda plazma IL-33'ün OUAS gruplarında kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir [13]. Bu da yine OUAS tanısında yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösterir.

Sestrin2, önemli bir oksidatif stres faktörüdür. Çalışmalarda Sestrin2'nin OUAS patogenezinde rol oynadığı ve OUAS'nın ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna göre Sestrin2, OUAS tanısı için bir belirteçtir ve OUAS tanısında yardımcı olabilir [20]. Benzer şekilde idrar sestrin2 ile yapılan çalışmalarda da OUAS ile sestrin düzeyi korele bulunmuş, OUAS

şiddetinin en önemli belirteci olabileceği ifade edilmiştir [21].

Leptin, esas olarak adipositler tarafından salınan bir polipeptid sitokindir. Beslenmeyi engeller, sempatik aktivasyonu arttırır, bağışıklık fonksiyonlarını düzenler, sinaptik aktiviteleri etkiler ve sıklıkla inflamasyonu indükler. Çalışmalarda leptinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüş fakat yetişkinlerde yapılan çeşitli çalışmalarda, OUAS hastalarında plazma veya serum leptin konsantrasyonlarının geniş bir varyasyonu bulunmuştur. Hastalarda leptin konsantrasyonlarının, kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek, aynı seviyede ve hatta daha düşük olduğu bildirilmiştir. Horlayan çocuklarda yapılan bir çalışmada ise serum leptin düzeylerinin OUAS şiddetinden etkilenmediği gösterilmiştir [22].

Yapılan çalışmalar insanlarda akut hipoksinin, plazma glikozunu ve serbest yağ asitlerini artırabileceğini göstermiştir [23,24]. Aralıklı hipoksiye maruz kalan farelerde yapılan bir çalışmada lipoliz ve hiperglisemi gözlenmiştir. Bundan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda glikoz ve serbest yağ asitlerinin biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüş ve OUAS'ın, sempatik sinir sistemi ve hipotalamik-hipofiz adrenal aktivasyonu ile birlikte gece boyunca serbest yağ asitleri ve glikozu arttırdığı saptanmıştır [25].

İki-12 yaş arasındaki obez çocuklarda glikoz kontrolü üzerine yapılan bir çalışmada, OUAS'lılarda açlık insülini ve kan şekeri konsantrasyonları, OUAS'ı olmayan obez çocuklara göre önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Bu biyobelirteçler, OUAS'ın ciddiyeti ve AHİ yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur [26].

Obstrüktif uyku apne sendromunun çocuklarda olumsuz metabolik sonuçları vardır ve obezite, metabolik disfonksiyon ve OUAS arasındaki etkileşim için birkaç mekanik yol önerilmiştir. OUAS riski obez çocuklarda daha yüksektir. Dallı zincirli amino asit profilleri, obezite ve insülin direnci dahil olmak üzere birçok metabolik hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda OUAS'lı çocuklarda dolaşımdaki toplam dallı zincirli amino asit profilleri, lösin ve izolösin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu veriler, OUAS varlığının, obeziteden bağımsız olarak horlayan çocuklarda dallı zincirli amino asit metabolizmasında değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir [27].

Son kanıtlar, OUAS'lı çocukların, idrarındaki adrenalin ve noradrenalin konsantrasyonlarının yüksek olduğunu, bunun da artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonuna sahip olmalarından kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu biyobelirteçler, OUAS'lı yetişkinlerde de AHİ düzeyinden bağımsız olarak artmıştır [28].

Obstrüktif uyku apne sendromu ve biyobelirteçler arasındaki ilişki

umut verici görünse de, ne yazık ki bu testler tanı için yetersiz özgüllük ve hassasiyet göstermiştir. Kronik inflamasyon, OUAS tarafından etkilenen hem yetişkin hem çocuk hastalarda baştan saptanabilir veya daha sonra gelişebilir. Bu nedenle, biyobelirteçler yol gösterici olarak kullanılamaz ve hekimler tarafından yalnızca klinik değerlendirme ile ve PSG'den elde edilen verilerle birleştirilerek kullanılması düşünülmelidir [12].

Yardımcı Tanı Yöntemleri:

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için bildirilen zayıf pozitif ve negatif prediktif değerlerine rağmen, video PSG mevcut değilse alternatif tanı yöntemleri önerilir [4]. PSG'den daha pratik, düşük maliyetli, kolay erişilebilir bu yöntemler; evde uyku çalışması veya poligrafi, nokturnal oksimetre, uyku anketleri ve ilaçlı uyku endoskopisidir.

Poligrafi:

Polisomnografiye ulaşılamayan durumlarda poligrafi, OUAS için ana alternatif teşhis aracı olarak kullanılmıştır [29]. Poligrafide PSG'den farklı olarak 4-7 kanaldan sinyal kaydı yapılmaktadır. Bunlar; apne ve hipopneleri belirlemek için nazal kanül ile nazal hava akımı ölçümü, nabız oksimetresi ile oksijen satürasyonu ve kalp atımı ölçümü, solunum eforunu belirlemek için göğüs ve abdomen kemerleri ile (solunum indüktans pletismografi) solunum eforu ölçümü ve horlama kaydı yapabilmek için mikrofon veya video kaydı alınmasıdır. PSG'de bulunan EEG, EOG ve EMG kaydı yoktur [30,31]. OUAS tanısı için ev tabanlı poligrafinin duyarlılığı, laboratuar içi PSG ile karşılaştırıldığında yaklaşık %90'dır [4]. Brockmann ve arkadaşları ile Rosen ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmalar ise, %88 duyarlılık ve %98 özgüllük ile poligrafinin iyi bir pozitif prediktif değeri olduğunu göstermiştir [31].

Poligrafi, transkutanöz karbondioksit ölçümü olmadığından noktürnal hipoventilasyon tanısında yetersiz kalmıştır. EEG sinyal kaydı olmadığı için uyku evrelemesi yapılamaz. Uyanayazmalar saptanamadığı için daha az sayıda hipopne saptanabilir. Uyku süresi yerine kayıt süresi kullanıldığı için apne hipopne indeksi daha düşük sayıda bulunabilir. Ayrıca en önemli teknik zorluklardan biri nazal kanülün sık yer değiştirmesine bağlı nazal akım sinyalinin alınamamasıdır. Özellikle küçük yaştaki çocuklarda yapıldığında sık harekete bağlı sensör yer değiştirme riski artmakta ve kayıt kalitesini düşürmektedir [30,31]. Dezavantajlarına rağmen erişiminin kolay olması, hem evde hem uyku laboratuarında uygulanabilir olması, düşük maliyeti, daha basit sensör kurulumu ve daha kısa yorumlama süresine sahip olması gibi avantajları ile OUAS tanısında PSG yerine kullanılabilen en önemli alternatif yöntemdir.

Noktürnal Oksimetre:

Noktürnal oksimetre, PSG mevcut olmadığında klinik OUAS bulguları olan bir yaşın üzerindeki çocuklarda bir tarama aracı olarak kullanılmıştır. Bu yöntem, uygulama kolaylığı, PSG'ye kıyasla daha düşük maliyeti ve göreceli yorumlama kolaylığı gibi çeşitli avantajlar sunar [32]. Çocuklarda, noktürnal oksimetre kullanılarak çeşitli çalışmalar yapılmış ve sadece OUAS şüphesi olan çocuklar için yüksek prediktif değere sahip olduğu, ancak kesin olmadığı ve en önemlisi, negatif bir testin OUAS tanısını ekarte etmediği bulunmuştur.

McGill oksimetri skoru (MOS), OUAS'ın şiddetini değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Yapılan çalışmalarda, çocuklarda noktürnal oksimetrenin geceden geceye tutarlı olduğu ve MOS kullanılarak yapılan nabız oksimetresinin OUAS'ı ve ciddiyetini güvenilir bir şekilde değerlendirdiği bulunmuştur. MOS sistemini kullanan noktürnal oksimetrenin, yüksek duyarlılık ancak düşük özgüllük ile orta ila şiddetli OUAS'ı tahmin etmede orta derecede başarı gösterdiği belirlenmiştir. Ancak olası OUAS'lı obez çocuklarla ilgili retrospektif bir çalışmada, tek başına noktürnal oksimetre OUAS için yetersiz bir tarama aracı olarak saptanmıştır [28].

Brouillette ve arkadaşları, oksimetrenin %97 pozitif tahmin değerine sahip olduğunu ve çocuklarda OUAS'ı teşhis etmek için kullanılabileceğini ancak duyarlılığının yalnızca %43 olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, en iyi ön test olasılığı yüksek olan çocuklarda kullanılır ve negatif ise PSG yapılması önerilir [32].

Uyku Anketleri:

Obstrüktif uyku apne sendromu riski altındaki çocukları belirlemek için pediatrik uyku anketleri geliştirilmiştir. Literatürde tanımlanan adenotonsiller hipertrofili çocuklarda OUAS'ın saptanması için ilk araç Brouillette ve arkadaşları tarafından hazırlanan ankettir [33]. Bu anket, uyku ile ilgili üç semptom olan horlama, tanıklı apne ve nefes almada güçlüğü birleştirir. Anket, PSG bulgularını tahmin etmek için düşük duyarlılık ve özgüllük ile karakterizedir [4].

Chervin ve arkadaşları, horlama, gündüz aşırı uykululuk ve davranış problemlerine odaklanan 22 maddelik uyku ile ilişkili solunum bozukluğu ölçeği olan pediatrik uyku anketini (PSQ-*pediatric sleep questionnaire*) geliştirmiştir. Adenotonsillektomi (AT) sonrası PSQ skorlarında gözlenen iyileşme, AHİ'de gözlenen iyileşmeden daha fazladır. Bu nedenle tüm doğrulanmış anketler arasında en yararlısı gibi görünmektedir [34]. 2011 yılında PSQ'nun Türkçe validasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada Türkçe anketin OUAS tanısından şüphelenilen çocukların ilk değerlendirmesinde

kullanılabilecek geçerli bir araç olduğu gösterilmiştir [35].

Uykuda solunum bozuklukları semptomlarına dayalı anketler tarama amaçlı olarak kullanıldıklarında yararlıdır. Bazı araştırmacılar PSQ ve diğer mevcut anketlerdeki soruları fiziksel muayene bulguları ile birleştirmeye çalışmışlardır. Villa ve arkadaşları tarafından tanımlanan Uyku Klinik Kaydı (SCR-*sleep clinical record*) bu yaklaşıma bir örnektir. Horlama, tonsil hipertrofisi ve/veya obezitesi olan çocuklar arasında bir SCR skorunun OUAS teşhisinde pozitif olması, yüksek duyarlılığa (%91,9) ve pozitif prediktif değere (%91,9), ancak düşük özgüllüğe (%40,6) ve negatif prediktif değere (%40,6) sahiptir [36]. Ek olarak, noktürnal oksimetre ile SCR kombinasyonu OUAS şiddetinin sınıflandırılmasına yardımcı olabilir. Horlama ve pozitif SCR skoru olan çocuklar arasında noktürnal oksimetre kullanıldığında, McGill oksimetre skoru > 1 orta ila şiddetli OUAS'ı tahmin etmek için, çok iyi özgüllüğe (%97,4) ve pozitif prediktif değere (%94), ancak zayıf duyarlılığa (%39,2) ve orta derecede negatif prediktif değere (%60,8) sahiptir [4].

Son zamanlarda, OUAS riskini ve PSG ihtiyacını sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan bir yetişkin anketinin pediatrik modifikasyonu tanımlanmıştır (ergen STOP-Bang). Bu anket; horlama, yorgunluk, tanıklı apne, kan basıncı> 95. persentil, vücut kitle indeksi> 95. persentil, akademik sorunlar, boyun çevresi> 95. persentil ve erkek cinsiyet gibi değişkenleri içermektedir. Ergen STOP-Bang anketinin OUAS için yüksek negatif öngörü değeri vardır ve PSG için öncelik verilmesi gereken OUAS riski yüksek gençlerin alt grubunu belirlemede yararlı olabilmektedir [37]. 5-9 yaş arası çocuklar için altı soruluk tarama anketi ve 9 yaşın üzerindeki gençler için STOP-BANG adolesan anketi, PSG'ye olası alternatifler sağlayan OUAS'ın öngörücüsüdür.

<u>İlaçlı Uyku Endoskopisi (DISE-*drug induced sleep endoscopy*):</u>

Çocuklarda preoperatif olarak OUAS şiddetini değerlendirmek için bir başka yaklaşım, doğal uykuyu simule etmeyi amaçlayan bir teknik olan ilaçlı uyku endoskopisidir (DISE). İlk muayenede, AT sonrası devam eden OUAS'ta veya AT sonrası rezidüel OUAS için yüksek risk altında olduğu düşünülen obezite, Down sendromu, kraniyofasiyal sendromlar veya nöromusküler hastalıklara sahip çocuklarda kullanılabilir. Bu yöntem ile, burundan ses tellerine kadar olan üst solunum yolundaki tıkanıklık alanları teşhis edilebilir. DISE, yetişkinlerde ve çocuklarda OUAS'ı güvenilir bir şekilde tedavi etmek için kullanılmıştır. Üst hava yolu endoskopisi, kraniyofasiyal anormallikleri olan çocuklarda OUAS'ın genellikle çok seviyeli obstrüksiyona bağlı olduğunu ve DISE tarafından belirlenen obstrüksiyon derecesinin PSG ile tanımlanan OUAS şiddeti ile ilişkili olduğunu göster-

miştir. Çocuklarda OUAS'ı tahmin etmede DISE'nin geçerliliğini genişletmek için, birkaç araştırmacı etkili olan derecelendirme ölçekleri geliştirmiştir. Bunlar aynı zamanda, sadece AT dışında OUAS için diğer tedavilerden fayda görebilecek hastaları saptamak için de kullanılmıştır [28].

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için güvenilir, ucuz ve invaziv olmayan araçlara yönelik hızla artan talep ve çocuklarda hastalığın şiddet düzeyini belirlemek, bu konudaki araştırmalarda yeni bakış açılarına teşvik etmiştir. Evde yapılan kısaltılmış poligrafi çalışmaları, bu testin kullanılabilirliğini önemli ölçüde arttırmıştır. Noktürnal oksimetre, çocuklarda AT ameliyatını önermek ve OUAS'ın postoperatif takibi için yeterli tanısal bilgi sağlayabilmektedir. DISE, üst solunum yolu dinamiklerini değerlendirmek, birincil ve ikincil tıkanıklık bölgelerini belirlemek ve OUAS'lı yetişkin ve çocuklar için optimal cerrahi tedaviyi belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. İdrar ve kanda OUAS biyobelirteçlerinin tanımlanması, OUAS'ı teşhis etmek, morbiditeyi saptamak ve ciddiyetini izlemek için umut vadetmektedir. Gelecekte ister tek tek, ister kombinasyon halinde olsun, bu yeni teşhis araçlarının çocuklarda pahalı ve uygulaması zor olan PSG'nin yerini alabileceği düşünülmekte ve çalışmalar devam etmektedir. Ancak günümüz için diğer yöntemlerin hiçbiri PSG'ye alternatif değildir; ancak sınırlı kaynaklara sahip ortamlarda sağlıklı, obez olmayan ve adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklar için kabul edilebilir düşük maliyetli seçenekleri temsil ederler.

KAYNAKLAR

1. Brennan LC, Kirkham FJ, Gavlak JC. Sleep-disordered breathing and comorbidities: role of the upper airway and craniofacial skeleton. Nat Sci Sleep 2020; 12: 907-36.
2. Toraldo DM, Di Michele L, Ralli M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the pneumologist. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019; 23(1 Suppl): 15-8.
3. Koyuncu E, Turkkani MH, Sarikaya FG, Ozgirgin N. Sleep disordered breathing in children with cerebral palsy. Sleep Med 2017; 30: 146-50.
4. Joosten KF, Larramona H, Miano S, et al. How do we recognize the child with OSAS? Pediatr Pulmonol 2017; 52: 260-71.
5. De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinoz S, et al. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea and morbidities: a scoping review. Sleep Med 2015; 16: 347-57.
6. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American

Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2017; 13: 479-504.

7. Fleming WE, Holty JC, Bogan RK, et al. Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea. Nat Sci Sleep 2018; 10: 159-67.
8. Gozal D, Jortani S, Snow AB, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 1253-61.
9. De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinoz S, et al. Diagnostic capability of biological markers in assessment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. J Clin Sleep Med 2015; 11: 27-36.
10. Peres BU, Allen AJH, Shah A, et al. Obstructive sleep apnea and circulating biomarkers of oxidative stress: A cross-sectional study. Antioxidants (Basel) 2020; 9: 476.
11. Villa MP, Supino MC, Fedeli S, et al. Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAS. Sleep Breath 2014; 18: 723-9.
12. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: State of the Art. Int J Environ Res Public Health 2019; 16: 3235.
13. Sozer V, Kutnu M, Atahan E, et al. Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Clin Respir J 2018; 12: 1615-22.
14. Kim J, Gozal D, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L. TREM-1 and pentraxin-3 plasma levels and their association with obstructive sleep apnea, obesity, and endothelial function in children. Sleep 2013; 36: 923-31.
15. Kobukai Y, Koyama T, Watanabe H, Ito H. Morning pentraxin3 levels reflect obstructive sleep apnea-related acute inflammation. J Appl Physiol (1985) 2014; 117: 1141-8.
16. Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, et al. Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. Ann Thorac Med 2015; 10: 199-203.
17. Li Q, Zheng X. Tumor necrosis factor alpha is a promising circulating biomarker for the development of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. Oncotarget 2017; 8: 27616-26.
18. Kawaguchi M, Kokubu F, Fujita J, et al. Role of interleukin-17F in asthma. Inflamm Allergy Drug Targets 2009; 8: 383-9.
19. Huang YS, Guilleminault C, Hwang FM, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4944.

20. Chai J, Wang J, Jiang R, et al. Diagnostic Value of Sestrin2 in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Metab Syndr Relat Disord 2020; 18: 362-7.

21. Bai L, Sun C, Zhai H, et al. Investigation of Urinary Sestrin2 in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Lung 2019; 197: 123-9.

22. Sogut A, Acikgoz S, Uzun L, et al. Leptin levels in children with obstructive sleep apnea syndrome. Tuberk Toraks 2016; 6: 283-8.

23. Newhouse LP, Joyner MJ, Curry TB, et al. Three hours of intermittent hypoxia increases circulating glucose levels in healthy adults. Physiol Rep 2017; 5: e13106.

24. Mahat B, Chasse E, Mauger JF, Imbeault P. Effects of acute hypoxia on human adipose tissue lipoprotein lipase activity and lipolysis. J Transl Med 2016; 14: 212.

25. Chopra S, Rathore A, Younas H, et al. Obstructive Sleep Apnea Dynamically Increases Nocturnal Plasma Free Fatty Acids, Glucose, and Cortisol During Sleep. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 3172-81.

26. Bhushan B, Maddalozzo J, Sheldon SH, et al. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78: 854-9.

27. Barcelo A, Bauca JM, Pena-Zarza JA, et al. Circulating branched-chain amino acids in children with obstructive sleep apnea. Pediatr Pulmonol 2017; 52: 1085-91.

28. McGrath B, Lerman J. Pediatric sleep-disordered breathing: an update on diagnostic testing. Curr Opin Anaesthesiol 2017; 30: 357-61.

29. Ikizoglu NB, Kiyan E, Polat B, et al. Are home sleep studies useful in diagnosing obstructive sleep apnea in children with down syndrome? Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1541-6.

30. Zenteno D, Verbal D, Navarro X, et al. Pediatric polygraphy: A 6-year experience. Rev Chil Pediatr 2019; 90: 309-15.

31. Chiner E, Canovas C, Molina V, et al. Home Respiratory Polygraphy is Useful in the Diagnosis of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. J Clin Med 2020; 9: 2067.

32. Jonas C, Thavagnanam S, Blecher G, et al. Comparison of nocturnal pulse oximetry with polysomnography in children with sleep disordered breathing. Sleep Breath 2020; 24: 703-7.

33. Brouilette R, Hanson D, David R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. J Pediatr 1984; 105: 10-4.

34. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing,

snoring, sleepiness, and behavioral problems. Sleep Med 2000; 1: 21-32.

35. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Kutluay E. Reliability and validity of the Turkish version of the pediatric sleep questionnaire: a tool for prediction of sleep related breathing disorder. Tuberk Toraks 2011; 59: 236-41.

36. Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. Eur Respir J 2013; 41: 1355-61.

37. Combs D, Goodwin JL, Quan SF, et al. Modified STOP-Bang Tool for Stratifying Obstructive Sleep Apnea Risk in Adolescent Children. PLoS One 2015; 10: e0142242.

BÖLÜM 3:
UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Çocuklarda Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obstruktif Apne Fenotipleri

H. Uğur Özçelik

Çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) sık görülmekle birlikte, erişkin OUAS'dan etiyolojik nedenler, klinik bulgular ve tedavi yaklaşımları olarak farklılıklar gösterir. Çocuklarda OUAS ilk kez 1976 yılında Guilleminault ve arkadaşları tarafından 8 olguyu içeren bir seri ile tanımlanmıştır [(1)]. Daha sonra aynı grup 1981 yılında, 50 çocuk olguyu içeren bir başka seri yayınlanmış ve çocukluk çağında görülen OUAS'nın erişkinlerden farklı bir tablo olduğuna dikkat çekilmiştir [(2)]. Bu yayında OUAS olan çocuklarda gündüz uykululuk, enürezis, okul başarısında azalma, dikkat eksikliği, kişilik değişikliklerine ilk kez değinilmiştir. İzleyen yayınlarda çocukluk çağında OUAS'u etiyolojisinde önemli yeri olan adenotonsiller hipertrofi, obezite ve üst solunum yolu anatomik risk faktörlerine, tanı ve tedavisine dikkat çekilmiştir [(3-5)].

Çocuklarda OUAS'nın erken tanınması ve tedavisi, hastalığa ikincil gelişecek komplikasyonlardan koruyucu olacaktır.

Tanım:

Çocuklarda uykuda obstrüktif solunum bozuklukları; uykuda üst solunum yollarının direnç artışı ve/veya kollaps nedeni ile kısmi veya tam tıkanması atakları sonucu, basit horlamadan, apneye kadar giden bir spektrumu içerir [(6)].

Primer (basit) horlama: En hafif durumdur. Hipoksi, hiperkarbi, uyanayazmanın (arousal) eşlik etmediği, haftada habitüel olarak 3 geceden fazla horlama durumudur.

Üst solunum yolu direnç sendromu: Kan gazlarında önemli değişiklikler ve belirgin obstrüktif olaylar olmadan, uykuda nefes almak için artmış solunum eforu ve sık uyanayazmalar ile beraber horlamanın olduğu durumdur.

Obstrüktif hipoventilasyon: Fark edilen obstrüktif olaylar olmadan, horlamanın yanısıra ekspirasyon sonu karbondioksit düzeylerinin arttığı durumdur.

Obstrüktif uyku apne sendromu: Uykuda aralıklı olarak, tekrarlayan şekilde, solunum yollarında tam obstrüksiyon veya kısmi obstrüksiyon sonucu (apne, miks apne, hipopne), normal ventilasyon ve uyku yapısının bozulduğu durumdur.

Epidemiyoloji:

Çocukluk çağında OUAS görülme sıklığı %1-5'dir [7-9]. Yenidoğan döneminden, erişkine kadar her yaşta sorun olarak karşımıza çıkabilir. En sık faringeal lenfoid dokunun hızla büyüdüğü 2-8 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Horlama ise çok daha fazla sıklıkta olup, çocukların %15-30'da saptanır [8,10-13]. Ancak habitüel horlama bir çalışmada çocukların %7.45'de tanımlanmıştır [8]. OUAS ergenliğe kadar kızlar ve erkeklerde eşit oranda görülürken, daha sonra erişkinlerde olduğu gibi erkeklerde görülme sıklığı artar [14]. Cinsiyet hormonlarında artışın bu dönemde etkili olduğu düşünülmektedir. Ergenlik döneminde ise obezite önemli bir neden olarak ortaya çıkar. Obezitesi olan çocuklarda OUAS %19-61 oranlarında sıklıkta görülebilir [3,15,16]. Siyah ırkta ve Asyalılarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir [3,8,16].

Etiyoloji ve risk faktörleri:

Doğum öyküsü:

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda OUAS daha sık görülür. Prematüre bebeklerde santral solunum kontrolü yeteri kadar gelişmemiştir. Bu bebekler hipotoniktirler ve sıklıkla ağız solunumu yaparlar. Orofasiyal kasların zayıflığı da kraniofasiyal büyümeyi etkiler. Prematür bebeklerin sıklıkla yüzleri dar ve üst solunum yolları da dardır [16]. Bir çalışmada 5-12 yaşları arasında prematür doğum öyküsü olan çocukların %9.6'sinde OUAS olduğu saptanmıştır [17].

Ailesel yatkınlık ve genetik faktörler:

Ailede başka bireylerde OUAS varsa, diğer bireylerde görülme olasılığı artar. OUAS olan bir bireyin birinci derece yakınlarında horlama ve OUAS olma olasılığı obezite, yaş, cinsiyet gibi faktörler kontrol altına alındığında artmıştır [18]. OUAS patogenezinde yeri olan, hipoksemi ve hiperkarbiye fizyolojik yanıt, obezite, kraniofasiyal morfoloji, inflamasyona yatkınlık gibi faktörlerin genetik kontrol altında olduğu bilinmektedir [19]. Bu konuda çeşitli çalışmalar sürdürülmektedir. Bir uzun dönemli kohort izlem çalışması olan "Cleveland Aile İzlem Çalışması"nda genetik analizler ile vasküler ve inflamatuvar yanıtı düzenleyen bir endotel faktörü olan angiopoietin-2 geni (ANGPT) ile OUAS ağırlık ölçütlerinden olan ortalama gece oksijen satürasyonu arasında ilişki gösterilmiştir ve bu genin

aday gen olarak araştırılmasına devam edilmektedir [20]. "Cleveland Aile Çalışması"nda; OUAS olup, apne-hipopne indeksi (AHİ) 10'un üzerinde olan çocukların ailesinde OUAS saptanma oranı (%8.4) iken, OUAS olmayan çocuklarda (%1.6) bulunmuştur [3]. Ailede adenoid ve tonsil büyüklüğü olması, çocukta da bu durum için bir risk faktörüdür ve bu konuda da genetik bir yatkınlık söz konusu olabilir. Bir çalışmada horlamaları nedeni ile polisomnografi (PSG) için yönlendirilen çocukların ailelerinde adenotonsillektomi öyküsü olması, çocukta orta-ağır düzeyde OUAS olması ile ilişkili bulunmuştur [21].

Adenoid ve tonsil hipertrofisi:

Çocuklarda OUAS'nın en sık nedenidir. Waldeyer halkası bu yaş dönemindeki çocuklarda hızla geliştiği için, en çok 2-8 yaş arası çocuklarda görülür. Büyümüş adenoid ve tonsil dokuları, özellikle 2-4 yaşları arasındaki çocuklarda üst solunum yollarının genel genişliğine oranla, en büyük boyutuna ulaşır ve solunum yollarını tıkar [22]. Adenotonsiller hipertrofi, retro-palatal alanın daralmasına neden olur. Ayrıca eşlik eden inflamasyon, bulguları artırır. Lingual tonsil hipertrofisi de çocuklarda görülen OUAS nedenlerindendir. Sendromik çocuklarda olduğu gibi, diğer nedenlere bağlı OUAS görülen hastalarda da tonsil ve adenoid dokularının büyüklüğü değerlendirilmelidir. Ancak tonsil ve adenoid büyüklüğünün AHİ ile direkt ilişkisi olmadığı ve hastalığın ağırlığını belirlemediği gösterilmiştir [23].

Obezite:

Erişkinlerde OUAS'nın en önemli nedeni olan obezite, ergenlik yaş grubundaki çocuklarda önemli bir OUAS nedeni olarak görülür. Vücut kitle indeksinde (VKİ) 1 kg/m^2 artış, OUAS riskini %12 artırmaktadır [24]. Xu ve arkadaşlarının çalışmasında VKİ z skoru (vücut kitle indeksi VKİ standart deviasyon skoru) ile AHİ indeksi arasında bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir [25]. Obezite de yağ depolanması farinkste tıkanmaya neden olur. Obez bireylerde magnetik rezonans tetkiki ile boynun değerlendirildiği bir çalışmada, obezlerde geniohyoid ve genioglossus kaslarında kas hücrelerinin, aralarında yer alan yağ hücreleri ile birbirlerinden ayrıldıkları izlenmiştir [26]. Adipoz doku enerji sağlaması yanısıra, hormon ve bir sitokin olan adipokin salınımında da rol oynar. Adipoz hücrelerin disfonksiyonu sonucunda adipokin, TNF-α (*Tumour Necrosis Factor Alpha*), IL-6 (*interleukin-6*) gibi sitokinlerin artışı olur [27]. Bu inflamatuvar yanıtın artması kardiovasküler, metabolik, solunumsal ve santral sinir sistemine ait birçok soruna neden olur. Obezite, Prader Willi, Duchenne muskuler distrofisi (DMD) gibi diğer uykuda solunum problemlerinin görüldüğü hastalıklara da sıklıkla eşlik eder.

Alerji:

Alerjik rinitli hastalarda, burunda orta ve alt türbinlerde damarlarda genişleme, mukozal ve ödem ve nazal sekresyonlarda artış olur. Bunların hepsi nazal tıkanıklığa katkı sağlayarak ve solunum yollarında ciddi bir dirence neden olarak OUAS için bir risk oluşturur. Burunda havanın geçişine artmış direnç sonucu, ardındaki solunum yollarına havanın ulaşma hızı azalır. Bu durum ise paradoksal hava yolu daralmasını artırarak, ardındaki solunum yollarının kollapsını artırır [16,28,29].

Çevresel ve diğer faktörler:

Çevresel faktörler OUAS'nı artırıcı rol oynayabilir. İkinci el sigara dumanına maruz kalmanın uyku apne sendromunu arttırıcı etkisi vardır [30]. Gebeliklerinde sigara içen annelerin çocuklarında daha sık olduğu gösterilmiştir [31]. Anne sütünü 2 ay veya daha fazla süre alan çocuklarda daha nadirdir [32]. Okul çağındaki çocuklarda kötü hava kalitesinin, habitüel horlamayı artırdığı gösterilmiştir [33]. D vitamini eksikliği ile OUAS arasında da bir ilişki olduğu bildirilmiştir. OUAS olan çocuklarda D vitamin düzeyi daha düşük bulunmuştur [34].

Kraniofasiyal anomaliler, sendromlar ve metabolik hastalıklar**:**

Kraniofasiyal yapının antropometrik özellikleri OUAS görülme olasılığını etkiler. Çocuklarda OUAS kraniofasiyal anomalilere neden olan birçok sendroma eşlik eder.

Kraniosinostosise neden olan sendromlarda (Apert sendromu, Pfeiffer sendromu, Crouzon sendromu gibi) yüz vertikal yönde büyür ve orta yüz hipoplazisi gelişir [35] Down sendromlu çocuklardaki büyük dil, maksiller ve mandibuler hipoplazi, nazal ve oral solunum yolu darlığı ve hipotoni gibi faktörler OUAS görülmesi olasılığını arttırır [36]. Pierre Robin sendromunda küçük çene yapısı nedeni ile görülebilir [37]. İzole yarık damak-dudak olan hastalarda OUAS izlenebilir. Prader Willi sendromunda santral ve OUAS eşlik edebilir [38]. Bu hastalarda görülen obezite, hipotoni, mikrognati OUAS'na neden olabilir. Ellis-van Creveld sendromu, Beckwith-Widemann sendromu, Noonan sendromu, orak hücreli anemi OUAS sık görüldüğü durumlardır. Bu sendromlarda kraniofasiyal anomalilerin yanısıra, hipotoni ve bazılarında eşlik eden obezite OUAS görülme olasılığını arttırır [39]. Nöromuskuler hastalıklarda hipoventilasyonun yanısıra, OUAS da sık görülür [40]. Serebral palsili çocuklarda üst solunum yolu hipotonisi nedeni ile OUAS sıktır [41]. Akondroplazi de santral apne ve hipoventilasyon daha sık görülmekle beraber, OUAS da görülebilir [42]. Chiari malformasyonunda santral apne dışında obstrüktif apneler de rapor edilmiştir [43]. Tablo 1'de Çocuklarda OUAS'a yatkınlık oluşturan hastalıklar ve durumlar özetlenmiştir.

Tablo 1. Çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromuna yatkınlık oluşturan hastalıklar ve durumlar.
Faringeal lenfoid dokuların hipertrofisi (tonsil, adenoid)
Alerjik rinit
Obezite (VKI'in 30'un üzerinde olması)
Mandibuler hipoplazi (Pierre Robin sekansı, Treacher Collins sendromu, Nager sendromu, Stickler sendromu, Juvenil romatoid artrit)
Mandibuler retrognati
Maloklüzyon
Ortayüz hipoplazisi (Kraniosinostoz, Apert sendromu, Cruzon sendromu, onarılmış yarık damak)
Depo hastalıkları (Mukopolisakkaridozlar)
Prematüre doğum
Serebral palsi
Down sendromu
Orak hücreli anemi
Akondroplazi, hipokondroplazi,
Prader Willi sendromu
Osteopetrozis
Duchenne Muskuler Distrofisi
ROHHAD sendromu,
Joubert sendromu
Sigara dumanına maruz kalmak
VKİ: Vücut kitle indeksi.

Patofizyoloji:

Üst solunum yollarında uyku sırasında gelişen tam veya kısmi tıkanma sonucunda, alveolar ventilasyonda değişiklikler ve aralıklı hipoksemi oluşur. Bunu solunumsal eforda artma ve uyanayazma izler. Böylece sık bölünen ve verimli olmayan bir uyku ve bunun sonunda gündüz bulguları ortaya çıkar [6,22,44-47].

Üst solunum yollarında obstrüksiyon ve kollaps OUAS'na neden olan en önemli iki mekanizmadır. Yapısal ve nöromuskuler anomaliler obstrüksiyon ve kollapsa neden olur. Bu iki mekanizmanın bir arada olduğu durumlar da vardır.

Üst solunum yolları inspirasyonda kolayca kollaps olabilen yumuşak yapılardan oluşmuştur. Uyanıkken ve nöromuskuler sistem aktif iken, inspirasyonda diyafram ve genioglosus başta olmak üzere faringeal dilatatör lümen kaslarının aktivasyonu nedeni ile farinks açıktır. Uykuda ise nöromuskuler tonus azalır ve farinks daralır. Bu hava akımının geçişi için bir zorluk oluşturur. Ayrıca REM ve non-REM uykusunda farinks tonusu farklılık gösterir. REM uykusu kas tonusunun en çok azaldığı dönemdir ve bu nedenle uykuda solunum sorunları bu dönemde daha çok izlenir. Üst solunum yollarında pasif durumda kollapsa yatkınlık OUAS'na neden olabilir. Erişkinlerde yaş ile bu yatkınlığın arttığı bilinmektedir. Klasik yaklaşıma göre uykuda oluşan kollaps, uyanayazma ile sonlanabilir ve hasta hiperpne ile oksijen eksikliğini tamamlar. PSG çalışmaları birçok hastada üst solunum yollarının tekrar açılması için uyanayazmanın gerekli olmadığını göstermiştir. OUAS'nun ağırlığı solunum yollarının kollapsa yatkınlığı yanısıra, solunum kontrol sisteminin buna nasıl yanıt verdiği ile ilgilidir. Uyanayazma eşiği, asfiksiye solunumsal yanıt, solunum yollarını uyanayazma olmadan açık tutan kimyasal yönetim de önemlidir [46,47].

Üst solunum yollarında daralma OUAS'na neden olan önemli bir durumdur. Çocuklarda büyümüş adenoid ve tonsil dokusu ile solunum yollarını tıkanması en sık nedendir. Bunun dışında farinksin açıklığını etkileyen depolanmalar olabilir. Obezlerde üst solunum yollarında yağ depolanması olur. Mukopolisakkaridoz ve mukolipidozlar gibi depo hastalıklarında hem biriken materyalin tıkayıcı etkisi, hem de depolanan materyalin solunum yollarının kollapsı üzerine etkisi ile solunum yolları tıkanmaya eğilimlidir. Kraniofasiyal değişiklikler, küçük çene, büyük dil, orta yüz hipoplazisine neden olan sendromlarda da solunum yolları daralır. Nörolojik etkilenmiş çocuklarda olduğu gibi normal olmayan emme, nefes alma, yutma da yüz gelişimi üzerine olumsuz etkiler yaparak, üst solunum yollarında darlığa neden olabilir [22,44-47].

Bütün bu faktörlerin yanısıra OUAS kronik bir inflamatuvar hastalık olarak da kabul edilir. Erişkinlerde olduğu gibi OUAS olan çocuklarda da hs-CRP'nin (*High Sensitivity C Reactive Protein*) obeziteden bağımsız bir faktör olarak yükseldiği gösterilmiştir [48]. Bu konuda preinflamatuvar sitokinlerden TNF-α'nın ve IL-6'nın OUAS hastalarda arttığına ve tedavi sonrası düştüğüne dair çalışmalar vardır [49]. Bu inflamasyon OUAS'na ikincil gelişen kardiyovasküler, metabolik ve bilişsel sorunların patogenezinde rol oynayabileceği gibi, uyku mimarisinde de değişikliklere neden olabilir. Lokal inflamasyonu değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, OUAS olan 17 çocuktan tonsillektomi ile elde edilen palatin tonsil dokularında, pro ve anti inflamatuvar sitokin düzeyleri çalışılmış ve OUAS grubunda

kontrol grubuna göre bir proinflamatuar sitokin olan IL-8'in (*İnterleukin -8*) ve anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10'un (*İnterleukin-10*) arttığı gösterilmiştir [50]. OUAS olan çocuklarda tonsillerin kortikal kısımlarında, medullar kısımlarına göre CRP ve IL-1β'nın (*İnterleukin-1β*) daha yüksek oranda ifade edildiği görülmüştür.

Tüm bu çalışmalarda birçok duruma etki eden faktör olduğundan çalışma sonuçları arasında da farklılıklar vardır. Bu sitokin düzeylerinin bir biyolojik hastalık belirteci olarak kullanılması da ileride söz konusu olabilir.

Klinik bulgular:

Öykü:

Çocuğun ailesinden ve yaşı uygunsa kendisinden hastalığa ait ayrıntılı öykü alınmalıdır. OUAS'da gece uykuda ve gündüz günlük ev ve okul yaşamına ait klinik bulgular sorgulanır.

Öykü almaya, genel olarak çocuğun uykusunun nasıl olduğu sorularak başlanabilir. Bu açık uçlu soru ile alınan bilgilerin yanısıra, OUAS'ne özgün semptom sorgulaması yapılır. Hastaların genellikle uykuda horlamaları, burundan gürültülü nefes almaları (stertor), sık uyanmalar ile bölünen huzursuz uykuları ve tanıklı apneleri olur. Aileler genellikle huzursuz uykuyu tanımlayabilirler. Çocukların uykuda başlarını geriye attığını, aşırı terlediğini, kendine değişik uyku pozisyonları verdiğini, bazen oturur pozisyonda uyuduğunu ifade edebilirler. Çocuklarının paradoksik göğüs hareketleri olduğunu, ağzı açık uyuduğunu, soluklarının düzensiz olduğunu ve apne periyodlarından sonra uyanayazmaları tarif edebilirler. Bazen çocuğun bu apne dönemlerine morarmaların eşlik ettiğini ve boğulma benzeri hareketleri olduğunu tanımlayabilirler. Bu bulguların aile tarafından kaydı çok bilgi vericidir ve günümüzde cep telefonları ile bu kayıtlar çok kolay yapılabilmektedir. Geceleri olguların ¼'ünde enürezis vardır. Bu bulgu aile tarafından bağlantılı bulunmayıp, anlatılmayabileceğinden, mutlaka özel olarak sorulmalıdır [3,44,45,51,52].

Gündüzleri ise; iyi uyunmamış bir gecenin ardından, uykuya eğilim, halsizlik, dalgınlık, konsantrasyon bozukluğu, hiperaktivite, okul başarısında düşme gibi bulgular olabilir. Aileden, gerekirse aile aracılığı ile okuldan bu bulgular ile ilgili bilgiler alınabilir [3,44,45,51,52].

Altta yatan etiyolojiye yönelik ve OUAS'na bağlı ikincil sorunlar ile ilgili öykü genişletilmelidir. Sağlıklı çocuklarda OUAS'nın en sık nedeni olan adenotonsiller hipertrofide ağzı açık soluk alıp verme, sık üst solunum yolu enfeksiyonları ve sık otitis media olup olmadığına dair sorular

sorulmalıdır. Alerjik rinit ve atopi öyküsü sorgulanmalıdır. Çocuğun doğum öyküsü, prematüre olup olmadığı, varsa bronkopulmoner displazi öyküsü olup, olmadığı öğrenilmelidir. OUAS'na neden olabilecek bilinen, tanı konulmuş hastalığı olup, olmadığı sorgulanmalıdır. Bazen tanı konulmuş hastalığı olmasa bile, yürümede gecikme, mental gerilik, fiziksel farklılık gibi normal dışı bulguları olup olmadığı araştırılmalıdır. Devamlı kullandığı ilaçları sorgulanmalıdır. Ailede OUAS olup olmadığı öğrenilmelidir [3,44,45,51,52].

OUAS'na ikincil gelişebilecek sistemik hipertansiyon, kalp ritim bozuklukları, metabolik sendrom ile ilgili, varsa almış olduğu tanıları ve ilgili semptomları sorgulanmalıdır [3,44,45,51,52].

Tablo 2'de Çocuklarda OUAS'da sık görülen semptomlar belirtilmiştir.

Tablo 2. Çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromunda görülen semptomlar.

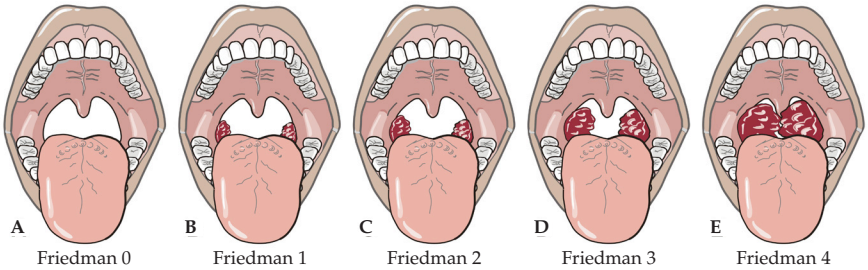
Gece uykuda	Gündüz
Horlama	Gündüz uykululuk
Tanıklı apne	Uykudan uyanmada zorluk
Ağzı açık uyuma	Okul başarısında düşme
Ağız kuruluğu	Uyumsuz davranışlar, öfke
Huzursuz ve sık bölünen uyku	Bilişsel fonksiyonlarda azalma
Paradoksal solunum	Dikkat eksikliği, hiperaktivite
Solunum işinin artması	Sabah başağrısı
Aşırı terleme	Stertor (burundan gürültülü solunum)
Başı geriye atma	Depresyon
Enüresiz nokturna	
Morarma	

Fizik muayene bulguları:

Ayrıntılı bir fizik inceleme yapılmalıdır. Çocuğun boy ve kilo değerlendirmeleri ile OUAS'da görülebilecek büyümede gerilik veya obezite olup, olmadığı değerlendirilir. Obez veya sendromik hastalarda boyun çevresi ölçülebilir. Yaşamsal bulguları değerlendirilmelidir. Kan basıncı ölçümü her yaş grubunda yapılmalıdır. Dış görünüm önemlidir. Hastalık bir sendroma eşlik ediyorsa, bu sendroma ait bulgular dikkati çekebilir. Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda adenoid yüz görünümü vardır. Kraniofasiyal malformasyonlar (orta yüz hipoplazisi, retrognati, mikrognati, maksiller

küçüklük, maloklüzyon) farkedilebilir. Burun muayenesi ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Nazal polip, nazal deviasyon, konka hipertrofisi, tıkanıklık, nazal akıntı olup olmadığına bakılır. Oral kavite ve farinks açıklığı değerlendirilmelidir. Dilin büyüklüğü, tonsillerin büyüklüğü, yarık damak-dudak olup, olmadığı incelenmelidir. Gerekirse kulak burun boğaz hastalıkları hekimi tarafından endoskop ile sublingual tonsil ve adenoidlerde büyüme olup, olmadığında bakılır. Tonsillerin büyüklüğünün değerlendirilmesi için Brodsky skoru veya Friedman skoru kullanılabilir. Ağzını açmış bir bireyde Friedman skoruna göre tonsillerin büyüklüğünün değerlendirmesi Tablo 3 ve Şekil 1'de belirtilmiştir. Farinks açıklığı ise Mallampati skoru ile değerlendirilir (Şekil 2). Toraks deformitelerinin olup, olmadığına bakılır. Ağır üst solunum yolu obstrüksiyonlarına küçük çocuklarda toraks deformitelerinin eşlik etmesi gibi, göğüs deformitesi olanlarda hipoventilasyon gelişme olasılığı yüksektir. Akciğer oskültasyonu ile eşlik eden akciğer sorunları değerlendirilir. Hastalığın komplikasyonları açısından kalp ve dolaşım sisteminin değerlendirilmesi özenle yapılmalıdır. Ayrıntılı nörolojik ve gelişimsel değerlendirmeler ile kas gücü, eşlik eden nörolojik hastalıklar ve bilişsel fonksiyonlar hakkında bilgi edinilir. OUAS olan çocuklarda sık görülen fizik muayene bulguları Tablo 4'de verilmiştir [3,51,52].

Daha önce OUAS tanısı almış ve bu nedenle pozitif solunum yolu basıncı (PAP) ile tedavi alan hastalarda, maskenin neden olabileceği cilt ha-

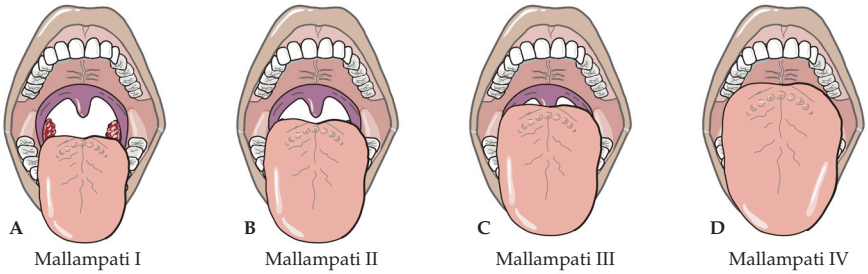


Şekil 1. Tonsil büyüklüğünün değerlendirilmesinde Friedman skoru.

Tablo 3. Klinik olarak tonsil büyüklüğünün derecelendirilmesi.

Derece	Tanımlama
0	Tonsiller görülmez
I	Tonsiller fossada görülür
II	Anterior pilikaların ardında görülür
III	Orta hattın 3/4'üne ulaşır
IV	Solunum yollarını tamamen kapatır (öpüşen bademcikler)

sarları, orta yüz hipoplazisi gibi komplikasyonlar mutlaka değerlendirilmelidir [3,51,52].



Şekil 2. Farinks açıklığının değerlendirilmesinde Mallampati skoru.

Tablo 4. Çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromunda görülebilen fizik inceleme bulguları.

Genel VKİ artma, obezite Büyüme geriliği Sendromik bulgular Uykululuk Hiperaktivte
Baş ve boyun Boyun çevresinde artma, kısa boyun Tonsil/ Adenoid hiperplazisi Orta yüz hipoplazisi Dişlerde maloklüzyon Küçük maksilla Mikrognati/retrognati Yarık damak (onarılmış da dahil) Yüksek damak Orofarinksde darlık Makroglossi Glossopitozis Septum deviasyonu Konka hipertrofisi, polip
Kardiovasküler Hipertansiyon İkinci kalp sesinin pulmoner bileşeninde artış

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tanı:

Erken tanı ve tedavi hastalığa ait etkilerden koruyucudur. İyi bir öykü ve fizik muayene bulguları sonunda tanı için gerekli testler yapılır. PSG tanı için altın standarttır. Uygun, standart bir ortamda yapılan video eşlikli tüm gece PSG uygulaması ile hastadaki apne, hipopne ve hipoventilasyon değerlendirilir. Küçük bebeklerde gündüz uykusu (*nap*) sırasında da daha kısa süreli PSG uygulaması yapılabilir. Poligrafiler, komplike olmayan ço-

cuklarda evde seçilmiş olgularda uygulanabilir [3,44,45,51,52].

Obstrüktif apne tanımı; solunumsal efor devam etmesine karşın, nazal akımın en az 2 nefes boyunca %90 veya daha fazla kesilmesidir.

Hipopne tanımı; Nazal akımın %30-90 arasında azalması ve buna eşlik eden en az %3 desatürasyon veya uyanayazma olmasıdır.

Tüm gece boyunca elde edilen verilerden test sonunda saat başına düşen apne ve hipopne sayılarından AHİ hesaplanır. Uyku apnesinin ciddiyeti AHİ değerlerine göre değerlendirilir ve çocuklara bu değerler erişkinlerden farklıdır (Tablo 5). Saatte 1'in üzerindeki AHİ değerleri çocuklarda OUAS için anlamlıdır. AHİ 1- <5 hafif, 5- ≤10 orta, 10<ağır olarak değerlendirilir [53] (Tablo 5).

Klinik ve PSG bulguları bir araya getirilerek çocuklarda OUAS tanısı konulur (Tablo 6).

Tablo 5. Çocuk ve erişkinde obstrüktif uyku apne sendromu ağırlığının AHİ'ye göre değerlendirilmesi.

OUAS ağırlığı	Çocuk	Erişkin
Normal	≤1	≤5
Hafif	1- <5	5- <15
Orta	5- ≤10	15- <30
Ağır	10<	30<

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, AHİ: Apne-hipopne indeksi.

Tablo 6. Çocuklarda obstrüktif uyku apne sendromu tanı ölçütleri.

A. Semptomlardan en az birisinin bulunması	1. Horlama 2. Çocuğun uykusunda zorlu, paradoksik veya obstrüktif olayların gözlenmesi 3. Uykululuk, hiperaktivite, davranış veya öğrenme sorunları
B. Polisomnografide şu alt ölçütlerden biri ya da her ikisi bulunmalı	1. PSG veya evde uyku testinde saatte 1 veya daha fazla obstrüktif apne, miks apne, hipopne izlenmesi veya 2. Obstrüktif hipoventilasyon (toplam uyku süresinin %25'inden fazlasında PaCO2'nin 50 mmHg'dan fazla saptanması ve şu alt ölçütlerden en az birinin varlığı) a. Horlama b. İnspiratuar nazal basınç kaydında düzleşmiş dalga formu izlenmesi c. Paradoks torakoabdominal hareket

Gece nabız oksimetresi ile oksijenasyon izlemi PSG olanağının olmadığı yerlerde kullanılabilir. OUAS hakkında kısmi bilgilendirme sağlar. Uyku anketleri, PSG öncesi hastaların değerlendirilmesinde veya PSG uy-

gulanamayan hastalarda hastalık hakkında fikir vermesi amacı ile uygulanır. Adenoid ve tonsil büyüklüğünün değerlendirilmesinde lateral boyun grafisi, MRI, endoskopik incelemeler de tanı için kullanılabilir [3,44,45,51,52].

Bu kitap içerisinde yer alan OUAS'da tanı yöntemlerinden, ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak söz edilmektedir.

Tedavi:

Etiyolojiye bağlı olarak tedavi seçilir. Adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda adenotonsillektomi en sık uygulanan yaklaşımdır. Ancak birlikte obezite, kraniofasiyal anomaliler, kompleks anomaliler, nöromuskuler hastalıklar olan çocuklarda adenotonsillektomi sonrası tam düzelme olmayabilir. Pozitif hava yolu basınç uygulamaları çocuklarda da kullanılan bir yöntemdir. CPAP (*continous positive airway pressure*) ve gerektiğine BPAP (*bilevel positive airway pressure*) yöntemi ile uygulanan pozitif basınç ile üst solunum yollarının açık kalması sağlanır. Bunun için çocuğa uygun ara yüzler (maskeler) kullanılır. Bazen sendromik hastalarda trakeotomi yolu ile mekanik ventilasyon uygulanması ihtiyacı olur. Hafif veya orta düzeyde OUAS olan hastalarda intranazal kortikosteroidler, lökotrien reseptör inhibitörleri tek veya kombine olarak kullanılabilir. Obez hastaların kilo vermeleri tedavinin önemli bir parçasıdır. Endokrinolog ve diyetisyen işbirliği ile düzenlenmelidir. Sigara gibi çevresel irritanlardan sakınılması gerekir. PAP tedavisi kullanamayanlarda oral ağız içi cihazlar ve cerrahi yaklaşımlar da uygulanabilir [44,45,51,52].

Bu kitap içerisinde yer alan OUAS'da tedavi yöntemlerinden ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak söz edilmektedir.

Çocuklarda obstrüktif apne fenotipleri:

Genel olarak çocuklarda ve erişkinlerde OUAS yaklaşımı, hastaların semptomlarından çok, PSG uygulaması sonucu elde edilen AHİ düzeyi üzerinden yapılmaktadır. Son yıllarda, klinik uygulamalar pratiğinde bu yaklaşımın birçok sakıncası olduğu dikkati çekmeye başlamıştır. Birçok hastalıkta olduğu gibi OUAS tek tip bir hastalık değildir. OUAS'na neden olan etiyoloji ve bunun sonunda ortaya çıkan hastalık tablosu birbirinden farklı olabilir. Benzer yansımalar tedavi için de geçerlidir. Aynı AHİ değerine sahip her hasta, aynı tedavi yaklaşımından aynı derecede fayda sağlayamayabilir. Son yıllarda tıbbın her alanında "kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları" öne çıkmıştır. Bu yaklaşım OUAS için de düşünülmelidir [54]. Erişkin OUAS'da fenotiplerin tanımlanması ve buna göre tedavi yaklaşımı düşüncesi son yıllarda gündeme gelmiştir. Zinchuk ve ark. 2017 yılında yazdıkları makalede OUAS'daki fenotiplerini; bir grup OUAS tanılı hastanın, hastalık ile ilişkili, klinik semptomlar, tedaviye yanıt, sağlık verileri,

yaşam kalitesi gibi klinik olarak anlamlı niteliklerinin tek veya bir arada değerlendirilmesi sonuçunda, diğerlerinden farklı olması olarak tanımlamışlardır [55]. Erişkin OUAS hastalarında soru anketleri üzerinden yapılan bir çalışmada; hastalar yakınmalarına göre; uyku düzensizliği belirgin olanlar, gündüz aşırı uykululuğu olanlar ve semptomları çok az olanlar olmak üzere 3 ayrı grup olarak tanımlanmıştır [56]. Bu grupların CPAP tedavisine yanıtlarında da farklılıklar saptanmıştır. Gece uykuları iyi olmayanların CPAP tedavi yanıtları ve tedaviye uyumları daha düşük bulunmuştur [57]. CPAP tedavisinin gece rahatsızlık yaratarak insomni bulgularını artırdığı belirtilmiştir. Hipertansiyon, kardiyak bulgular, metabolik sendrom gibi bulguların eşlik edip, etmemesi tedavi yanıtını etkileyebilir. Genetik olarak yatkınlık oluşturan durumlar, hastalığın endotipi üzerine etki eder (anatomik yapı, üst solunum yollarının kollapsa yatkınlığı, nöromuskuler ton ve fonksiyon, ventilatuar kontrol ve instabilite, nefes tutma süresi ve kemoreseptörlerin duyarlılığı, kas yanıtı, uyanayazma eşiği ve uyku-uyanıklık dengesi gibi) [58]. Yaş ve cinsiyet endotipik özellikleri etkiler. Endotip ile de fenotip, yani hastalığın semptomları ve ortaya çıkış şekli arasında da bir ilişki vardır. Hastalığın fenotipinin kantitatif olarak değerlendirilmesine yönelik çalışmalar vardır [64]. Bunun için PSG sinyallerinden faydalanarak, teknoloji yardımlı ayrıntılı analizler ile OUAS alt gruplarını belirlenmesi de bu çalışmaların arasındadır [59].

Çocukluk çağı OUAS'ı da tek bir hastalık değildir. Daha önce söz edildiği gibi, adenotonsiller hipertrofi, kraniofasiyal anomaliler, obezite gibi birçok etiyolojik nedene bağlı olduğu görülmektedir. Etiyolojiye göre, hastalığın ortaya çıkış yaşı ve bulguları farklı olabilir. Genetik özellikler de hastalığın ortaya çıkışı ve tedavi yaklaşımlarını etkiler. Çocuklarda OUAS tedavisinde asıl yaklaşım adenotonsillektomi olarak belirtilmesine karşın, etiyolojideki farklılıklar nedeni ile bazı özelliklere sahip çocuklar bu tedavilerden yeteri kadar fayda sağlamamaktadır. O nedenle fenotip çocuklarda da tedavi seçiminde önemli bir rol oynamaktadır [60].

Erişkinlerde OUAS fenotipleri konusunda artan bu duyarlılık sonrası çocuklarda da bu konuda çalışmalar artmıştır. Bu konuyu gündeme getiren çalışmalardan birisi Dayyat ve arkadaşlarına aittir [6]. Bu makalede görülme yaşı ve eşlik eden hastalıkların da farklı olması gündeme getirilerek çocukluk çağı OUAS hastalığı iki ayrı fenotipe ayrılmıştır. Tip I; erken çocukluk döneminde görülen ve daha çok adenotonsiller hipertofiye ikincil gelişen form ve Tip II; ergenlik döneminde görülen, obezite ve metabolik sendroma bağlı gelişen, erişkin tip OUAS benzeyen form. Bu formların adenotonsillektomiden fayda sağlamaları ve tedavi yöntemleri farklıdır. Daha çok eşlik eden hastalığı olmayan, sağlıklı çocuklarda yapılan bu sı-

nıflamaya, bir diğer grup olarak, sendromlar gibi ek hastalığı olanları içeren 3. bir grup da eklenebilir.

Bundan sonraki kısımda çocuklarda OUAS fenotipleri konusunda devam eden güncel, diğer çalışmalardan örnekler verilecektir.

Kanada'da "*Canadian Healthy Infant Longitudinal Study* (CHILD)" kohortunun 770 kişilik bir alt grubu kullanılarak, uykuda solunum bozuklukları başlangıç yaşı ve semptomların devam etmesine göre analiz edilmiştir [61]. Bunun için aileler 22 sorudan oluşan "uyku ile ilişkili solunumsal hastalık" anketini 3 ay-2 yaş arasında senede dört kez olarak doldurmuşlardır. Bu ankete göre 0.33 üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ile 4 ayrı fenotip tanımlanmıştır. Uykuda solunum bozuklukları (USB) görülmeyen grup (%67.5), erken başlangıçlı olup en yüksek semptomları 9. aylarında veren USB (%15.7), geç başlangıçlı USB olup, en yüksek semptomlarını 18. aylarında veren grup (%14.2) ve 3-24 ay arasında devamlı semptomları olan USB grubu (%5.3). Bunlara etki eden faktörlere bakıldığında; rinit hastalık bulgularının görüldüğü 3. grupta, semptomların olmadığı 1.gruba göre anlamlı olarak sık bulunmuştur. Gastroösefagial reflü çok erken ve geç grupta sıktır. Annede OUAS olması persistan ve geç grupta sıktır. Atopi persistan grupta sıktır. Erken doğum (36,5 haftadan önce) ise geç OUAS grubunda sık bulunmuştur.

Çin'de yapılan çocuklarda OUAS fenotiplerini belirlemeye yönelik bir başka geriye dönük verilerin incelendiği çalışmada 3-14 yaşları arasındaki PSG ile AHİ 5'in üzerinde ve obstrüktif apne indeksi (OAİ) 1'in üzerinde olan çocukları içeren bir çalışmada, soru anketleri ile de çocukların semptomları sorgulanmıştır. Semptom ve eşlik eden hastalıkları ile ilgili 3 ayrı sınıf tanımlanmıştır. Grup 1: gece horlayan ve gündüz uykuluğu olan grup; Grup 2: hiperaktivite görülen grup ve Grup 3: bulguları çok az olan grup [62]. Tedavi yaklaşımları üzerine bu tanımlamaların yararlı olabileceği belirtilmiştir. Çocuklarda obezite varsa ve ciddi OUAS eşlik ediyorsa, gündüz uykuluk hali daha belirgindir. Bu klinik erişkin tipdeki OUAS ile uyumlu bir fenotiptir. Bu grup hastada TNF-α gen polimorfizimi rol oynayabilir. Bazı hastalarda daha belirgin olan bilişsel ve davranışsal değişikliklerde de genetik yatkınlık söz konusu olabilir [60].

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülebilen, uyku ilişkili hipoventilasyondan da burada bir fenotip olarak bahsedilebilir. Erişkin OUAS tanılı obez erişkinlerde daha sık olan bu durum; adenotonsiller hipertrofi veya obeziteye ikincil OUAS olan çocuklarda çok daha nadir görülür. Hipoventilasyonun, OUAS ağırlığı ile arttığı bilinmektedir. Buna karşın nöromuskuler hastalık veya sendromik hastalıkları nedeni ile OUAS olan

hastalarda hipotoni, beyin sapı gelişimindeki yetersizlik, göğüs kafesi deformiteleri nedeni ile OUAS'na hipoventilasyonun eşlik etmesi çok daha sıktır. Hipoventilasyon tanımı için hastalara gece uykuda karbondioksit izlemi yapılması seçilecek tedavi yaklaşımları açısından da çok değerlidir. Obezite hipoventilasyon sendromunun tanı ölçütleri Tablo 7'de belirtilmiştir [63].

Tablo 7. Obezite-hipoventilasyon Sendromu tanı ölçütleri.

A. Uyanıkken bakılan arter kan gazı, end-tidal karbondioksit veya transkutanöz karbondioksit ölçümünde hipoventilasyon ($PaCO_2$ >45 mmHg) saptanması
B. Obezite [Vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m^2; çocuklarda yaş ve cinsiyete göre vücut ağırlığının 95 persentil üzerinde olması]
C. Hipoventilasyonun, akciğer parankimi veya hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, göğüs duvarı patolojileri (obeziteye bağlı durumlar hariç), ilaç kullanımı, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları veya bilinen bir konjenital ya da idiyopatik santral alveolar hipoventilasyon gibi nedenlere bağlı olmaması

KAYNAKLAR

1. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons F, Dement WC. Sleep apnea in eight children. Pediatrics 1976:58:23-30.
2. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. Lung 1981;159:257-87.
3. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race and respiratory problems. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1527-32.
4. Scwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic imaging. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:522-30.
5. Marcus CL, Loughin GM. Obstructive sleep apnea in children. Seminars Ped Neurol 1996;3:23-8.
6. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Childhood obstructive apnea: one or two distinct disease entities. Sleep Med Clin 2007;2:433-44.
7. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. Prevalance of obstructive sleep apnea syndrome in cohort of 1207 children of South eastern Italy. Chest 2001;120:1930-5.
8. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:242-52.
9. Marcus CL, Rooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012;130:e715-55.
10. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behavior in 4-5 years old. Arch Dis Child 1993;68:360-6.

11. Ferreira AM, Clemente V, Gozal D, et al. Snoring in Portuguese primary school children. Pediatrics 2000;106:64.

12. Urschitz MS, Guenther A, Eitner S, et al. Risk factors and natural history of habituel snoring. Chest 2004;126:19-24.

13. Ersu R, Arman AR, Save D, et al. Prevalance of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in İstanbul. Chest 2004;126:19-24

14. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. Associations with obesity, race, and respiratory problems. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1527-32.

15. Brockmann PE, Koren D, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Gender dismorphism in pediatric OSA: Is it for real? Respir Physiol Neuro Biol 2017:245:83-8.

16. Gulotta G, Iannela G, Vicini C, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: state of the art. Int J Enviroment Res Public Health 2019;16:3235.

17. Tapia IE, Shults J, Doyle LW, et al. Perinatal risk factors associated with the obstructive sleep apnea syndrome in school-aged children born preterm. Sleep 2016;39:737-42.

18. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, et al. Studies in genetics of obstructive sleep apnea. Familial aggregation of symptoms associated with sleep related breathing distrubances. Am Rev Respir Dis 1992;145:440-4.

19. Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The genetics of obstructive sleep apnea. Respirology 2018;23:18-27.

20. Wang H, Cade BE, Chen H, et al. Variants in angiopoietin-2 (ANGPAT-2) contribute to variation in nocturnal oxyhemoglobin saturation level. Hum Mol Genet 2016;25:5244-53.

21. Alexopoulos EI, Charitos G, Malakasioti G, et al. Parental history of adenotonsillectomy is associated with obstructive sleep apnea severity in children with snoring. J Pediatr 2014;164:1352-7.

22. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. Respir Physiol 2000:119:143-54.

23. Huang YS, Guilleminault C, Lee LA, et al. Treatment outcomes of adenotonsillectomy for children with obstructive sleep apnea: a prospective longitudinal study. Sleep 2014:37:71-6.

24. Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, et al. Relationships among obstructive sleep apnea, antropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. J Pediatr 2012;160:732-5.

25. Xu Z, Jiaqing A, Yuchuan L, Shen K. A case-control study of obstructive

sleep apnea-hypopnea syndrome in obese and nonobese Chienese children. Chest 2008;133:684-9.

26. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:522-30.
27. Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and insulin resistance. Int J Obes 2009;3354-66.
28. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S757-62.
29. Chirakalwasan N, Ruxrungtham K. The linkage of allergic rhinitis and obstructive sleep apnea. Asian Pac J Allergy Immınol 2014;32:276-86.
30. Jara SM, Benke JR, Lin SY, Ishman SL. The association between second hand smoke and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. Laryngoscope 2015;125:241-7.
31. Paavonen EJ, Strang-Karlsson S, Raikkonen K, et al. Very low birth weight increases risk for sleep-disordered breathing in young adulthood: the Helsinki study of very low birth weight adults. Pediatrics 2007;120:778-84
32. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Sans Capdevila O, et al. Infant feeding methods and childhood sleep-disordered breathing. Pediatrics 2007;120:1030-5.
33. Kheirandish-Gozal L, Ghalebandi M, Salehi M, et al. Neighbourhood air quality and snoring in school-aged children. Eur Respir J 2014;43:824-32.
34. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Gozal D. Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. Sleep Med 2014;15:459-63.
35. Pijpers M, Poels PJ, Vaandrager JM, et al. Undiagnosed obstructive sleep apnea syndrome in children with syndromal craniofacial synostosis. J Craniofac Surg 2004;15:670-4.
36. Hill CM, Evans HJ, Elphick H, et al. Prevalance and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with down syndrome. Sleep Med 2016;27:99-106.
37. Breugem CC, Evans KN, Poets CF, et al. Best practices for the diagnosis and evaluation of infants with Robin sequence: a clinical consensus report. JAMA Pediatr 2016;170:894-902.
38. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurence in the pediatric population. J Clin Sleep Med 2014;10:403-9.
39. Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep related breathing disorders . Sleep Med Rev 2016;27:74-88.

40. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. Thorax 1994;49:157-61

41. Wilkinson J, Baikie G, Berkowtiz RG, Reddihough DS. Awake upper airway obstruction in children with spastic quadriplegic cerebral palsy. J Pediatr Child Health 2006;42:44-8.

42. Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. Paediatr Respir Rev 2013;14:250-55.

43. Murray C, Seton C, Prelog K, Fitzgerald DA. Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. Arch Dis Child 2006;91:342-3.

44. Kaditis AG, Alonso Alverez MI, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1-to 23-month old children. Eur Respir J 2017;50:1700985.

45. Kaditis AG, Alonso Alverez MI, Boudewyns A, et al. Obstrucitve sleep disordered breathing in 2-to 18-year-old children: diagnosis and management. 2015;47:69-94.

46. Huang YS, Guilleminault C. Pediatric obstructive sleep apnea: where do we stand? Adv Otorhinolaryngol 2017;80:136-44.

47. Younes M. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. Clin Chest Med 2019;40:317-30.

48. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept on two illustrative cytokines. Int J Mol Sci 2019;20:459.

49. Nadeem, R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea A meta-analysis. J Clin Sleep Med 2013;9:1003-12.

50. Chen GV, Guerreiro da Fonseca VM, Amaral JB, et al. Inflammatory markers in palatine tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome. Braz J Otorhinolaryngol 2020;86:23-9.

51. Urquhart DS, Hill EA, Morley A. Sleep–disordered breathing in children . Paediatr Child Health 2017;27:328-36.

52. Gipson K, Mengdi L, Kinane B. Sleep-disordered breathing in children. Pediatrics in Rev 2019;40:3-13.

53. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology, and technical specifications. Version 2.6.2020. American Academy of Sleep Medicine.

54. Edwards BA, Redline S, Sands SA, Owens RL. More than sum of the respiratory events: personalized medicine approaches for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:691-703.

55. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in obstructive

sleep apnea: a definition, examples, and evolution of approaches. Sleep Med Rev 2017;35:113-23.

56. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, et al. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. Eur Respir J 2014;44:1600-7.
57. Pien GW, Ye L, Keenan BT, et al. Changhing faces of obstructive sleep apnea: treatment effects by cluster designation in the Icelandic Sleep Apnea Cohort. Sleep;2018:41:zsx201.
58. Bosi M, De Vito A, Eckert D, et al. Qualitative phenotyping of obstructive sleep apnea and its clinical usefulness for the sleep specialist. Int J Environ Res Public Health 2020;17:2058.
59. Mazzotti DR, Lim DC, Sutherland K, et al. Opportunities for utilizing polysomnography signals to personalize obstructive sleep apnea subtypes and severity. Physiol Meas 2018;39:09TR01.
60. Tan H, Kaditis AG. Phenotypic variance in pediatric obstructive sleep apnea. Pediatr Pulmonol 2021;56:1754-62.
61. Kamal M, Tamana SK, Smithson L, et al. Phenotypes of sleep-disordered breathing symptoms to two years of age based on age of onset and duration of symptoms. Sleep Med 2018:48:93-100.
62. Wu Y, Feng G, Xu Z, et al. Identification of different clinical faces of obstructive sleep apnea in children. Int J Pediatric Otorhinolaryngol 2019;127:109621.
63. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3nd ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

Obstruktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

Mürüvvet Yanaz, Yasemin Gökdemir

Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) çocuklarda sağlık ve davranış biçimleri üzerine birçok olumsuz etkisi mevcuttur. Erişkinlerde olduğu gibi OUAS'lı çocuklarda da apneler ve uyanayazmalar nedeniyle oluşan patofizyolojik değişiklikler başta merkezi sinir sistemi olmak üzere, kardiyovasküler ve metabolik sistemi ve somatik büyümeyi etkilemektedir (Tablo 1) [1].

Uyku Bozukluğunun Sonuçları:

Deneysel uyku bölünmesi ve bunun gündüz işleyişi üzerine etkisi çocuklarda yeterince araştırılmamış olmasına rağmen, uyku bozukluğu veya azalmasının derecesi ile davranış değişikliklerinin derecesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [2,3]. Gündüz hiperaktivite ve dikkat eksikliğinin huzursuz uyku ile ilişkili olduğu ve uyku düzeninin iyileştirilmesinin daha iyi davranış biçimlerine yol açtığı bilinmektedir [4,5]. Çocuklarda normale göre daha az uyumanın dikkatsiz davranışlar ve karşı gelme bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir [6,7].

Nörobilişsel ve Davranışsal Sonuçlar:

Çocukluk çağı OUAS ile davranışsal sonuçlar arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş OUAS semptomlarının hem içe yönelim hem de dışa yönelim davranış problemleri, uyum problemleri, nörobilişsel ve akademik fonksiyonlarda bozukluğa yol açtığı gösterilmiştir [8-10]. Dışa yönelim davranış problemleri saldırganlık, öfke, karşıt olma, hiperaktivite ve dikkat eksikliği gibi davranış problemlerini içerir. İçe yönelim davranış problemleri ise çev-

Tablo 1. Çocuklarda OUAS klinik sonuçları.

Davranışsal bozukluklar	Kalp hızı değişkenliğinde bozulma
Nörobilişsel anormallikler	Ateroskleroz
Sistemik hipertansiyon	İnsülin direnci ve metabolik sendrom
Pulmoner hipertansiyon	Enüresis nokturna
Ventriküler hipertrofi	Büyüme geriliği
Kor pulmonale	

re tarafından kolaylıkla fark edilemeyen içe kapanıklık, ağlama, endişeli olma gibi davranış bozukluklarıdır. Nörobilişsel bozukluklar ise dikkat, görsel-uzamsal beceriler, yürütücü işlev becerileri, öğrenme yeteneği, çalışma hafızası gibi nörolojik ve bilişsel yeteneklerdeki bozukluklardır. Öğrenme, hafıza ve dikkat bozuklukları dil gelişimini de olumsuz etkileyebilmektedir. OUAS ile alıcı ve ifade edici dil gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [11].

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavi edilmesiyle bu sonuçlar ortadan kalkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda OUAS tanılı çocuklar adenotonsillektomi öncesi ve 1 yıl sonrasında kontrol grubu ile karşılaştırılmışlar ve tedavi öncesi kontrol grubuna göre OUAS'lı çocuklarda dikkat eksikliği ve hiperaktivite anlamlı derecede fazla iken, 1 yıl sonra kontrol grubuyla aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır [12,13].

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali:

Gece boyunca meydana gelen uyku bölünmeleri ve uyanayazmalar, uyku mimarisinin bozulmasına, uyku kalite ve miktarının azalmasına neden olur. Kalitesiz gece uykusu, gündüz istemsiz uyuklamalara yani gündüz aşırı uykululuk haline (GAUH) yol açar. Yapılan çalışmalarda OUAS'lı çocukların % 28-43'ünde GAUH olduğu gösterilmiştir [14,15]. Ayrıca obezite varlığı, GAUH olasılığını arttırmaktadır. GAUH olan çocuklarda dikkatsizlik, hiperaktivite, konsantrasyon bozukluğu, yorgunluk, okulda, arabada ve televizyon izlerken uyuklama gibi semptomlar gözlenebilir.

Kardiyovasküler Sonuçlar:

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da OUAS kardiyovasküler morbidite riskini arttırmaktadır. Uyku sırasında sempatik sinir sistemi aktivitesi azalır ve bunun sonucunda NREM uykusunda kalp hızı, kan basıncı ve kalbin atım hacmi azalır. Sempatik sinir aktivitesi, REM uykusu sırasında artarak kalp hızı ve kan basıncında yükselişe neden olur. Bu geçişler OUAS'lı hastalarda bozulmuştur. Otonom sinir sistemindeki bu bozukluk, kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkilere yol açar. Ayrıca bu hastalardaki aralıklı hipoksemi ve sonrasında gelişen reoksijenizasyon serbest radikal oluşumuna sebep olarak endotel hasarı yaratır. Dahası, obstrüksiyon sırasında oluşan aşırı negatif intratorasik basınç kardiyak fonksiyonları olumsuz etkilemektedir.

Sistemik Hipertansiyon:

Obstrüktif uyku apne sendromunun çocuklardaki en önemli kardiyovasküler komplikasyonu kan basıncındaki artıştır, hem sistolik hem de diyastolik basınçta yaklaşık 3-5 mmHg artış görülür [16]. O'Driscoll ve arka-

daşları tarafından 96 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada OUAS'lı çocuklarda adrenalin ve noradrenalin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Çocukluk çağındaki OUAS'lı hastalarda artmış sempatik sistem aktivitesinin bir göstergesi olarak gece artmış idrar adrenalin ve noradrenalin seviyelerinin apne-hipopne indeksi (AHİ) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [17]. Horne ve arkadaşlarının çalışmasında 105 ortaokul çağındaki OUAS'lı çocuk ile 36 horlaması olmayan kontrol grubu karşılaştırılmış ve OUAS grubunda uyku ve uyanıklık kan basıncı 10-15 mmHg daha yüksek bulunmuştur [18]. Bir başka çalışmada ise 96 OUAS'lı çocuğun 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı kayıtları incelenmiş, hastalar yüksek AHİ (> 5) ve düşük AHİ (≤ 5) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Yüksek AHİ grubundaki çocukların uykuda hem sistolik hem diyastolik kan basınçları; uyanıkken ise sistolik kan basınçları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [19]. Özetle, OUAS'lı çocukluklarda sistemik hipertansiyon sık olarak görülmektedir, hatta hipertansiyonu olan tüm çocuklarda OUAS ekarte edilmelidir.

Ventrikül Fonksiyonları ve Ventriküler Hipertrofi:

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda ventrikül boyutları ve fonksiyonlarında değişiklikler görülmektedir. Çocukluk çağındaki OUAS'lı hastalarda özellikle göreceli olarak duvar kalınlığı ve kütlesi daha fazla olan sol ventrikül hipertrofisi görülmektedir [20]. Sağ ventrikül hipertrofisini gösteren çalışmalar da mevcuttur [21]. Tam olarak mekanizması bilinmemekle birlikte hipoksiye sekonder renin-anjiyotensin-aldesteron sistem aktivasyonu, hipertansiyon veya kronik sempatik aktivasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca OUAS bulguları olan küçük çocuklarda kardiyak tutulumun klinik bulguları ortaya çıkmadan önce radyonüklid ventrikülografi ile ventriküler disfonksiyonu olduğu da gösterilmiştir [22]. Obez olmayan OUAS'lı çocuklarda tedaviyle birlikte sol ventrikül diyastolik fonksiyon ve sağ ventrikül miyokard performans indeksinde iyileşme görülmektedir. Ancak diğer kardiyovasküler mordibitelerde olduğu gibi, obezitenin bu bulgulara katkısı önemsiz değildir. Çünkü OUAS'ı olmayan obez hastalarda sol ventrikül kütle indeksinin daha yüksek olduğu ve hem sistolik hem diyastolik fonksiyonlarda azalma olduğu gösterilmiştir.

Kor Pulmonale:

Üst havayolu obstrüksiyonu olan çocuklarda eşlik eden bir kronik akciğer hastalığı varsa kor pulmonale görülme olasılığı artmaktadır. Bazen kor pulmonale OUAS'ın ilk başvuru bulgusu bile olabilmektedir. Bir çalışmada 16 OUAS'lı süt çocuğunda başka sebeplerle açıklanamayan kor pulmonale nedeniyle uyku çalışması yapıldığı bildirilmiştir [23]. Bir başka çalışmada, 5'inde kor pulmonale olan toplam 30 OUAS'lı çocuk hasta incelenmiş ve eşlik eden kor pulmonalesi olan çocuklarda daha yüksek uya-

nayazma indeksi, daha düşük ortalama ve minimum oksijen satürasyonu olduğu görülmüştür [24]. Artan OUAS farkındalığı ve OUAS'lı hastaların kardiyovasküler değerlendirmelerinin erken yapılması, erken tedavi imkanı sağlamakta ve morbiditeyi azaltmaktadır.

Kalp Hızı Değişkenliği:

Birçok araştırmacı kalp hızı değişkenliğini kullanarak OUAS'lı hastalarda otonom sinir kontrolünü incelemeye çalışmıştır. Aljadeff ve arkadaşları 7 OUAS'lı ve 7 OUAS'ı olmayan basit horlama ile başvuran çocuk hastada yaptıkları çalışmada OUAS'lı çocuklarda atımdan atıma kalp hızı değişkenliğinin bozulduğunu göstermiştir. Ayrıca kalp hızı değişkenliğindeki bozulmanın özellikle yavaş kalp hızında belirgin olmak üzere tüm kalp hızlarında olduğu gösterilmiştir [25]. Baharev ve arkadaşlarının 10 OUAS'lı ve 10 sağlıklı çocukta yaptıkları çalışmada ise OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre gece uykusunun tüm evrelerinde ve uyku öncesi uyanıklık evresinde düşük frekans/yüksek frekans (LF/HF) oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [26]. HF bir vagal aktivite göstergesiyken, LF hem sempatik aktivite hem de vagal aktiviteyi yansıtmaktadır. LF/HF oranı ise kalp hızı değişkenliği hakkında bilgi veren otonomik dengenin bir göstergesidir.

İnflamasyon/Ateroskleroz:

Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilgili güncel araştırmalarda inflamasyonun süreçte rol aldığı gösterilmiştir. C-reaktif protein (CRP), önemli bir sistemik inflamasyon belirtecidir. Koroner arter hastalığı ve aterosklerozu öngörmede rolü vardır. Tauman ve arkadaşlarının çalışmasında uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda kontrol grubuna CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuş ve CRP yüksekliğinin AHİ ile korele olduğu gösterilmiştir [27]. Benzer şekilde Larkin ve arkadaşlarının çalışmasında da AHİ≥5 olması ile artan CRP düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiş [28].

<u>İnsülin Direnci, Metabolik Sendrom ve OUAS:</u>

Metabolik sendrom insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve obeziteyle karakterize bir durumdur. Birçok çalışmada OUAS ve açlık insülin seviyeleri arasında bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bhushan ve arkadaşlarının 2-12 yaş arası obez hastaların dahil edildiği çalışmasında, OUAS olanlarda olmayanlara kıyasla açlık insülin, kan şekeri ve HOMA indeksi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Dahası OUAS tedavisiyle vücut kitle indeksinde değişme olmaksızın bu parametrelerde anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir [29]. Ancak karşıt görüşte ya da OUAS'tan ziyade obezitenin insülin direncine sebep olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Çocuklarda özellikle obezite ve OUAS bir arada izlendiğin-

de metabolik sendrom riski artmaktadır.

Nefrolojik Sonuçlar:

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda apne sırasında tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar nedeniyle sağ atrium duvarında gerilmeler oluşur ve atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-anjiotensin-aldosteron sistemini baskılar, böylece idrar ve sodyum atılımını artar. Çocukluk çağında OUAS olan hastalarda noktüri oldukça sık görülmektedir ve yapılan çalışmalarda AHİ ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir [30,31].

Büyüme Geriliği:

Daha eski yayınlarda çocukluk çağındaki OUAS tanımlamasında büyüme geriliği yer almaktaydı. Artmış solunum iş yükü sonucunda bazal kalori tüketiminin artması, bölünmüş uykuya bağlı büyüme hormonu üretiminin azalmasının büyüme geriliğine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak günümüzdeki yayınlarda çocukluk çağındaki OUAS'lı hastaların çok azında büyüme geriliği bildirilmektedir. Buna karşın ilginç bir şekilde obez hastalarda bile OUAS tedavisi sonrası büyümede ilerleme gözlenmektedir [32,33].

Özetle, OUAS'lı çocuklarda apneler ve uyanayazmalar nedeniyle oluşan patofizyolojik değişiklikler merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistemi, metabolik sistemi ve somatik büyümeyi etkilemektedir. Tedavi edilmediği takdirde OUAS morbiditesi yüksek bir hastalıktır.

KAYNAKLAR

1. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. Proc Am Thorac Soc 2008;5:274-82.
2. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatrics 2003;111:554-63.
3. Aronen ET, Paavonen EJ, Fjällberg M, et al. Sleep and psychiatric symptoms in school-age children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000;39:502-8.
4. Minde K, Faucon A, Falkner S. Sleep problems in toddlers: effects of treatment on their daytime behavior. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33:1114-21.
5. Lavigne JV, Arend R, Rosenbaum D, et al. Sleep and behavior problems among preschoolers. J Dev Behav Pediatr 1999;20:164-9.

6. Fallone G, Acebo C, Arnedt JT, et al. Effects of acute sleep restriction on behavior, sustained attention, and response inhibition in children. Percept Mot Skills 2001;93:213-29.

7. Fallone G, Seifer R, Acebo C, Carskadon MA. Prolonged sleep restriction in 11- and 12-year-old children: effects on behaviour, sleepiness, and mood. Sleep 2000;23:A28.

8. Blunden S, Lushington K, Kennedy D. Cognitive and behavioural performance in children with sleep-related obstructive breathing disorders. Sleep Med Rev 2001;5:447-61.

9. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, et al. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. Sleep 2010;33:1447-56.

10. 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.

11. Corrêa CC, Cavalheiro MG, Maximino LP, Weber SA. Obstructive sleep apnea and oral language disorders. Braz J Otorhinolaryngol 2017;83:98-104.

12. Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, et al. DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007;46:1425-36.

13. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. Pediatrics 2006;117:e769-78.

14. Chervin RD, Weatherly RA, Ruzicka DL, et al. Subjective sleepiness and polysomnographic correlates in children scheduled for adenotonsillectomy vs other surgical care. Sleep 2006;29:495-503.

15. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. Pediatrics 2004;114:768-75.

16. Krzeski A, Burghard M. Obstructive sleep disordered breathing in children - an important problem in the light of current European guidelines. Otolaryngol Pol 2018;72:9-16.

17. O'Driscoll DM, Horne RS, Davey MJ, et al. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications. Sleep Med 2011;12:483-8.

18. Horne RS, Yang JS, Walter LM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing. Pediatrics 2011;128:e85-92.

19. Leung LC, Ng DK, Lau MW, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring

children with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2006;130:1009-17.

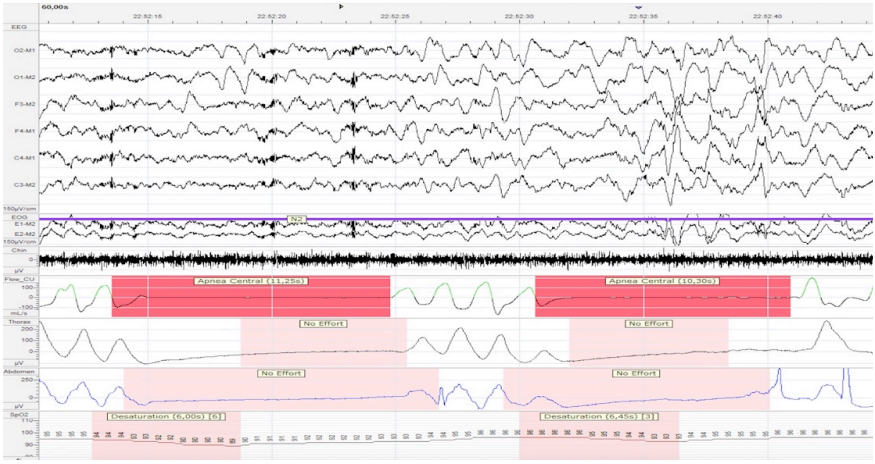
20. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:1395-9.
21. Duman D, Naiboglu B, Esen HS, et al. Impaired right ventricular function in adenotonsillar hypertrophy. Int J Cardiovasc Imaging 2008;24:261-7.
22. Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. Pediatr Pulmonol 1988;4:139-43.
23. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. Pediatr Cardiol 1982;3:249-56.
24. Lee PC, Hwang B, Soong WJ, Meng CC. The specific characteristics in children with obstructive sleep apnea and cor pulmonale. ScientificWorldJournal 2012;2012:757283.
25. Aljadeff G, Gozal D, Schechtman VL, et al. Heart rate variability in children with obstructive sleep apnea. Sleep 1997;20:151-7.
26. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, et al. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. Clin Auton Res 1999;9:345-51.
27. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. Pediatrics 2004;113:e564-9.
28. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. Circulation 2005;111:1978-84.
29. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:1142-9.
30. Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, et al. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. Pediatr Res 2014;76:555-9.
31. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, et al. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. Pediatrics 2009;124:e53-9.
32. Soultan Z, Wadowski S, Rao M, Kravath RE. Effect of treating obstructive sleep apnea by tonsillectomy and/or adenoidectomy on obesity in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:33-7.
33. Roemmich JN, Barkley JE, D'Andrea L, et al. Increases in overweight after adenotonsillectomy in overweight children with obstructive sleep-disordered breathing are associated with decreases in motor activity and hyperactivity. Pediatrics 2006;117:e200-8.

Santral Uyku Apnesi

Deniz Mavi, Yasemin Gökdemir

Santral uyku apnesi (SUA); solunum merkezinden kaynaklanan, solunum çabasının azalması ya da tamamen yokluğunun yetersiz ventilasyon ve gaz değişimine neden olması ile karakterizedir. Sonuçta santral solunum yokluğuyla birlikte solunum çabası durur ve göğüs-karın hareketleri kaybolur.

Santral uyku apnesi, genellikle desatürasyonlar, uyanayazma, sık gece uyanmaları ve uyku bölünmeleri ile ortaya çıkmaktadır [(1)]. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) kılavuzuna göre çocuklarda SUA tanımı şu şekilde yapılmıştır; solunum çabasının olmaması ile birlikte aşağıda sayılan koşullardan birinin varlığı; 1) Solunum olayının 20 saniyeden fazla sürmesi 2) Solunum olayının 2 solunum siklusu boyunca devam etmesi ve bununla birlikte oksijen seviyesinde %3'lük düşüşün gözlenmesi (Şekil 1) ya da uyanayazma eşlik etmesi şeklinde sıralanmaktadır. Sadece 1 yaş altındaki çocuklar için geçerli tanımlama ise; solunum olayının 2 solunum siklusu devam etmesi ile birlikte, 5 saniye boyunca kalp atım hızının



Şekil 1. Polisomnografide Santral Uyku Apnesi örneği (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Uyku Laboratuvarı arşivinden).

50'nin altına düşmesi ya da 15 saniye boyunca 60'ın altına düşmesi olarak gösterilmektedir [2].

Santral uyku apnesi özellikle sağlıklı bebeklerde ve çocuklarda sıkça görülen ve genellikle REM sırasında ortaya çıkan fizyolojik bir durumdur. SUA sağlıklı çocuklarda çoğunlukla benign kabul edilmekte ve tipik olarak desatürasyona neden olmadığı görülmektedir [3].

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırılması (ICSD)-3'e göre SUA

Tablo 1. Çocuklarda SUA sınıflandırılması [5].

Fizyolojik SUA
Uyku başlangıcı
Uyanayazma sonrası
Fazik REM uykusu
Vücut hareketi
Uyku-uyanıklık geçişi
İdiyopatik SUA
Arnold-Chiari malformasyonu
Santral sinir sistemi tümörleri
Nöromusküler hastalıklar
Göğüs deformiteleri
Kronik böbrek yetmezliği ve diyalize giren hastalar
Genetik hastalıklarla ilişkili SUA
Akondroplazi
Konjenital santral hipoventilasyon sendromu
Geç başlangıçlı konjenital santral hipoventilasyon
Down Sendromu
Rett Sendromu
Vici Sendromu
Smith-Magenis sendromu
Diğer uyku bozuklukları ilişkili SUA
Obstrüktif uyku apne sendromu
CPAP kullanımı ilişkili
Kalp hastalıkları ilişkili SUA
Kalp yetmezliği
İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon
Konjenital kraniyofasiyal anomaliler ile ilişkili SUA
Kraniyosinositoz
Pierre-Robin sekansı
Nörogenetik hastalıklar ile ilişkili SUA
Joubert Sendromu
Prader-Willi Sendromu
Endokrinopati ilişkili SUA
Hipotiroidi
Obezite
Üst solunum yolu anomalileri ile ilişkili SUA
Koanal atrezi
Laringomalazi
Diğer nedenler
Gastroözofageal reflü
Fallot tetralojisi
Prematürite
Bronkopulmoner displazi
Epilepsi
Nadir nedenler
Yüksek rakım

genel hatları ile 6 alt tipe ayrılmaktadır. Bunlar; primer SUA, prematüre ve süt çocuklarında görülen primer SUA, Cheyne Stokes solunumuna eşlik eden SUA, ilaç ilişkili SUA, çeşitli hastalıklara eşlik eden SUA, yüksek rakım ilişkili SUA şeklinde sıralanabilir [1]. Bu sınıflamaya göre; çocuklarda en sık görülen hastalık ilişkili SUA'dir. Çocuklarda ise SUA şu şekilde gruplandırılabilir; fizyolojik SUA, idiopatik SUA ve hastalıklara bağlı SUA. Bu anlamda SUA ile sıklıkla birlikteliğini gördüğümüz durumlar; özellikle beyin ve beyin sapının anatomik bozuklukları (Arnold Chiari malformasyonu, foramen magnum stenozu), Prader Willi gibi nörogenetik hastalıklar, üst hava yolu anomalisi (laringomalazi), prematürite, gastroözofageal reflü, obezite ve hipotiroidi gibi geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır [4]. Bunların dışında SUA, obstrüktif uyku sendromlarına (OUAS) ya da hipoventilasyon sendromlarına (örneğin konjenital santral hipoventilasyon sendromu (KSHS) eşlik edebilmektedir (Tablo 1) [5].

Fizyolojik SUA:

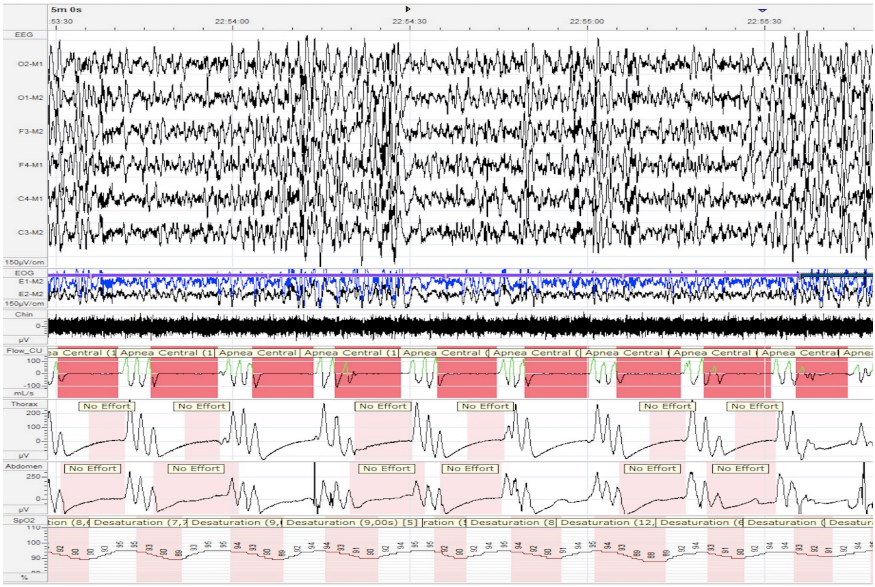
Fizyolojik SUA özellikle uykunun başlangıcında, uyanayazma sonrası, fazik REM uykusu döneminde ve uyku sırasında vücut hareketi ile ortaya çıkabilmektedir ve genellikle polisomnografide (PSG) dikkate alınmaz. SUA spontan, vücut hareketi ilişkili veya uyanayazma ile ortaya çıkabilir. Vücut hareketi veya uyanayazma sonrasında oluşan SUA; uykunun sonlanmasına rağmen merkezi solunum uyarılarının devam etmesi ve bunun sonucunda meydana gelen hiperpneler ile ilişkilidir [6].

Santral apne indeksi (SAİ) uyku kayıt döneminde görülen santral apne indeksi (SAİ) uyku kayıt döneminde saat başına düşen santral apne sayısı olarak tanımlanmaktadır. SAİ' nin saatte 1'den fazla olması anlamlı olarak kabul görse de sağlıklı çocuklarda bu sayının 6'ya kadar ulaşabildiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [7]. Son yıllarda birçok yazar klinik olarak anlamlı SUA diyebilmek için SAİ'nin 5'ten fazla olması gerektiğini savunmaktadır [8,9]. Avrupa'da 3-7 yaş arasındaki sağlıklı çocuklar ile yapılan bir çalışmada çocuklarda SAİ'nin 3-5 yaş aralığında 0-3.6/s, 6-7 yaş aralığında ise 0-3.4/s, başka bir çalışmada ise 6-16 arası yaş grubunda bu değerin 0-5.53/s arasında değişkenlik gösterdiği görülmüştür [10,11]. OUAS dışında komorbid özelliği olmayan çocuklarla yapılan bir çalışmada ise çocukların yarısından fazlasında SAİ 1/s üzerinde; bu grubun içinde SAİ 5/s üzerinde olanların ise %10'un altında kaldığı görülmüştür. OUAS'lu hastalarda uyku sırasında görülen desatürasyonlar ile SAİ arasında anlamlı ilişki görülmüş böylece SUA tek başına klinik olarak anlamlı olabileceği ve hipokseminin uzun vadede sekeller bırakabileceği saptanmıştır [12]. Kritzinger ve arkadaşlarının SUA tanısı almış hastalarında yaptığı geriye dönük incelemede, nörolojik hastalığı olanların %5.4'ünde, SAİ 5/s üzerinde saptamıştır [9].

Süt çocuklarında yapılan çalışmalarda SUA ve periyodik solunum olaylarının yaşın ilerlemesi ile azaldığı gösterilmiştir. Brockmann ve arkadaşları, 1 ve 3 aylıkken 37 sağlıklı bebekte poligrafi ile apne indekslerini değerlendirmiş olup, bebeklerin 1 aylık iken SAİ medyan değeri 5.5 (0.9-44.3)/s, 3 aylıkken ise medyan değeri 4.1 (1.2-27.3)/s olarak saptanmıştır. SUA'si olanların sadece %1.2'sinde 20 saniyeden uzun süreli apne epizodu saptanmış ve periyodik solunum her iki grupta %90 üzerinde seyretmiştir [13]. Bradikardi ile ilişkisiz 20 saniye süren apneler sağlıklı term bebeklerde sık görülür. Genellikle uykunun REM döneminde non-REM dönemine göre daha fazla karşımıza çıkmaktadır [14]. Prematüre bebeklerin apne eşiği, term bebeklerin apne eşiğine göre ökapneik düzeye daha yakın seyretmektedir. Term bebeklerde solunum düzensizliklerine %60-70 oranında rastlanmaktadır ve yaşamın 3. ayında azalma eğilimine girmektedir. Düzensiz solunum hem REM hem NREM döneminde görülebilir ve artan doğum haftası ile düzelme eğilimindedir. Bu durumun solunum kontrol merkezinin ve göğüs duvarındaki kas dinamiğinin olgunlaşmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [13].

Periyodik Solunum:

Periyodik solunum; üç saniyeden uzun süren, 20 saniyeyi geçmeyen, solunumun üç apne epizodu boyunca devamlılık gösterdiği solunum şeklidir (Şekil 2). Bebeklerde, periyodik solunum genellikle uykunun REM



Şekil 2. Polisomnografide periyodik solunum örneği (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Uyku Laboratuvarı arşivinden).

evresi sırasında meydana gelirken, erişkinlerde (ve bazı çocuklarda), sıklıkla uykunun NREM evresi sırasında, uykunun başlangıcında veya uyku-uyanıklık geçişi dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. Periyodik solunum, prematürelerde yaygın görülmekle birlikte term bebeklerde de görülme sıklığı azımsanmayacak düzeydedir. Buna rağmen yaşamın birinci yılında giderek azalma eğilimindedir ve patolojik önemi olduğu düşünülmemektedir. Yine de tekrarlayan uyanayazmaların olması, hipoksi ve hipertermi gibi durumlar periyodik solunum sıklığını arttırabilir ve bu durum hem kardiyak hem de respiratuar sistemde dengenin bozulmasına yol açabilir [15].

Gastroözofageal reflü:

Gastroözofageal reflü (GÖR) her yaşta çocukta özellikle süt çocukluğu döneminde yaygın olarak görülmekte ve uyku kalitesini etkileyebilmektedir. Solunum yolunun koruyucu mekanizmaları uyku sırasında GÖR aracılı aspirasyonları önler. GÖR tanısı alan çocuklarda uykuda solunum bozuklukları sık görülmektedir ancak bu konuda daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Düşük hacimli mide içeriklerinin kaçışı üst özofagus sfinkterinin kasılmasını sağlayarak reflüyü önleyebilirken, yüksek hacimli mide içerikleri vagal stimülasyona neden olur ve üst özofagus sfinkterinde gevşeme yaratırlar. Oluşan bu vagal stimülasyon SUA oluşumuna katkıda bulunurlar. GÖR tanısı olan büyük çocuklarda SUA oluşumu nadirdir [16].

Obstrüktif apne ile birlikteliği:

Santral uyku apnesinin OUAS ile birlikteliğinin sebebi net değildir. Patogenezin temelinde ise solunum düzensizlikleri olduğu düşünülmektedir. OUAS'lı hastalarda solunum düzensizlikleri ve üst hava yolunun daralması solunumun kontrol merkezindeki stabiliteyi etkileyebilmektedir [17].

Obstrüktif uyku apne sendromunda solunum başlaması ile süregelen mekanik tıkanıklık üst üste düzensiz solunum periyodlarının gelişimine yol açar. Ayrıca kemoreseptörlerdeki uyarılmaların artması (CO_2 düzeyindeki artışa bağlı) ile kişilerde üst hava yolu direncinin arttığı gözlenmektedir. Bu nedenle OUAS'ın ortaya çıkışı her iki durumla da ilişkili görülmektedir. Solunum kontrol merkezinde verilen yanıt, hava yolu direncinden bağımsız olarak hem OUAS hem SUA oluşumunu etkileyebilmektedir. OUAS'u olan hastalarda kemosensitivite yüksektir ve solunum merkezinin solunum uyarılarına karşı daha duyarlı olmasına neden olur. Bu durum PCO_2 düzeyindeki hafif düşüşlerin apne ile sonlanmasına veya apnenin sonlanması ile gelişen hiperventilasyonun belirgin olmasına sebep olur. Apne eşiği fizyolojik PCO_2 düzeyine yakın olduğunda hiperpneler, solunumda geçici durmalara yol açar [18]. Yapılan çalışmalar SUA'nin

başlangıcından hemen sonra veya inspiryum yapılamadığında hava yolu daralması ya da kapanmasının meydana geldiğini göstermiştir. Ayrıca geçici hipopne; hipoglossal sinir aktivitesini frenik sinir aktivitesine kıyasla daha fazla etkiler ve üst solunum yolundaki kasların düzensiz çalışmasına sebep olur [19]. Japonya'da poligrafi ile uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırılması-2 (ICSD-2)'ye göre OUAS tanısı almış 6-8 yaş arası 194 çocukla yapılan bir çalışmada, OUAS'a en sık eşlik eden uykuda solunum bozukluğu SUA olarak görülmüş ve bu hastaların SAİ 1.0±0.9/s olarak saptanmıştır [20].

Obstrüktif uyku apne sendromunun temel tedavi seçeneklerinden biri olan sürekli pozitif hava yolu basıncı cihazının (CPAP) kullanımı sırasında, obstrüktif bulguların gerilemesi ile SUA'nin başladığı veya mevcut SUA'nin arttığı görülebilmektedir. SUA'ni tetikleyen durumun hem CO_2 düzeyinin düşmesi hem de hava yolu ve pulmoner gerim reseptörlerinin aktive olması ile solunumun düzensizliğinin devam etmesi olduğu düşünülmektedir [2].

Yüksek rakım:

Yüksek rakımlı bölgelerde doğan ve yaşayan sağlıklı bebeklerde SUA prevalansında artış olduğu görülmüştür. Ekvator'da 1-4 aylık bebeklerde yapılan bir çalışmada 2560 metre yükseklikte SAİ ortalaması 23.7/s (0.9-130.2), 3200 metre yükseklikte ise 30.5/s (8.8-217.5) saptanmış ve bebeklerin sırasıyla periyodik solunum total uyku süresinin %4.9 ve %7.2'si olarak kaydedilmiştir [21]. Hill ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; 7-10 yaş aralığında düşük rakımda (500 m) ve 13-16 yaş aralığında yüksek rakım (3.650 m) da yaşayan 56 sağlıklı çocuk SAİ açısından değerlendirilmiş. Düşük rakımda yaşayan çocuklarda SAİ 0.3/s, yüksek rakımda yaşayan çocuklarda ise SAİ 0.7/s bulunmuş ve anlamlı bir fark gözlenmiştir [22].

Patofizyoloji:

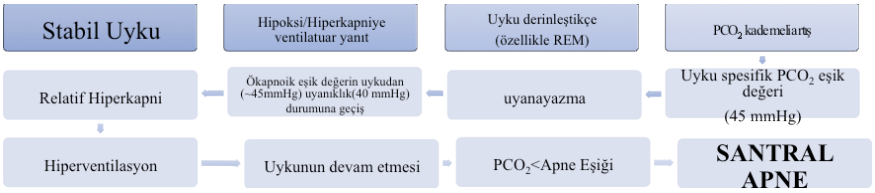
Uyku evrelerinden özellikle REM uykusu sırasında ve uykunun başlangıcında hipoksi ve hiperkapniye verilen solunumsal yanıt azalır. Yanıtın azalması ile metabolik duruma göre değişkenlik göstermekle beraber PCO_2'de 3-8 mmHg'lık kademeli bir artış görülür. Uykunun devamlılığı sağlanabilirse uyku durumuna özel yeni bir CO_2 ayar noktası oluşmuş olur (Şekil 3). Bu nedenle kemoreseptörler ve solunumsal geribildirim mekanizmaları ile ventilasyonun düzenlenmesi kritik önem taşımaktadır [5].

<u>Kemoreseptörler:</u>

Uyanıklık esnasında PCO_2 düzeyi hem nöronal hem de kimyasal uyaranların denge halinde çalışması sayesinde 40 mmHg seviyesinde tutulur.

Kemoreseptörler tonik stimülasyonlar göndererek solunumun devamlılığını ve PCO_2 düzeyinin kararlılığını sağlar. Merkezi sistemdeki kemoreseptörler; asid baz dengesi değişikliklerinde yanıt olarak ventilasyonun düzenlenmesinde rol oynar. Merkezi kemoreseptörlerin en önemlisi ise Homebox2B geninin ekspresyonunda rol alan parafasiyal retrotrapezoid çekirdektir. Bu gen, KSHS gibi SUA sendromlarının patogenezinde güçlü bir etkiye sahiptir [23].

Aortik arkta bulunan periferik kemoreseptörler; karotid ve aortik cisimcikler aracılığıyla primer olarak PO_2 değişikliklerinin, daha az oranda hiperkapni ve asidozun algılandığı reseptörlerdir. Bu kemoreseptörlerden gelen sinyaller glossofaringeal sinir yoluyla medullaya iletilir ve ventilasyonun düzenlenmesi sağlanır. PO_2 veya PCO_2 deki değişikliğe bağlı verilen ventilasyon cevabı (kemosensitivite) bireysel farklılık gösterebilmektedir. Yüksek kemosensitivitesi olan bireyler solunum düzensizliği açısından risk altındadır. Örneğin PCO_2'deki belirli bir artış yüksek kemosensitivitesi olan kişilerde daha fazla solunumsal yanıt olacaktır. Bu nedenle yüksek kemosensitivitesi olan bireylerde; hiperventilasyona sekonder PCO_2'in ökapnoik seviyenin altına düşmesi, hipoventilasyon ve apneye neden olacaktır [24]. Benzer şekilde düşük kalp debisine sahip bireyler, dolaşım döngüsünde gecikme ve periferik kemoreseptör uyarılmalarında yavaşlama olacağından düzensiz solunum ile karşılaşacaklardır [25].



Şekil 3. Çocuklarda santral apne patofizyolojisi [5].

Uykuya geçiş:

Uyanıklık sırasındaki solunum fonksiyonları; suprapontin çekirdekten gelen uyarılar tarafından düzenlenir. PCO_2 değerlerindeki değişiklikler uyanıklıktaki solunumu primer olarak etkiler. Uykunun başlamasıyla birlikte solunumda etkisi bulunan davranışsal ve metabolik regülasyon mekanizmalarında azalma gözlenir. Uykunun derinleşmesiyle özellikle REM uykusu sırasında; yaygın kas atonisi ve üst solunum yolu dilatatör kas konusunda gevşeme ventilasyonda dengesizliğe sebep olmaktadır. Uyku başlangıcında sağlıklı bireylerde dahi gözlenebilen düzensiz solunum muhtemelen bu kararsız durum ve kemosensivitedeki değişikliklerle ilişkilidir [26].

Bununla birlikte uyku sırasında hipoksi ve hiperkapniye verilen solunumsal yanıtta azalma görülmektedir. Ayrıca uykuya geçiş sırasında kemosensitivite azalır. Tüm bunlar uyku sırasında göreceli bir PCO_2 yüksekliğine neden olur ve yeni bir PCO_2 eşik noktasının oluşmasına neden olur (ökapneik seviyenin yaklaşık 3-8 mmHg üzerinde). Santral apnenin gelişmesi için uyku esnasındaki ökapneik eşiğin 2-6 mmHg altına düşmesi gerekmektedir [27].

Uyanayazma:

Uyanayazmaların ortaya çıkması ile uyku sırasındaki PCO_2 eşiğinin (yaklaşık 45 mmHg) aniden uyanıklık düzeyine (yaklaşık 40 mmHg) gelmesiyle görece hiperkapni meydana gelir. Bu durum uyanıklıkta ventilasyonu tetikler. Böylece hiperventilasyon gelişir. Uykunun yeniden başlaması sırasında hiperventilasyonun devam etmesi PCO_2 düzeyinde azalmaya neden olur ve SUA gelişme eşiğinin altına düşebilir [28].

Döngü kazancı:

Döngü kazancı terimi; solunumsal yanıt olarak PCO_2 değişiklikleri ile PCO_2 düzeyine yanıt olarak solunumsal değişiklikleri arasındaki dengeyi tanımlamaktadır. Özetleyecek olursak; döngü kazancı ventilasyonu kontrol eden geri bildirim mekanizmasının hassasiyetini göstermektedir ve ventilasyon problemlerinde ortaya çıkan solunumsal yanıtın derecesini göstermektedir [29]. Bu mekanizmanın sürekli aktif olması ventilasyon dengesizliğine dolayısıyla periyodik solunuma yatkınlığı artırmaktadır [28].

Tüm bunların dışında göğüs duvarı ve solunum kaslarındaki kas iğciklerinden gelen afferent uyarılar da solunum hızının ve derinliğinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

SUA'nin bazı hastalıklarla ilişkisi:

Arnold Chiari malfarmasyon-1:

Arnold Chiari malformasyon-1 (ACM-1) serebeller tonsillerin foramen magnumdan 5mm'den fazla kaudal olarak inişi olarak tanımlanır. Kraniyovertebral bileşke seviyesindeki kompresyon; beyin sapı, serebellum, kranial sinirlerin disfonksiyonuna neden olabilir. Solunum kontrol merkezinin bulbusta yer alması nedeniyle SUA ACM-1 tanılı hastalarda önemli mortalite nedenlerinden biridir. Kraniyosinostozlu hastalarda ACM-1 varlığı sık karşılaşılan bir durumdur. Crousan ve Pfeiffer sendromlarında ACM-1 insidansı %50-70 arasında olduğu tahmin edilmektedir [30]. Bu hastalarda temel etiyoloji; erken perinatal dönemde arka beyin büyürken, süturların erken füzyonuna bağlı posterior fossanın küçük olması (kraniyoserebral orantısızlık) ve bu sebeple oluşan stenozdur. Hastalarda santral apnenin

patofizyolojisi karmaşık ve multifaktöriyeldir. ACM-1'de medulladaki solunum merkezinin lokal kompresyonu ile nöronların çıkış yollarında obstrüksiyon oluşur ve bu durum solunum merkezinde inhibisyona yol açar. Klinik olarak bu durum hipoventilasyon ile uyku sırasında solunum hareketlerinin azlığı ve solunum düzensizlikleri ile tanınabilmektedir. Tedavi edilmemiş SUA; okul performansında azalma, büyüme geriliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon ve endotel disfonksiyonu dahil önemli komorbid durumlara neden olur [31]. ACM-1 hastalarında tanı konulması nadiren santral apne ile olur. Ayrıca sendromik olmayan tek süturlu kraniyosinostozlarda ACM-1 varlığı büyük ölçüde asemptomatik bulunmuştur. Sendromik olan hastalar anormal üst hava yoluna sahip olduğundan sıklıkla OUAS ile prezente olurlar ve SUA'ni maskeleyebilir. ACM-1 ile SUA ilişkisi sağlıklı çocuklara göre yüksek insidansta görünse de sadece öykü (horlama veya diğer gece semptomları) ve muayene ile farkedilmeyebilir. PSG ile tanı konulur. Bu nedenle bu hastalarda düzenli aralıklarla PSG yapılmalıdır [32].

Prader Willi sendromu:

Prader-Willi sendromu (PWS) 1/10.000-25.000 canlı doğumda bir ortaya çıkan genetik bir hastalıktır. Şiddetli hipotoni, yetersiz beslenme, hipogonodizm, hiperfaji, obezite, boy kısalığı ve bilişsel davranışsal bozukluklarla karakterizedir. PWS'de uykuyla ilişkili solunum bozukluklarına sık rastlanır. En sık gözlenen uyku bozuklukları OUAS, SUA ve hipoventilasyon sendromudur. Bunların dışında gündüz aşırı uykululuk hali, hipoksi ve hiperkapniye yanıt olarak uyanayazma gelişmesi diğer semptomlar arasında sayılabilmektedir [33]. PWS'deki uyku bozuklukları, özellikle obez ve adelosanlarda sık karşılaşılan bir durumdur. Ancak PWS'li bebeklerde uyku bozukluklarının yaygınlığı, şiddeti ve yönetimine odaklanan çok az çalışma vardır. Bebeklik döneminde desatürasyonlar ile ilişkili SUA'nın prevalansı yüksektir. Hipoksinin neden olduğu oksidatif stres ve uç organ hasarı nörobilişsel fonksiyonları etkileyebilmektedir. Ancak SUA'nın uzun dönem sonuçları bilinmemektedir [34]. Erken teşhis ve tedavi; uyku bozuklukları açısından risk altında olan bu grupta faydalı sonuçlar yaratabilmektedir. PWS'lu hastalarda tedavide büyüme hormonu kullanılmaktadır. Büyüme hormonu tedavisi üst solunum yollarındaki obstrüksiyonu arttırabileceğinden özellikle üst solunum yolu enfeksiyon dönemlerinde yakın izlem yapılmalıdır [35].

Down sendromu:

Down sendromu olan çocuklarda OUAS, nokturnal hipoventilasyon ve SUA dahil olmak üzere birçok uyku bozukluğu sık görülmektedir. Bunların içinde OUAS insidansı yüksektir ve OUAS'a neden olabilecek anatomik ve

fonksiyonel bozukluklar (hipotoni, maksiller hipoplazi, makroglossi,basık burun kökü, obezite) patogenezin büyük bir kısmını oluşturmaktadır [36].

Down sendromlu çocuklarda SUA gelişimini tetikleyen birçok faktör gösterilmektedir, ancak mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. SUA gelişmesine neden olabilecek; sinir sistemindeki iletim bozuklukları, hipotiroidi ve hipotoni özellikle dikkati çeken nedenler arasında sıralanmaktadır. Bunların dışında; anemi, konjenital kalp hastalığı ve beyin sapı anomalileri gibi komorbid durumların eklenmesi SUA gelişimine katkıda bulunmaktadır [37]. Ayrıca ağır OUAS olan down sendromlu hastalarda SUA daha sık görülmektedir. Bunun en önemli nedeni olarak akciğer rezervindeki azalmaya ikincil solunum kontrolünde bozulma gösterilmektedir [38]. Down sendromu olan çocuklarda yaşamın ilk 6 ayında horlama, anormal uyku pozisyonları, sık gece uyanmaları, gündüz uyku hali gibi tekrarlayan apne periodları ile ilişkili olabilecek semptomlar açısından aileler her poliklinik kontrolünde sorgulanmalı, bu bulgulardan herhangi birinin varlığı durumunda mutlaka pediatrik uyku uzmanlarına yönlendirilmesi önerilmektedir. Bunun dışında; hiçbir komorbiditesi olmayan down sendromlu çocuklar da uyku bozuklukları semptomları açısından her kontrolde sorgulanmalıdır. Ancak yapılan çalışmalarda ebeveynlerden alınan öykü ile PSG bulguları arasında zayıf korelasyon görülmüştür. Bu nedenle pediatrik uyku uzmanlarına gönderilen hastalarda özellikle 4 yaş altındaki down sendromlu bireylerde uyku çalışmasının yapılması önerilmektedir [39,40].

Akondroplazi:

Akondroplazi FGFR3 mutasyonundan kaynaklanan endokondral kemik yapımında bozukluk ile ortaya çıkan iskelet displazisidir. Klinik prezantasyon olarak rizomerik boy kısalığı, dar toraks, makrosefali, frontal bossing ve orta yüz hipoplazisi gibi anomalilere neden olur. Bunun dışında foramen magnum stenozu, torakolomber kifoz ve spinal kanal stenozu da görülebilmektedir. Akondroplazili hastalarda uykuda solunum bozukluğu sık görülmektedir. Bu hastalarda obstrüktif uyku apnesi, SUA, restriktif akciğer bozuklukları ve yardımcı solunum kaslarının düzensiz çalışması ile oluşan uykuda solunum bozuklukları gelişebilir [41]. Özellikle foramen magnumdaki stenozunun yarattığı spinal sıkışmadan kaynaklanan santral apneler ani ölüme neden olabilmektedir. Bu nedenle cerrahi dekompresyonun erken yapılabilmesi açısından kraniyoservikal bileşkenin ve spinal bölgenin manyetik rezonans ile görüntülenmesi yaygın bir tarama yöntemi haline gelmiştir [42]. Amerikan pediatri akademisinin önerisi; tanı alan akondroplazili bebeklerde doğumdan 1 aylık dönemi kapsayan süreçte dikkatli nörolojik muayenesinin yapılmasıdır. Özellikle beslenme sırasın-

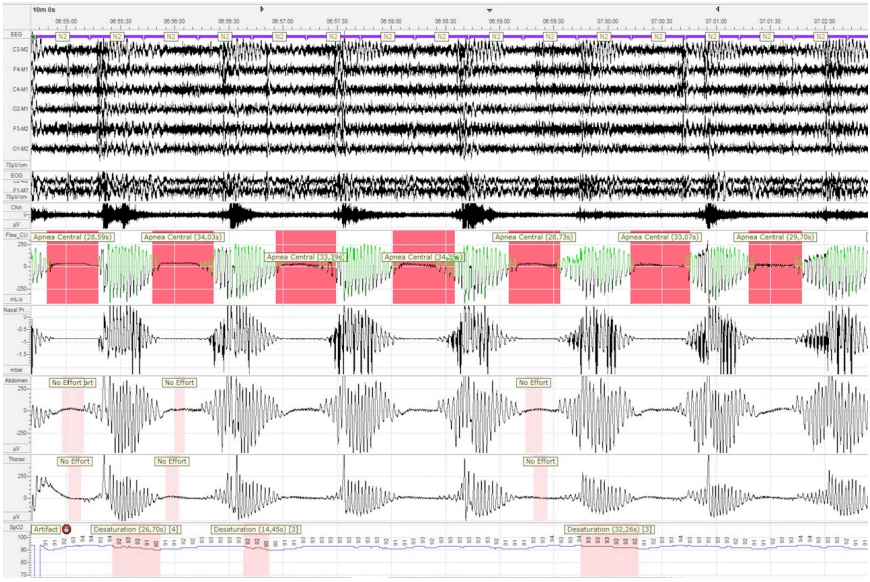
da boğulma ve öğürme bulguları, uyku sırasında uzun süreli apne, uyku ya da beslenme sırasında siyanoz sorgulanmalıdır. Bu hastaların mutlaka SUA açısından PSG (gece uyku çalışması ve end-tidal CO_2 değerleri ölçülecek şekilde) yapılmalıdır. Bu hastalarda %85'in altına düşen hipoksemik epizodlar görülüyor ve/veya beklenenden daha fazla SUA saptanıyorsa mutlaka nöroloji ya da nöroşirurji bölümüne refere edilmelidir. Santral sinir sistemi görüntülemesi tüm bu tetkiklerden sonra uygun ve güvenilir şekilde anestezi alabileceği ortam sağlanırsa yapılmalıdır. Yenidoğan döneminde tanı konulamayan hastalarda ise tanı konulduğu anda PSG ve santral sinir sistemi görüntülemesi planlanmalıdır [43].

Kalp yetmezliği ile birlikteliği:

Kalp yetmezliği olan hastalarda uykuda solunum bozukluğu önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu hastalarda SUA'nın en önemli nedeni; beyin sapındaki solunum merkezinde geçici duraklamanın solunum kaslarındaki aktiviteyi azaltmasıdır. Bu hastalarda nörohumoral ve hemodinamik yanıtın bozulmuş olması da SUA'nın oluşumuna katkı sağlamaktadır. Metabolik faktörlerin değişimi özellikle eforla ortaya çıkan asidoz ve diüretik kullanımına bağlı gelişen alkaloz CO_2 üretiminde farklılıklara yol açmaktadır. Bu durum hem santral hem periferik kemoreseptörlerde solunum fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesi ile sonuçlanır. Yine bu hasta popülasyonunda CO_2 değişikliklerine karşı azalmış serebrovasküler yanıt, H^+ iyonundaki değişikliklerine tamponlama etkisini azaltır. Bu durum hipokapni varlığında PCO_2 değerlerinde daha büyük düşüş meydana getirir [44].

SUA genellikle Cheyne-Stokes solunumu ile ortaya çıkmaktadır. Cheyne-Stokes solunumu kreşendo dekreşendo döngülerinden oluşan, apne veya hipopne ile sonuçlanabilen periyodik solunum şeklidir. Klinik olarak uykusuzluk, gündüz uyku hali ve yorgunluk ile ortaya çıkmaktadır (Şekil 4). Bunun dışında sık uyanmalar, kalitesiz uyku, nefes darlığı, paroksismal gece dispnesi ve nokturi şikayetleri olabilmektedir. Görülen bu klinik semptomların birçoğu kalp yetmezliğinin kendisine ait olabilecek bulgular olduğundan SUA'nin varlığı gözden kaçabilmektedir ve SUA'nın tedavi edilmemesi kalp yetmezliğinin prognozunu kötüleştirir. Tanıda altın standart PSG'dir. Genellikle uykunun Evre 1 döneminde; derin hızlı kreşendo dekreşendo solunum ritminin görülmesi ardından hipopne ve/veya apne periyodlarının takip etmesi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. SUA şiddetinin derinliğinin en önemli belirteci apne hipopne indeksi (AHİ) yüksek olmasıdır. Tedavide birincil amaç AHİ'ni azaltmak olmalıdır [45].

Yapılan klinik çalışmalar, kalp yetmezliğinin tedavi edilmesinin



Şekil 4. Polisomnografide Cheyne-Stokes solunum örneği (Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Uyku Laboratuvarı arşivinden).

SUA'sini de iyileştireceğini öngörmektedir. Pulmoner konjesyonu engellemek için diüretik tedavi, sempatik sinir sistemi inhibisyonu için beta bloker ve ventriküler ard yükü azaltmak ve kardiak debiyi iyileştirmek için ACE inhibitörü kullanılması temel tedavi prensibidir. Bu hastalarda kılavuzlarda optimal tedavi konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Tüm tedavilerin SUA'nın semptomlarını azaltmada faydası olduğu görülse de hiçbirinin tamamen hastalığı tedavi edici etkisi gösterilememiştir [46].

Tanı:

Doğumdan sonraki ilk birkaç ayda periyodik solunum ya da kısa süreli düzensiz solunum atakları görülebilir. Bu çocuklarda nörolojik muayene bulguları normal görülürse ileri tetkik yapılmasına gerek yoktur. Prematüre bebeklerde; sık ve persistan apne atakları olması durumunda kan gazı analizi yapılması ve PCO_2 düzeyinin değerlendirilmesi gerekir. Yine yenidoğan döneminde şiddetli SUA olgularında konjenital santral hipoventilasyon sendromu akılda tutulmalı ve gerektiğinde genetik test yapılarak PHOX2B mutasyonu dışlanmalıdır. İdiopatik SUA'si olan büyük çocuklarda baş ve boyun görüntülemesinin yapılması ACM-1 ve diğer beyin sapı lezyonlarını dışlamak için faydalı olabilir. OUAS'da görüldüğü gibi SUA sendromu olan çocuklarda sabah baş ağrıları çok sık görülebilir. Bazı hastalar uyku sırasında 'boğulma hissi' tarif edebilirler. Bu hastalarda yapılacak ayrıntılı fizik muayene önem taşımaktadır. Ek olarak medulla ve pons

gibi solunum merkezlerinin bulunduğu yerlerde patoloji oluşturabilecek intrakranial veya beyin sapı lezyonlarını dışlanması gerekmektedir [47].

PSG çocuklarda SUA'yı teşhis etmek için kullanılan en önemli test olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, 2 yaşından küçük çocuklarda uyku laboratuvarında yapılan en az 4 saatlik gece uyku çalışması tüm gece uykusu çalışmasıyla eş değer görülmüştür. Uyku laboratuvarında yapılan PSG, uykuda solunum bozukluklarının doğru teşhisini, fizyolojik parametrelerin değerlendirilmesi, uykuyla ilişkili hipoventilasyon sendromlarının teşhisine ek olarak gerektiğinde işlem sırasında müdahale etme imkanı sağlamaktadır [48].

Tedavi:

SUA'nin tedavisi zordur. Tedaviye yanıt her zaman yeterli olmayabilmektedir. Rezidü periyodik solunum atakları ve uyku bölünmeleri devam edebilir. Bu hastalarda; O_2 desteği, teofilin, asetazolamid, CO_2 inhalasyonu, iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı cihazı (BPAP), CPAP, adaptif ventilasyon dahil olmak üzere çeşitli tedavi seçenekleri uygulanabilmektedir [49].

Oksijen tedavisi:

Bebeklerde SUA'nin tedavisi solunumun normalleştirilmesi ve oksijen satürasyonundaki değişikliklerin dengelenmesini amaçlar. Oksijen desteği verilmesi hem term hemde preterm doğan bebeklerde SUA ve periyodik solunum tedavisinde kullanılabilen tedavi seçeneğidir. Preterm bebeklerde SUA'nın tedavisinde teofilin ve kafein iyi bir seçenektir. Kafein solunumu uyararak fetal yaşamda görülen adenozin kaynaklı solunum baskılanmasını engeller. Ancak bu tedavi 33. gestasyonel haftadan daha sonra doğan bebeklerde endike değildir [50].

Non-hiperkapneik ve kemosensitivitesi yüksek olan SUA hastalarında oksijen tedavisi ile solunum merkezinin kontrolü sağlanabilir. Oksijen tedavisi SUA dışında hipoventilasyon sendromlarında da faydalı bulunmuştur [51]. Oksijen tedavisinin faydalı olmasına rağmen, oksijen radikalleri ortaya çıkarmasının kardiyak stabiliteyi bozması nedeniyle uzun süreli kullanılması önerilmemektedir [52].

Karbondioksit tedavisi:

Çalışmalar, CO_2 düzeyindeki hafif artışların SUA tedavisinde etkili olduğu göstermektedir. Bu hastalarda AHİ'nin kardiovasküler komplikasyon görülmeksizin azaldığı görülmüştür. İyileşmenin temel nedeni; ökapnoik uyku PCO_2 düzeyi ile apne eşiği arasındaki farkın artmasından kaynaklanmaktadır. Bu durumun uyku kalitesini iyileştirmediği veya uyanayazma sayısını azaltmadığı gösterilmiştir. Bunun yanında sempatik

aktivasyona yol açabileceği ileri sürülmektedir. Bu nedenle SUA tedavisinde CO_2 kullanımı oldukça kısıtlıdır [53].

Mekanik Ventilatör tedavisi:

Çocuklarda mekanik ventilatör kullanımının başlıca sebeplerinde biri santral hipoventilasyondur. SUA'nin şiddetli olduğu durumlarda mekanik ventilatör kullanılması gerekliliği bilinmektedir. Ancak bu hastalarda tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır. Çünkü inspiryumda üst solunum yolu kasları ve glottisin açılması arasındaki senkronizasyon kaybolabilir. Bu durum solunum düzensizliklerine neden olabilir. Hafif SUA olgularında ise mekanik ventilatör kullanımı ile ilgili net veriler bulunmamaktadır [54].

Ventilasyon destek tedavilerinde birinci seçenek BPAP kullanılmasıdır. BPAP hasta çocuklarda sıklıkla; OUAS hastalarında CPAP tedavisine yanıt alınmadığında, refrakter SUA ve kronik hipoventilasyon sendromlarında kullanılır. Bu hastalarda seçilecek ventilatörün kullanımı öncelikli olarak solunum hızının ayarlanabildiği (BPAP/ST) modu veya yardımlı kontrol modunda olmalıdır. BPAP'ın temel prensibi; solunum siklusu sırasında inspirasyonda uygulanan basınç desteğinin (IPAP), ekspirasyonda kullanılan basınç desteğinden (EPAP) daha fazla olmasıdır. IPAP'ın ana hedefi; solunum sayısını ve hızını azaltmak, bunun yanında PCO_2 düzeyini düşürmektir. EPAP ise; üst hava yolu obstrüksiyonunu engeller, ekspirasyon sonunda alveollerden çıkamayan havanın oluşturduğu basıncı (oto PEEP) azaltır ve oksijenizasyonu arttırır [55].

CPAP ise; solunum siklusu boyunca ayarlanan basınç seviyesinde sürekli basınç desteği vermektedir. CPAP cihazında ayarlanabilen parametreler EPAP ve FiO_2 düzeyidir. Bu sayede farinksin kollapsını önler ve üst hava yolunun açıklığını arttırır. Aynı zamanda CPAP; PEEP basıncı vererek alveol kollapsı engeller. Böylece dolaylı olarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırır, oksijenizasyonu iyileştirir ve insipiratuvar solunum kaslarının iş yükünü azaltır. İdiopatik SUA olan hastalarda CPAP; ekspiryum sırasında solunum yolunun kapanmasını engelleyerek inhibitör refleks mekanizmaların önlenmesi ve akciğer hacminde artışa sekonder tedavi edici etkisi bulunmaktadır. Ancak CPAP'ın uygulanması için hastanın spontan solunumunun olması gerekir. Apne varlığında CPAP ventilasyon desteği yapmaz. Bu yüzden SUA tedavisinde kullanımı çok sınırlıdır [56].

Yeni nesil adaptif mekanik ventilatör modları (AVAPS (ortalama volüm garanti eden basınç destek), ASV (adaptif servo ventilasyon)) SUA tedavisinde etkili olabilmektedir. Bu tür cihazların semptomları ve kardiyak işleri beklenenden daha fazla iyileştirebileceği düşünülmektedir. Ancak bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [49].

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. IL:American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al.; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
3. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. Am Rev Respir Dis 1992;146:1235–9.
4. Felix O, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, et al. Central sleep apnea in children: experience at a single center. Sleep Med 2016;25:24–8.
5. McLaren AT, Bin-Hasan S, Narang I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. Paediatr Respir Rev 2019;30:49–57.
6. Dempsey JA, Xie A, Patz DS et al. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment-considerations beyond airway anatomy. J Appl Physiol 2014;116:3–12.
7. Traeger N, Schultz B, Pollock AN et al. Polysomnographic values in children 2–9 years old: additional data and review of the literature. Pediatr Pulmonol 2005;40:22–30.
8. Heubi CH, Meinzen-Derr J, Shott SR et al. Polysomnography in pediatric otolaryngology: if not obstructive sleep apnea, what is it? Otolaryngol Head Neck Surg 2017;157:1053–9.
9. Kritzinger FE, Al-Saleh S, Narang I. Descriptive analysis of central sleep apnea in childhood at a single center. Pediatr Pulmonol 2011;46 :1023–30.
10. Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE et al. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. Pediatrics 2006;117:741–53.
11. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D et al. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. Pediatr Pulmonol 2007;42:159–67.
12. Boudewyns A, Van de Heyning P, Verhulst S. Central apneas in children with obstructive sleep apnea syndrome: prevalence and effect of upper airway surgery. Sleep Med 2016;25:93–7.
13. Brockmann PE, Poets A, Poets CF. Reference values for respiratory events in overnight polygraphy from infants aged 1 and 3months. Sleep Med 2013;14:1323–7.
14. Khan SR, Davidson Ward SL. Central sleep apnea in infants. Sleep Med Clin

2014;9:119–29.

15. Gaultier C. Sleep apnea in infants. Sleep Med Rev 1999;3:303–12.
16. Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH. Principles and practice of pediatric sleep medicine e-book. Elsevier Health Sciences ;2014: 83-9.
17. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 2005;99:2020–7.
18. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1225–32.
19. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, et al. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. J Appl Physiol 1995;78:1806–15.
20. Kitamura T, Miyazaki S, Kadotani H, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in Japanese elementary school children aged 6-8 years Sleep Breath 2014;18:359–66.
21. Ucros S, Granados C, Parejo K, et al. Oxygen saturation, periodic breathing, and sleep apnea in infants aged 1-4 months old living at 3200 meters above sea level. Arch Argentinos Pediatr 2017;115:54–7.
22. Hill CM, Carroll A, Dimitriou D, et al. Polysomnography in Bolivian Children Native to High Altitude Compared to Children Native to Low Altitude. Sleep 2016;39:2149–55.
23. Nattie E, Li A. Central chemoreceptors: locations and functions. Compr Physiol 2012;221–54.
24. Dempsey JA, Smith CA, Blain GM, et al. Role of central/ peripheral chemoreceptors and their interdependence in the pathophysiology of sleep apnea. Adv Exp Med Biol 2012;758:343-9.
25. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1363–70.
26. Dunai J, Kleiman J. Instability during sleep onset in individuals with high peripheral chemosensitivity. J Appl Physiol 1999;87:661–72.
27. Dempsey JA. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences. Exp Physiol 2005;90:13–24.
28. Malhotra A OR. What is central sleep apnea? Respir Care 2010;55:1168–78.
29. Khoo M, Kronauer RE, Strohl KP, et al. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. J Appl Physiol 1982;53:644–59.
30. Mulliken JB, Steinberger D, Kunze S MU, et al. Molecular diagnosis of bilateral coronal synostosis. Plast Reconstr Surg 1999;104:1603–15.

31. Addo NK, Javadpour S, Kandasamy J, et al. Central sleep apnea and associated chiari malformation in children with syndromic craniosynostosis: Treatment and outcome data from a supraregional national craniofacial center. J Neurosurg Pediatr 2013;11:296–301.

32. Amin R, Sayal P, Sayal A, Massicote C, et al. The association between sleep-disordered breathing and magnetic resonance imaging findings in a pediatric cohort with Chiari 1 malformation. Can Respir J 2015;22:31–6.

33. Nixon GM Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. Pediatr Pulmonol 2002;34:209–17.

34. Tauber M, Diene G, Molinas C, et al. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). Am J Med Genet A 2008;146:881–7.

35. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, et al. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. J Clin Sleep Med 2009;5:448–53.

36. Lal C, White DR, Joseph JE, et al. Sleep-disordered breathing in Down syndrome. Chest 2015;147:570–9.

37. Nehme J, LaBerge R, Pothos M, et al. Treatment and persistence/recurrence of sleep- disordered breathing in children with Down syndrome. Pediatr Pulmonol 2019;54:1291–6.

38. Del-Río Camacho G, Medina Castillo L, Rodríguez-Catalán J, et al. Central sleep apnea in children with obstructive sleep apnea syndrome and improvement following adenotonsillectomy. Pediatr Pulmonol 2019;54:1670–5.

39. Katz SL, Witmans M, Barrowman N, et al. Paediatric sleep resources in Canada: the scope of the problem. Paediatr Child Heal 2014;19:367–72.

40. Wijayaratne PR, Williams K, Davey MJ, et al. Factors associated with referral for polysomnography in children with Down syndrome. Sleep Med 2021;82:29–36.

41. White KK, Parnell SE, Kifle Y, et al. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? Am J Med Genet Part A 2016;170:32–41.

42. Keiper GL, Koch B CK. Achondroplasia and cervicomedullary compression: Prospective evaluation and surgical treatment. Pediatr Neurosurg 1999;31:78–83.

43. Hoover-Fong J, Scott CI, Jones MC, et al. Health supervision for people with achondroplasia. Pediatrics 2020;145:6.

44. Naughton M, Benard D, Tam A, et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. Am Rev Respir Dis 1993;148:330–8.

45. Costanzo MR, Khayat R, Ponikowski P, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. J Am Coll Cardiol 2015;65:72–84.

46. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:147–239.

47. Gipson K, Lu M, Kinane TB, et al. Sleep-disordered breathing in children. Pediatr Rev 2019;40:3.

48. Kahlke PE, Witmans MB, Alabdoulsalam T, et al. Full-night versus 4h evening polysomnography in children less than 2 years of age. Sleep Med 2013;14:177–82.

49. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, et al. Average volume- assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. Chest 2006;130:815–21.

50. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2007;357:1893–902.

51. Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, et al. Reversal of central sleep apnea with oxygen. Chest 1997;111:163–9.

52. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. Circ J 2006;70:1–7.

53. Szollosi I, Jones M, Morrell MJ, et al. Effect of CO_2 inhalation on central sleep apnea and arousals from sleep. Respiration 2004;71:493–8.

54. Amin R, Al-Saleh S, Narang I, et al. Domiciliary noninvasive positive airway pressure therapy in children. Pediatr Pulmonol 2016;51:335–48.

55. Boldrini R, Fasano L, Nava S. Noninvasive mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care 2012;18:48–53.

56. Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen body stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. Chest 2003;123:59–66.

Prematüreler ve Süt Çocuklarında Santral Uyku Apnesi

Melih Hangül, Mehmet Köse

Süt çocukları ve prematürelerde santral uyku apneleri, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) uyku ilişkili solunum bozuklukları başlığı altında ikinci sırada yer alan santral uyku apne sendromlarının bir alt grubunu oluşturmaktadır [1]. Santral uyku apne sendromu santral sinir sisteminde bulunan solunum merkezinden kaynaklanan, solunum için gerekli olan uyarıların azalması ya da kaybolması sonucunda uyku sırasında solunumun azalması veya durmasına bağlı olarak gaz değişiminde bozulma olması ile karakterize bir tablodur [2]. Polisomnografide (PSG) bir yaş altındaki süt çocukları için olay iki nefes boyunca sürer ve kalp tepe atımının 15 saniye süresince <60/dk ya da 5 saniye süresince <50/dk eşlik ediyorsa santral apne olarak skorlanır [3].

Bu bölümde prematüre ve süt çocukları santral uyku apnesinin tanımı, epidemiyolojisi, klinik özelikleri, tanısı ve tedavisi tartışılacaktır.

Prematürelerin santral uyku apnesi:

Solunum, hücrelerin ve dokuların oksijen ve metabolik ihtiyacını karşılayacak şekilde çok sayıda santral ve periferik uyarı tarafından düzenlenen istemsiz ve dinamik bir süreçtir. İntrauterin dönemde fetüsün doku ve hücrelerin oksijen ihtiyacını karşılaması için solunuma ihtiyacı yoktur [4,5]. Fetal dönemdeki ventilasyon hareketlerinin temel işlevi akciğer gelişimini sağlamaktır. Solunum kontrol mekanizmaları daha çok intrauterin dönem için ayarlanmış olduğundan erken doğan prematür bebekler solunumu sürdüremeyebilir ya da sık apneler ile solunumları duraksayabilir [6,7]. Bu solunumsal olaylar fetüs için bir problem oluşturmazken, bir prematüre için dış dünyada sorunlara yol açar. Bu nedenle prematüre apnesi 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde ortaya çıkan ve genellikle term dönemde düzelen gelişimsel bir bozukluk olarak karşımıza çıkmaktadır [4,8,9].

Prematüre apnesinin ICSD-3 tanı kriterleri şu şekildedir:

A. Postnatal dönemde bir gözlemci tarafından apne veya siyanozun

görülmesi ya da uyku ile ilişkili santral apne veya desatürasyonun veya bradikardinin monitör aracılığı ile tespit edilmesi,

B. Semptomlar başladığında bebeğin 37 haftadan küçük olması,

C. PSG veya alternatif olarak hastane veya evde kullanılacak bir apne monitöründe,

1. Tekrarlayan uzamış (>20 saniye) santral apneler

2. Toplam uyku süresinin %5'inden fazlasında periyodik solunum varlığı

D. Hastalığın başka bir uykuda solunum bozukluğu, nörolojik ve diğer tıbbi hastalıklar veya ilaç kullanım gibi nedenlere bağlı olmaması [1].

Sıklıkla yaşamın ilk 1-2 gününde ya da ventilatör desteği alan çocuklarda ilk 7 gün içinde ortaya çıkabilir [10]. Primer santral uyku apnesi tanısı aslında bir dışlama tanısıdır ve apnenin sekonder nedenleri dışlandıktan sonra düşünülmelidir. Sekonder apnenin yenidoğan döneminde görülen en sık nedenleri sepsis, pnömoni, asfiksi, hipotermi, anemi ve ilaçlardır. Bunların dışında ise intrakraniyal kanamalar, nöbet, santral sinir sistemi malformasyonları, respiratuvar distres sendromu (RDS), pulmoner hemoraji, hipoksemi, konjenital siyanotik kalp hastalıkları, patent duktus arteriosus (PDA), konjestif kalp yetmezliği, gastroözefageal reflü (GÖR), nekrotizan enterokolit, metabolik asidoz ve hipoglisemidir [11].

Patogenez:

Prematüre apnesinin patogenezinde birden fazla faktör rol almaktadır. Bunların başında santral sinir sisteminin, solunum düzeninden sorumlu bağlantıların ve reseptörlerin yeterli matürasyonda olmayışı, akciğer gelişiminin yetersiz oluşu gibi sebepler gelmektedir (Tablo 1). Santral sinir sisteminin ve solunum merkezinin immatür olmasından dolayı, prematüre bir bebekte hipoksi ve hiperkapni geliştiğinde solunum sistemini inhibe etme gibi tam tersi yanıtlara neden olabilmektedir [12].

Anne karnında oksijen duyarlı karotis reseptörleri fetal ortamın hipoksik olması nedeniyle düşük değerde parsiyel arteriyel oksijen basıncına

Tablo 1. Prematüre apnesinin patogenezinde yer alan faktörler.

Santral mekanizmalar	Periferik nedenler	Diğer
Azalmış santral kemoreseptör duyarlılığı Hipoksik solunum depresyonu Artmış inhibitör nörotransmitter duyarlılığı Astrositlerin gelişimsel yetersizliği	Azalmış karotid cisim aktivitesi Laringeal kemorefleks Hipoksiye artmış bradikardi yanıtı	Genetik yatkınlık Sepsis Hiperbilirubinemi

(PaO_2) (23-27 mmHg) uyum sağlamışlardır [13]. Doğum sonrasında solunumun başlaması ile PaO_2 basıncında yaklaşık olarak 4 katlık bir artış oluşur, yüksek PaO_2 basıncı ise periferik reseptörlerin solunumu uyarmasını durdurur [14]. Karbondioksit (CO_2) düzeyi santral sinir sisteminde bulunan reseptörler ve periferdeki karotis cisimleri tarafından algılanmaktadır ve her yaşta solunumun başlıca kimyasal düzenleyici faktörlerindendir [13]. Prematüre bebekler, zamanında doğmuş bebeklere göre CO_2 düzeyindeki değişimlere azalmış bir solunum yanıtı vermektedir. Ayrıca prematüre bebeklerdeki bu reseptörlerin immatür olması, onları term bebeklere göre apneye daha yatkın hale getirmektedir [15].

Larinks mukozasının uyarılması term ve preterm bebeklerde apne, bradikardi, hipotansiyon, glottisin kapanması gibi bir dizi olayı içeren hava yolunu koruyucu bir refleks oluşturur. Laringeal kemorefleks olarak bilinen bu durumun yeme ve içme sırasında oluşan aspirasyonlara bağlı ortaya çıkan apne ve bradikardiye önemli katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Ancak bu durumun prematüre apnesi ile olan ilişkisi tam olarak açık değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde apne ve yutma hareketlerinin bir arada görülmesi bu iki sistem arasında nöral bağlantılar

Tablo 2. BRUE özellikleri.

	Dahil edilme kriteri	**Dışlama kriteri**
1. Süre	Bir dakikadan kısa genelikle 20-30 saniye sürer.	1 dakikadan uzun sürmesi
2. Düzelme	Hasta olay öncesi haline dönmüştür. Normal fizik muayene ve vital bulguları vardır	
3. Açıklanamama	Anamnez ve fizik muayene ile olayı açıklayacak bir tıbbi durum tespit edilemez	
4. BRUE'nin özelikleri a-Siyanoz ve solukluk	Belirgin santral siyanoz veya solukluk	Akrosiyanoz veya peroral siyanoz, kızarıklık
b-Solunum problemi	Santral apne, obstrüktif apne, miks apne	Periyodik solunum katılma nöbeti
c-Tonus değişikliği	Hipertoni, hipotoni	Ağlama kusma öğürmekle birlikte hipertoni Katılma nöbeti ile ilişkili tonus kaybı Gözlerde deviasyon, nistagmus Tonik klonik nöbet aktivitesi İnfantil spazm
d-Bilinç değişimi	Bilinç kaybı, letarji, somnolons	Katılma nöbeti sonrası bilinç kaybı

ALTE:"apparent life threatening events", açıkça yaşamı tehdit eden olay.

olabileceğini düşündürmektedir [16].

Prematüre bebeklerde ve prematüre hayvanlarda ventilasyon kontrolünün bozulmasına katkı sağlayacak nörotansmitterler (gama amino bütirik asit (GABA), adenozin, seratonin prostaglandin) bulunmaktadır. GABA santral sinir sistemindeki başlıca inhibitör nörotransmitterdir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda hiperkarbinin medullar GABAerjik nöronları aktive ettiği gözlenmiştir [17]. GABA reseptör blokajının ise hipoksik ventilasyon depresyonunu ve CO_2'ye yanıt olarak solunum sıklığındaki azalmayı ve solunum inhibisyonunu önlediği gözlenmiştir [18]. Prematüre apnesinde uzun zamandır kullanılmakta olan metilksantinler ve kafein gibi ilaçların santral sinir sisteminde solunuma inhibitör etki yapan adenozini bloke ederek etkinliklerini gerçekleştirdikleri bilinmektedir. Son yapılan çalışmalarda adenozin ve GABA arasında bir etkileşim olduğu gösterilmiştir. Metilksantinlerin santral sinir sisteminde adenozin reseptörlerini bloke ettiği ve bunun da GABAerjik sistem üzerine etki edip, GABA salınımını azaltarak solunumun inhibisyonunu azalttığı gösterilmiştir [19].

Astrositlerin nöronların iletiminde önemli rolleri bulunmaktadır. Asitrositler nöron aktivitelerini senkronize etmek için adenozin, D-serin, glutamat gibi nörotransmitterler salgılayabilirler. Astrositlerin solunumdaki kontrolünü anlamak için hayvanlara astrositlerden salınan glutamatı inhibe eden metiyonin sülfoksit verildiğinde, medulla oblongatada solunum ilişkili ritmin azaldığı ve solunum sayısının azaldığı görülmüştür. Prematüre doğanlarda santral sinir sisteminin yeterince olgunlaşmamış olmasının, apnelere katkıda bulunabileceği düşünülmektedir [20].

Prematürelerde görülen apnelerin nedenlerinden birinin de genetik olabileceği düşünülmektedir. Konjenital santral hipoventilasyon sendromu olan çocuklarda PHOX2B geninde mutasyon saptanması genetiğin solunum üzerine etkisini göstermektedir. Bu genetik mutasyonu olan bebeklerin herhangi bir karakteristik özellikleri olmamasına rağmen santral sinir sisteminde CO_2 ve hipoksiye karşı azalmış bir solunum tepkisi bulunmaktadır. Ayrıca yapılan bir başka çalışmada birinci derece akrabalarında apne öyküsü bulunan çocukların diğer bebeklere oranla daha sık apnelerinin olduğu gözlenmiştir. Bu nedenler ile prematüre apnesinin patogenezinde genetik nedenlerin de olabileceği düşünülmektedir [21].

Epidemiyoloji:

Prematüre santral uyku apnesi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen tanılardan birisidir. Handerson ve ark. yaptığı çalışmada gebelik yaşı azaldıkça tekrar eden apne insidansının artış gösterdiği görülmüştür. Yirmi sekiz haftadan erken doğan bebeklerin hepsinde apnelerin görül-

düğü, 30. gebelik haftasında doğan bebeklerde bu oranın %85'e, 34. gebelik haftası sonrası doğan bebeklere de ise %20'lere kadar düştüğü görülmüştür [22]. Otuzyedinci haftadan sonra doğan bebeklerde apne ataklarının oldukça azaldığı ve bu oranının %8'e kadar düştüğü, 40 haftadan büyük doğan bebeklerde ise %2'den daha az görüldüğü bildirilmektedir [23].

Prematüre doğan bir bebekte gestasyonel yaş 38 hafta olduktan sonra devam eden primer santral uyku apnesi gebelik haftası ile yakın ilişkili olup, 24-26 hafta arası doğan bebeklerde, 28 haftanın üzerinde doğan bebeklere göre daha sık görülmektedir. Bronkopulmoner displazi bebeklerin solunum kontrollerinin matürasyonunda gecikmeye yol açabilir. Bu da primer santral uyku apnesinin 2-4 hafta daha geç düzelmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda taburculuk sonrasında prematüre bebeklerin evlerinde belirgin olmayan apne, bradikardi ve oksijen satürasyonlarında düşüklüğün devam ettiği gösterilmiştir. Postnatal 43. haftanın altında prematüre bebeklerde 30 saniyeden uzun süren apnelere ve 10 saniyeden uzun süren kalp tepe atımında düşüşlere (60/dakika dan az) rastlanmıştır. Ancak postnatal haftası 43'e yaklaştıkça bu oranın azaldığı, postnatal 43 haftadan sonra ise bu tür apnelerin oldukça nadir olduğu gösterilmiştir. Apne tedavisi alan prematüre bebeklerde tıbbi tedavinin kesilmesinden sonra oksijen satürasyonun %80'in altına düşmesi, 35 haftalık olan bir bebekte saatte 20.3 saniye iken, bu oran 40 haftalık olan bebeklerde 6.8 saniyeye kadar düşmektedir. Otuzdört haftanın altında doğmuş olan bebeklerin hepsi en az yedi gün, apne nöbeti kalmayana kadar monitörize edilerek izlenmelidir [24].

Takip-Tanı:

Yoğun bakımda izlenen prematüre bebeklerde apne takibinde genellikle nabız oksimetrisi kullanılır. Monitörler apne epizoduna bağlı olarak kalp atış hızındaki değişiklikler ve satürasyondaki düşüklükleri tespit eder. Ancak, bu monitörler göğüs duvarı hareketlerindeki değişikleri gösteremez. Bunlara ek olarak torasik impedans monitorizasyonu, solunum pletismografisi, magnotometre kullanılabilir [11]. Göğüs duvarı hareketlerini algılamaya dayalı çalışan bu apne monitörleri, nabız oksimetri ile takibe ek faydaları olsa bile obstrüktif apnenin gözden kaçmasına neden olabileceklerdir. Günümüzde yenidoğan yoğun bakımlarda takipler daha çok nabız oksimetreleri ile yapılmakta olup, apne tanısı daha çok bu cihazla konulmaktadır. Ancak bu cihazlarda oluşabilecek temassızlıklar bazen yanlış alarm verilmesine neden olabileceğinden apne olarak düşünülen bebeklerin ek olarak fizik muayene ile de değerlendirilmesi uygun olacaktır. Böylece kısmen de olsa hastanın değerlendirilmesinde göğüs kafesi hareketlerinin olup olmadığına bakılarak santral ve obstrüktif apne açısından kesin olmasa da ön bir fikir edinilir [11,25].

Apne saptanılan bir yenidoğan bebekte ilk yapılması gereken bebekte hava yolunda bir tıkanıklık olup olmadığını kontrol etmektir. Boyun hafif ekstansiyona konumlandırılmalıdır. Orofarenks gerekirse nazikçe aspire edilmelidir. Bebeğe taktil uyarı verilmelidir. Yenidoğan apnelerinin çoğu taktil uyarana yanıt verir. Bebekte hipoksi mevcut ise "hood" ya da kanül aracılığı ile oksijen verilmelidir. Eğer yapılan bu işlemlere rağmen yenidoğan bebekte apne devam eder ve yanıt alınmaz ise %100 oksijen kullanarak ambu maske ile akciğerler havalandırılmalıdır. Ambu maske ile havalandırılmasına rağmen bebek solumaz ise pozitif basınçlı mekanik ventilasyona geçilmesi gerekmektedir [11].

Bebek stabil edildikten sonra apneye neden olabilecek sekonder nedenler (asfiksi, sepsis, besin intoleransı, PDA v.b.) araştırılmalıdır. Sekonder apnenin yaygın nedenlerini dışlamak için yapılması gereken tetkikler; kan şekeri, hematokrit, elektrolitler, kan kültürü, arter kan gazı, akciğer grafisi, batın grafisi, kraniyel ultrasonografi ya da fizik muayene bulgularına göre istenecek diğer tetkiklerdir. Sepsise yönelik taramalar yapılmalıdır. Ancak bu yapılan tahliller ve hastanın değerlendirilmesi ile sekonder apne nedenleri dışlandıktan sonra hastaya primer santral apne tanısı konulabilir [11].

Tedavi:

Primer santral apne tanısı düşünülen bebeklerde kafein, metilksantinler, doksapram gibi tıbbi tedaviler verilebilir. Tıbbi tedaviye yanıt yoksa sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi yapılır. Ancak bunlar ile kontrol altına alınamıyorsa mekanik ventilasyona geçilmesi gerekir.

Metilksantinler yaklaşık olarak 30 yılı aşkın süredir prematüre apnesinin farmakolojik tedavisinde kullanılmaktadır. En sık teofilin ve kafein kullanılmaktadır. Bu ilaçlar santral apne için çok sayıda fizyolojik etkilere sahiptir. Dakika ventilasyonunu arttırmaları yanısıra, CO_2 duyarlılığını artırması, hipoksinin solunumu baskılamasını azaltması, diyafram aktivitesini artırması gibi etkileri de vardır. Bu etki mekanizmalarının kesin farmakolojik temelleri araştırılmaya devam etmektedir [24,26]. Ancak, metilksantinlerin santral sinir sisteminde adenozin reseptörlerine, adenozinle yarışmacı olarak bağlandığı bilinmektedir. Sonuçta adenozine bağlı olarak santral sinir sisteminde salınacak olan inhibitör nörotransmitter GABA'nın salınımının azalmasını sağlayarak solunumun depresyonunu dolaylı olarak önler [27]. Metilksantinlerin en önemli yan etkileri taşikardi, kardiyak disritmiler, beslenme intoleransı ve nadir olarak da nöbet oluşumudur. Ayrıca metilksantin kullanımı metabolik aktiviteyi %20 kadar artıracağı için beslenmenin problem olduğu bu dönemde kalori ihtiyacının artmasına neden olarak beslenme açısından da sorun oluşturacaktır. Kafein kullanımında, periferik etkisinin santral etkisine göre daha az olması nedeniyle,

tedavi edici dozlarda kullanılan metilksantinlere göre daha seyrek olarak yan etkiler görülmektedir [28].

Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada kafein alan bir grup ile plasebo alan bir grup, tedavinin kısa ve uzun vadeli etkilerini belirlemek için incelenmiştir. Bu çalışmada kafein kullanımının prematüre bebeklerde hem oksijen kullanımını hem de endotrakeal entübasyon ihtiyacını önemli derecede azalttığı; bu bebeklerde bronkopulmoner displazi insidansının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca kafein kullanımının prematüre bebeklerde nöro-gelişimsel süreç üzerine yararlı etkilerinin olduğu ve serebral palsi riskini azalttığı gösterilmiştir [29]. Hayvan çalışmalarında adenozin reseptörlerinin blokajının hipoksik kalmış hayvanların beyninde beyaz cevher hasarlanmasında azalmaya ve ventrikülomegali gelişmesine karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir. Yenidoğan bebeklerde kafeinin apne olayını açıkça azalttığı gösterilmiştir. Ancak diğer nörolojik etkileri için ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır [29,30]. Bebeklere kafein, öncelikle yükleme dozu olarak 20 mg/kg şeklinde verilir, sonrasından 5 mg/kg idame tedaviye geçilir. Hastanın tedavi yanıtına göre gerekirse 10 mg/kg doza kadar yükseltilir [11]. Apne riski taşıyan bebeklerde kafein tedavisine başlamak için en uygun zaman genelde bilinmemektedir. Eğer bebek 28 haftadan büyük ise ve mekanik ventilasyon ihtiyacı yoksa tedaviye başlamadan önce apne oluşumunu beklemek iyi olacaktır. Tedavinin ne zaman kesileceği ile ilgili olarak yapılmış bir çalışma yoktur. Ancak ilacın muhtemel oluşabilecek uzun dönem yan etkilerinden kurtulabilmek için tedavinin zamanında kesilmesi gerekmektedir. Prematüre doğan bebeğin gebelik haftasının 33-34 haftalara gelmesi ve apnesiz geçen 5-7 günlük bir süre sonrasında ilacın kesilmesi düşünülmelidir [11].

Metilksantinlerden olan aminofilin kullanımında ise ilk önce 5-6 mg/kg'dan yükleme yapılıp sonrasında 8 ya da 12 saatte bir 1.5-3 mg/kg dozunda verilir. Kafeinin oral ve İV kullanımı, terapötik indeksinin yüksek olması nedeniyle yan etki profili açısından aminofiline göre daha avantajlıdır. Aminofilinin prematüre bebeklerde eliminasyonu normale göre daha uzun olabilmektedir. Bu nedenle hastalar taburcu olmadan 1-2 hafta öncesinde ilacın kesilmesi gerekmektedir. Prematüre apnesi olan bebeklerde bradikardi ve desatürasyonu önlemede metilksantinlerin profilaktik kullanımının bir rolü yoktur [28].

Etkileri ve yan etkileri düşünüldüğünde prematüre apnesinde genellikle öncelikli olarak metilksantinler ve kafein tercih edilmektedir. Ancak hastanın bu tedavilerden ve CPAP tedavisinden fayda görmemesi durumunda doksapram kullanılabilmektedir. Doksapram beyindeki solunum merkezini ve karotiste bulunan periferal kemoresöptörleri uyarmaktadır.

Doksapram tedavisine başlamadan önce herhangi bir yükleme dozu önerilmemektedir. İnfüzyon olarak 0.5 mg/kg/saatten başlanarak hastanın klinik durumuna göre dozu 2-2.5 mg/kg/saate kadar çıkılabilir. Bu tedavi verilirken metilksantinlerin kullanımına devam edilebilir. Yan etkileri arasında nöbetler, hipertansiyon, hiperaktivite, hiperglisemi ve abdominal distansiyon bulunur. Yaşamın ilk haftalarında intraventriküler kanama yapabileceği için dikkatli kullanılması ve serum bilirubin düzeyi yüksek ise kullanımından kaçınılması gerekmektedir [31].

Gastroözefagial reflü genellikle yenidoğan apnesinde sorumlu tutulmuş ancak, bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda prematür apnesi ve GÖR arasında kesin kanıtlanmış bir ilişki gösterilememiştir. Yapılan çalışmalarda apne ve GÖR zamanlamasının nadiren ilişkili olduğu gözlenmiştir. GÖR ve apnenin çakışması durumunda da GÖR'ün apneyi uzattığına dair herhangi bir kanıt elde edilmemiştir [32]. Hayvan modellerinde yapılan fizyolojik deneylerde ise GÖR'ün larinksi uyarması sonucu refleks olarak apneye neden olduğu gösterilmiş olsa da, prematüre bebeklerde apnenin sıklığını etkileyeceğine dair bir kanıt yoktur. Bu nedenle mide asidini azaltan veya motilite artıran ilaçların kullanılması yararlı olamayacaktır. Bu tür tedaviler apne olup olmadığına bakmaksızın kusma ve beslenme yetersizliği gibi GÖR'ü düşündüren hastalara saklanmalıdır [33].

CPAP tedavisi uzun yıllardır yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde güvenli bir şekilde yer almaktadır. Optimal metilksantin ve kafein tedavisi almasına rağmen prematüre apnesi olan hastaların tedavilerinde 4-6 cmH_2O basıncında etkin bir şekilde kullanılabilmektedir. CPAP tedavisi, apnesi olan prematürelerde üst hava yolunun kapanmasını sınırlayarak hava yolu açıklığını iyileştirmektedir [13]. Uzamış santral apnelerde tonusun azalmasına bağlı olarak üst solunum sisteminde gelişen kapanma ile obstrüktif bir komponent de eklenebilmektedir. Nazal CPAP kullanımında üst hava yolundaki kapanma pozitif basınçla açılarak obstrüksiyon riski azaltılır. Prematüre bebeklerde rezidüel akciğer kapasitesi düşük olduğu için pulmoner oksijen depoları düşüktür. Bu durum solunum duraksaması sonrası bradikardi ve hipoksemi gelişimini hızlandırmaktadır. CPAP, akciğerdeki rezidüel kapasitesinin korunmasına yardımcı olarak santral apneler sırasında desatürasyonun derinliğini ve süresini azaltabilmektedir [34]. Bazı araştırmacılar, nazal CPAP tedavisinin apne ve bradikardi epizodlarını düzeltmediği durumlarda, nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIPPV) metodunun kullanılmasını önermişlerdir. Ayrıca CPAP prematüre bebeklerde ekstübasyon sonrası apnelerin önlenmesi içinde kullanılabilmektedir. Yan etkileri arasında lokal burun travması, batın distansiyonu, barotravma ve beslenme intoleransı bulmaktadır [13]. Yüksek akışlı nazal

kanül tedavisi de CPAP uygulamasına eşdeğer bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Ancak bu cihazların etkinliği ve güvenirliği ile ilgili yeterli veri olmayıp bu konu ile ilgili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [13].

Hemoglobin miktarı düşük olan prematüre bebeklerde kan transfüzyonu yapılması kanın oksijen taşıma kapasitesinin artmasına ve doku oksijenlenmesinde artışa yol açmakta, bu durumda prematüre bebeklerde solunum dürtüsünün artmasına neden olmaktadır [35]. Prematüre apnesini azaltmak için, hemoglobin değeri düşük olan prematürelerde kan transfüzyonu yapılması apne miktarını azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda kan transfüzyonu yapıldıktan sonraki 3 gün içerisinde apne sayısının azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük hematokrit değerleri olan bebeklerde apne gerçekleşme olasılığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bütün bu sonuçlar aneminin prematürelerde apneyi artırabileceğini düşündürmektedir. Ancak kan transfüzyonunun apnede uzun dönemde azalmaya yol açtığını gösteren yeterli veri yoktur [36].

Tüm yapılan tıbbi tedaviler ve CPAP, NIPPV gibi solunumu destekleyen tedavi yöntemlerine rağmen bebekte hala apne atakları devam ediyorsa ve akciğerinde herhangi bir problem bulunmuyorsa düşük basınç ile mekanik ventilasyon uygulaması yapılır [13].

Apne prematüre bebeklerde sıklıkla karşılaşılan ve zamanla sınırlı bir sorundur. Prematüre apnesi genellikle bebekler doğum sonrası 36-40 haftalık olduklarında kendiliğinden düzelir. Ancak bazı prematür bebeklerde bu sürenin biraz daha uzun sürdüğü görülmektedir. Bu bebeklerde ise postnatal 43-44 haftalar arasında normale döndüğü gözlenmiştir [37]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda prematüre apnesi ve ani bebek ölümü arasında belirgin bir ilişki olmadığı görülmüştür. Şiddetli tekrar eden prematür apnesinin uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir. Hastalarda gelişen nörolojik hasarın prematürite nedeniyle santral sinir sistemindeki gelişim yetersizliğine mi bağlı, yoksa apne ile ilişkili mi olduğunu kanıtlamak zordur [38].

Süt çocuklarının primer santral apnesi:

Prematüreliğe bağlı apne iyi tanımlanmış ve patofizyolojisi kapsamlı bir şekilde çalışılmış olsa da term bebekteki apne için bu konu ile ilgili olarak tartışmalar hala devam etmektedir. Bebeklerin primer santral apnesi en az 37 ve daha büyük doğum haftasındaki bebeklerde görülen apnelerle karakterizedir.

Süt çocuklarında primer santral apne tanı kriterleri ICSD-3'e göre şu şekildedir:

(A - D) olmalıdır.

A. Bir gözlemci tarafından apne veya siyanozun görülmesi ya da uyku ilişkili santral apne veya desatürasyonun monitör aracılığıyla tespit edilmesi

B. Bebeğin en az 37 haftalık olması

C. PSG'de veya alternatif olarak hastane veya evde kullanılacak bir apne monitöründe aşağıdakilerden birinin gösterilmesi

1. Tekrarlayan, uzamış (>20 saniye) santral apneler

2. Toplam uyku süresinin ≥%5'te periyodik solunumun varlığı

D. Hastalığın, başka bir uykuda solunum bozukluğu, nörolojik hastalıklar ve diğer tıbbi durumlar veya ilaç kullanımına bağlı olmaması gerekmektedir [(1)].

Prematüre olan bebeklerde apnenin solunum sisteminin ve merkezi sistemin olgunlaşmamasından kaynaklanan bir fenomen olarak düşünülse de term bebeklerdeki apnenin prevalansı ve nedeni, tam olarak bilinmemektedir [(39)]. Klasik olarak zamanında doğmuş sağlıklı term bebeklerde periyodik nefes alma ve kısa süreli solunum duraksamaları görülmesine rağmen, 20 saniyeden uzun süren apneler normal olarak kabul edilmez. Prematüre bebeklerin apneleri daha çok miks tipte, santral ve obstrüktif olacak şekilde karşımıza çıkarken term bebeklerde çok santral ya da buna eşlik eden obstrüktif bir paternde olabilmektedir. Prematüre apnesi bebeğin santral sinir sistemi ve solunum sisteminin yeterince gelişmemesi sonucu iken, term bebeklerde doğum sırasında bu sistemlerin belli bir matürasyonda olması beklendiğinden, apnenin patolojik olma ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle term doğmuş bebeklerde apne ayrıntılı bir değerlendirme gerektirir [(40)].

Bebeklerde apneyi; yaşamın erken yenidoğan döneminde (0-3 gün) olan ve geç neonatal döneminde (3 gün-1 yıl) gerçekleşen apne olarak kronolojik bir sırada inceleyebiliriz [(39)].

Yenidoğan bir bebeğin doğum hemen sonra apneye girmesi ve pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olması durumunda ilk sırada düşünülmesi gereken nedenler hipoksi ve iskemiden kaynaklanan beyin hasarı, intrapartum maternal ilaç kullanımı, genel anestezi ya da erken başlangıçlı sepsistir. Doğum sonrasını izleyen ilk 3 günde gerçekleşen erken neonatal apnelerde ise düşünülmesi gereken nedenler arasında; konjenital merkezi sinir sistemi malformasyonları, iskemiye bağlı enfarktüs, temporal lob lezyonları, metabolik hastalıklar, metabolik bozukluklar (hipoglisemi, elektrolit dengesiz-

likleri, vb.), iskemiye bağlı nöbetler, travmatik beyin hasarı, intrakraniyel kanama, pnömoni, sepsis ya da menenjit yer almaktadır [38]. Ayrıca yaşamın ilk günlerinde ya da ilk bir yıl içerisinde görülecek santral hipoventilasyon sendromu da bu dönemde olabilecek apnelerin nedenleri arasındadır [41].

Yaşamın ilk altı ayı boyunca bebeklerde santral sinir sistemindeki miyelinizasyon, olgunlaşma, oksijen ve karbondioksite periferik kemöresöptör yanıtları gelişmeye devam edecektir. Bu olgunlaşmanın en iyi göstergesi de bu dönem içerisinde görülen periyodik solunumdur. Hayatın ilk birkaç gününde bulunmayan periyodik solunum 2-4 haftalar arası belirginleşir, 6. aydan sonra ise nadirdir. Sağlıklı bebeklerde bile solunumun gerçekleşmesini sağlayan sistemlerin dinamik gelişiminin devam ediyor olması onları doğumdan sonraki ilk aylarda apne riski altında bırakabilmektedir [42]. Bu dönemdeki apne nedenleri, solunum yolu enfeksiyonları, nöbet, merkezi sinir sisteminin gelişimsel sorunları, zehirlenmeler, bilirubin ensefolopatisi, kalp hastalıkları, yapısal veya iletimsel iyon kanal anomalileri, kardiyomiyopatiler, aritmiler, metabolik nedenler, bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsistir [43].

Sağlıklı bir bebeğin evde solunumunda ya da davranışlarında ani beklenmedik herhangi bir olay gelişmesi aileler için endişe verici bir durumdur. Bu dönemdeki bebeklerde apne iyi tanımlanmış olsa bile, tüm klinik durumlar açıklanamamaktadır. Yenidoğan dönemi sonrası gelişen bu apneler birçok tetkik yapılsa dahi altta yatan belirgin bir neden saptanamayabilir [44].

İlk başta bebeklerde gelişen akut olaylar açıkça yaşamı tehdit eden olay ALTE (apparent life threatening events-açıkca yaşamı tehdit eden olay) olarak değerlendirilmiştir. ALTE gözlemciyi korkutan apne (santral veya bazen obstrüktif), renk değişikliği (siyanoz, solukluk, eritem) ve kas tonusunda belirgin değişiklik, öğürme ve boğulayazma gibi durumların farklı birliktelikleri ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır. Ancak ilerleyen dönemlerde bu yapılan tanımlamanın klinisyenler açısından birtakım ikilemler oluşmasına yol açtığı görülmüştür. Bu bebeklerin bir kısmının hastaneye başvurduğunda herhangi bir semptomu bulunmaması ve normal fizik muayeneleri olması nedeniyle, asemptomatik bebeklerin izlemleri, hangi tetiklerin yapılacağı ve bu hastaların hangilerinin yatırılarak takip edileceği ile ilgili olarak farklı yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Bu konu ile ilgili yapılan araştırmaların sistematik olarak gözden geçirildiği bir çalışmada prematür olmak, tekrarlayan ALTE/BRUE (brief, resolved, unexplained events-kısa süreli, düzelen, açıklanamayan olay) öyküsü olması ve istismar şüphesi önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Ayrıca risk faktörü olmayan hastalarda rutin olarak GÖR, nöbet ve enfeksiyon

benzeri hastalıkların araştırılmasının herhangi bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir. Son yıllarda benzer yeni çalışmalar ile hastaların risk faktörlerine göre değerlendirilmesi ve ALTE tanımının daha net olmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle 2016 yılında Amerikan Pediatri Akademisi daha önce ALTE olarak tanımlanan durumu BRUE olarak isimlendirmiştir [44]. BRUE, bir yaşından küçük çocuklarda görülen, kısa süreli (1 dk. daha kısa sürmesi, özelikle 20-30 sn. altında olması), düzelmiş (olay sonrasında hasta önceki durumuna dönmüştür), açıklanmayan (öykü, fizik muayene ve vital bulguların tamamen doğal) bir olay olarak tanımlanmıştır. Başvurmuş olan hastada bu olaylardan en az bir tanesinin olması gerekmektedir [44]. Klinisyen ayrıntılı bir hikaye alıp, fizik muayene yaptıktan sonra bu durumu açıklayan her hangi bir olay olmadığında BRUE tanısını koyabilir. Örneğin, başvuran bebeğin solunum semptomlarının olması veya ateşin olması bu olayın BRUE olmasını engelleyecektir. Benzer şekilde tükürük aspire edilmesi ile ilişkili olabilecek öğürme ve kusma BRUE tanımına dahil edilmemiştir. Hastada klinik incelmeler sonrasında altta yatan bir neden bulunması durumunda bebek BRUE olarak sınıflandırılamaz ve hastanın tanısı ne ise artık o tanı ile izlenmesi gerekmektedir [45].

Çocuklardaki bu belirsiz durumun belirlenmesi için kullanılan ALTE ve BRUE tanımı arasında farklılıklar bulunmaktadır. BRUE tanımında daha kesin bir yaş tanımı mevcuttur. Altta yatan açıklayacak bir olay yoksa BRUE'dir. BRUE teşhisi bakıcının olayın yaşamı tehdit edici olduğu yönündeki algısına göre değil, klinisyenin olayın özeliklerini tanımlamasına dayanır. Klinisyenin sadece renk değişikliği olup olmadığını değil, ayrıca siyanoz ve solukluk olup olmadığını da belirlemesi gerekmektedir. Kızarıklık gibi bulgular sağlıklı bebeklerde olabileceği için BRUE ile tutarlı olmayabilir. BRUE'de solunum kriteri olarak apnenin ötesinde solunumun azalması, solunum düzensizlikleri olabilir. Daha az spesifik olan kas tonusunda değişiklik yerine hipertoni ya da hipotoni gibi belirgin bir değişiklik olup olmadığını belirlemelidir. Boğulma ve öğürme gibi genellikle GÖR veya solunum yolu enfeksiyonlarının olması oluşan olayın BRUE olmadığını düşündürür. Tablo 3'de BRUE ve ALTE farklılıkları özetlenmiştir [44,45].

Tablo 3. BRUE ve ALTE arasındaki farklılıklar.

	BRUE	ALTE
Yaş	1 yaş altı	Belirtilmemiş
Tanımlayıcı	Klinisyen	Primer bakım sağlayıcı
Renk değişimi	Siyanoz, solukluk	Herhangi bir renk değişimi
Solunum	Herhangi düzensiz solunum	Apne
Tonus	Kas tonusundaki değişimin belirtilmesi	Herhangi bir kas tonusu değişimi
Öğürme ya da boğulma	Beklenen semptom değildir	Semptomu olabilir

ALTE: "apparent life threatening events", açıkça yaşamı tehdit eden olay

Epidemiyoloji:

BRUE 2016 yılında tanımlanmış olması nedeniyle epidemiyolojik özellikleri ile ilgili net veriler henüz bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili ancak daha önceden ALTE olarak değerlendirilen hastaların verilerinden bilgi sahibi olabilmekteyiz. Amerika Birleşik Devletleri'nde ALTE insidansı 1000 canlı doğumda 0.6 ile 2.46 arasında bildirilmiştir [(46)]. Avusturya'da insidans 1000 canlı doğumda 2,46, İtalya'da ise 1000 canlı doğumda 4,1 olarak bildirilmiştir [(47)]. İtalya'da 1 yaş altında acile başvuru olguların % 0.6-0.8'ini ALTE olguları oluşturmaktadır ve olguların %7.6'sı ölüm ile sonuçlanmıştır [(46)].

Etiyoloji:

Hastaneye başvurmuş bir bebekte BRUE tanısı için, olan bu olayı açıklayacak herhangi bir tıbbi durumun olmaması gerekmektedir. Aslında BRUE bir dışlama tanısı olarak karşımıza çıkmaktadır. BRUE benzeri durumlara yol açacak nedenlerin bilinmesi ve hastaların öykü ve fizik muayenelerinde bu hastalıklara yönelik olarak ayırıcı tanıların yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda kardiyovasküler hastalıklar (aritmi, konjenital kalp hastalıkları, miyokardit), nörolojik hastalıklar (nöbet, konjenital santral sinir sistemi malformasyonları), enfeksiyon hastalıkları (üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları; RSV, pertusis, menenjit, sepsis, üriner sistem enfeksiyonu), gastrointestinal sistem hastalıkları (GÖR, yutma disfonksiyonu, aspirasyon), solunum sistemi hastalıkları (konjenital solunum yolu hastalıkları, yabancı cisim aspirasyonu), anemi, katılma nöbeti, istismar, intoksikasyonlar, travma ve Munchausen sendromu gibi nedenlerin ayrımı yapılması gerekmektedir. BRUE tanımı oluşturmadan önce ALTE tanısı almış bebeklerin yaklaşık olarak %50-70'inde altta yatan herhangi bir hastalık olabileceği tespit edilmiştir [(44)]. Sıklıkla saptanan nedenler; sindirim sistemi (GÖR), solunum yolları (alt solunum yolu enfeksiyonları), nörolojik (nöbetler), kardiyovasküler sistem ile ilgili patolojiler ve çocuk istismarıdır [(48)]. Ayrıca hastaların %12-14'ünde hastaneye yatış gerektiren bir etiyoloji tespit edildiği bildirilmektedir [(49)].

Risk Faktörleri:

BRUE tanısı alan bir bebeğin değerlendirilmesinde risk faktörlerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Çünkü bebeğin yüksek risk ya da düşük risk grubu olarak değerlendirilmesi izlem ve yapılacakları belirleyecektir. Amerikan Pediatri Akademisi tarafından yayınlanan rehberde düşük risk grubunun özellikleri belirlenmiş ve bu grubun özelliklerinin herhangi birisini taşımayan tüm bebeklerin yüksek risk grubunda değerlendirilmesi önerilmiştir [(45)].

Düşük risk grubunun özellikleri şu şekilde belirtilmiştir:

- Bebeğin yaşı >60 gün olmalı,
- Olay bir dakikadan kısa sürmüş olmalı,
- Daha önce benzer bir olay yaşamamış olmalı,
- Bebek ≥32 Haftada doğmuş olmalı ve olay anında ≥45 haftada olmalı,
- Bir sağlık personeli tarafından canlandırma gerektiren bir olay olarak değerlendirilmiş olmamalı,
- Bir uzman tarafından yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi öykü ve fizik muayene tamamen normal olmalıdır [44].

Daha önceki çalışmalardan elde edilen verilere göre BRUE tanısı almış ve risk sınıflandırması yapılarak düşük riskli olarak belirlenmiş bir bebekte herhangi bir ölüm ya da takip ve tedavi gerektiren bir morbiditeye rastlanmamıştır [44]. Bu yüzden de düşük risk grubunda olan BRUE hastalarında ileri tetkiklerin yapılması önerilmemektedir. Olay izole olarak değerlendirilir ve tıbbi tedaviye gerek yoktur. BRUE tanısı alan ve düşük risk grubunda kalan bebekler için takiplerde, hastanın kısa süreli nabız oksimetre ile izlemi (1-4 saat), elektrokardiyogram (EKG) ile değerlendirilmesi, istismar açısından sosyal risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılabilir. Boğmaca çocuklarda diğer solunum sistemi bulguları ortaya çıkmadan apne ve siyanoz gibi bulgular gösterebileceği için bu hastalar boğmaca aşıları yapılmadıysa ya da hastalığın sık görüldüğü bir dönem ise boğmaca açısından değerlendirilmelidir. BRUE ilgili kılavuzlar düşük riskli hastalarda kan sayımı, biyokimya değerlendirmesi, glukoz, bikarbonat ve laktik asit çalışmaları, kan kültürü, beyin omurilik sıvısı analizi veya kültürü, tam metabolik panel, kan gazları, genetik tarama, viral solunum testi, torba veya kateter ile idrar tahlili almayı önermemektedir. Ayrıca bu hastaların hastanede yatırılıp izlenmelerine, akciğer grafisi, EKO, EEG, PSG, GÖR için tetkik, MRI gibi ileri tetkikler ile de değerlendirilmesine gerek görülmemektedir [45].

Amerikan Pediatri Akademisi, bebeklerin değerlendirme sonrası taburculuklarında anne, baba veya bebek ile ilgilenen kişiye BRUE hakkında bilgi ve kardiyovasküler canlandırma eğitimi verilmesini tavsiye etmektedir. Canlandırma eğitiminin ebeveyn kaygısını artırmayacağı, tam tersine bakıcıların çocuk taburcu olduktan sonra evde acil durumda kullanabilecekleri pratik bilgiler edinmesinin onları güçlendireceği düşünülmektedir. Eğer bebek düşük risk grubu kriterlerini karşılamıyor ise yüksek riskli kabul edilip hastaneye yatırılarak takip ve tetkik edilmesi önerilir [44]. Yüksek

riskli olan bebeklerin özelikleri aşağıda belirtilmiştir:

• Daha önceden BRUE öyküsünün olması,

• Bebeğin 32. gestasyonel haftadan önce doğmuş olması,

• Bebeğin yaşının 60. günün altında olması ya da postnatal 44. haftasını doldurmamış olması,

• Öykü ve fizik muayenesinde patolojik bulguların olması,

• Eğitimli bir sağlık personeli tarafından kardiyovasküler canlandırma uygulanmış olmasıdır.

Şu an için yüksek riskli hastaların takip ve tedavisinde yapılması gerekenlere yönelik kılavuzlarda yeterli veri yoktur. Bu grup hastalarda her olgu ayrı ayrı yönetilmelidir. Bu konu ile ilgili bilgiler artana kadar hekimin hastadaki klinik bulgulara göre ileri tetkik ve tedavi yöntemini belirlemesi gerekmektedir [44,48].

KAYNAKLAR

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014;146:1387-94.
2. Baillieul S, Revol B, Jullian-Desayes I, et al. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. Expert Rev Respir Med 2019;13:545-57.
3. Berry RB, Stuart FQ, Abreu AR, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications (version 2.6), Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
4. Di Fiore JM, Martin RJ, Gauda EB. Apnea of prematurity--perfect storm. Respir Physiol Neurobiol 2013;189:213-22.
5. Kitterman JA. The effects of mechanical forces on fetal lung growth. Clin Perinatol 1996;23:727-740.
6. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. Aust Paediatr J 1981;17:273-6.
7. Hofstetter AO, Legnevall L, Herlenius E, et al. Cardiorespiratory development in extremely preterm infants: vulnerability to infection and persistence of events beyond term-equivalent age. Acta Paediatr 2008;97:285-92.
8. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. Pediatrics 1997;100:354-9.
9. Moriette G, Lescure S, El Ayoubi M, et al. Apnées du prématuré : données

récentes [Apnea of prematurity: what's new?]. Arch Pediatr 2010;17:186-90.

10. Bhatia J. Current options in the management of apnea of prematurity. Clin Pediatr 2000; 39: 327-36.
11. Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, et al. Apnea in the newborn. Indian J Pediatr 2008;75:57-61.
12. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? Pediatr Pulmonol 2008;43:937-44.
13. Martin RJ, Wilson CG. Apnea of prematurity. Compr Physiol 2012;2:2923-31.
14. Carroll JL, Kim I. Postnatal development of carotid body glomus cell O_2 sensitivity. Respir Physiol Neurobiol 149: 2005;201-15.
15. Blain GM, Smith CA, Henderson KS, et al. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO2. J Physiol 2010: 2455-71.
16. Di Fiore J, Arko M, Herynk M, et al. Characterization of cardiorespiratory events following gastroesophageal reflux in preterm infants. J Perinatol 2010;30: 683-7.
17. Cherubini E, Gaiarsa JL, Ben-Ari Y. GABA: an excitatory transmitter in early postnatal life. Trends Neurosci 1991;14:515–9.
18. Wilson CG, Martin RJ, Jaber M, et al. Adenosine A2A receptors interact with GABAergic pathways to modulate respiration in neonatal piglets. Respir Physiol Neurobiol 2004;141:201–6.
19. Zaidi SIA, Jafri A, Martin RJ, et al. Adenosine A2A receptors are expressed by GABAergic neurons of medulla oblongata in developing rat. Brain Res 2006;1071:42–53.
20. Hulsmann S, Oku Y, Zhang W, et al. Metabolic coupling between glia and neurons is necessary for maintaining respiratory activity in transverse medullary slices of neonatal mouse. Eur J Neurosci 2000;12:856–62.
21. Gozal D. Congenital central hypoventilation syndrome: an update. Pediatr Pulmonol 1998;26:273–82.
22. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. Aust Paediatr J 1981;17:273–6.
23. Henderson-Smart DJ, Pettigrew AG, Campbell DJ. Clinical apnea and brain-stem neural function in preterm infants. N Engl J Med 1983;308:3537.
24. Eichenwald EC. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. Pediatrics 2016;137:3757.

25. Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al. Collaborative Home Infant Monitoring Evaluation (CHIME) Study Group. Cardiorespiratory events recorded on home monitors: comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. JAMA 2001;285:2199–207.

26. Mayer CA, Haxhiu MA, Martin RJ, et al. Adenosine A2A receptors mediate GABAergic inhibition of respiration in immature rats. J Appl Physiol 2006;100:91–7.

27. Kumral A, Tuzun F, Yesilirmak DC, et al. Genetic basis of apnoea of prematurity and caffeine treatment response: role of adenosine receptor polymorphisms. Acta Paediatr 2012;101:299–303.

28. Henderson-Smart DJ, Steer PA. Prophylactic methylxanthine for prevention of apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2010;12:CD000432.

29. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med 2006;354:2112–21.

30. Kreutzer K, Bassler D. Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story. Neonatology 2014;105:332-6.

31. Henderson-Smart D, Steer P. Doxapram treatment for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2004:18;CD000074.

32. DiFiore JM, Arko M, Whitehouse M, et al. Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux [GER] in preterm infants. Pediatrics 2005;116:1059-63.

33. Slocum C, Hibbs AM, Martin RJ, et al. Infant apnea and gastroesophageal reflux: a critical review and framework for further investigation. Curr Gastroenterol Rep 2007;9:219– 24.

34. Henderson-Smart DJ, Subramanian P, Davis PG. Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2001;4:CD001072.

35. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. Pediatrics 2005;115:1685-91.

36. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, et al. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. Biol Neonate 2002;82:228-32.

37. DiFiore JM, Arko MK, Miller MJ, et al. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. Pediatrics 2001;108:1304–8.

38. Pillekamp F, Hermann C, Keller T, et al. Factors influencing apnea and bradycardia of prematurity - implications for neurodevelopment. Neonatology 2007;91:155-61.

39. Patrinos ME, Martin RJ. Apnea in the term infant. Semin Fetal Neonatal Med 2017;22:240-44.

40. Levin JC, Jang J, Rhein LM. Apnea in the otherwise healthy, term newborn: national prevalence and utilization during the birth hospitalization. J Pediatr 2016;181:67-73.

41. Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, et al. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. Pediatr Pulmonol 2009;44:521-35.

42. Edwards BA, Sands SA, Berger PJ. Postnatal maturation of breathing stability and loop gain: the role of carotid chemoreceptor development. Respir Physiol Neurobiol 2013;185:144-53.

43. Kelly DH, Stellwagen LM, Kaitz E, et al. Apnea and periodic breathing in normal full-term infants during the first twelve months. Pediatr Pulmonol 1985;1:215-9.

44. Tieder JS, Bonkowsky JL, Etzel RA, et al. Brief Resolved Unexplained Events (Formerly Apparent Life-Threatening Events) and Evaluation of Lower-Risk Infants. Pediatrics 2016;137:e20160590.

45. Behnam-Terneus M, Clemente M. SIDS, BRUE, and Safe Sleep Guidelines. Pediatr Rev 2019;40:443-55.

46. Monti MC, Borrelli P, Nosetti L, et al. Incidence of apparent life-threatening events and post-neonatal risk factors. Acta Paediatr 2017;106:204–10.

47. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, et al. Epidemiology of apparent life threatening events. Arch Dis Child 2004;90:297–300.

48. Tieder JS, Altman RL, Bonkowsky JL, et al. Management of apparent life-threatening events in infants: A systematic review. J Pediatr 2013;163:94-99.

49. Mittal MK, Sun G, Baren JM. A Clinical decision rule to identify infants with apparent life-threatening event who can be safely discharged from the emergency department. Pediatr Emerg Care 2012;28:599–605.

Uyku İlişkili Hipoventilasyon Sendromları

Cansu Yılmaz Yeğit, Refika Ersu

Çocuklarda üst hava yolu obstrüksiyonundan bağımsız olarak, uykuda solunumun santral kontrolünün yetersiz ve/veya uygunsuz olması hipoventilasyona yol açabilir [1]. Solunumun nöronal kontrolü arka beyin kaynaklı, ritmik, otonomik ve sürekli devam eden bir aktivite ile sağlanır. Fizyolojik ihtiyaçların karşılanabilmesi için uyku, hareket, bilinç ve duygu durumu gibi farklı faktörler dolayısıyla korteks ve diğer beyin yapılarından (hipotalamus gibi) gelen uyaranlar da solunum kontrolünü etkiler. Santral kemoreseptörler, beyin sapının farklı lokasyonlarında konumlanmış olup, ufak parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) değişikliklerini bile algılar ve hiperkapniye verilen solunumsal yanıtın %50'sinden fazlasından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Solunum kontrolünde görevli nöronların çoğunluğu ventrolateral medullada yer alır, locus coeruleus, soliter yolak nukleusu ve ventral meduller alanda bulunan retrotrapezoid nukleus gibi pek çok nöronal bölge ile etkileşim halinde bulunan pre-Bötzinger kompleksi olarak adlandırılan ve otomatik solunumsal kontrolün sağlandığı alan da bu bölgede bulunur. Özellikle retrotrapezoid nukleus, solunumun santral kontrolünde oldukça önemli olup, buradaki nöronlar karotid cisimciklerden, hipotalamus ve J cisimciklerinden gelen oksijenasyon ve ventilasyonla ilgili bilgileri algılar. Bu bölgenin doğumda intrinsik solunumsal "*pacemaker*" görevi gördüğü düşünülmektedir. Santral hipoventilasyon sendromları, bu komplike nöronal yapılarda solunum kontrol döngüsünün bozulmasından kaynaklanır [2,3].

Normal kişilerde, ventilasyonun primer tetikleyicisi karbondioksit düzeyidir. Karbondioksit artışı, önce tidal volümün arttırılması, sonrasında da solunum sayısının arttırılmasıyla kompanse edilir. Bu yanıtın olmaması durumu, hipoventilasyonla sonuçlanır [3]. Hastalarda genellikle kan gazları bozuktur, ancak bu durum uykuda daha da derinleşir. Bunun nedeni, uyanıklıkta korku, anksiyete, ağrı gibi solunumsal uyaranlar dışındaki çoklu uyaranların da solunum için uyarı başlatabilmesidir [4].

Hipoventilasyonun varlığından, anamnez ve uyku-uyanıklık esnasında yapılan gözlem ve fizik muayene ile şüphelenilebilir. Hipoventilasyona

yol açabilecek diğer hastalıklar dışlanmalı ve tanıyı doğrulamak için tidal volüm ve karbondioksit düzeyi ölçümünü de içeren polisomnografi (PSG) yapılmalıdır. Spontan dinlenme esnasındaki tidal volüm ölçümü ve tüm uyku fazlarındaki noninvaziv karbondioksit düzeyi ölçümleri alveoler hipoventilasyonu saptamak ve şiddetini belirlemek için gereklidir. En önemli objektif bulgu, hipoventilasyona rağmen hastanın solunum sayısını veya tidal volümünü arttırmadaki yetersizliktir [1].

Tanımlar:

Hipoventilasyon: Karbondioksit üretimi ve eliminasyonu arasındaki dengesizliği gösterir. Uyanık bir hastada arteriyel kan gazında PCO_2 değerinin 45 mm Hg üzerinde olması hipoventilasyon olarak adlandırılır. Hipoventilasyon her zaman olmamakla beraber sıklıkla hipoksemi ile beraberdir.

Uyku ilişkili hipoventilasyon: Uykuda oluşan veya kötüleşen hipoventilasyonu tanımlar. Hipoventilasyon hem gündüz hem de gece uykusunda görüldüğünden, nokturnal hipoventilasyon terimi yerine uyku ilişkili hipoventilasyon tanımlaması tercih edilmektedir. Uyku esnasında, sağlıklı kişilerde de arteriyel kan gazında PCO_2 50 mm Hg'ya kadar artabilir.

Çocuklarda PSG'de hipoventilasyon: Toplam uyku süresinin %25'inden fazlasında arteriyel, transkütanöz veya end-tidal karbondioksit basıncının >50 mmHg olması olarak tanımlanır [5].

Santral apne: Olay süresince solunum çabasının olmaması ve aşağıda sayılan durumlardan en az birinin eşlik ettiği durumları tarif eder:

a. ≥ 20 saniyeden uzun sürmesi,

b. En az iki solunum siklusu boyunca devam etmesi ve uyanayazma (arousal) veya ≥ %3'ten fazla desatürasyonun eşlik etmesi,

c. En az iki solunum siklusu boyunca devam etmesi ve kalp hızının en az 5 saniye boyunca dakikada 50'nin altına düşmesi/bir yaş altı bebekler için 15 saniye boyunca dakikada 60'ın altına düşmesidir [5].

Periyodik solunum**:** Süt çocuklarında sık görülen bir solunum paterni olup, 3 saniye veya daha uzun süren, 20 saniye veya daha kısa normal solunum aralarıyla ayrılan, 3 veya daha fazla santral apne epizodunun olması olarak tanımlanır. Solunum kontrol sisteminin immatüritesine bağlanan bu durum sıklıkla prematüre bebeklerde görülmekle birlikte, term bebeklerde de görülebilir [6]. Prematüre bebeklerde sıklıkla ilk birkaç günden sonra görülür ve 44. post konsepsiyonel haftaya kadar devam edebilir. Term bebeklerde ise doğum sonrası birinci hafta ve ikinci ay arasında daha

sık görülürken, altıncı aydan sonra nadiren görülür [7].

Santral hipoventilasyon, ilaç kullanımına bağlı veya serebrovasküler hastalıklar, travma, tümörler, metabolik hastalıklar, basıya bağlı (Arnold Chiari) etkilenme gibi santral sinir sistemini etkileyen durumlara sekonder görülebilir. Santral apneler, arka beyin kaynaklı solunum kontrol merkezlerindeki patolojilerden kaynaklanıyorsa, bu durum primer santral hipoventilasyon olarak adlandırılır. Çocukluk çağında primer santral hipoventilasyonla karakterize en sık görülen sendromlar; konjenital santral hipoventilasyon sendromu, geç başlangıçlı konjenital santral hipoventilasyon sendromu ve hipotalamik disfonksiyonla beraber geç başlangıçlı santral hipoventilasyon sendromudur.

1. *Konjenital Santral Hipoventilasyon Sendromu:*

Primer alveolar hipoventilasyon veya Ondine'in laneti olarak da adlandırılan bu sendrom, ilk kez 1970 yılında Mellins ve arkadaşları tarafından, bir yenidoğanda pulmoner, kardiyak, metabolik veya nöromusküler hastalıklarla açıklanamayan, santral sinir sisteminde ventilasyonun otomatik kontrolünde bozulmaya bağlı alveolar hipoventilasyon durumu olarak tanımlanmıştır [8]. 1978 yılında, tedavide frenik sinir stimülasyonunun kullanımını gündeme getiren yazarlar tarafından konjenital santral hipoventilasyon sendromu (KSHS) olarak tanımlanması önerilmiştir. Oldukça nadir görülen hastalığın tahmini insidansı 1/148.000-1/200.000 canlı doğum olup, prevelansının yaklaşık 1/500.000 olduğu tahmin edilmektedir [9].

Hipoksi ve hiperkapniye azalmış veya olmayan solunumsal yanıt, Hirschprung hastalığı gibi otonom disfonksiyonla karakterize bulgular ve nöral krest tümörleri hastalığın temel özelliklerini oluşturur [1,9]. Tipik olarak doğumdan kısa süre sonra, yenidoğan döneminde hayatı tehdit edici şekilde apne, uykuda solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bozulmuş solunumsal yanıt gözlenir. Anormal solunum olayları, daha hafif olmakla beraber uyanıklıkta da gözlemlenebilir [1,2]. Tekrarlayan apneler, uykuda siyanoz ve bradikardi ve ağır hipoksiye rağmen solunum çabasında artış olmaması tipiktir. PSG de ağır alveolar hipoventilasyonla birlikte yüzeysel solunum ve düşük solunum hızı görülür. Küçük tidal volümler ve monoton solunum hızları tipiktir. Özellikle NREM dönemde solunumun santral kontrolü esas olarak santral karbondioksit düzeyiyle belirlendiğinden, bulgular bu dönemde en ağırdır [2]. Hastalık spektrumu oldukça geniştir; bazı hastalarda sadece NREM uykuda hafif hipoventilasyon görülürken, bazı vakalarda uykuda hayatı tehdit eden apneler ve uyanıklıkta da ağır hipoventilasyon görülebilir [1]. Hastaların yaklaşık %2'sinde Hirschsprung hastalığı (Haddad sendromu) ve %5'inde nöral krest tümörlerinin (ganglionöroma, ganglionöroblastoma vb) eşlik ettiği bildirilmiştir [2].

Hastalık, otonom sinir sisteminde yaygın etkilenmeyle beraber olabilir. Yutma bozukluğu, özofageal dismotilite, miyozis, anizokori, anormal pupiller yanıt, gözyaşı yokluğu gibi oftalmolojik fonksiyon bozuklukları, aşırı terleme, enfeksiyon dönemlerinde ateş olmaması gibi termoregülasyon bozuklukları görülebilir. Göz muayenesi her hastada yapılmalıdır. Holter kayıtlarında kalp hızında reaktif atım değişkenliğinde azalma, kan basıncında günlük beklenen değişimlerden daha derin veya uygunsuz değişikliklerin olması da sıklıkla görülmektedir [1]. Erken dönemde semptom vermeyen hastalarda, uzamış asistoli, kalp pili uygulaması gerektiren sinüs duraksamaları bildirilmiştir. Uzamış asistoli, senkopla ilişkili en önemli durumdur. Hastalara düzenli aralıklarla EKG holter monitorizasyonu yapılmalıdır. Nedeni bilinmeyen senkop öyküsü varsa, 3-6 ay aralarla 24-72 saatlik holter monitorizasyonu yapılmalıdır. Bradikardi, uzamış sinüs duraksaması, senkop öyküsü olan hastalarda kalp pili takılması gerekebilir. İlk 3 yılda altı ayda bir, sonrasında yılda bir kor pulmonale gelişimi açısından ekokardiyografi yapılması önerilir [10].

Bu hastalarda dismorfi olarak tanımlanmasa da, daha kısa ve düz yüz görünümü bildirilmiştir. Yüzün, genişliğine göre daha kısa uzunlukta olması sonucu karakteristik kutu şeklinde yüz görünümü oluşur [10]. KSHS'de bilişsel fonksiyonların etkilenmesine dair, farklı yayınlar mevcuttur. Çocuklar sıklıkla yaşlarına uygun sınıfa devam edebilse de, bazı durumlarda özel eğitim gerekebilmektedir. Farklı çalışmalarda, yaşıtlarına göre KSHS tanılı çocuklarda öğrenme kabiliyeti, dil gelişimi gibi konularda hafif orta düzeyde gerilik olduğu bildirilmiştir. Bu durumun hastalıkla doğrudan ilişkisi olup olmadığı ya da hipoksik sekele bağlı olup olmadığı kesin olmamakla beraber, etkilenmenin ağır hipoksik nöbet, apne ve sinüs duraksaması olduğu bilinen olgularda daha ağır olduğu bilinmektedir. Nörobilişsel fonksiyonların yıllık değerlendirilmesi önerilmektedir [10,11]. Diğer ayırıcı tanıların dışlanması için kraniyal MR çekilmesi önerilmektedir. KSHS'de kraniyal görüntüleme sıklıkla normal olmakla birlikte, KSHS'ye eşlik eden beyin anomalileri de bildirilmiştir. Hastanın yaşı ve genotipe göre nöral krest tümörleri araştırılabilir [9].

Vakaların %90'ında PHOX2B (pairedlike homeobox 2B) geninin polialanin tekrarında artışla birlikte heterozigot mutasyon *(PARM; polyalanine repeat expansion mutations)* olduğu bildirilirken; %10'unda ise PHOX2B geninde heterozigot missense, nonsense veya çerçeve kayması mutasyon *(non-PARM; nPARM)* olduğu bildirilmiştir. PHOX2B geni otonom sinir sisteminin embriyolojik gelişimi için kritik bir role sahiptir ve mutasyon saptanmayan olgularda, KSHS dışındaki tanılar düşünülmelidir [2,10]. KSHS'de genetik geçişin önemli olduğu, ikiz eşleri ve kardeşlerde hastalık riskinin

arttığı, ailesel vertikal geçişin de olduğu bilinmektedir [1]. İlk jenerasyonda mutasyonlar sıklıkla de novo olup, otozomal dominant kalıtılır ve inkomplet penetrans mevcuttur.

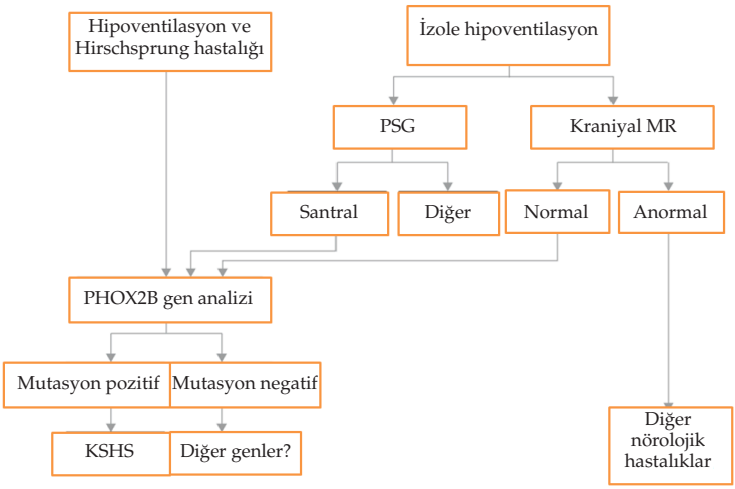
Parental DNA'da %10 mozaisizm bildirilmiştir [2]. Genotip ve mutasyonun durumu, fenotipi önemli ölçüde etkilemektedir. Artan polialanin tekrarlarının hastalık şiddetinde önemli olduğu vurgulanmaktadır [12]. Örneğin daha uzun alanin tekrarıyla birlikte PARM ve non-PARM, daha büyük oranda nöral krest tümörleriyle beraberlik gösterir [2]. Bazı mutasyonlarda, sürekli ventilasyon desteği gerekirken (nPARM, 20/27 ve 20/33 genotipleri gibi), bazı mutasyonlarda ise (geç başlangıçlı, 20/24 ve20/25 genotipleri gibi) sadece enfeksiyon dönemlerinde veya solunumu baskılayan ilaç kullanımı sonrası destek gerekebilir [10]. Genetik mutasyonlar dışında farklı faktörlerin de solunumsal patolojiyi etkilediği düşünülmekte olup, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [2]. KSHS tanısı olan bireyin olduğu ailelerde, ani bebek ölümü sendromunun da daha sık olması, bu iki hastalığın benzer gelişimsel solunum kontrol anomalilerine ait alt gruplar olduğunu düşündürmektedir [1]. Etkilenen ailelere genetik danışmanlık verilmesi ve prenatal test yapılması önemlidir. Hastada PHOX2B gen mutasyonu saptandığında, aile taraması yapılması önerilmelidir [9]. Bununla beraber, son yıllarda KSHS fenotipine sahip hastalıkla beraber, PHOX2B gen mutasyonu saptanamamış olgularda farklı mutasyonların da bildirilmiş olması, hastalığın patogenezinin henüz tamamıyla aydınlatılamamış olduğunu düşündürmektedir [9]. Spielmann ve arkadaşları tarafından, akraba evliliğinden doğan, KSHS fenotipine sahip PHOX2B mutasyonu negatif üç çocuğu olan ailede, otozomal resesif geçişli MYO1H mutasyonu bildirilmiştir. Bu mutasyonun hayvan çalışmalarında da retrotrapezoid nukleusta karbondioksit sensitivitesini etkilediği gösterilmiştir [13]. Benzer şekilde, akraba evliliğinden doğan, KSHS fenotipine sahip olup PHOX2B mutasyonu negatif saptanan iki erkek kardeşte LBX1 gen mutasyonu olduğu bildirilmiş, hayvan çalışmalarında da mutasyonun santral solunum kontrolünü etkilediği ve hipoventilasyona yol açtığı kanıtlanmıştır [14].

Hastalığın sadece yenidoğan döneminde değil, süt çocukluğu, çocukluk, ergenlik ve hatta erişkin dönemde de bulgu verebileceği unutulmamalıdır. Tipik siyanotik apneler, normal EEG bulgularına rağmen tedaviye dirençli açıklanamayan nöbetler geç süt çocukluğu, çocukluk ve erişkin dönemde bile ortaya çıkabilir. Bu vakalar geç başlangıçlı KSHS olarak adlandırılır. Sıklıkla akciğer enfeksiyonları, anestezi, yüzme veya boğulayazma gibi bir tetikleyici faktör mevcuttur. Bazı vakalar ise sadece ailesel genetik analiz sonucunda saptanabilir [2]. Açıklanamayan santral hipoventilasyonu olan her çocuk KSHS açısından değerlendirilmelidir. Aşağıda

sıralanan özelliklere ve klinik bulgulara sahip bireylerde PHOX2B mutasyonu açısından genetik çalışma yapılmalıdır [9].

- ∞ Yenidoğan döneminde santral hipoventilasyonu olan bebekler
- ∞ İlk aydan sonra, başka nedenle açıklanamayan santral hipoventilasyonu olan hastalar
- ∞ Genel anestezi veya sedatif kullanımı sonrası görülen santral hipoventilasyon
- ∞ Başka bir nedenle açıklanamayan santral uyku ilişkili hipoventilasyonu saptanan erişkinler
- ∞ Hirschprung hastalığı ve hipoventilasyonu olan hastalar
- ∞ Nöral krest tümörü ve hipoventilasyonu olan hastalar
- ∞ KSHS tanılı anne/babadan doğan çocuklar
- ∞ KSHS tanılı çocukların ebeveynleri
- ∞ Hızlı başlangıçlı obezite ve hormonal bozukluklarla birlikte hipoventilasyonu olan hastalar

Şekil 1'de bir ay altındaki yenidoğanlarda, kardiyovasküler, bronkopulmoner, nöromusküler, metabolik ve ilaç kaynaklı nedenler dışlandıktan sonra hipoventilasyona yaklaşım özetlenmiştir.



Şekil 1. Bir ay altı yenidoğanlarda, diğer etkenler dışlandıktan sonra hipoventilasyona yaklaşım (2).*
***2 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır.**

Ventilasyon desteği, KSHS'de hayat kurtarıcıdır. Farmakolojik solunum stimülanlarının etkinliği gösterilememiştir [15]. KSHS tanılı hastalarda ömür boyu ventilasyon desteği gereksinimi vardır. Her hasta için bireysel olarak uyku ve uyanıklıkta spontan ve yardımlı (asiste) solunumun değerlendirilmesi, gereken ventilasyon desteğinin belirlenmesini sağlar. Oksijen ve karbondioksit değerlerine göre ventilasyon desteğinin yeterli olup olmadığı belirlenir. Hedef PCO_2 35-45 mmHg olup, hedef oksijen satürasyonu ≥%95'tir. Enfeksiyon dönemlerinde, anestezi veya ilaç kullanımı sonrası, ventilasyon desteği süresi ve basıncı gereksinimi artabilir. Tek başına oksijen desteği oksijenasyonu iyileştirse de, hipoventilasyonu şiddetlendirerek komayla sonuçlanabilir, bu nedenle önerilmez. Tüm gece nabız oksimetri kaydı, alarm ile takip ve periyodik end-tidal veya transkutanöz PCO_2 kaydı tüm hastalarda önerilir. Trakeostomi kanülü olarak kafsız kanül önerildiğinden, tüm yaş gruplarında basınç kontrollü ev ventilatörleri uygundur ve kaçak riski nedeniyle volüm kontrollü modlardan daha güvenlidir [1,9]. Son yıllarda akıllı, volüm garantili, basınç destek modu (*intelligent volume assured pressure support*-IVAPS) kullanımı ile ilgili de çalışmalar mevcuttur. IVAPS, BPAP (bi-level positive airway pressure) moduna benzer ventilasyon sağlar, sabit alveolar ventilasyon sağlamak için basınç desteği kullanılır. Geleneksel BPAP'larda sabit bir inspirasyon ve ekspirasyon basıncı belirlenir, ancak KSHS tanılı hastalarda uykunun REM ve NREM evrelerinde farklı ventilasyon gereksinimleri olur. IVAPS ile uykuda otomatik olarak gereken basınç desteği algılanır, böylece gece boyunca karbondioksit kontrolü homojen olarak sağlanır [16]. Tedavide CPAP (continuous positive airway pressure) modunda kullanım ve solunum yedekleme hızı (*back-up rate*) sağlayamayan basınç destek modları önerilmez. İnspiratuvar ve ekspiratuvar pozitif basınç ayarları, solunumsal destek gereksinimine göre ayarlanırken; solunum hızı ve inspiryum zamanı hastanın yaşına göre ayarlanır. Yaşamın ilk yıllarında, özellikle bir yaş altında en etkin ve güvenli yöntem trakeostomi ile ventilasyondur. Maske ile ventilasyon kooperasyon ve yeterli spontan solunum eforunun olmasını, destek gereksiniminin sadece uykuya sınırlı olmasını gerektirir. Bu nedenle maske ile ventilasyon daha büyük yaş gruplarında, geç başlangıçlı santral KSHS için, uyku esnasında destek olarak uygundur. Küçük çocuklarda çok yakın ve deneyimli kişiler tarafından gözlem altında kullanılabilir. Farklı şekil ve boyutlarda maskeler kullanarak maske basısına bağlı orta yüz hipoplazisi engellenebilir. Tüm yüz maskesi kullanımı kusma, aspirasyon riski ve rahatsızlık hissi nedeniyle çok tercih edilmese de, orta yüz hipoplazisini engellemede etkin olabilir. Maske ventilasyon desteği alan hastalarda düzenli maksillofasiyal izlem yapılmalıdır [1,9]. Yeterli ventilasyon desteği sağlanamayan hastalarda gelişme geriliği, mental

retardasyon, konvülziyon ve kor pulmonale beklenen komplikasyonlardır. İlerleyen yaşla beraber, yeterli ventilasyon desteği ile uyanıklık sırasında ventilasyon ihtiyacı kalmayabilir [17]. İlk 3 yılda altı ayda bir, sonrasında yılda bir PSG ile uykuda solunum ve ventilatör desteğinin yeterliliğinin değerlendirilmesi önerilir [10].

Diyafram pili bir yaş üzerinde, 16 saatin üzerinde ventilasyon gereksinimi olan hastalarda gündüz ventilasyonu için düşünülebilir, bu sayede hastanın mobilizasyonu artar. En sık frenik sinir pili kullanılır. Bilateral frenik sinirlere cerrahi olarak yerleştirilen elektrotlar, subkutan radyo algılayıcılarına bağlıdır. Eksternal transmitter, alıcı implantlara radyo dalgaları gönderir. Radyo dalgaları, uyarana dönüştürülerek frenik siniri aktive eder. Diyaframın uyarılmasıyla inspirasyon tetiklenir, uyarı bittiğinde pasif ekspirasyon oluşur [15,18]. Uygulanabilmesi için fonksiyonel frenik sinir ve diyafram kası gereklidir. Günde 12-16 saatin üzerinde pil kullanımı genellikle önerilmez. Kronik akciğer hastalığı veya hava yolu malformasyonu, obstrüktif uyku apne varlığı, ağır davranış bozuklukları ve obezite relatif kontrendikasyonlar olarak kabul edilir [9,19].

Hastaların acil durum çantalarının daima hazır olması, mümkünse yedek batarya ve yedek ventilatörlerinin olması önerilir. Cihazların düzenli kontrolü ve kalibrasyonu sağlanmalıdır. Anestezi durumunda, hasta uyanana kadar noninvaziv kan gazı monitörizasyonu ve yardımlı (asiste) ventilasyon sağlanması önerilir. Genel anestezik ajanlardan kısa etkili olanların ve mümkünse lokal anesteziklerin kullanılması tercih edilmelidir [9]. Sedatif ilaçlar ve santral sinir sistemi depresanlarından kaçınılmalıdır. Metabolik alkaloz gibi metabolik dengenin bozulması durumlarında, santral solunum kontrolü daha da baskılanabilir. Serum klor konsantrasyonu 95 meq/dl'nin üzerinde tutulmalı ve alkaloz önlenmelidir [4]. Hastaların multidisipliner olarak, ventilatör gereksinimi, holter monitörizasyonu, nörobilişsel durum, otonom bulgular açısından ilk 3 yılda 6 ayda bir, sonrasında yıllık olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [20].

2. *Hipotalamik Disfonksiyon-Santral Hipoventilasyon Sendromu:*

Hipotalamik disfonksiyon-santral hipoventilasyon sendromu (HD-SHS) oldukça nadir bir sendrom olup 1965 yılında hipotalamik disfonksiyonla birlikte primer alveolar hipoventilasyon sendromu olarak tanımlandıktan sonra; hipotalamik disfonksiyonla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon sendromu, hızlı başlangıçlı obezite-hipoventilasyon, hipotalamik ve otonomik disfonksiyon sendromu (*rapid-onset obesity hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction* -ROHHAD) ve ROHHAD-net (nöroendokrin tümörler) gibi farklı isimlerle tanımlanmıştır. Ancak, obezite her zaman hastalığa eşlik etmeyebileceğinden, ROHHAD tanımının ta-

nıda gecikmeye yol açma riski nedeniyle sıklıkla HD-SHS tanımı tercih edilmektedir [2]. KSHS'den farklı olarak PHOX2B mutasyonu negatiftir. Günümüze dek yapılan çalışmalarda, hastalığa yol açan spesifik bir gen henüz saptanamamıştır. Erken dönemde oluşan nörolojik gelişim bozukları, epigenetik ve paraneoplastik mekanizmaların hastalığa yol açabildiği hipotezleri öne sürülse de, HD-SHS, günümüzde hala gizemini koruyan, altta yatan etiyolojik faktörün net olarak ortaya koyulamadığı bir hastalıktır [2].

Hastalığa hormonal bozukluklar, vücut ısısı, terleme, kan basıncı ve kalp hızında etkilenmelere yol açan otonom fonksiyon bozuklukları, öfke nöbetleri gibi davranış değişiklikleri, oküler bozukluklar (strabismus, pupil çapı farklılıkları) gibi hipotalamik ve otonomik disfonksiyonla ilişkili oldukça fazla bulgu eşlik edebilir [2]. Hastalarda santral solunum kontrol merkezi progresif olarak bozulduğu için, hastalık erken tanı almazsa solunum arrestine bağlı kardiyopulmoner arrestle ve ölümle sonuçlanır [21]. Çocuklarda hastalık sıklıkla solunum yetmezliği veya kor pulmonale gibi bulgularla ortaya çıkar. KSHS tipik olarak bebeklik döneminde kendini gösterirken, HD-SHS sıklıkla 1.5 yaştan sonra bulgu verir. Hızlı kilo alımı sıklıkla ilk bulgudur ve bunu hipotalamik disfonksiyon bulguları ve endokrin bozukluklar takip eder. Hiperprolaktinemi, tiroid hormon bozuklukları, su ve sodyum dengesinde bozukluklar, erken/geç puberte, kortikotropin defekti, termal regülasyon bozuklukları gibi hipotalamik defektler bildirilmiştir. Bu bulgular nedeniyle hastalar mutlaka endokrinoloji izleminde olmalıdır. Gelişme geriliği veya regresyon, davranış değişiklikleri de sık görülür [3].

Hiperkarbi ve/veya hipoksiye solunumsal yanıtın olmaması veya azalmış solunumsal yanıt tipiktir. Solunumsal bulgular sıklıkla hızlı başlangıçlı obezite ve hipotalamik disfonksiyon bulgularından sonra görülür. Hipoventilasyon doğumda veya ilk aylarda yoktur. Küçük yaşlarda solunumsal bulgular sıklıkla sadece uykuda görülür, hafiftir veya hiç olmayabilir. Zamanla akciğer enfeksiyonları gibi tetikleyen faktörler sonrası hipoventilasyon uyanıklıkta da görülebilir ve kalıcı hale gelir [2,3,20]. Hastalıkta obeziteye sekonder azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite ve restriktif solunum yetmezliği sonucu obstrüktif uyku apne bulguları eşlik edebilir [22]. Hastalığın tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır [20].

1. 1.5 yaştan sonra başlayan hızlı başlangıçlı obezite (6-12 ay içinde 9-18 kg alımı) ve alveolar hipoventilasyon bulguları (Tanı için şart)

2. Aşağıdakilerden en az birinin bulunduğu hipotalamik disfonksiyon bulguları:

Hızlı başlangıçlı obezite

Hiperprolaktinemi

Santral hipotiroidi

Su dengesi bozuklukları

Büyüme hormonu uyarı testine yanıtın olmaması

Kortikotropin defekti

Erken/gecikmiş puberte

3. PHOX2B gen mutasyonunun yokluğu

Tanıdan şüphelenildiğinde multidisipliner bir yaklaşımla hasta değerlendirilmelidir. Endokrinolojik değerlendirme, tüm gece uyku PSG'si, göğüs ve abdomen tomografisi (nöroendokrin tümör varlığı açısından), santral hipoventilasyona neden olabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi için kraniyal MR ve kardiyak değerlendirme (kor pulmonale açısından ekokardiyografi ve bradikardi açısından 24 saatlik holter-EKG monitorizasyonu) yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerin tanı sonrası da yıllık yapılması, hastalığın hızlı ilerlediği düşünülüyorsa daha sık tekrarlanması önerilir [(20)].

Semptom ve bulgular bireyler arasında oldukça farklılık gösterebilir. Literatürdeki en fazla hasta sayısına sahip çalışmalardan biri olan Lee ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, literatürde bildirilen HD-SHS tanılı toplam 158 hasta değerlendirilmiş; medyan tanı yaşının 4 yaş olduğu, %83'ünde hızlı başlangıçlı obezite, %73'ünde hipoventilasyon, %44'ünde ventilatör gereksinimi olduğu, %52'sinde nöroendokrin tümörlerin eşlik ettiği, %25'inde büyüme hormonu eksikliği, %15'inde diabetes insipidus olduğu ve %13'ünde santral kaynaklı erken puberte görüldüğü bildirilmiştir. Kızlarda erkeklere göre etkilenmenin 2 kat fazla olduğu, hastalığın pediatrik dönemde başladığı ve erişkin dönemde tanı alan vaka olmadığı da bu çalışmada belirtilen bulgular arasındadır. Hızlı başlangıçlı obezite sıklıkla ilk bulgudur. Hipotiroidi ve erken başlangıçlı puberte de erken bulgular arasında bulunabilir. Tiroid bozuklukları, solunumun santral kontrolünü olumsuz etkileyebilir. Ganglionöromlar, eşlik eden en sık nöroendokrin tümörler olarak bildirilmiştir. Şüpheli vakalarda torakal ve abdominal görüntüleme yapılması önerilmektedir. Tanı anında vakaların tümünde hipoksi öyküsü olduğu bildirilmiştir [(21)].

Hastalığın kesin bir tedavisi olmadığından, hastanın yakın izlemi ve hipoksinin engellenmesi için etkin solunum desteği hayati bir role sahiptir. Endokrinolojik patolojilerin erken tanınması ve düzeltilmesi, hi-

potiroidi ve sodyum bozuklukları gibi durumların santral solunum kontrolünü daha da olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle oldukça önemlidir. Obezitenin etkin diyet ve egzersizle kontrolü önerilir. Düzenli aralıklarla uykuda *end-tidal* karbondioksit basıncı ölçümleri ve egzersiz esnasında oksijen satürasyon kaydı yapılmalıdır. Hipoventilasyon, hastalığın en önemli ve hayati bileşenidir. Hipoventilasyon değerlendirmesi hem uyku hem de uyanıklıkta farklı koşullarda yapılmalıdır. Tüm çocuklarda hipoksemi/hiperkarbiye yanıt olarak solunum hızı ve derinliğinin arttırılamaması söz konusudur. Bu nedenle solunum desteği hastalığın bir döneminde tüm hastalar için gereklidir [20]. Yapılan bir kohort çalışmasında, hastaların yarısında trakeostomi gereksinimi olduğu, kalan yarısında ise gece maske ile noninvaziv ventilasyon gerektiği bildirilmiştir [23]. Diyafram pili kullanımı, morbid obezitenin olumsuz etkileri nedeniyle tercih edilmemektedir [20].

3. *Sekonder Santral Hipoventilasyon Sendromları:*

Sekonder santral apne ile birliktelik gösteren ve sekonder santral hipoventilasyona yol açan durumlar arasında; beyin sapı tümörleri ve beyin sapına bası yapan anatomik durumlar (Chiari malformasyonu, akondroplazi, bazı kraniyosinostoz sendromları, osteopetroz vb), Prader Willi sendromu, Joubert sendromu, kardiyomiyopatiler ve hipotiroidi sayılabilir [2]. Santral sinir sistemini baskılayan ilaçlar, madde kullanımı, epilepsi ve santral sinir sistemi enfeksiyonları da santral hipoventilasyona yol açabilir. Down sendromu ve Prader Willi sendromu, hem obstrüktif hem de santral apne ve hipoventilasyonla birliktelik gösterebilir [1,2,24].

Myelomeningoseli olan veya tip1'de daha hafif ve nadir olmakla birlikte, tip1 ve 2 Arnold Chiari malformasyonu olan hastalarda uyku ilişkili solunum bozuklukları sık görülür. Bu grupta ani beklenmeyen ölüm vakalarının da sık olması, solunum kontrol bozukluklarını düşündürmektedir. Santral apneler baskındır, tip 2 malformasyonda foramen magnum herniasyonu sonucu serebellar vermis basısına bağlı solunum kontrolü etkilenebilir. Ventral nöral alan basısı da kan basıncı ve solunum kontrol bozukluklarıyla ilişkili olabilir. Ayrıca bası dışında, nöronal yapıların disgenezisi de santral apne ve hipoventilasyondan sorumlu olabilir. Nöral yapıların basısını kaldırmak için dekompresyon ameliyatları gerekebilir [1,3].

Yapılan bir çalışmada, myelomeningoseli ve Chiari malformasyonu tanısı olan 73 çocuğun %16'sında santral hipoventilasyon saptandığı bildirilmiştir [25]. Özellikle tip 2 Chiari malformasyonunda, solunumsal bulgular daha ağır olabilir, yenidoğan döneminde apne, bradikardi ve vokal kord paralizisi görülebilir. Bu hastalar, karbondioksit monitorizasyonunu da içeren PSG ile değerlendirilmelidirler. Anomali varsa, hidrosefali açısından da değerlendirilmeli; hidrosefali düzeldikten sonra hala bulgular

gerilemiyorsa, dekompresyon planlanmalıdır. Ancak bulgular, nöronal disgenezis ile de ilişkili olabileceğinden, dekompresyon sonrası tam düzelme görülmeyebilir. Bazı çocuklarda ömür boyu ventilatör desteği gerekebilir ve bu grupta mortalite daha yüksektir [3].

Prader Willi sendromu, kendine özgü uyku yapısı ve uyku ilişkili solunum bozukluklarının görüldüğü bir hastalıktır. Bu hastalarda gündüz uykululuğu ve uykuda artmış REM periyodları görülür. Eşlik eden obezite, hipotoni, dar nazal köprü ve mikrognati obstrüktif uyku apnesine yatkınlık yaratır [1,3]. Prader Willi sendromunda uyku apne sıklığı literatürde %38-100 oranında bildirilmiş olup, normal topluma göre oldukça yüksektir [26]. Periferal kemoreseptör uyarılarına azalmış/ olmayan santral ventilasyon yanıtı, santral apne ve hipoventilasyona, uykuda anormal uyanayazma paternine yol açar. Tedavi edilmezse, obezite ile birlikte santral kemosensitivite daha da azalır. Büyüme hormonu tedavisi ile artan kas kitlesi, uyku ilişkili solunum bozukluklarını arttırabilir. Büyüme hormonu tedavisi sonrası, Prader Willi tanılı hastalarda ani ölüm vakaları bildirilmiştir, ancak bu ilişki net değildir. Tedavi başlanmadan önce, tedavi başlandıktan sonraki haftalar içerisinde ve sonrasında yıllık olarak tüm gece uyku çalışmaları yapılmalıdır [1,3].

Akondroplazide görülebilen dar foramen magnum yapısı, hipotoni, midfasiyal hipoplazi, lomber spinal darlık gibi durumlar uyku ilişkili solunum bozukluklarına yol açabilir [3]. Yapılan bir çalışmada, akondroplazili hastaların %47'sinde en sık hipoksemi olmak üzere, anormal PSG bulgularının saptandığı bildirilmiştir [27]. Kafatası ve taban yapısı arasında boyut farkı olması, beyin sapı ve spinal kord basısı açısından risk yaratır. Bu durum hipoventilasyon ve hatta ani ölüm gibi durumlara yol açabilir. Hipoventilasyon veya santral apne bulguları olan her hastada, spinal kord ve beyin görüntülemesi yapılmalı, gerekli durumlarda servikomeduller dekompresyon yapılması planlanmalıdır [3].

Mitokondriyal metabolik bozuklukların santral hipoventilasyona yol açabileceği bilinmektedir. Leigh sendromunda görülen ilerleyici nörodejeneratif hasara bağlı beyin sapı ve solunum kas hasarı, santral hipoventilasyona yol açabilir. Pirüvat dehidrogenaz eksiliği, Kearns-Sayre sendromu ve diğer kalıtsal mitokondriyal miyopatilerde de santral hipoventilasyon bildirilmiştir [3]. Santral solunum merkezi bölgelerinde hasar yaratan edinsel nedenler; tümör, santral sinir sistemi enfeksiyonları, ensefalit, travma, operasyon hasarı gibi durumlar da santral hipoventilasyona yol açabilir. Hasarın boyutuna göre, aralıklı apne epizodlarından, sürekli mekanik ventilasyon gereksinimine kadar farklı bulgular görülebilir ancak uykuda bulgularda artış olması tipiktir [3].

Joubert sendromu, serebellar vermis agenezisi veya disgenezisi ile karakterize, otozomal resesif geçişli nadir bir hastalıktır. Hastalık sıklıkla doğumdan kısa süre sonra alterne takipne ve/veya apne epizodlarıyla ortaya çıkar. Süt çocukluğu döneminde hipotoni, daha ileri yaşlarda ataksi, anormal göz hareketleri ve ağır nöromotor gelişim geriliği mevcuttur. Kranial MR'da serebellar vermiş hipoplazisi nedeniyle molar diş görünümü mevcuttur. Tanıdan şüphelenildiğinde, kraniyal görüntüleme ve PSG yapılmalıdır. Bazı bebeklerde, erken dönemde trakeostomi ile solunum desteği gerektiren ağır apneler görülebilir [(4)].

Sonuç olarak, çocuklarda santral alveoler hipoventilasyona yol açan durumlar oldukça nadir olmakla beraber, hasta çocuklarda ağır ve hayati sonuçlara yol açar. Altta yatan mekanizmanın ve hastalık ciddiyetini etkileyebilen faktörlerin tam olarak aydınlatılabilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalar sayesinde solunumsal ve solunumsal olmayan bulgular daha net ortaya koyularak, tedavi ve hastalık yönetimi iyileştirilebilir. Günümüzde santral hipoventilasyonun tedavisi, primer olarak mekanik ventilasyonla gaz değişiminin normal olarak devam etmesini sağlamaktır. Santral hipoventilasyonun erken tanınması ve uygun ventilasyon stratejileri, kronik hipoksiye bağlı sekellerin önüne geçerek hastalık prognozunda daha iyi sonuçlar sağlayabilir [(4)].

KAYNAKLAR

1. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Disorders of breathing during sleep; In: Wilmott RW, Bush A, Deterding RR, et al editors. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019: p.1143-59.
2. Trang H, Ioan I. Central sleep apneoas and hypoventilation syndromes; In: Midulla F, Eber E, editors. ERS handbook: Pediatric Respiratory Medicine, 2nd ed., 2021: p. 725-31.
3. Cielo C, Marcus CL. Central hypoventilation syndromes. Sleep Med Clin 2014;9:105-18.
4. Perez IA, Keens TG, Ward SLD. Central hypoventilation syndromes; In: Kheirandish-Gozal L, Gozal D, editors. Sleep Disordered Breathing in Children. Respiratory Medicine. Totowa: Humana Press;2012:p.391-407.
5. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
6. Urquhart DS, Tan HL. Sleep disordered breathing at the extremes of age:

infants. Breathe 2016;12:e1-e11.

7. Pasterkamp H, Zielinski D. The History and Pyhsical Examination; In: Wilmott RW, Bush A, Deterding RR, et al editors. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children, 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2019, p.1-26.
8. Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, et al. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. Medicine 1970;49:487-504.
9. Trang H, Samuels M, Ceccherini I, et al. Guidelines for diagnosis and management of congenital central hypoventilation syndrome. Orphanet J Rare Dis 2020;15:1-21.
10. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management. Am J Resp Crit Care 2010;181:626-44.
11. Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. Pediatr Pulmonol 2010; 45:92-8.
12. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. Chest; 2014; 146:1387-94.
13. Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini I, et al. Mutations in *MYO1H* cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. J Med Genet 2017;54:754-61.
14. Hernandez-Miranda LR, Ibrahim DM, et al. Mutation in *LBX1/Lbx1* precludes transcription factor cooperativity and causes congenital hypoventilation in humans and mice. Proc Natl Acad Sci 2018;115:13021-6.
15. Nicholson KJ, Nosanov LB, Bowen KA, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve pacers for diaphragm pacing in congenital central hypoventilation syndrome. J Pediatr Surg 2015;50:78-81.
16. Zaidi S, Gandhi J, Vatsia S, et al. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. Auton Neurosci 2018;210:1-9.
17. Güzel A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi bozuklukları, Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2:213-24.
18. Shaul DB, Danielson PD, McComb JG, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragmatic pacing in children. J Pediatr Surg 2002;37:974-8.
19. Diep B, Wang A, Kun S, et al. Diaphragm pacing without tracheostomy in congenital central hypoventilation syndrome patients. Respiration 2015; 89:534-8.

20. Pattwari P, Rand C. Congenital Central Hypoventilation Syndrome-Rapid Onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation; Sheldon S, Ferber R, Kryger M et al, editors; Principles and practice of pediatric sleep medicine, Elsevier Health Sciences2014; p.301-10.

21. Lee JM, Shin J, Kim S, et al. Rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neuroendocrine tumors (ROHHADNET) syndrome: A systematic review. Biomed Res Int 2018;2018:1250721.

22. Selvadurai S, Benzon D, Voutsas G, et al. Sleep-disordered breathing, respiratory patterns during wakefulness and functional capacity in pediatric patients with rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation syndrome. Pediatr Pulmonol 2021;56:479-85.

23. Ize-Ludlow D, Gray JA, Sperling MA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood. Pediatrics 2007; 120:e179-e88.

24. Felix O, Amaddeo A, Arroyo JO, et al. Central sleep apnea in children: experience at a single center. Sleep Med 2016;25:24-8.

25. Kirk VG, Morielli A, Gozal D, et al. Treatment of sleep disordered breathing in children with myelomeningocele. Pediatr Pulmonol 2000;30:445-52.

26. Miller J, Wagner M. Prader-Willi syndrome and sleep-disordered breathing. Pediatr Ann 2013; 42:e210-e4.

27. Mogayzel Jr PJ, Carroll JL, Loughlin GM, et al.Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. J Pediatr 1998;132:667-71.

Uyku İle İlişkili Hipoksemi Sendromu

Sinem Can Oksay, Saniye Girit

Uyku çevreye yanıt vermekten ve çevreyi algılamaktan giderek uzaklaşma ile şekillenen ancak geri dönüşümü olan bir beyin davranışıdır. Uykunun fiziksel yenilenme, dokuların tamir süreci, beyin gelişimi/bilişsel fonksiyonları üzerine ve duygu durum düzenleyici etkileri vardır. Düşük uyku kalitesi ve uykuda solunumsal bozukluklar; bilişsel ve duygusal sorunlara, depresyona, koroner arter hastalığına, inme, hayat kalitesinde azalma ve mortalite riskinde artışa neden olur [(1)].

"Noktürnal hipoksemi" kavramı, "uyku ile ilişkili oksijen desatürasyonu", "uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu", "noktürnal oksijen desatürasyonu" olarak da isimlendirilmektedir. Son yayımlanan ICSD3 öncesinde ''Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi'' başlığı altında bulunurken yeni sınıflamada ayrı bir başlık olarak değerlendirilmiştir [(2)].

Hipoksemi, kandaki oksijen seviyesinin düşüklüğü olarak tanımlanırken (düşük parsiyel oksijen basıncı); hipoksi vücudun geneli ya da özel bir doku alanında oksijen yetersizliği olarak tanımlanır. Hipoksemi; ventilasyon perfüzyon bozukluğu, sağ-sol şanta neden olan hastalıklar ve solunan havadaki oksijen basıncının azalması (yüksek rakım), hemoglobinin oksijene afinitesinde bozulmaya neden olan durumlar ya da oksijen taşınmasını bozan diğer hemoglobin hastalıkları nedeniyle olabilir [(3)]. Çocukluk çağında havayolu hastalıkları, akciğerin parankim ve vasküler hastalıkları, göğüs duvarı hastalıkları, nöromüskuler hastalıklar ile orak hücre anemisi gibi hemoglobinopatiler noktürnal hipoksemiye neden olan öncelikli durumlar olarak sayılabilir [(4)]. Tablo 1'de noktürnal hipoksemiye neden olan durumlar belirtilmiştir [(5)]. Ayrıca bu hastalıkların akut alevlenmeleri uyku ile ilişkili hipokseminin derinleşmesine neden olabilir.

Tanım:

Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu tanısı için A+B kriterleri bulunmalıdır.

A. Polisomnografi (PSG), poligrafi veya noktürnal oksimetri takibinde arteriyel oksijen saturasyonunun en az 5 dakika süre ile erişkinlerde

Tablo 1. Noktürnal hipoksemiye neden olan durumlar [5].

Parankim hastalıkları	İdiopatik pulmoner fibrozis Diğer interstisyel akciğer hastalıkları Bağ dokusu hastalıklarının akciğer tutulumu
Vasküler hastalıklar	İdiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
Havayolu hastalıkları	Astım Bronşektazi Kistik fibrozis Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Göğüs duvarı hastalıkları	Kifoskolyoz Ankilozan spondilit Fibrotoraks Torakoplasti
Nöromüsküler hastalıklar	Spinal musküler atrofi Myopatiler Amiyotrofik lateral skleroz Myastenia gravis Poliomyelit Kritik hastalık nöropatisi
Diğer nedenler	Hemoglobinopatiler İlaçlar

≤%88 ve çocuklarda ≤%90 olması

B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması.

Noktürnal hipoksemiye obstrüktif veya santral uyku apnesi eşlik edebilir. Hipoventilasyon tablosunun araştırılarak dışlanması hipoksemi tanısı için gereklidir.

Ayrıca tanı aşamasında, hipoksemiye yol açan fizyopatolojik nedenler (kardiyak veya pulmoner şant, ventilasyon perfüzyon bozukluğu veya yüksek rakım) sorgulanarak ve araştırılarak dışlanmalıdır [2].

Fizyopatoloji:

Uyku; sınırlı hareket, azalmış tepki ile karakterize, metabolik hızın azaldığı, solunumsal olaylara uyanıklıktaki gibi yanıt verilemediği bir dinlenme periyodudur [6]. Solunumsal olaylara verilen yanıttaki bu azalma nedeniyle, kemoreseptör ve mekanoreseptörlerin uyku süresi boyunca gelişen hipoksi ve/veya hiperkapni gibi solunumsal olaylarla uyarılması oldukça önemlidir [7]. Uykuda solunumsal uyarı dengesi, hızlı göz hareketi (REM) ve nonREM (NREM) uykusu arasındaki geçişler ve monoaminerjik nöronlar ile beyin sapındaki kolinerjik nöronlar arasındaki karşılıklı inhibisyonla kontrol edilmektedir [8]. Hipoventilasyon nedeniyle parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$)'de 3-7 mmHg yükselme

durumunda, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2)'de 3,5-9,4 mmHg azalma ve oksijen saturasyonundaki %2'lik azalma beklenmektedir. Uyku sırasında aktive olan hipotalamus ve ventrolateral preoptik nükleustaki Gama-Aminobütirik asit aracılı (GABA-erjik) nöronların uyanıklık ve solunumdan sorumlu alanları inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu inhibisyon ve retiküler aktive edici sistemin de etkisinin azalması sonucu karbondioksit (CO_2) duyarlılığında azalma ortaya çıkar [9,10].

Solunum mekaniklerinde uyku boyunca oluşan değişiklikler ve REM döneminde solunuma katılan kaslarda ortaya çıkan atoni gaz değişimini de olumsuz yönde etkiler ve hipoksemiye zemin hazırlar. Bu konuyla ilgili kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda yapılan bir çalışmada; göğüs duvarı hareketleri ve oksihemoglobin düzeyindeki azalma ile REM uykusu ilişkilendirilmiştir [11]. Ayrıca REM döneminde fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve tidal volümün de düştüğü bilinmektedir. FRC'deki bu düşme ventile olmayan akciğer alanlarında şant gelişmesine ve sonrasında da hipoksemiye neden olabilmektedir [12]. Ayrıca yatış pozisyonu da solunum üzerine etkilidir; supin pozisyonda inspiratuvar interkostal kaslara binen yük artar, bu nedenle hipoksemi ağırlaşır, ek olarak solunum kaslarını da etkileyen nöromüsküler hastalık veya restriktif akciğer problemlerinde durum daha da ağırlaşarak noktürnal hipoksemiyle sonuçlanabilir [11].

Hipokseminin direk veya indirek etkiyle hücre düzeyinde hasara neden olduğu da bilinmektedir. ATP tüketimi, intrasellüler asidoz, serbest oksijen radikallerinin artması, membran fosfolipidlerinin yıkılması ve hücre içi kalsiyumun artışı hücre hasarından sorumlu etkenlerdir. Hipoksemi durumunda sitokin salınımı ve serbest oksijen radikalleri artar, mikrosirkülasyonun da bozulmasıyla iskemi ve hücresel hasar ortaya çıkar [13].

Klinik:

Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu; asemptomatik olabileceği gibi uykuda nefes darlığı, uyku kalitesinde bozulma, göğüste sıkışma hissi, yorgunluk gibi bulgularla da kendini gösterebilir. Bazı çalışmalar göstermiştir ki; uyanayazma oksijen desatürasyonu ile ortaya çıkabilir ve noktürnal hipoksemi uyku bölünmelerine neden olabilir ve altta yatan hastalıkların klinik bulguları da tabloya eklenebilir. Ayrıca kronik hipoksiye bağlı olarak ortaya çıkan komplikasyonlar da görülebilir [2]. Noktürnal hipoksemiden en fazla kardiyak sistem etkilenmektedir ve değişik kardiyak aritmilere de neden olabilmektedir. Daha da önemlisi noktürnal hipoksemi hem sistemik hem de pulmoner hipertansiyona neden olabilir [14]. Noktürnal hipoksemiye neden olan durumlar pulmoner arteriyel hipertansiyona ve uzun dönemde sağ ventrikülü etkileyerek (hipertrofi ve/veya dilatasyon) yetmezliğe neden olup kor pulmonale gelişmesine katkıda bulunabilir [15].

Hipoksemiye bağlı olarak renal peritübüler hücrelerden salınan eritropoetin, eritropoezi uyararak polisitemiye ve polisiteminin klinik yansımalarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır [16]. Noktürnal hipoksemiden şüphelenilen hastaların hemogram tetkikinde eritrosit ve hemoglobin düzeylerinin de değerlendirilmesi yol gösterici olabilir.

Uykuda desatürasyon devamlı ya da aralıklı olabilir; tanı için altın standart PSG'dir. PSG'de normal uyku mimarisi görülebileceği gibi uyku başlangıcı sonrası sık uyanmalar, artmış uyanayazma, uyku etkinliğinde azalma da görülebilir. Özellikle altta yatan akciğer parankim hastalığı veya vasküler hastalık varlığında sürekli gece hipoksemilerine gündüz hipoksemileri de eşlik edebilir. Eşlik eden santral ya da obstrüktif apne durumlarında poligramda kısa süreli desatürasyonların neden olduğu "testere dişi" görünümü meydana gelir; ancak bu tabloya hipoventilasyon eşlik ettiği için uyku ilişkili hipoksemi tanısı dışlanmış olur [2,17].

Klinik olarak anlamlı akciğer hastalığı olanlarda uyku ilişkili hipokseminin yanısıra gün içerisinde de sınırda oksijen desatürasyonu görülebilir [17]. Hemoglobin oksijen bağlama eğrisinin şekli göz önüne alındığında, kısmi oksijen basıncındaki küçük değişiklikler, oksijen satürasyonunda önemli değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, gün içinde sınırda oksijen desatürasyonu olan ve akciğer hastalığı olan herhangi bir hastanın gece boyunca uyku ilişkili hipoksemi yaşama riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalı ve tetkik edilmelidir.

Kronik akciğer hastalıkları ve noktürnal hipoksemi:

Uykuda solunum bozuklukları (USB), obez ve ağır astımı olan çocuklarda oldukça yaygın görülmektedir. Astım ve solunumsal uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi açıklamaya yönelik yapılan bir çalışmada; 108 astımlı çocuğun 1 yıllık düzenli tedavi ile izlemleri sonucunda ağır astımı olanlarda hipoksemi (%3 desatürasyon/saat) görülme oranı hafif/orta astımı olanlara göre çok daha yüksek bulunmuştur [18]. Ayrıca astımlı bireylerde USB, artan leptin ve düşük adiponektin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur [19-21]. Leptin seviyeleri, yağ kütlesi arttıkça artar, ancak birkaç çalışma, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak USB ile leptinde daha fazla artış olduğunu göstermiştir [19,20]. Leptin, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak yetişkinlerde ve çocuklarda akciğer fonksiyonu ile negatif ilişkilidir [22,23]. Bu da leptindeki değişikliklerin astım morbiditesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bunlar gibi metabolik veya inflamatuvar yolaklardaki değişikliklerin uyku bozuklukları ve astım arasındaki ilişkiye aracılık edip etmediğini belirlemek için gelecekteki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kistik fibrozis hastalarında kronik öksürük, karın ağrısı, gastroösefa-

geal reflü, sık dışkılama ve ilaçların yan etkileri gibi birçok faktör nedeniyle uyku bozulabilir. Uykudaki tidal volümün uyanıklık ile karşılaştırıldığı bir çalışmada kistik fibrozisli erişkin ve çocukların sağlıklı kontrol grubuna göre noktürnal saturasyonlarının düşük olduğu görülmüştür. Ayrıca total uyku süresinde REM ile ilgili özel bir bulguya rastlanmamış, hastalığın ağırlığı ile zorlu ekspiratuar hacim (FEV1) ve noktürnal hipoksi arasında korelasyon saptanmıştır [24]. Çocuklarda uyku ile ilişkili bozukluklar erken dönemde başlayabilir; bu nedenle hastalar her kontrolde rutin olarak uyku açısından sorgulanmalı gerekirse tetkik edilmelidir [24]. Perin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyku ilişkili hipoksemi erişkin kistik fibrozis hastalarında yaygın olarak bulunmuştur. Özellikle gündüz oksijen satürasyonu ≤%94 olan hastalarda noktürnal hipoksemi riski artmaktadır [14].

İnterstisyel akciğer hastalığında klinik olarak anlamlı, gece boyu toplam uyku süresinin %10'undan fazlasında noktürnal hipoksemi gözlenen hastalarda pulmoner hipertansiyonun ekokardiyografi ile tanınmasında artış ve sağ kalımlarında azalma olmaktadır. Ayrıca noktürnal hipokseminin direk olarak akciğerde fibrozis sürecini arttırma olasılığı vardır [1].

Kifoskolyoz gibi göğüs duvarını etkileyen restriktif hastalıklarda vital kapasite, total akciğer kapasitesi ve FRC ile rezidüel kapasite (RC) azalır ve uzun dönemde kronik solunum yetmezliği gelişme riski vardır. Ayrıca, hipoksemiyi daha da kötüleştiren atelektazi gelişimine yatkınlıkları vardır [25]. Bu açıdan bakıldığında özellikle erken dönemde noktürnal hipoksemiyi tanımak ve gereğinde tedavi etmek, solunum fonksiyonlarını hem gündüz hem de gece düzenler; hastane yatışlarını azaltır [26].

Nöromüsküler hastalığı olan çocuklarda uyku ilişkili solunum bozuklukları major mortalite ve morbidite nedenidir ve normal popülasyona göre %40 daha fazla görülür. Nöromüsküler hastalığı olan çocukların %80'inde gaz değişimini de bozabilen uyku mimari bozukluğu vardır; bu da insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve büyüme hormonu salınımında azalmaya ve büyüme gelişme geriliğine neden olmaktadır [17].

Orak hücreli anemi tanısı olan ergen ve çocuklarda uykuda solunum bozukluğu tanısı %69 oranında görülür. Eğer Hb <9,0 g/dL ise uyku apnesi olmadan da izole noktürnal hipoksemi görülebilir. Uzamış ya da sık hipoksemik epizodların varlığı orak hücreli anemisinin vazooklüzif, kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlarını arttırır. Bu nedenle bu hastaların özellikle noktürnal hipoksemi açısından dikkatle takip edilmesi önerilir [27].

Pulmoner hipertansiyon (PHT) uykuda solunum bozukluklarının hem

nedeni hem de sonucu olarak görülebilmektedir. USB'li hastalarda, PHT prevalansı %17 ile %52 arasında değişmektedir. Bu da PHT'nun etiyolojisinde, hipoksik vazokonstriksiyonun önemli rolü olduğunu göstermektedir [28,29]. PHT hastalarında ise USB prevalansı %70'lere kadar çıkmaktadır. Bu hastalarda uyku apnesi eşlik etsin veya etmesin noktürnal desatürasyon görülme oranı %60 civarındadır [30]. Minai ve arkadaşlarının noktürnal oksimetri ile taradığı 43 idiopatik ve bağ doku hastalığına bağlı PHT hastasında noktürnal hipoksemi oranını %69,8 bulmuşlardır [31]. Noktürnal hipoksemisi olan bir grup hastada brain natriüretik peptid, ortalama sağ atrium basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç yüksek, kardiyak indeks ise düşük bulunmuştur. Desatürasyon idiopatik PHT'u şiddetlendirebildiği gibi 6 dakika yürüyüş testinde yürünen mesafeyi, beklenen CO_2 ventilasyonunu da azaltabilir. İdiopatik noktürnal hipoksemisi olan hastaların erken dönemde tanısını koymak hastaların tedavisi ve prognozu açısından önemlidir [32].

Noktürnal hipoksemi İdiopatik Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) ve Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyonda (KTPEH) da normal gündüz oksijen saturasyonu (SpO_2) düzeyine rağmen genellikle yaygındır ve hastalığın şiddetini yansıtır. PAH/KTPEH'li 63 hastasının dahil edildiği bir çalışmada gündüz istirahat SpO_2 ortalaması %95 iken gece %89 bulunmuş ve vakaların %77'sinde noktürnal hipoksemi saptanmıştır. Bu hastalarda gündüz SpO_2'sinin noktürnal hipoksemiyi öngörmekte yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır [33]. KTEPH'de noktürnal hipoksemi PAH tanısı olanlara göre daha sık görülmektedir [34].

Uykuda solunum bozukluğu ve inflamasyona bağlı PHT arasındaki ilişki net olarak açıklanamamasına karşın yapılan prospektif gözlemsel bir araştırmada noktürnal hipokseminin, oksijen desatürasyon indeksinin (ODİ) ve apne hipopne indeksinin (AHİ) idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir [34]. KTEPH hastalarında sistemik inflamatuar sitokin olan tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa) yüksek bulunmuş; gece ortalama SpO_2'nin düşüklüğü TNF alfa yüksekliği için prediktif bir belirteç olabileceği düşünülmüştür [34].

Tedavi:

Hücresel düzeyde hipoksiye cevap farklılık gösterir; benzer hipoksik strese iskelet kasları 30 dakika dayanırken beyin hücrelerinde geri dönüşümsüz değişikliklerin başlaması için geçmesi gereken süre 6 dakikadır [13,35]. Bu nedenle, yaşamı tehdit eden hipokseminin, kardiyopulmoner hasarı önlemek için oksijen ile tedavi edilmesi önerilir [13]. Ancak öncelikle altta yatan hastalığın tedavisi gerekmektedir. Uyku sırasında ventilasyon-

da meydana gelen fizyolojik değişiklikler özellikle akciğer hastalığı olanlarda gece desatürasyonuna katkıda bulunur. Hem uyku hem de uyanıklık sırasında hipoksemik olan hastalarda noktürnal oksijen desteği tedavisi önerilmektedir. Ancak yalnızca uyku süresince desatürasyonu olanlarda oksijen tedavisi verilmesi konusunda hali hazırda yeterince kanıt yoktur [(14)].

Noktürnal hipoksemi kronik akciğer hastalıklarının iyi bilinen bir komplikasyonudur ve tedavi için gece oksijen tedavisi kullanılır; tedavi takibinde parmak ucu nabız oksimetre kullanılabilir. Bunun sonuçlarına göre hastaya verilmesi gereken oksijen akımı belirlenir. KOAH, tüberkülozun uzun dönem etkileri, kalp ve akciğer hastalıkları, interstisyel pnömoni ile nöromüsküler hastalıklar nedeniyle son yıllarda evde oksijen tedavisi alanların sayısı artmaktadır [(36)]. Izumi ve arkadaşları noktürnal hipoksemi tanılı evde oksijen tedavisi alan, 20 yaş ve üzeri, kronik akciğer hastalık tanısı olan; ancak son 1 ayda stabil seyreden 48 hastayı 3 yıl süreyle nabız oksimetre ile takip etmişler ve nabız oksimetrenin tanısal değerini ölçmüşlerdir. Sürekli desatürasyonu (desatüre olan ve kısa sürede saturasyonu normal değerlere gelmeyen) olanlar için pozitif prediktif değeri %81,2, periyodik desatürasyonu (desatüre olan kısa sürede normale dönen, bu grubun desatürasyonu REM ile ilişkili bulunmuş) olanlar için %73, aralıklı desatürasyonu (desatüre olan ancak birkaç dakika içerisinde normale dönen) olanlar için ise %100 pozitif prediktif değeri olduğu gösterilmiştir. Bu verilerle PSG ve benzeri tanı yöntemlerine göre nabız oksimetre kullanımının tanı ve evde oksijen tedavisi alanların takibinde diğerlerine göre kullanım kolaylığı nedeniyle göz önünde bulundurulabileceğini belirtmişlerdir. Çünkü yakın takip edilmeyen ve gereksiz yüksek akım oksijen tedavisi alanlarda solunumsal depresyon ve hiperkapni görülebileceği, evde oksijen tedavisinin her hastaya göre kişisel olarak uygun akımda ayarlanmasının hastaların prognozuna iyi yönde katkıda bulunacağı sonucuna varılmıştır [(36)].

KOAH tanısı olanların %27-70'inde gündüz desatürasyon gözlenmemesine karşın uyku ilişkili hipoksemi gösterilmiştir [(37)]. Başka bir çalışmada evde oksijen tedavisi alan hastaların %40'ında uyku ilişkili hipokseminin devam ettiği gösterilmiştir [(38)]. Bu nedenle gece hipoksemisi tanınmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Sağlık Araştırmaları Konsey raporuna göre KOAH tanılı ve PaO_2 değeri 50 Torr düzeyinde olan hastaların günde 15 saatten fazla oksijen tedavisi almaları önerilir [(39)]. Gece oksijen tedavisini 18 saat/günden daha uzun alanların prognozunun 12-15 saat/gün'den alanlara göre daha iyi olduğu da belirtilmiştir [(40)]. Bununla ilişkili olarak prognozdaki bu iyileşmeler pulmoner hipertansiyon gelişme riskini de

azaltacaktır [36].

Kardiyometabolik komorbiditelerle demografik veriler ve PSG verileri ilişkisini araştıran bir çalışmada benzer AHİ değerleri olan hastaların noktürnal hipoksemi varlığı ve derinliği açısından fark bulunmuş, klinik fenotiplerin buna neden olabileceği düşünülmüş ve prognozu iyileştirmek için her hastaya kişisel tedavi programı uygulanması gerektiği vurgulanmıştır [41].

Erişkin hastalarda bile KOAH dışında oksijen tedavisi ile ilgili yeterli veri bulunmamakta olup çocuklarda uyku ilişkili hipoksemi tedavisi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Noninvaziv ventilasyon tedavisi, hipoventilasyonu olup hiperkapni gelişen hastalarda oksijen tedavisine ek olarak uygulanabilir. Ayrıca oksijen tedavisiyle hiperkapni gelişiyorsa tedaviye noninvaziv ventilasyon desteği eklenebilir [14].

KAYNAKLAR

1. Ryerson CJ, Vahidy S. Nocturnal hypoxaemia in interstitial lung disease: An easy target to treat? Respirology 2019;24:930-2.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
3. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. Intensive Care Med 2005;31:1017-9.
4. Splaingard M. Sleep Problems in Children with Respiratory Disorders. Sleep Medicine Clinics 2008; 3: 589–600.
5. Savaş Bozbaş Ş. Uyku İlişkili Hipoventilasyon/Uyku İlişkili Hipoksemi Bozuklukları İç: Minici A, Babaoğlu E, Mutlu P, ed. TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. İstanbul: Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği; 2019:169-84.
6. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev 2010;90:47-112. Erratum in: Physiol Rev 2010;90:797-8.
7. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1983;55:813-22.
8. Orem JM, Lovering AT, Vidruk EH. Excitation of medullary respiratory neurons in REM sleep. Sleep 2005; 28:801–7.
9. Demir A. Uykuda Solunum Fizyolojisi. In: Kaynak H, ArdıçS(eds.). Uyku fizyolojisi ve Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul:7;45-48.
10. Dunmyre JR, Mashour GA, Booth V. Coupled flip-flop model for REM sleep regulation in the rat. PLoS One 2014;9:e94481.
11. Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. Chest 2007;131:1936-48.
12. Hewlett AM, Hulands GH, Nunn JF, et al. Functional residual capacity

during anesthesia: II. Spontaneous respiration. Br J Anaesth 1974; 46:486 – 94.

13. LevGur M, Levie MD. The myomatous erythrocytosis syndrome: a review. Obstet Gynecol 1995;86:1026-30.
14. Owens RL. Supplemental oxygen needs during sleep. Who benefits? Respir Care 2013;58:32-47.
15. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. Heart 2003;89:225-30.
16. Choi JB, Loredo JS, Norman D, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? Sleep Breath 2006;10:155–60.
17. Katz SL. Assessment of sleep-disordered breathing in pediatric neuromuscular diseases. Pediatrics 2009;123:222-5.
18. Ross KR, Storfer-Isser A, Hart MA, et al. Sleep-disordered breathing is associated with asthma severity in children. J Pediatr 2012;160:736-42.
19. Harsch IA , Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment Eur Respir J 2003;22, 251-7.
20. Tsaoussoglou M , Bixler EO, Calhoun S, et al. Sleep-disordered breathing in obese children is associated with prevalent excessive daytime sleepiness, inflammation, and metabolic abnormalities J Clin Endocrinol Metab 2010;95:143-50.
21. Shore SA, Schwartzman IN , Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice J of Allergy Clin Immunol 2005;115:103-9.
22. Sin DD, Man SF. Impaired lung function and serum leptin in men and women with normal body weight: a population-based study Thorax 2003; 58:695-8.
23. Kim KW, Shin YH, Lee KE, et al. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma Pediatr Allergy Immunol 2008;19:535-40.
24. Reiter J, Gileles-Hillel A, Cohen-Cymberknoh M, et al. Sleep disorders in cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2020;51:101279.
25. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation? Eur Respir J 2003; 22:525–8.
26. Piesiak P, Brzecka A, Kosacka M, et al. Efficacy of noninvasive volume targeted ventilation in patients with chronic respiratory failure due to kyphoscoliosis. Adv Exp Med Biol 2015;838:53-8.
27. Whitesell PL, Owoyemi O, Oneal P, et al. Sleep-disordered breathing and nocturnal hypoxemia in young adults with sickle cell disease. Sleep Med 2016;22:47-9.
28. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. Chest 1996;109:380-6.
29. Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. Chest 1989;96:729-37.

30. Minic M, Granton JT, Ryan CM. Sleep disordered breathing in group 1 pulmonary arterial hypertension. J Clin Sleep Med 2014;10:277-83.

31. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, et al. Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. Chest 2007;131:109-17.

32. Yan L, Luo Q, Zhao Z, et al. Nocturnal hypoxia in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ 2020;10:2045894019885364.

33. Hildenbrand FF, Bloch KE, Speich R, et al. Daytime measurements underestimate nocturnal oxygen desaturations in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respiration 2012;84:477-84.

34. Naito A, Sakao S, Terada J, et al. Nocturnal hypoxemia and high circulating TNF-α levels in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Intern Med 2020;59:1819-26.

35. Paustenbach DJ, Tvermoes BE, Unice KM, et al. A review of the health hazards posed by cobalt. Crit Rev Toxicol 2013;43:316-62.

36. Izumi S, Nagano T, Yoshizaki A, et al. Classification algorithm for nocturnal hypoxemia using nocturnal pulse oximetry. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc 2019;2019:3662-5.

37. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. Respir Care 2010;55:1333-44.

38. Böing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. J Thorac Dis 2015;7:1273-85.

39. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. Lancet 1981;1:681-6.

40. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med 1980;93:391-8.

41. André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality. Respir Res 2020;21:35.

BÖLÜM 4:
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TEDAVİSİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tıbbi Tedavi

A. Pınar Ergenekon, Refika Ersu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında anormal ventilasyon ile sonuçlanan tekrarlayan kısmi veya tam üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize çocukluk çağında sık görülen bir hastalıktır. Çocuklarda OUAS, nörodavranışsal bozukluklar ve kardiyovasküler morbidite ile ilişkili olduğundan hızlı tanı ve tedavi büyük önem taşır. İki yaş altı çocuklarda uyanıklıkta da devam eden obstrüksiyon bulguları (hafif-orta interkostal çekilmeler, uyanıkken siyanotik atakla birlikte uzamış apne-uyanık obstrüktif apne) tedavi endikasyonu oluşturur. Tedavi; solunum yetersizliği, pulmoner hipertansiyon ve büyüme geriliği gelişmesini engeller. Horlama, gürültülü solunum, noktürnal takipne, akut yaşamı tehdit edici olay öyküsü veya büyüme gelişme geriliğine eşlik eden polisomnografi (PSG), poligrafi veya nabız oksimetrede patolojik bulgu olması durumu da tedavi gerektirir. Ek olarak, OUAS'a zemin hazırlayan durumların varlığında (tonsiller hipertrofi ile birlikte veya tek başına adenoid hipertrofi, koanal atrezi, laringomalazi, izole dudak veya damak yarığı, Pierre Robin sekansı veya nöromusküler hastalıklar) da tedavi endikasyonu oluşur [(1)]. İki yaş üzeri çocuklarda hafif OUAS'a göre orta ve ağır OUAS'ın tedavisiz gerileme şansı daha düşüktür. Morbiditeden bağımsız olarak apne hipopne indeksi (AHİ) > 5 olan vakaların tedavi edilmesi genel olarak kabul gören bir yaklaşımdır. AHİ 1-5 arasında olan vakalarda ise eşlik eden kardiyovasküler sistem morbiditesi, santral sinir sistemi morbiditesi (nörobilişsel/davranışsal), enürezis, büyüme gelişme geriliği, azalmış yaşam kalitesi ve OUAS gelişimi açısından altta yatan risk faktörleri varsa tedavi endikasyonu oluşur [(2)].

Çocukların çoğu için birinci basamak tedavi adenoidektomi ve/veya tonsillektomidir [(2)]. Bununla birlikte, bazı çocuklar için ek değerlendirme ve tedavi gerekebilmektedir. Özellikle hafif OUAS'lı çocuklarda cerrahiye alternatif olarak medikal tedaviler önerilebilmektedir. Anti-inflamatuvar ilaçlar, kilo kaybı ve oral apareyler, özellikle hafif OUAS için seçilmiş vakalarda uygun tedavi seçeneği olabilir. İlk tedaviyi takiben, tüm çocuklar rezidüel semptomlar açısından izlenmeli ve pozitif hava yolu basınçlı ven-

tilasyon ve gerekirse ek cerrahi yaklaşımlarla yönetilebilen kalıcı hastalığı tanımlamak için PSG tekrarlanmalıdır.

Nazal steroidler ve lökotrien reseptör antagonistleri:

Nazal steroidler, özellikle hafif OUAS'lı hastalarda cerrahiye alternatif olarak kullanılmaktadır [3]. Son yıllarda, nazofarengeal ve orofarengeal inflamasyonun uyku sırasında solunum bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir [4]. Bu nedenle, anti-inflamatuvar tedavi, OUAS için bir tedavi olarak kabul edilir. Chan ve arkadaşlarının, hafif OUAS'lı çocuklarda yaptığı randomize, çift kör kontrollü bir çalışmada nazal mometazon furoat grubunda AHİ'nin 2,7±0,2'den 1,7±0,3'e düştüğü, plasebo grubunda ise AHİ'nin 2,5±0,2'den 2,9±0.6'a (p=0.039) arttığı gösterilmiştir [5]. Altı haftalık, günde bir kez intranazal budesonid tedavisinin, yaşam kalitesini ve PSG'de ölçülen solunum parametrelerini iyileştirdiği ve tedavinin kesilmesinden iki ay sonra kalıcı bir etki sağladığı gösterilmiştir [6]. Başka bir çalışmada oral montelukast ve intranazal budesonidden oluşan kombine anti-inflamatuvar tedavinin adenotonsillektomi sonrası OUAS'ı olan çocuklarda solunum ve uyku bozukluklarını etkili bir şekilde iyileştirdiği gözlenmiştir [7].

Nazal steroidlerin yan etkileri nazal irritasyon ve burun kanamasıdır. Steroidlerin uzun süre kullanılması, adrenal bez ve büyüme inhibisyonu açısından potansiyel bir risk olabilir. Adrenal bezler ve büyüme inhibisyonu çocukların büyüme ve gelişmesinde ciddi sonuçlara yol açabileceğinden, steroidlerin uzun vadeli etkinliğini ve yan etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Yaygın olarak kullanılan bir diğer anti-inflamatuvar ilaç lökotrien reseptör antagonistleridir. OUAS hastalarındaki inflamatuar süreç, lökotrienlerin ekspresyonunu ve düzenlenmesini içerir. Goldbart ve arkadaşları çocuklarda yaptıkları bir çalışmada, ekshale edilen havada lökotrien konsantrasyonunu ölçmüşler, lökotrien konsantrasyonunun hastalığın şiddeti ile arttığını bulmuşlardır [4]. Bu nedenle, güvenli ve iyi tolere edilen bir anti-inflamatuvar ilaç olarak lökotrien reseptör antagonistleri OUAS'lı çocuklar için adenoidektomiye alternatif olarak kullanılabilir. Shokouhi ve arkadaşları montelukastın adenoid boyutunu önemli ölçüde azalttığını ve klinik semptomları iyileştirdiğini göstermişlerdir [8]. Kheirandish-Gozal ve arkadaşlarının 16 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmasında, montelukast grubundaki çocukların AHİ'sinin 9.2±4.1/saatten 4.2±2.8/saate düştüğü, plasebo grubunda ise AHİ'nin değişmediği (p<0.0001) gösterilmiştir [9]. Bu sonuçlar, lökotrien reseptör antagonistlerinin terapötik etkisini desteklemektedir ve OUAS'lı çocuklar için uzun vadede olumludur. Sunkonkit ve arkadaşları, üriner lökotrien E4 (ULTE4)

düzeylerinin montelukast tedavisine yanıtla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. ULTE4 ≥1457 pg/mg kreatinin düzeyinin, glandüler hipertrofisi ve hafif OUAS'ı olan çocuklarda tedaviye yanıtı öngörebileceğini düşündürmektedir [10]. Bu nedenle, ULTE4 seviyeleri, montelukast tedavisinin etkili bir klinik öngörücüsü olarak kullanılabilir. Kortikosteroidler ve lökotrien reseptör antagonistlerinin kombinasyonu da etkili bir tedavi olarak kabul edilir. 2014'te 836 hafif OUAS'lı çocukta yapılan retrospektif bir analizde, nazal steroid ve montelukast ile tedavi edilen çocukların %80'inden fazlasının tedaviden fayda gördüğü ve %62'sinin PSG'de normal uyuduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, daha büyük ve obez çocuklar, daha küçük ve obez olmayan çocuklardan önemli ölçüde farklı olarak, tedaviden fayda görmemiş hatta daha da kötüleşmiştir. Bu, nazal steroid ve montelukast kombinasyonunun, özellikle genç ve obez olmayan çocuklarda adenoidektomiye etkili bir alternatif sağlayarak hafif OUAS için birincil tedavi olabileceğini düşündürmektedir [11]. Oral montelukast genel olarak iyi tolere edilse de baş ağrısı, gastrointestinal bozukluklar, yorgunluk, farenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, döküntü, nöropsikiyatrik bozukluklar ve uyku bozuklukları gibi yan etkiler görülebilmektedir [12].

Günümüzde anti-inflamatuvar ilaçların türü, dozu ve tedavi süresine karar vermede randomize kontrollü çalışmaların sayısı yeterli değildir. Nazal steroidlerin uzun süreli kullanımının sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP-Continuous Positive Airway Pressure) kullanımına önemli ölçüde katkıda bulunabileceği düşünülmektedir ancak uzun süreli etkinlik ve güvenlik henüz net değildir.

Pozitif havayolu basınç tedavisi:

Tonsilleri/adenoidleri küçük olan ve cerrahi adayı olmayan veya ebeveynleri ameliyatı reddeden çocuklara uyku sırasında pozitif havayolu basınç (PAP) tedavisi uygulanabilmektedir. PAP tedavisi, üst solunum yolunun yumuşak dokuları için pnömatik bir atel görevi görerek hava yolu açıklığını korur. PAP tedavisi, ideal olarak akredite bir uyku laboratuvarında veya uzman bir teknisyenin solunum ve uyku parametrelerini izleyebileceği bir hastanede, PAP titrasyonu ile bir gecelik uyku çalışmasıyla başlar. Basınç ayarlamaları, solunum olaylarını ortadan kaldırmak ve gaz değişimi anormalliklerini düzeltmek ve aynı zamanda hasta toleransını sağlamak amacıyla yapılır [13]. Tedavide CPAP veya iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (BPAP-Bilevel positive airway pressure) kullanılabilmektedir ancak en sık CPAP kullanılır. Çocuklarda PAP tedavisi, OUAS'ın hem solunum parametrelerini hem de dikkat süresi, hiperaktivite, gündüz uykululuğu ve okul performansı gibi nörodavranışsal sekellerini iyileştirir. PAP tedavisi her yaştan çocuk için etkili bir tedavi yöntemi olmasına ve

altta yatan bir dizi patofizyolojik mekanizmaya etkili olmasına rağmen, yetersiz uyum nedeniyle etkinliği sınırlıdır [14,15]. Çocuklarda PAP uyumu üzerine Marcus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, yüksek bırakma oranı (%35), düşük ortalama gece kullanımı (5,3 saat/gece) olduğu ancak ebeveynler tarafından uyumun aşırı rapor edildiği kaydedilmiştir [14]. Yakın zamanda yapılan bir meta analizde PAP tedavisine en yüksek uyum oranlarının kadın cinsiyet, genç yaş, yüksek anne eğitimi, daha yüksek başlangıç AHİ ile ilişki olduğu saptanmıştır [16]. Aileler sıklıkla yüz maskesiyle ilişkili rahatsızlık bildirir ve bu rahatsızlık PAP tedavisine daha az oranda uyum gösterilmesine neden olabilir. Yan etkiler arasında burun tıkanıklığı, oronazal kuruluk, burun kanaması, hava kaçağı nedeniyle göz tahrişi ve yüz ağrısı yer alır [17]. Nadir olmakla birlikte, cilt nekrozu ve ülserasyon bildirilmiştir [18]. Uzun süreli CPAP kullanımı ayrıca zaman içinde orta yüz hipoplazisi ile ilişkilendirilmiştir [19].

Hızlı maksiller genişletme:

Hızlı maksiller genişletme, maksiller dişlerin üzerine sabitlenmiş bir dental cihaz ve beraberinde bir genişletme vidası kullanılıp sert damağın genişliğini artırarak hava yolunu genişleten ortodontik bir prosedürdür. İki çalışma, maksiller kısıtlama ve diş maloklüzyonu olan çocuklarda bu tekniği kullanarak PSG parametrelerinin ve semptomların normale döndüğünü göstermiştir [20,21]. Dil cihazları ve mandibular ilerletme cihazları dahil olmak üzere oral cihazlar, üst hava yolu açıklığını iyileştirmek için dili ve mandibulayı posterior farinksten ileri ve uzağa hareket ettirir. Hafif OUAS ve disgnatisi olan küçük bir hasta grubunda, oral çene konumlandırma cihazlarının AHİ'yi azalttığı, uykuyu iyileştirdiği ve gündüz uykululuğunu hafiflettiği gösterilmiştir [22]. 314 çocuk, 17 çalışmadan oluşan bir sistemik derlemede özellikle 3 yıldan daha kısa süreli takiplerde AHİ'nin ve en düşük oksijen satürasyonunun iyileştiği görülmüştür [23]. Randomize ve uzun süreli takipleri (>3 yıllık takip), bildiren daha fazla çalışma maksiller genişletmenin etkisini belirlemeye yardımcı olacaktır.

Kilo verme ve bariatrik cerrahi:

Obezite çocuklar da dahil olmak üzere her yaşta uyku apne sendromu için riski artırmaktadır. Bazı çalışmalar obezite varlığında çocuklarda OUAS prevalansının %45 kadar yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu ilişkide adenotonsiller hipertrofi, artmış hava yolu çökebilirliği, vücut yağ bileşimindeki değişiklikler ve anormal ventilasyon yanıtı rol oynar. Kilo kaybı obez çocuklarda OUAS'ı iyileştirebilmektedir. Davis ve arkadaşlarının 100 obez çocuk üzerinde yaptığı bir çalışmada 13 haftalık bir sürede 20-40 dakikalık günlük aerobik egzersizin ebeveyn raporlarındaki horlamayı azalttığı gösterilmiştir [24]. Obezite sıklığının artması ile birlikte buna paralel

olarak obeziteye yönelik cerrahi prosedür sıklığı da artmaktadır. Bariatrik cerrahi dramatik kilo kaybı ile OUAS'da önemli iyileşmeler sağlamaktadır. 19 obez ergen hastada bariatrik cerrahi ameliyatının uykuya etkisinin incelendiği bir çalışmada, ameliyattan 1 yıl sonra OUAS ve vücut kitle indeksinin önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir [25].

KAYNAKLAR

1. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. Eur Respir J 2017; 7;50:1700985.
2. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94.
3. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2008;122:e149-55.
4. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, et al. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2006 ;130:143-8.
5. Chan CC, Au CT, Lam HS, et al. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea--a randomized, placebo-controlled study. Sleep Med 2015 ;16:358-63.
6. Gudnadottir G, Ellegård E, Hellgren J. Intranasal budesonide and quality of life in pediatric sleep-disordered breathing: a randomized controlled trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2018;158:752-9.
7. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Pediatrics 2006;117:e61-6.
8. Shokouhi F, Meymaneh Jahromi A, Majidi MR, Salehi M. Montelukast in adenoid hypertrophy: Its effect on size and symptoms. Iran J Otorhinolaryngol 2015;27:443-8.
9. Kheirandish-Gozal L, Bandla HP, Gozal D. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Am Thorac Soc 2016;13:1736-41.
10. Sunkonkit K, Sritippayawan S, Veeravikrom M, et al. Urinary cysteinyl leukotriene E4 level and therapeutic response to montelukast in children with mild obstructive sleep apnea. Asian Pac J Allergy Immunol 2017;35:233-8.
11. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HPR, Gozal D. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. Chest 2014;146:88-95.
12. Benard B, Bastien V, Vinet B, et al. Neuropsychiatric adverse drug reactions

in children initiated on montelukast in real-life practice. Eur Respir J 2017;50:1700148.

13. Berry RB, Chediak A, Brown LK, et al. NPPV Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. J Clin Sleep Med 2010;6:491-509.
14. Marcus CL, Rosen G, Ward SLD, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. Pediatrics 2006;117:e442-51.
15. Uong EC, Epperson M, Bathon SA, Jeffe DB. Adherence to nasal positive airway pressure therapy among school-aged children and adolescents with obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2007;120:e1203-11.
16. Blinder H, Momoli F, Bokhaut J, et al. Predictors of adherence to positive airway pressure therapy in children: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med 2020;69:19-33.
17. Pépin JL, Leger P, Veale D, et al. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. Chest 1995;107:375-81.
18. Ahmad Z, Venus M, Kisku W, Rayatt SS. A case series of skin necrosis following use of non invasive ventilation pressure masks. Int Wound J 2013;10:87-90.
19. Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. Chest 2000;117:916-8.
20. Villa MP, Malagola C, Pagani J, et al. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. Sleep Med 2007;8:128-34.
21. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2004;15;27:761-6.
22. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, et al. Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion. Am J Respir Crit Care Med 2002;1;165:123-7.
23. Camacho M, Chang ET, Song SA, et al. Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2017;127:1712-9.
24. Davis CL, Tkacz J, Gregoski M, et al. Aerobic exercise and snoring in overweight children: a randomized controlled trial. Obesity 2006;14:1985–91.
25. Kalra M, Mannaa M, Fitz K, et al. Effect of surgical weight loss on sleep architecture in adolescents with severe obesity. Obes Surg 2008;18:675-9.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Pozitif Havayolu Basıncı Titrasyonu ve Pozitif Havayolu Basıncı Tedavi Uygulamaları

Emine Atağ, Sedat Öktem

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), üst havayollarının kısmi ya da tam obstrüksiyonu sonucu uyku yapısının ve uyku sırasındaki gaz alışverişinin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Çocuklarda sıklığı (%1-5) arasında bildirilmektedir, yenidoğan döneminden itibaren her yaşta görülebilmekle birlikte, 2-8 yaş çocuklarda daha sıktır [(1)]. Adenotonsiller hipertrofi, havayolu tonusunu etkileyen nörolojik hastalıklar, kraniyofasiyal anomaliler ve obezite OUAS'nun başlıca nedenlerindendir. Tedavi edilmediği takdirde çocuklarda büyüme gelişme geriliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, otonomik disregülasyon, enürezis noktürna, insülin direnci gibi metabolik sorunlara, ayrıca davranışsal ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluklara ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olabilmektedir. Tedavi OUAS ağırlığına ve altta yatan nedene göre değişmektedir. Uykuda pozitif hava yolu basıncı (PAP) desteği OUAS tedavisinde çok sık kullanılan, en etkin tıbbi tedavi yöntemlerindendir [(2)]. Bu bölümde çocuklarda OUAS'da PAP tedavi endikasyon ve uygulamaları, uyum ve yan etkilerden bahsedilecektir.

Pozitif havayolu basıncı tedavi uygulamaları:

Çocuklarda OUAS önemli komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle OUAS'nin erken tanı ve uygun tedavisi çok önemlidir. Çocuklarda adenotonsilektomi (AT) OUAS tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir [(2)]. PAP tedavisi ise, AT'nin endike olmadığı durumlarda, AT ile OUAS'un tam tedavi edilemediği durumlarda ya da AT kararı verilen çocuklarda operasyon öncesi köprü tedavisi olarak kullanılmaktadır [(1,3)]. Tablo 1'de Avrupa Solunum Derneği tarafından belirlenen çocuklarda PAP endikasyonları verilmiştir.

Pozitif havayolu basıncı tedavisi, havayollarındaki lümen içi basıncı arttırarak üst havayollarının açık kalmasını sağlar. PAP ayrıca, üst havayollarındaki kronik obstrüksiyon ve vibrasyona bağlı olarak gelişen ödemi ve farengeal duvar kalınlığını da azaltır. PAP akciğer hacimlerini

arttırarak üst havayollarındaki kollapsı önler. Hava yolu çapının artması havayolu direnci ve solunum işinin azalmasına neden olur [4-6]. Çocuklarda OUAS tedavisinde kullanılan başlıca PAP tedavileri CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*- Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve BPAP (*Bilevel positive airway pressure*- İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı)'tır. CPAP tüm solunum siklusu boyunca sabit bir basınç uygulayarak üst hava yollarının açık kalmasını sağlar. CPAP aynı zamanda alveolar kollapsı da önleyerek, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırır ve oksijenizasyonu düzeltir. BPAP ise hem inspiryum hem ekspiryumda basınç desteği sağlayarak hastanın inspirasyonunu da destekler. BPAP, sağladığı inspiryum basıncı (IPAP) ile başlıca solunum işi ve solunum hızını azaltır, karbondioksit (CO_2) atımını arttırırken, ekspiryum basıncı (EPAP) ile de havayolarının kollabe olmasını önleyerek oksijenizasyonu ve ventilasyonu düzeltir [7,8]. Hastaların çoğunda CPAP obstrüktif apne ve hipopne gibi solunumsal olayların düzeltilmesi için yeterli olur. Bununla birlikte, çok yüksek pozitif ekspiratuar basınçlara ihtiyaç duyan hastalar veya nöromuskuler hastalıklar veya obezite hipoventilasyon sendromu gibi eşlik eden morbiditeleri olan çocuklarda BPAP ile PAP uygulamak gerekli olur. Ayrıca ekshalasyon sırasında daha düşük basınç verildiği için CPAP'ı tolere edemeyen çocuklarda da BPAP tercih edilir [9].

Tablo 1. Çocuklarda OUAS tedavisinde PAP tedavisi endikasyonları.

CPAP endikasyonları:
Adenotonsillektomi sonrası AHİ'nin >5 olması
Obezite
Kraniyofasiyal anomaliler
Nöromusküler hastalıklar*
BPAP endikasyonları:
Noktürnal hipoventilasyon varlığı (total uyku süresinin >%25'inde end-tidal PCO_2'in >50 mmHg'ya da tepe end-tidal PCO_2'in ≥55 mmHg olması

OUAS: Obstruktif uyku apne sendromu; PAP: Pozitif hava yolu basıncı; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı); AHİ: Apne-hipopne indeksi; BPAP: Bilevel positive airway pressure (İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı); PCO_2: Parsiyel karbondioksit basıncı.

**Nöromusküler hastalıklar (Sadece OUAS için kullanılacaksa CPAP kullanılabilir. Ancak nöromuskuler hastalık nedeniyle santral apnelerde görülebileceğinden veya solunum problemleri de eşlik eden nöromusküler hastalığı olan hastalarda BPAP tercih edilmelidir)*

Obstrüktif uyku apne sendromlu çocuklarda PAP tedavisinde yaygın olarak BPAP kullanılmaktadır. Günümüzde BPAP cihazlarında S modu (*spontan mod*) ve S/T modu (*Spontan/timed mod*) olarak iki farklı mod bulunmaktadır. S modu apnesi ya da bradipnesi olmayan hastalarda kullanılmaktadır, hastaya inspiryum ve ekspiryumda basınç desteği sağlar, solunum hızını ise hastanın kendi spontan solunum hızı belirler. S/T mod ise, apnesi ve/veya bradipnesi olan hastalarda tercih edilir, inspiryum ve ekspiryum basınçlarına ek olarak, hastanın solunum sayısı cihaz üzerinde

daha önceden belirlenen solunum hızının altına düştüğünde cihaz devreye girerek hastaya belirlenen hızda aktif solunum yaptırır [8,10].

Pozitif hava yolu basıncı tedavisinde invaziv olmayan arayüzler kullanılmaktadır. Son yıllardaki gelişmeler ile PAP tedavisinde çok farklı tipte arayüzler kullanıma girmiştir. Uygun arayüz seçimi tedavinin başarısı, komplikasyonların azaltılması ve hasta uyumu için çok önemlidir. OUAS'li çocuklarda PAP tedavisi nazal maske, oronazal maske, yüz maskesi, nazal yastıkçıklar, ağız parçası gibi farklı arayüzler aracılığı ile yapılabilir (Resim 1). Ayrıca maskelerin sahip oldukları teknik özeliklere göre de farklı tipleri bulunmaktadır (Tablo 2). PAP için kullanılacak maskelerin ölü boşluklarının küçük olması, hafif ve yumuşak olmaları, kolay takılıp çıkarılmaları, ekshalasyon deliklerinin bulunması önemlidir. Ekshalasyon delikleri ekspiryum havasının dışarı atılmasını sağladığı için etkili bir ventilasyon için çok önemlidir. Ekshalasyon deliklerinin fonksiyon görmemesi durumunda hasta kendi ekspiryumu sırasında ekshale ettiği CO_2'i yeniden soluyacağı için CO_2 retansiyonu gelişebilmektedir. Anti-asfiksi valfi ise PAP uygulanması sırasında oluşan teknik aksaklıklar nedeniyle solunum desteği yapılamadığı durumlarda aşağı doğru kayarak açılmakta ve oda havasının maskenin içine girerek hastanın oda havasında solumasına olanak sağlayarak CO_2 retansiyonunu önlemektedir. Özelikle ağzı örten maske kullanımında (oronazal, tam yüz) cihaz bozulduğu zaman, maskeyi yüzünden çıkarabilecek güce sahip olmayan hastalarda asfiksi gelişebilmektedir. Bu hastalarda mümkün olduğunca oronazal ya da tam yüz maskesi tercih edilmemeli, kullanılacaksa da mutlaka anti-asfiksi valfli maske tercih edilmelidir.

Temas yüzeyine göre arayüz seçimi, hastanın yaşı, kilosu, yüz ve kafatası anatomisi, ağızdan solunum varlığı ve hastanın uyumuna göre yapılmalıdır. Nazal maskeler ile uyum yüksek olduğu için uzun süreli

Resim 1. Nazal ve tam yüz maskesi ile pozitif haavayolu basıncı tedavisi uygulaması.

ventilasyonda tercih edilirken, ağızdan kaçaklar nedeniyle etkinlik azalabilmektedir. Oronazal maske nazal maskeye göre daha az hava kaçağına neden olur ve yüksek ventilasyon basıncı sağlamaktadır. Fakat oronazal maskeye uyum daha zordur, çocuk kusar ise aspirasyona neden olabilir. Tüm yüz maskesi ise nadiren orta yüz hipoplazisi olan hastalarda diğer maskelerle dönüşümlü olarak olarak kullanılmaktadır. PAP tedavisine başlarken en iyi arayüzü bulmak için farklı arayüzlerin denenmesi gerekebilir. Ayrıca, çocuklar büyümeye devam ettiklerinden arayüzlerin boyutlarının uygunluğu açısından sık olarak değerlendirilmesi gereklidir.

Tablo 2. OUAS'da PAP tedavisinde kullanılan arayüzlerin sınıflaması.

Ekshalasyon deliğine göre	Güvenliğe göre	Temas yüzeyine göre
Ventilli Ventilli olmayan	Antiasfiksi valfsiz Antiasfiksi valfli	Oronazal Nazal Tümyüz Nazal Yastıkçık

OUAS: Obstruktif uyku apne sendromu; PAP: Pozitif hava yolu basıncı

Maskeleri kafaya sabitlemek için (nazal yastık hariç) kafa bantları kullanılır. Maskeler önce bağlantıları gevşek olacak şekilde başa oturtulur, ardından hava sızdırmayacak ancak rahatsız etmeyecek düzeyde bağlantılar sıkılaştırılır. Nazal maske kullanımı sırasında ağızdan hava kaçağı oluyor ya da hasta ağzını kapalı tutamıyorsa çene bantları da kullanılabilir [10].

Çocuklarda PAP tedavisine ideal olarak akredite bir uyku laboratuvarında veya hastanede, çocukların bakımı konusunda eğitimli uzman teknisyenler tarafından solunum ve uyku parametreleri izlenerek başlanmalıdır. OUAS'li çocuklarda PAP tedavisinde uygulanacak basınçlar, hastalardaki REM süresi, üst havayoluna ait anatomik özelikler, obezite ve hastanın solunum eforu gibi özeliklerine göre farklılıklar gösterir. Bu nedenle hastaya en uygun basınçların seçimi için titrasyon yapılmalıdır. Erişkinlerde titrasyon bazı cihazlarla otomatik olarak yapılsa da, çocuklarda otomatik titrasyonun etkinliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır [11]. Çocuklarda manuel titrasyon yapılması önerilir. Manuel titrasyon OUAS'in tanısının konduğu uyku çalışması sırasında tanıyı takiben gecenin ikinci yarısında yapılabilir. Ya da hasta ikinci bir gece yatırılarak tam gece uyku çalışması ve titrasyonu yapılır. Çocuklarda iki gecelik çalışmalar PAP uyumunu arttırdığı için tek gece çalışmasına tercih edilir. Titrasyon ile gece boyunca tüm uyku evreleri ve vücut pozisyonlarında apne, hipopne, solunum eforuna bağlı uyanayazma (arousal) ve horlama gibi uyku ilişkili solunumsal olayları ortadan kaldıran en düşük basınçlar belirlenmiş olur ve tedavinin etkinliği artarken yüksek basınca bağlı yan etkiler azaltılmış olur [11,12].

Pozitif hava yolu basıncı tedavisine başlamadan önce çocuklar ve ailelerine PAP tedavisinin gerekçeleri ve etkileri anlatılmalı, maske ve cihaz kullanımı hakkında uygulamalı eğitim verilmelidir. Uyku çalışması öncesi (ışıklar kapanmadan önce) hastaya maskesi takılarak alışması sağlanmalıdır. Titrasyon sırasında farklı boyut ve tiplerde maskelerin hazır bulundurulması hasta için en uygun maskenin seçiminde çok önemlidir. Manuel titrasyonda hastaya minimum basınçlarda tedavi başlanarak, polisomnografide (PSG) saptanan obstrüktif olaylar düzelene kadar artışa devam edilir [(12)]. Tablo 3 ve Tablo 4'te CPAP ve BPAP titrasyonunda basınç artışı ilkeleri verilmiştir.

Tablo 3. CPAP tedavisi alan çocuklarda manuel titrasyon.

1. Minimum başlangıç CPAP basıncı 4 cm H_2O olmalıdır
2. Maksimum CPAP basıncı <12 yaş hastalarda 15 cm H_2O; >12 yaş hastalar için CPAP 20 cm H_2O olmalıdır.
3. 15 cm H_2O basınçta bulguları devam eden hastalarda BPAP'a geçilmelidir.
4. Basınçta artışlar en az 5 dakika aralıklarla ≥1 cm H_2O olacak şekilde yapılmalıdır.
5. <12 yaş çocuklarda; ≥1 apne ya da ≥1 hipopne ya da ≥3 solunum eforuna bağlı uyanayazma ya da 1 dakikadan uzun süren gürültülü horlama varlığında basınç arttırılmaya devam edilmelidir.
6. >12 yaş çocuklarda; ≥2 apne ya da ≥3 hipopne ya da ≥5 solunum eforuna bağlı uyanayazma ya da 3 dakikadan uzun süren gürültülü horlama varlığında basınç arttırılmaya devam edilmelidir.
7. Tüm solunumsal olaylar elimine edildikten sonra üst hava yolu direncine bağlı uyanayazmalar devam edebilir, bu durumda yapılacak CPAP artışı 2-5 cm H_2O arasında olmalıdır.

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı); BPAP: Bilevel positive airway pressure (İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı)

Tablo 4. BPAP tedavisi alan çocuklarda manuel titrasyon.

1. Minimum başlangıç IPAP için 8 cm H_2O, EPAP için 4 cm H_2O olmalıdır
2. Maksimum IPAP basıncı ise <12 yaş çocuklarda 20 cm H_2O, >12 yaş çocuklarda 30 cm H_2O'yu geçmemelidir.
3. IPAP–EPAP basınçları arasındaki fark 4-10 cm H_2O arasında olmalıdır.
4. Basınçlardaki artışlar en az 5 dakika aralıklarla ≥1 cm H_2O olacak şekilde yapılmalıdır.
5. <12 yaş çocuklarda ≥1 apne, >12 yaş çocuklarda ≥2 obstrüktif apne varlığında IPAP ve EPAP basınçları arttırılmalıdır.
6. <12 yaş çocuklarda ≥1 hipopne, >12 yaş çocuklarda ≥3 hipopne varlığında IPAP arttırılmalıdır
7. <12 yaş çocuklarda ≥3 solunum eforuna bağlı uyanayazma, >12 yaş çocuklarda ≥5 solunum eforuna bağlı uyanayazma varlığında IPAP arttırılmalıdır.
8. <12 yaş çocuklarda 1 dakikadan, >12 yaş çocuklarda 3 dakikadan uzun süren gürültülü horlama varlığında IPAP arttırılmalıdır.
9. Santral apne varlığında IPAP azaltılarak, ST moda geçilmelidir.
10. Tüm solunumsal olaylar elimine edildikten sonra üst hava yolu direncine bağlı uyanayazmalar devam edebilir, bu durumda yapılacak IPAP artışı 2-5 cm H_2O arasında olmalıdır.

BPAP: Bilevel positive airway pressure (İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı); IPAP: İnspiratuar pozitif havayolu basıncı; EPAP: Ekspiratuar pozitif havayolu basıncı.

Tüm solunumsal olaylar elimine edildikten sonraki 30 dakika içinde solunumsal olay olmazsa aynı basınçlarla devam edilir. Geri titrasyon yapılması rutinde gerekli olmamakla birlikte, yapılacaksa en az 1 siklus yapılması tavsiye edilir. Geri titrasyonda, obstrüktif solunum olayları elimine edildikten sonra en az 30 dakika sonra, basınçlar obstrüktif solunum

olayları yeniden ortaya çıkana kadar 10 dakikadan kısa olmayan aralıklarla ≥1 cm H_2O azaltılmalıdır. Titrasyon sırasında hastada basınç yüksekliği nedeniyle uykudan uyanır ise, hastanın uykuya geçebildiği daha düşük bir basınç seviyesi seçilir. Optimal bir titrasyon ile solunumsal bozukluk indeksi (*Respiratory disturbance index*-RDI) düşük (tercihen <5/saat), oksijen satürasyonu %90 ve kaçaklar kabul edilebilir limitler içinde olmalıdır. İyi bir titrasyon sonucunda gece RDI saatte ≤10 olması gereklidir veya başlangıç RDI <15 saatte ise %50 azalması gerekir. Yeterli bir titrasyon ise gece boyunca RDI'yi ≤10 saat başına düşmemektedir, ancak RDI'yi başlangıç değerine göre (özellikle şiddetli OUA hastalarında) %75 azaltan titrasyondur. Uygun olmayan titrasyon ise bu koşulların hiçbirini sağlamamaktadır [12].

Etkinlik:

Çocuklarda tüm yaş gruplarında yapılan çalışmalarda PAP tedavisinin uyku mimarisini ve uyku ilişkili semptomları düzelttiği gösterilmiştir. PAP ile, ebeveyn tarafından subjektif olarak bildirilen gün içi uykusuzluk, horlama, uyku sırasında solunum zorluğu gibi uyku ilişkili semptomlarda ve apne hipopne indeksi, oksijen satürasyonu ve end tidal CO_2 oranı gibi objektif PSG bulgularında düzelme sağlanmaktadır [13,14]. PAP tedavisinin OUAS'nun neden olduğu diğer morbiditeler üzerine olan etkileri ile ilgili çocuklarda sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ergenlere yapılan bir çalışmada 4 aylık PAP tedavisi ile tedavi uyumu iyi olan çocuklarda akademik performansın iyileştiği gösterilmiştir [15]. Çocuk ve ergenlerde yapılan PAP kullanımının nörodavranışsal sonuçlarının araştırıldığı farklı bir çalışmada ise, 3 aylık PAP kullanımı sonrasında hastaların dikkat eksikliği ve hiperaktivite skorlarında, çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen çocuk davranış ölçeklerinde düzelmeler görülmüştür. Bu çalışmada ayrıca çocuk ve ebeveyn tarafından bildirilen yaşam kalite anketlerinde de anlamlı iyileşme kaydedilmiştir [16]. PAP tedavisinin OUAS'nun neden olduğu metabolik sendrom üzerine etkilerine bakıldığında, Nakra ve arkadaşlarının çocuklarda yaptığı bir çalışmada CPAP tedavisinin insülin direncine olan etkileri araştırılmıştır. Üç aylık CPAP tedavisi sonrasında vücut kitle indeksi z-skorları ve oral glukoz tolerans testi ile bakılan insülin direncinde bir değişiklik saptanamamasına rağmen, başlangıçta yüksek saptanan leptin seviyelerinde anlamlı düşüş saptamışlardır [17]. CPAP ve BPAP tedavilerinin OUAS tanılı obez çocuklarda insülin direnci, hipertansiyon ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkilerinin araştırıldığı daha güncel bir çalışmada ise, 25 çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve 12 aylık izlem sonrasında sistolik kan basıncı yükü ve insülin direnci ölçümlerinde iyileşme eğilimi gözlenmiştir [18]. Çocuklarda PAP tedavilerinin klinik sonuçları ile ilgili daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Uyum:

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi tüm yaş gruplarında OUAS için etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, tedaviye uyumun az olması PAP'ın etkinliğini sınırlamaktadır. Yapılan çalışmalarda PAP tedavisinde en önemli başarısızlık nedeninin uyum sorunları olduğu gösterilmiştir. Yirmi çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde OUAS'li çocuklarda ortalama PAP kullanım süresi gecelik 4-5 saat olup, tedaviye uyum gösteren çocukların oranı ortalama %57 saptanmıştır [19]. Ancak çocuklarda uyum tanımı için belirlenmiş kriterlerin bulunmaması, PAP tedavilerine uyumun değerlendirilmesini de güçleştirmektedir. Literatürde çocuk çalışmalarında kullanılan uyum tanımları, çocukların uyku yapısı ve süreleri yetişkinlerden farklı olmasına rağmen yetişkinlerden uyarlanmaktadır. Hasta özellikleri, kullanılan cihazlar ve maskeler, basınç ayarları, PAP'a bağlı yan etkiler, psikolojik ve sosyal faktörler uyumu etkilemektedir [20]. Yapılan çalışmalarda annenin eğitim düzeyinin düşük olması ve ailenin sosyal desteğinin az olması ve ergen yaş grubu uyumun kötü olması ile ilişkili bulunmuştur [21]. Ailede PAP tedavisi olan bireylerin varlığı, ailenin cihazın bağlanmasında çocuğa destek olması ise uyumu arttırmaktadır [22,23]. Ağır derecede bulguları olan ve PAP tedavisi ile belirgin düzelme görülen hastalarda ve PAP tedavisini uzun süredir kullanan hastalarda uyumun daha iyi olduğu gösterilmiştir [23]. Kullanılan ekipmanın uyum üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda CPAP ve BPAP arasında belirgin bir fark gösterilememiştir, ancak bir çocuklarda yapılan bir çalışmada nazal maske kullanan hastalarda yüz maskesi kullanan hastalara göre uyum daha yüksek bulunmuştur [24,25]. Tedavinin başlandığı yer de uyumu etkileyebilmektedir, çocuklara özgün özel ünitelerde başlanan tedavilerde uyumun daha iyi olduğu bildirilmiştir [26]. Uyumun arttırılmasına yönelik en önemli adımlardan biri, PAP tedavisi öncesinde hasta ve ailesini bu konudaki beklentilerini öğrenmek, onları PAP tedavisinin gerekliği ve etkinliği hakkında bilgilendirerek uygun tedavi seçiminde onları da bu sürece dahil etmektir. Yapılan takiplerde hasta ve ailesinde uyumu azaltan özgün nedenler detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Maske ve cihazları kabul etmeyen küçük çocuklarda tedaviye kademeli olarak başlanılması, çocuğun maskeye alışması için yararlıdır. Yoğun periyodik eğitimlerin verilmesi, hastaların yakın takip edilmesi, akran destek grupları ve bireyselleştirilmiş stratejiler ile eğitsel ve davranışsal müdahaleler de uzun süreli izlemde uyumu arttırılması için çok önemlidir [20].

Komplikasyonlar:

Pozitif hava yolu basıncı tedavisine bağlı komplikasyonlar genellikle kullanılan arayüz ve uygulanan basınçlar ile ilişkilidir [7]. Uzun süre mas-

ke kullanımının neden olduğu basıya bağlı lokal deri travması en yaygın komplikasyondur (Resim 2). Nazal maskelerle 6 aylık PAP kullanımından sonra hastaların yarısında deri lezyonları bildirilmiştir [27]. Bunlara ilave olarak, küçük çocuklarda nazal veya yüz maskeleri orta yüz hipoplazisine ve maloklüzyona neden olabilmektedir. Basıya bağlı komplikasyonların azaltılması için, burun yastıkçıkları gibi minimum basınç noktaları olan arayüzler kullanılması, farklı basınç noktaları olan arayüzlerin dönüşümlü olarak kullanılması ve koruyucu deri jel pedlerinin kullanımı faydalıdır. Ayrıca maske yerleşimi ve kayış gerginliği de hastaya göre en uygun şekilde ayarlanmalıdır. Maskelere bağlı komplikasyonlar arasında hava sızıntılarına bağlı göz tahrişi de görülebilir (Resim 3). Uygun boyutta maske kullanımı, maskenin yüze iyi oturtulması göz tahrişini önler [10]. Klostrofobi de tedavinin ilk günlerinde maske kullanımına bağlı sık olarak görülen bir komplikasyondur. Bu durumda, tedaviye devamın sağlanması, farklı maskelerin denenmesi önerilmelidir [11].

Diğer komplikasyonlar, pozitif basınç verilmesi ile ilişkilidir. PAP tedavisi ile yüksek basınçlı hava akışı, ağız ve burun mukozasında kurumaya neden olarak burun tıkanıklığı ve burun kanamasına neden olabilir. Bu sorunu önlemek için PAP tedavisi nemlendirici ile birlikte kullanılmalıdır. Burun tıkanıklığı için nazal salin kullanımı da önerilebilir [8]. Yüksek basınçlarda mide distansiyonu, gastroözofageal reflü ve beslenme intoleransı ve daha nadir olarak pnömotoraks, pnömomediastinum da görülebilir. Bu komplikasyonlar, hava yolu basınçları düşürülerek azaltılabilir. Bir diğer risk ise, oronazal veya yüz maskesi kullanılan hastalarda kusmaya bağlı gelişebilen pulmoner aspirasyondur. Aspirasyon riskinin yüksek olduğu hastalarda nazal maskeler tercih edilmelidir [10].

Resim 2. Maskeye bağlı bası yarası.

Resim 3. Gözde iritasyon.

İzlem:

Obstrüktif uyku apne sendrom'lu tanılı çocuklarda PAP tedavisi başlandıktan sonra uyumun ve etkinliğin değerlendirilmesi için düzenli olarak izlem çok önemlidir. Ancak OUAS tanılı çocuklarda optimal izlem sıklığı ve izlem yöntemine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Altta yatan hastalık, çocuğun yaşı ve sosyoekonomik faktörler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak takip genellikle 1 ay ile 3-6 ay arasında değişmektedir. İzlem bir gece hastanede yatırılarak, ayaktan poliklinik muayenesi, ev ziyareti veya tele-tıp uygulamaları ile yapılabilmektedir. İzlemde altın standart PSG olup, en az yılda bir kez yapılması önerilir. Ancak PSG'ye ulaşmadaki güçlükler de sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle tedavide etkinlik ve uyumu değerlendirmek için PSG'nin yanı sıra gece oksimetresi, kapnografi ve PAP cihazlarında kaydedilen yazılım verilerinden de yararlanılabilir [28].

KAYNAKLAR

1. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94.
2. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012;130:576-84.
3. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. Eur Respir J 2017;50:1700985.
4. Schwab RJ, Pack AI, Gupta KB, et al. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1106-16.
5. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1673-89.
6. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:114–7.
7. Atag E, Krivec U, Ersu R. Non-invasive Ventilation for Children With Chronic Lung Disease. Front Pediatr 2020;8:561639.
8. Amin R, Al-Saleh S, Narang I. Domiciliary noninvasive positive airway pressure therapy in children. Pediatr Pulmonol 2016;51:335-48.
9. Gozal D, Tan HL, Kheirandish-Gozal L. Treatment of Obstructive Sleep

Apnea in Children: Handling the Unknown with Precision. J Clin Med 2020;9:888.

10. Koçkar Kızılırmak T, Öktem S. Non-invaziv ventilasyon ekipmanları, problemleri ve çözümleri. Karakoç F, Öktem S, Çakır E. İç: Çocuklarda Solunum Desteği Uygulamaları. İstanbul: Nobel; 2019: 37-46.
11. Nandalike K, Arens R. Ventilator Support in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: Sterni LM, Carroll CL. Caring for the Ventilator Dependent Child. New York: Springer, 2016: 253-82.
12. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2008;4:157-71.
13. Marcus CL, Beck SE, Traylor J, et al. Randomized, double-blind clinical trial of two different modes of positive airway pressure therapy on adherence and efficacy in children. J Clin Sleep Med 2012; 8:37–42.
14. Uong EC, Epperson M, Bathon SA, Jeffe DB. Adherence to nasal positive airway pressure therapy among school-aged children and adolescents with obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2007;120:1203–11.
15. Beebe DW, Byars KC. Adolescents with obstructive sleep apnea adhere poorly to positive airway pressure (PAP), but PAP users show improved attention and school performance. PLoS One 2011;6:16924.
16. Marcus CL, Radcliffe J, Konstantinopoulou S, et al. Effects of positive airway pressure therapy on neurobehavioral outcomes in children with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:998-1003.
17. Nakra N, Bhargava S, Dzuira J, et al. 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.
18. Katz SL, MacLean JE, Hoey L, et al. Insulin Resistance and Hypertension in Obese Youth With Sleep-Disordered Breathing Treated With Positive Airway Pressure: A Prospective Multicenter Study. J Clin Sleep Med 2017;13:1039-47.
19. Watach AJ, Xanthopoulos MS, Afolabi-Brown O, et al. Positive airway pressure adherence in pediatric obstructive sleep apnea: A systematic scoping review. Sleep Med Rev 2020;51:101273.
20. King MS, Xanthopoulos MS, Marcus CL. Improving Positive Airway Pressure Adherence in Children. Sleep Med Clin 2014;9: 219-34.
21. DiFeo N, Meltzer LJ, Beck SE, et al. Predictors of positive airway pressure therapy adherence in children: a prospective study. J Clin Sleep Med 2012;8:279-86.

22. Puri P, Ross KR, Mehra R, et al. Pediatric Positive Airway Pressure Adherence in Obstructive Sleep Apnea Enhanced by Family Member Positive Airway Pressure Usage. J Clin Sleep Med 2016;12:959-63.

23. Parmar A, Messiha S, Baker A, et al. Caregiver support and positive airway pressure therapy adherence among adolescents with obstructive sleep apnea. Paediatr Child Health 2019;25:491-7.

24. Marcus CL, Rosen G, Ward SL, et al. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. Pediatrics 2006; 117:442–51.

25. O'Donnell AR, Bjornson CL, Bohn SG, et al. Compliance rates in children using noninvasive continuous positive airway pressure. Sleep 2006; 29:651–8.

26. Ramirez A, Khirani S, Aloui S, et al. Continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation adherence in children. Sleep Med 2013;14:1290-4.

27. Fauroux B, Lavis JF, Nicot F, et al. Facial side effects during noninvasive positive pressure ventilation in children. Intensive Care Med 2005;31:965–9.

28. Khirani S, Amaddeo A, Griffon L, et al. Follow-Up and Monitoring of Children Needing Long Term Home Ventilation. Front Pediatr 2020;8:330.

Çocuklarda Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Cerrahi Tedavi

Ahmet Emre Süslü

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve ciddi morbiditelere yol açabilen bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda, OUAS'ın çocuklardaki genel insidansının %1-5 olduğu bilinmektedir [(1)]. Bu denli sık görülen OUAS'da, kraniyofasiyal anomaliler, nöromusküler bozukluklar, etiyolojide yer alsa da açık ara en sık görülen neden adenotonsiller hipertrofidir [(2)].

Adenotonsillektomi (AT), kulak burun boğaz (KBB) hekimlerinin en sık uyguladığı cerrahi girişimlerin başında gelmektedir. Sadece KBB alanında değil, AT tüm cerrahiler dikkate alındığında da tüm dünyada en sık uygulanan ameliyatların başında sayılabilir. Çocuklarda görülen OUAS'da adenotonsiller hipertrofinin, en önemli etiyolojik faktör olması ve her yerde sık ve kolay uygulanan bir ameliyatla tedavi edilebilmesi çok büyük bir şans olarak görülebilir. Ancak çoğu KBB hekiminin iddia ettiği gibi çocuk OUAS'lı olguların tedavisinde AT her zaman küratif etki sağlamamakta, bir grup hastada rezidüel hastalık devam etmektedir.

Çocukluk çağındaki OUAS ile ilgili literatüre bakıldığında oldukça tatmin edici ve güvenilir araştırmaların sayısının yüksek oluşu, bizlere çok zengin bir bilgi akışı sunmaktadır. AT'nin çok sık uygulanan bir cerrahi girişim olması ve neredeyse tüm ameliyatların benzer standartlarla yapılması; buna karşın cerrahi tedavi önerilmesine rağmen ebeveynleri tarafından cerrahi tedavinin kabul edilmeyip takip edilen çocukların varlığının, kontrollü çalışmalara olanak sağlaması; zengin ve güvenilir literatürün oluşmasına yardımcı olmaktadır.

Bu bölümde öncelikle çocukluk çağında görülen OUAS'da AT'nin, daha sonrada AT'nin, yeterli tedaviyi sağlayıp sağlayamadığı güncel literatür bilgileri ışığında tartışılacaktır. Son bölümde ise, AT dışında uygulanan daha ileri cerrahi uygulamalara değinilecektir.

Çocuklarda görülen obstrüktif uyku apne sendromunda adenotonsillektomi endikasyonları:

Çocukluk çağındaki, OUAS'a bağlı adenoidektomi ve tonsillektomi endikasyonları şu şekilde özetlenebilir [4].

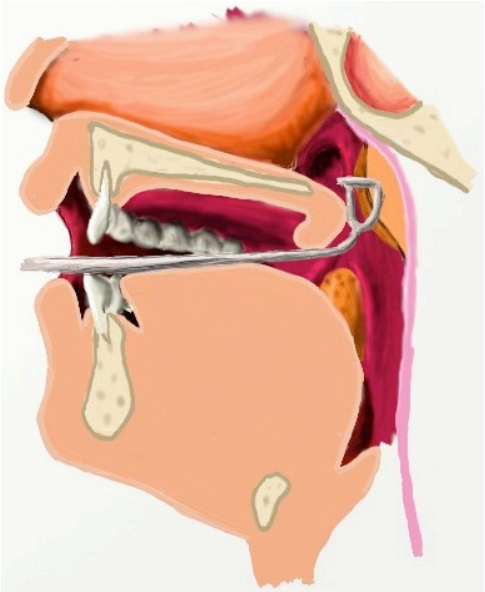
i) Apne hipopne indeksinin (AHİ) > 5 olması

ii) AHİ 1–5 arasında olan hastalarda; kardiyovasküler morbiditeler (hipertansiyon, taşikardi, sağ kalp yetmezliği, azalmış ejeksiyon fraksiyonu), bilişsel morbiditeler (hiperaktivite-dikkat eksikliği, artmış gün içi uykulu olma hali, davranışsal sorunlar, düşük akademik başarı) enürezis, somatik büyüme geriliği, düşük hayat kalitesi olması.

Adenoidektomi ve tonsillektomi:

Adenoidektomi:

Adenoidektomi geleneksel olarak küretaj ile yapılmaktadır. Küretaj adenoidektomi için en yaygın tekniktir öğretmesi ve öğrenmesi kolaydır. Genel anestezi altında yüzüstü yatan, başı ekstansiyona alınmış (Rose pozisyonu) hastanın ağız açıklığı Crowe-Davis ya da McGyver ağız açacaklarıyla sağlanır. Nazofarenks, direkt olarak görülemediğinden adenoid doku, palpe edilerek kontrol edilebilir. Değişik boy ve genişlikteki adenoid küretleri adenoidektomi işlemi kör olarak yapılır (Resim 1).



Resim 1. Adenoidektomi işlemi uygulanması.

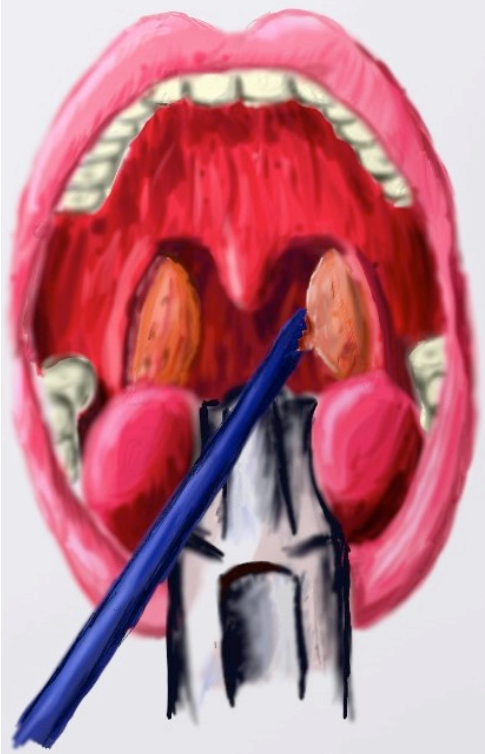
Adenoidektomiyi gerçekleştirirken, öncelikle geniş bir küretle orta hattaki adenoid dokularını almak, daha sonra daha küçük boydaki küretler ile nazofarenksin lateralindeki dokuları almak tavsiye edilmektedir. Nazofarenks lateral duvarında, östaki tüplerini saran torus tubarius'a zarar vermemek için dikkatli olunmalı, küreti, nazofarenks arka duvarından ayırmadan kullanmaya gayret edilmelidir. Küretle alınamayan adenoid dokular palpasyonla tespit edilip, parmakla ezilebilir. Kanama kontrolü için tampon uygulamasından sonra gerekirse bipolar elektrokoter kullanılır.

"Plazma ablasyon" ve "microdebrider" adenoidektomi için son yıllarda kullanılan alternatif yöntemlerdir. Bu yöntemler uygulanırken, "plazma ablasyon" ve "microdebrider" cihazlarının açılı uçları oral yolla nazofarenkse yerleştirilir. Transnazal düz endoskoplar ile nazofarenkse direkt görüş sağlanır ve adenoidektomi direkt görüş altında yapılır. Bu yöntemlerin en büyük avantajı ameliyatın direk görüş altında yapılması ve rezidü adenoid bırakılması riskinin yok denecek kadar az olmasıdır. Özellikle plazma ablasyon ile adenoidektomide kanama kontrolü kolaylıkla sağlanmaktadır.

Tonsillektomi:

Tonsillektomi de adenoidektomi gibi Rose pozisyonunda yeterli ağız açıklığı sağlanarak yapılır. Günümüzde kullanılan en yaygın ve en iyi bilinen teknik, ekstrakapsüler diseksiyon ile tonsillektomi yapılmasıdır. Bu teknikle tonsil ön plikasına insizyon yapılır, tonsil kapsülü ve farengeal kaslar arasından diseksiyon yapılarak tonsiller eksize edilir. Tonsiller eksize edildikten sonra tonsil lojlarına tampon uygulaması yapılır, gerekli durumlarda kanama kontrolü için bipolar elektrokoter kullanılır. Ekstrakapsüler diseksiyon yapılırken makas, elevatör gibi el aletleri kullanılırsa "soğuk diseksiyon"; plazma ablasyon, radyofrekans, elektrokoter gibi çevre dokuların ısınmasına yol açan cihazlar kullanılırsa sıcak diseksiyondan bahsedilir. Sıcak diseksiyon ameliyat süresini kısaltmakta ve kanama kontrolünü kolaylaştırsa da postoperatif kanama riskinde artış ve dokularda oluşan ısı hasarına bağlı iyileşme problemlerine neden olabilir.

Son yıllarda tonsillektomi ameliyatı, kronik tonsillit ya da rekürren tonsillit gibi enfeksiyon odaklı endikasyonlardan ziyade, obstrüktif tonsiller hipertrofi nedeni ile daha sık yapılmaya başlanmıştır. Endikasyon sıklığında ki bu kayma, cerrahi tekniğe de yansımış, tonsillerin tamamen çıkarılması yerine obstrüktif tonsilin küçültülmesini sağlayacak, parsiyel tonsillektomiler ya da intrakapsüler tonsillektomi teknikleri yaygınlık kazanmıştır. İntrakapsüler tonsillektomi için en yaygın teknikler, adenoidektomi de olduğu gibi "plazma ablasyon (koblatör)" ve "microdebrider" kullanılarak uygulananlardır (Resim 2).



Resim 2. Tonsillektomi işlemi uygulanması.

Günümüzde AT için herhangi bir yaş sınırlaması uygulanmamaktadır. Özellikle OUAS'ın morbiditelerinden korunmak için hangi yaşta olursa olsun, obstrüksiyona bağlı bulgu ve belirtiler saptadığında cerrahi endikasyon düşünülmelidir.

Çocuklardaki obstrüktif uyku apne sendromunda adenotonsillektominin yeri:

Hafif adenotonsiller hipertrofi varlığında bile, AT çocuklardaki OUAS'da ilk tedavi seçeneği olarak birçok tedavi kılavuzunda tam bir uzlaşma içerisinde tavsiye edilmektedir. Elbette ki bu tavsiyenin arkasında zengin literatür kaynaklarıyla elde edilmiş, kanıta dayanan bilgiler yer almaktadır.

Adenotonsillektomi ameliyatı, OUAS'lı hastalarda AHİ indeksini belirgin şekilde düşürmektedir. Birçok çalışmada postoperatif AHİ ortalamasının, preoperatif değerine göre, belirgin şekilde daha düşük bulunduğu rapor edilmiştir [5-7]. Ameliyat edilerek takip edilen OUAS'lı çocukları, ameliyat edilmeden takip edilenlerle karşılaştıran, 11 değişik çalışmayı in-

celeyen, bir meta-analizde ise AT olan çocuklarda, AHİ'deki düşüşün daha fazla olduğu açıkça vurgulanmıştır [8].

Çocuklarda OUAS'ın yol açtığı kardiyovasküler morbiditelere, akademik başarı üzerindeki olumsuz etkilere, davranışsal sorunlara, hayat kalitesi üzerine olumsuz etkilere, büyüme geriliğine, enürezis durumuna AT'nin etkisi ayrı ayrı incelendiğinde; literatürde bu konular ile ilgili, geniş hasta grupları üzerinde yapılan, çok sayıda araştırma ve kontrollü çalışmanın bulunduğunu görülmektedir.

1. Kardiyovasküler morbiditeler:

Kaditis ve ark. yaptıkları bir çalışmada, OUAS'lı çocuklarda, AT sonrası kalp hızında düşüş ve kalp hızı değişkenliği değerlerinde düzelme olduğunu rapor etmişlerdir [9]. Tauman ve ark. 2014 yılında, 26 OUAS'lı çocuk üzerinde çalışmışlar, AT sonrası, çocukların tümünde endotel disfonksiyonunda düzelme olduğunu belirtmişlerdir [10]. Crisalli ve ark. çok geniş bir hasta grubunda, AT sonrasında, ejeksiyon fraksiyonunda artış, diyastolik fonksiyonlarda düzelme ve barorefleks sensitivitesinde düzelme olduğuna değinmişlerdir [11].

2. Bilişsel morbiditeler:

Kontrol grubu oluşturularak yapılan, CHAT (*Childhood adenotonsillectomy trial*) çalışmalarında, AT sonrasında OUAS'lı çocuklarda görülen, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, davranış sorunları, bilişsel beceri eksikliği ve akademik başarısızlık durumunda belirgin düzelmeler olduğu rapor edilmiştir [12-14].

3. Enürezis:

Jeyakumar ve ark., 7 çalışmanın kapsadığı, 1360 OUAS'lı çocuk üzerinde yaptıkları meta-analizde preoperatif %31 olan enürezis prevelansının, AT sonrası yarı yarıya azaldığını belirtmişlerdir [15].

4. Büyüme geriliği:

Katz ve ark., 464 OUAS'lı çocuk üzerinde yaptıkları bir araştırmada, AT olan grubun vücutt kitle indeksi (VKİ) z skorlarında 0,31'lik bir artış olurken, ameliyat olmadan takip edilen grubun VKİ z skorlarında sadece 0,13'lük bir artış tespit etmişlerdir [16]. Araştırmacılar AT'yi büyüme geriliği olan OUAS'lı çocuklarda şiddetle tavsiye etmişlerdir.

5. Yaşam kalitesi:

Adenotonsillektominin, OUAS'lı çocuklarda hayat kalitesini nasıl etkilediği çok kez araştırılmıştır ve konu ile ilgili birçok meta-analiz de bulunmaktadır. Garetz ve ark., 453 OUAS'lı çocuk hastayı, randomize olarak,

izlem ve AT grubuna ayırarak incelemişlerdir [17]. Pediatrik yaşam kalitesi ölçeği, Epworth uykululuk ölçeği, 18 maddelik OUAS yaşam kalitesi anketi, pediatrik uyku anketi gibi birçok anketin uygulandığı çalışmada, AT grubunun yaşam kalitesi skorları, izlem grubuna göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Caixeta ve ark., 31 OUAS'lı çocuğu AT'den sonra 2 yıl izlemişler ve kontrol grubuna göre OUA-18 yaşam kalitesi skorlarını anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır [18]. Yapılan meta-analizlerde de AT'nin çocukların yaşam kalitesini arttırdığı birçok kez rapor edilmiştir. AT'nin, OUAS'lı çocukların, ebeveynlerinin de yaşam kalitesini arttırdığı bilinmektedir.

Yukarıda detaylı literatür bilgileri ışığında tartışıldığı gibi AT'nin, çocuklarda görülen OUAS'da oldukça etkili olduğu açıktır ve bu özelliklerden dolayı ilk tedavi seçeneğidir.

Çocuklarda görülen obstrüktif uyku apne sendromunda adenotonsillektomi yeterli mi?

Son yıllarda konu ile ilgili önemli otoritelerin, çocuklardaki OUAS'da AT'nin tedavi yeterliliğini değerlendirdikleri değerli makaleleri yayınlanmıştır. Huang ve Guilleminault, OUAS'lı çocuk hastaların, AT ile ancak %50'sinin kür olduğunu, belirli özellikler taşıyan çocukların, bu ameliyattan yeteri kadar fayda görmediğini belirtmişlerdir [19]. Ehsan ve Ishman, geniş bir literatür taraması sonucu yazdıkları derlemede, AT sonrası hastaların %40'ında rezidüel hastalık kaldığına dikkat çekmişlerdir [20]. Benzer şekilde Boudeweyns ve ark. tarafından yayınlanan ve meta analizlere dayandırılan bir derlemede, AT sonrası yüksek oranda rezidüel hastalık riski taşıyan gruplar belirlenmiştir [21].

Yukarıdaki yayınlar ve konu ile ilgili diğer meta-analizler incelendiğinde, çocukluk çağındaki OUAS'lı hastalarda, AT'nin oldukça etkili olduğu, morbidite ve semptomları belirgin şekilde azalttığı anlaşılmaktadır. Ancak AT'nin hastalığı, tamamen tedavi etme ihtimalinin tahmin edilen ya da inanılan oranlardan daha düşük olduğuna vurgu yapılmaktadır. Genel olarak bakıldığında, çocukluk yaş grubundaki OUAS olgularında AT ile %70 oranında başarılı sonuçlar alındığı kabul edilebilir. Hastalığı hafifleyen ya da hiç tedavi edilemeyen %30'luk bir grup takip edilmeli, gerekirse ek tedaviler planlanmalıdır. Özellikle bazı risk faktörlerine sahip çocuklarda rezidüel hastalık riski oldukça artmaktadır. Bu risk faktörlerini sıralayacak olursak;

1. <u>Obezite:</u>

En iyi bilinen risk faktörlerinin başında gelmektedir. Obez çocuklarda başarının, normal çocuklara göre yarı yarıya daha düşük olduğu bilinmek-

tedir. AT sonrası hastalığın kür (AHİ<1) olma ihtimalinin, %12 kadar düşük açıklandığı araştırmalar mevcuttur [4,21].

2. Sendromik çocuklar:

Sendromik çocuklarda büyük oranlarda ek tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Akondroplazi, serebral palsi, Prader-Willi gibi durumlarda AT'nin etkisi yok denecek kadar azdır. Down sendromlu çocuklarda, AT sonrası "sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP)" ihtiyacının, %70'ler civarında olduğu bildirilmiştir [22].

3. Alerjik astım - alerjik rinit varlığı:

Alerji ve hem rezidüel OUAS hem de tekrarlayan OUAS arasında yakın ilişki bulunmaktadır [21].

4. Ağır OUAS:

Ağır OUAS'lı (AHİ>10) çocuklarda, kür oranları, orta ve hafif şiddette OUAS'ı olan çocuklara göre belirgin şekilde daha düşüktür. Bu durum, ağır OUAS'lı olguların büyük kısmının, AT sonrası yakın takip edilmesi ve gerekirse ek tedavilerin verilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

5. Büyük yaş:

7 yaşından büyük çocuklarda kür oranları belirgin şekilde düşmektedir [6].

6. Ortodontik sorunlar:

Ortodontik problemi olan çocuklarda OUAS'nın AT ile tedavisi zorlaşmaktadır. Yüksek damağı olan çocuklara ve dişlerinde çapraşıklık olan çocuklara özellikle dikkat edilmelidir. Bu iki durum maksiller ve mandibuler retrüzyonun, belirtileri arasındadır ki maksillomandibuler retrüzyon, AT sonrası mutlaka ortodontik olarak tedavi edilmelidir.

Büyük yaş ve ortodontik sorunlara mutlaka çok dikkat edilmelidir. Adenotonsiller hipertrofi nedeniyle sürekli ağız solunumu yapan çocuklarda, dil basısı olmadığı için maksilla-mandibuler retrüzyon gelişmekte ve bu durum ortodontik problemlere yol açmaktadır. Tedavi edilmeyen çocuklar büyüdükçe, orotodontik problemleri daha belirgin hale gelmekte ve her geçen gün AT ameliyatının, başarısının daha da düşük olacağı bir kısır döngüye girilmektedir. Bu nedenle adenotonsiller hipertrofi tespit edilen, semptomatik çocuklar fazla vakit kaybedilmeden, küçük yaşlarda iken tedavi edilmelidir.

Obez çocuklar için kilo verdirme; alerjik riniti ya da astımı olan çocuklarda alerji tedavisi; gerekli durumlarda ortodontik değerlendirme yapılması ve ortodontik tedavi planlanması; ek tedaviler arasında yer alır.

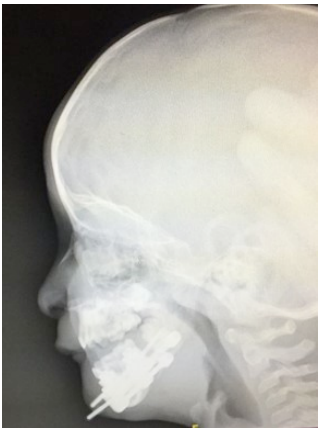
AT'den fayda görmeyen çocuklarda, dil kökü ve larenks seviyesinde de obstrüktif patolojiler olabileceği akılda tutulmalı, rezidüel hastalığı tespit edilen çocuklar, mutlaka bu açıdan muayene edilmelidirler. Çocuk hastalarda, erişkin hastalardaki kadar sık gerekmese de dil kökü cerrahileri uygulanabilir. Tüm bu ek tedavilerin etkisiz kaldığı durumlarda "pozitif havayolu tedavisi" (PAP) tedavileri gündeme gelebilir.

İleri cerrahi tedaviler:

Dil kökü cerrahileri, mandibuler ilerletme için mandibuler distraksiyon uygulaması çocuklardaki OUAS için en sık uygulanan ileri cerrahi tekniklerdir. Çocuklarda OUAS'da ileri cerrahi tedaviler genellikle sendromik çocuklarda gerekli olmaktadır. Nitekim dil kökü cerrahileri mukopolisakaridozlu çocuklarda, mandibuler distraksiyon ise Pierre-Robin sendromunda uygulanmaktadır.

Dil kökü cerrahilerinde, hacim kaplayan dil kökü mukozal ve submukozal dokuları eksize edilir. Eksizyon işlemi için çoğunlukla, plazma ablasyon teknolojisi ile çalışan cihazlar kullanılır. Dil kökü cerrahilerinde orta hattan eksizyon yapmak, laterallerdeki damar-sinir yapılarına zarar vermemek için önemlidir. İleri derecede mandibuler retrüzyonu olan hastalarda distraksiyon ile ilerletme ilk tercih edilecek cerrahi yöntemdir. Mandibuler sinir korunarak yapılan osteotomi ile mandibulada vertikal düzlemde bir kesi oluşturulur. Kemik kesisinin her iki yanına tespit edilen distraktör, ardışık günlerde kontrollü şekilde genişletilir ve mandibuler ilerletme sağlanır (Resim 3-4).

Resim 3. Mandibuler ilerletme işlemi uygulanmış bir bebeğin görünümü.



Resim 4. Mandibuler ilerletme işlemi uygulanmış bir bebeğin radyolojik görünümü.

Sonuç olarak, AT çocukluk çağındaki OUAS'da ideal tedavi olmakla birlikte; hastaların bir kısmında, rezidüel hastalık kalabileceği unutulmamalıdır. Obezite, 7 yaşından büyük olma, var olan ortodontik sorunlar, alerjik hastalıklar rezidüel hastalık riskini arttırmaktadır. Özellikle risk faktörü taşıyan hastalar ameliyattan sonra takip edilmeli, gerekli durumlarda ek tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and Management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012; 130: 576–84.
2. Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric sleep apnea syndrome: an update. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 852–61.
3. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: state of the art. Int J Environ Res Public Health 2019; 16: 3235-55.
4. Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. Eur Resp J 2016; 47: 69-94.
5. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre and postoperative polysomnography. Laryngoscope 2007; 117:1844-54.
6. Suri JC, Sen MK, Venkatachalam VP, et al. Outcome of adenotonsillectomy for children with sleep apnea. Sleep Med 2015; 16: 1181-6.
7. Bhattacharjee R, Gozal LK, Spruyt K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 676-83.
8. Chinnadurai S, Jordan AK, Sathe NA, et al. Tonsillectomy for obstructive sleep-disordered breathing: a meta-analysis. Pediatrics 2017; 139: e20163491.
9. Kaditis AG, Chaidas K, Alexopoulos EI, et al. Effects of adenotonsillectomy on R-R interval and brain natriuretic peptide levels in children with sleep apnea: a preliminary report Sleep Med 2011; 12: 646-51.
10. Tauman R, Lavie L, Greenfeld M, Sivan Y. Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome J Clin Sleep Med 2014; 10: 677-81.
11. Crisalli JA, McConnell K, Vandyke RD, et al. Baroreflex sensitivity after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea during wakefulness and sleep. Sleep 2012;35:1335-43.
12. Chevrin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, et al. Sleep disordered breathing,

behavior and cognition in children before and after adenotonsillectomy. Pediatrics 2006;117:769-78.

13. Garetz SL. Behavior, cognition, and quality of life after adenotonsillectomy for sleep disordered breathing: summary of the literature. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138:19-26.
14. Kohler MJ, Lushington K, Kennedy JD. Neurocognitive performance and behavior before and after treatment for sleep disordered breathing in children. Nat Sci Sleep 2010; 2: 159-85.
15. Jeyakumar A, Rahman SI, Armbrecht ES, et al. The association between sleep disordered breathing and enuresis in children. Laryngoscope 2012;122:1873-77.
16. Katz EH, Moore RH, Rosen CL, et al. Growth after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: an RCT. Pediatrics 2014;134:282-9.
17. Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, et al. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. Pediatrics 2015;135:477-86.
18. Caixeta JAS, Sampaio JCS, Costa VV. Long term impact of adenotonsillectomy on the quality of life of children with sleep disordered breathing. Int Arch Otorhinolaryngol 2021;25:123-8.
19. Huang YS, Guilleminault C. Pediatric obstructive sleep apnea: where do we stand? In: Lin, HC. Sleep Related Breathing Disorder. Adv Otorhinolaryngol. Basel: Karger,2017: 136-44.
20. Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric obstructive sleep apnea. Otolaryngol Clin N Am 2016;49:1449-64.
21. Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos E, et al. Adenotonsillectomy to treat obstructive sleep apnea: is it enough? Pediatric Pulmonology 2017;52:699-709.
22. Maris M, Verhulst S, Wojchiecowski M, et al. Outcomes of adenotonsillectomy in children with Down syndrome and obstructive sleep apnea. Arch Dis Child 2017; 102:331-6.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Diş Hekimliği Uygulamaları

Banu Sağlam Aydınatay

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam ya da kısmi üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize ciddi bir hastalıktır ve tüm yaş gruplarında karşımıza çıkabilmektedir. Çocuklarda ve yetişkinlerde görülen OUAS etiyolojik faktörler, sağlık sonuçları, teşhis kriterleri ve uygulanması gereken tedaviler yönünden farklı özellikler gösterir. Çocuklarda OUAS gelişiminde en sık karşılaşılan etiyolojik faktörler adenotonsiller hipertrofi ve obezitedir. Ancak kraniyofasiyal bozukluklar ve nöromuskuler hastalıklar da majör risk faktörleri arasında yer alırlar. Etiyolojik faktörün özelliğine bağlı olarak farklı uzmanlık dalları tedavide rol alabilmektedir. Eğer hastalık zamanında teşhis ve tedavi edilmezse pulmoner hipertansiyon, davranış bozuklukları, okul başarısında azalma, metabolik sendrom gelişmesi ve hayat kalitesinde azalma gibi ciddi sorunlar görülebilmektedir [(1)].

Hastalığın yarattığı morbidite ve mortalite artışı düşünüldüğünde çocuklara sağlık hizmeti sunan tüm uzmanlık dallarının uyku apnesi konusunda eğitimli olmalarının ve klinik pratiklerinde hastalarını OUAS yönünden değerlendirmelerinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Diş hekimleri, obstrüktif uyku apnesi (OUA) ile ilişkili olabilecek anatomik yapıları kliniklerinde rutin olarak muayene etmekte ve yaptıkları bazı tedavilerle bu anatomik yapılarda değişiklik yaratabilmektedirler. Bu nedenle OUA'nin hem teşhis hem de tedavisinde multidisipliner ekibin bir parçası olarak üzerlerine önemli görevler düşmektedir.

Obstruktif uyku apnesinin teşhisinde diş hekimlerinin görev ve sorumlulukları:

Diş hekimleri, uyku apnesinin değerlendirilmesi ve uygun olan hastalarda tedavi hizmeti verilmesinde uzun zamandır görev almaktadırlar. Teşhis ve tedavi sürecindeki görev ve sorumluluklarının sınırları ise Amerika Uyku Tıbbı Akademisi (*American Academy of Sleep Medicine*, AASM) ve Amerika Diş Hekimliğinde Uyku Tıbbı Akademisi (*American Academy of Dental Sleep Medicine*, AADSM) tarafından ortaya konmuştur. Bu rehber-

lere göre OUAS semptomu görülen hastalarda teşhis konulması ve uygun tedaviye karar verilmesi uyku tıbbı konusunda yetkin bir tıp hekiminin görev ve sorumluluğundadır. Diş hekimleri OUAS teşhisi koymakta yetkin ve yetkili değildirler [2].

Artan farkındalığa rağmen, OUAS teşhis oranları günümüzde hala yeterli değildir. Çocuklarda uyku apnesinin erken teşhis ve tedavi edilmesi morbiditeyi azaltabilecek olsa da teşhis sıklıkla gecikmektedir [3]. Başta çocuk diş hekimliği ve ortodonti uzmanlık dalları olmak üzere kliniklerinde çocukları tedavi eden tüm diş hekimleri OUAS riski artmış hastaları belirleyebilir ve bu hastaları uygun tıbbi bölümlere (Örneğin: Çocuk Göğüs Hastalıkları, Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları, vb.) yönlendirebilirler [4]. Böylelikle çocuğun klinik muayene bulguları ve semptomları uyku tıbbı konusunda uzman bir hekim tarafından değerlendirilebilir ve eğer uygun görülürse polisomnografi (PSG) yapılarak kesin teşhis konulabilir. Yapılan çalışmalar ebeveynlerin, çocuklarının uyku apnesi açısından diş hekimleri tarafından değerlendirilmesine olumlu baktığını gösterse de, diş hekimleri tarafından uyku apnesi şüphesiyle yönlendirme yapıldığında hastalar doktora başvurmayabilmektedirler [5,6]. Bu nedenle diş hekimlerinin ve uyku tıbbıyla ilgilenen doktorların multidisipliner ekipler olarak iletişim içinde çalışmaları teşhis oranlarının arttırılması için büyük önem taşımaktadır.

Obstrüktif uyku apnesi riskinin artmış olup olmadığını belirlemek için diş hekimleri hem anamnezden elde ettikleri bilgileri hem de klinik muayene bulgularını beraber değerlendirirler. Tıbbi hikaye alınırken anamnez formunda yer alan uykuyla ilişkili sorular OUAS riski artmış olan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir. Çocuğun yaş grubuna bağlı olarak ebeveynler tarafından bildirilen şikayetler farklılık gösterebilse de uykuda horlama, tanıklı apne veya hipopne, gece idrar kaçırma, gündüz başağrısı veya ağızdan solunum, okulda uykuya dalma, öğrenme zorluğu gibi bulguları belirlemeye yönelik sorular anamnez formunda yer almalıdır. Yapılandırılmış bir tarama için ise pediatrik ölçekler kullanılmaktadır. Literatürde çocuklarda kullanım için geliştirilmiş 50'den fazla uyku ölçeği mevcuttur. Bunlardan Çocuklarda Uyku Ölçeği ve Çocuklar İçin Uyku Bozuklukları Ölçeği Türkçe'ye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlikleri gösterilmiş ve yaygın olarak kullanılan ölçeklerdir [7-9].

Klinik muayenede diş hekimleri tarafından uyku apnesine yönelik olarak ilk değerlendirilmesi gereken özellik obezitedir. Obezitenin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılabilse de en yaygın yöntem Beden Kitle İndeksi (BKİ)'nin değerlendirilmesidir. Çocuklarda obezite, yaş ve cinsiyete özgün olan BKİ persentil eğrilerinde 95. persentilden bü-

yük değerler olarak tanımlanmaktadır [10]. Çocuklar ve ergenlerde obezite ve OUAS arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Obez olan çocuklarda OUAS görülme sıklığı %60'a kadar çıkabilmektedir ve OUAS şiddeti ile obezite düzeyi arasında paralel bir ilişki mevcuttur [11]. Bu nedenle obez çocukların mutlaka uyku apnesi semptomları yönünden sorgulanması ve daha ileri değerlendirme için diş hekimi tarafından uygun bölümlere yönlendirilmesi gerekir.

Dikkat edilmesi gereken diğer bir hasta grubu ise kraniyofasiyal sendromu bulunan çocuklardır. Kraniyofasiyal sendromlu hastalar hem iskeletsel malokluzyonları nedeniyle hem de diş ve destek dokularında karşılaşılabilecek sorunlara bağlı olarak başta ortodontistler ve çocuk diş hekimleri olmak üzere tüm diş hekimleri tarafından sıklıkla görülen bir hasta grubudur. Yapılan çalışmalarda bu çocuklarda OUAS riskinin artmış olduğu rapor edilmektedir [12,13]. Apert veya Crouzon gibi kraniyosinostoz ile karakterize sendromlarda maksiller hipoplazi ve nazofaringeal obstrüksiyon görülebilirken, mandibuler retrognati ile karakterize Pierre Robin, Treacher Collins veya Goldenhar sendromlu hastalarda obstrüksiyon daha çok hipofaringeal alanda izlenmektedir [14,15]. Down sendromlu çocuklarda ise makroglosi, midfasiyal hipoplazi, obezite ve kas tonusunda azalma gibi OUAS için risk faktörü oluşturan özellikler bir arada bulunabilmektedir [16]. Bu nedenle kraniyofasiyal sendromu olan çocukların hem OUAS yönünden uygun bölümlerce değerlendirilmeleri, hem de gereken durumlarda erken dönem cerrahileri için uygun cerrahi bölümlerle konsülte edilmeleri gerekir.

Şekil 1. Dudak kapanışında yetersizlikle beraber mandibuler retrüzyon bulgusu olan hastanın sagittal görüntüsü. Alt dudak üst kesici dişlerin gerisinde konumlanmış.

Havayolundaki obstrüksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkan kronik ağız solunumu dental ve iskelete ait yapıların gelişimini olumsuz etkileyebileceği gibi, pediatrik uyku apnesinin de önemli bulgularından birisi olabilir [17]. Ağız solunumu olan çocuklarda 'adenoid yüz' olarak da adlandırılan dar ve uzun bir yüz yapısı, mandibuler retrognati (Şekil 1), dudak kapamada yetersizlik (Şekil 2), hyoid kemiğin inferiorda konumlanması, dilin anterior ve inferiorda konumlanması ve başın hiperekstansiyonu ile ka-

Şekil 2. Ağızdan solunuma bağlı olarak istirahat pozisyonunda dudak kapamada yetersizlik bulgusu olan hastanın frontal görüntüsü.

Şekil 3. Ağız solunumu yapan hastada dar burun deliklerine dikkat ediniz.

rakterize postural değişiklikler izlenebilmektedir. Ayrıca perioral kaslarda tonus kaybı, dar burun delikleri (Şekil 3), yetersiz ve kısa bir üst dudak ve yorgun bir yüz görüntüsüyle de karşılaşılabilir [17].

Yukarıda belirtilmiş olan bulgulardan bazıları veya tamamı OUA olan çocuklarda da gözlenebilmektedir. Bu nedenle ekstra oral muayene sırasında hastanın solunum tipi diş hekimleri tarafından rutin olarak incelenmektedir. Ağız solunumunu belirleyebilmek için dudağın istirahat pozisyonunda kapalı olup olmadığı değerlendirilir. Ağız solunumu yapan hastalarda dudaklar istirahat konumunda temas etmezler. Ayrıca burun solunumunun varlığını test edebilmek için hastanın burun deliklerine tutulan aynada buğulanma olup olmadığının değerlendirildiği ayna testi; burnun altına pamuk tutularak pamukta hareket olup olmadığının değerlendirilmesi veya çocuğun yutmadan ve dudaklar kapalı olarak ağzında 3 dakika süreyle bir miktar su tutmasının istendiği su testi de kullanılabilir [18]. Eğer çocukta ağız solunumu varsa, eşlik eden OUA olup olmadığının belirlenmesi ve havayolu obstrüksiyonunu yaratan sebebin bulunabilmesi için ileri değerlendirme yapılması gereklidir.

Pek çok araştırmacı yaptıkları sefalometrik çalışmalarda OUAS hastalarıyla sağlıklı kontrollerin kraniyofasiyal özelliklerinin birbirlerinden farklı

Şekil 4. Dilin aşağıda yerleştiği durumlarda maksiller damak üzerine etki eden yanak-dudak ve dil basıncı arasındaki denge bozulur. Buna bağlı olarak dar ve derin bir maksiller damak yapısı gelişir. Transvers maksiller darlık aynı zamanda nazal tabanda darlık yaratarak nazofaringeal havayolu hacmini azaltır.

olduğunu bulmuşlardır. OUA olan çocuklarda gözlenebilen iskeletsel bozukluklar retrüziv ve/veya mikrognatik mandibula, artmış mandibuler düzlem ve gonial açı ile karakterize vertikal yüz büyüme yönü, maksiller yetersizlik, hyoid kemiğin inferior displasmanı, derin ve dar bir maksiller damak (Şekil 4) yapısı olarak rapor edilmektedir. Yine bu çocuklarda en sık gözlenen maloklüzyon özellikleri ise posterior çapraz kapanış (Şekil 5), alçak dil pozisyonuyla beraber açık kapanış, artmış overjet (Şekil 6) ve dar üst ark olarak belirtilmektedir [1,19,20].

Şekil 5. Maksiller darlık olan hastalarda posterior dişlerde tek veya çift taraflı olarak çapraz kapanış izlenebilir. Bu hastanın sol segmentinde çapraz kapanış görülmektedir.

Şekil 6. Üst kesici dişlerle alt kesici dişler arasındaki yatay mesafe olarak tanımlanan overjet hastadaki mandibuler retrüzyona bağlı olarak artmış.

Diş hekimleri klinik muayeneleri ve lateral sefalometrik değerlendirmeleri sırasında bu iskeletsel ve dental sorunlarla karşılaştıklarında, eğer anamnezde de OUAS'nu düşündürecek bulgular varsa, hastayı ileri değerlendirme için uygun bölümlere yönlendirmelidirler. Erken teşhis durumunda hastanın ortodontik ve dentofasiyal ortopedik tedavisi yapılabilse de hastanın yaşı büyüdükçe ortodontik tedaviyle beraber cerrahi tedaviler de gerekli olabilmektedir.

Diş hekimliğinde kullanılan iki boyutlu lateral sefalometrik radyografiler ve üç boyutlu konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KİBT) görüntüleri havayolunun değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır. Özellikle KİBT hem geleneksel tomografilerden çok daha düşük efektif radyasyon dozu kullanmakta hem de hava yolunun 3-boyutlu değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Böylece havayolunun en dar olduğu bölgenin yerinin belirlenmesi ve darlık miktarının ölçülebilmesini sağlayarak OUAS hastalarının taranması ve tedavi planlamasında önemli bilgiler verebilmektedir. Diş hekimliğinde sadece tarama amaçlı lateral sefalogram ve KİBT alınması endike değildir, ancak kraniyofasiyal yapıların değerlendirilmesi için eğer bu filmler alındıysa havayolu da değerlendirilmelidir [21].

Yapılan çalışmalar OUAS'lu çocuklarda nazofaringeal ve orofaringeal havayolu hacminin ve minimal havayolu alanının azaldığını göstermektedir [22]. KİBT'nin havayolunun değerlendirilmesinde daha etkili kullanılabilmesi için çeşitli çalışmalarda üst havayolunun hacim, alan ve doğrusal ölçümleri için norm değerler oluşturulmaya çalışılmıştır. Masoud ve ark.'ları, Apne Hipopne İndeksi (AHİ) ile korele olan hacim ve kesit alanları belirlemişlerdir [23]. Anderson ve ark.'ları ise KİBT'de epiglottun posteriora eğimli olmasının dil kökü kollapsına işaret ediyor olabileceğini bulmuşlardır [24]. Ancak günümüzde bu konudaki çalışmalar hala yetersizdir ve özellikle çocuklarda radyografik havayolu analizleriyle ilgili daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

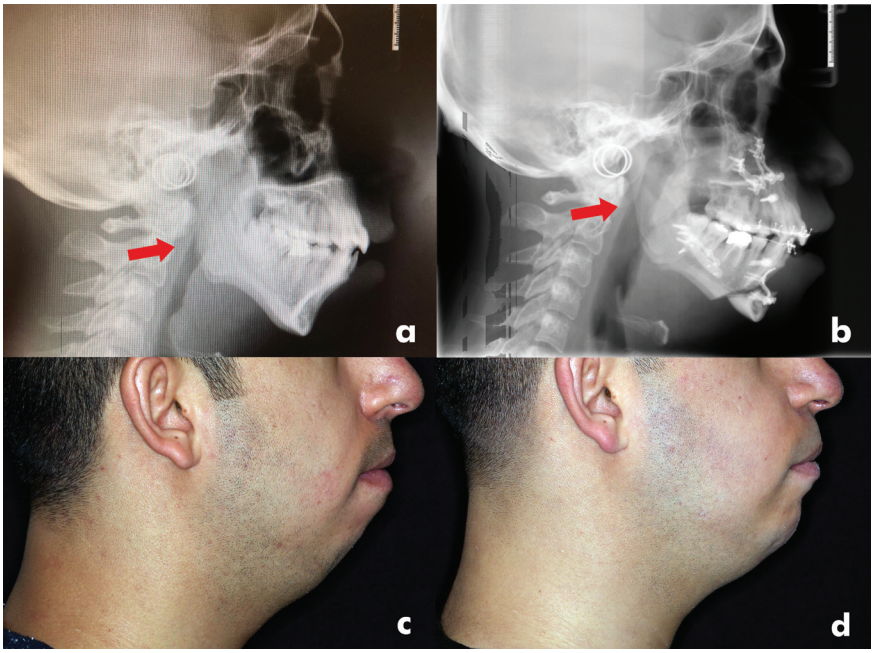
Diş hekimliğinde obstrüktif uyku apnesi sendromu tedavisindeki uygulamalar:

Erişkinlerde OUA'sinin etiyolojik faktörü ve şiddetine bağlı olarak pozitif havayolu basıncı (PAP), yumuşak veya sert doku cerrahileri ve kilo verilmesi gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir. Diş hekimleri tarafından veya onların katkısıyla uygulanan tedaviler ise mandibulayı önde konumlandırarak havayolunu genişleten ağız içi mandibuler ilerletme apareyleri (Şekil 7), iskelet yapısında değişiklik yaratarak üst havayolunun genişlemesini sağlayan maksillomandibuler ilerletme cerrahisi (Şekil 8a-d), ve transvers maksiller darlıklar düzeltirken nazal kavite hacminde ve REM uykusu oranında artış, AHİ'de ve gündüz uykululukta

azalma yaratan cerrahi destekli hızlı maksiller ekspansiyon veya distraksiyon osteogenezisiyle maksiller ekspansiyon (DOME) yöntemleridir (Şekil 9a-e) [25-27].

Çocuklarda OUAS anatomik obstrüksiyon, nöromotor disfonksiyon ve inflamasyona bağlı olarak gelişebilir. Çocuk hastalarda erişkinlerden farklı olarak başlıca anatomik obstrüksiyon yaratan faktör adenoid ve tonsil hipertrofisidir ve çoğunlukla tonsillektomi ve/veya adenoidektomi ile tedavi etkin biçimde gerçekleştirilebilmektedir [28]. Ancak adenotonsillektomi uygulanan çocukların bir kısmında uykuda solunum problemleri devam etmektedir. Guilleminault ve ark.'ları, cerrahiye cevap vermeyen bu çocuklarda faringeal alanların dar olduğunu, maksillanın ve/veya mandibulanın ise yetersiz geliştiğini veya geride konumlandığı rapor etmişlerdir [29]. Çocuk hastalarda adenotonsillektomi ile beraber kraniyofasiyal risk faktörlerini düzeltmeye yönelik ortodontik tedavi uygulandığı zaman OUAS daha etkili şekilde tedavi edilebilmekte, AHİ daha fazla azalmakta, en düşük oksijen satürasyonu belirgin şekilde artış göstermektedir [30]. Bu sonuçlar anatomik obstrüksiyon faktörlerinin birlikte yer alabildiğini

Şekil 7. Erişkin bir OUAS hastasında kullanılan ayarlanabilir mandibuler ilerletme apareyi. Bu apareyler mandibula ve/veya dili uyku sırasında daha önde konumlandırarak havayolu boyutlarını arttırır ve faringeal kollapsı azaltırlar.

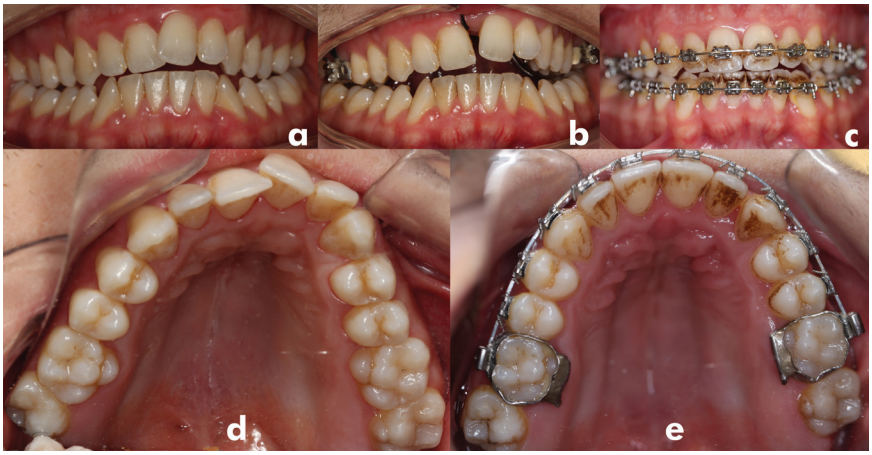


Şekil 8 (a-d). Şiddetli OUAS nedeniyle maksillomandibuler ilerletme yapılan bir hastanın, (a) cerrahi öncesindeki sefalometrik filmi ve, (b) cerrahi sonrasındaki sefalometrik filmi. Hastanın havayolunda cerrahiye bağlı meydana gelen değişikliğe dikkat ediniz. (c) Hastanın cerrahi öncesi ekstraoral sagittal görüntüsünde mandibuler retrüzyonun çok şiddetli olduğu, çene ucu gelişiminin yetersizliği ve labiomental sulkusun belirsiz olduğu görülebiliyor, (d) maksillomandibuler ilerletme cerrahisi sonrası servikomental açıdaki düzelme, labiomental sulkus ve çene ucu projeksiyonu belirginliğinde artış olduğu izlenebilmekte.

ve hastalarda mutlaka kraniyofasiyal risk faktörlerinin değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Eğer çocukta kraniyofasiyal risk faktörleri varsa ortodontistler tarafından büyüme modifikasyonuna yönelik ortopedik tedaviler uygulanabileceği gibi kraniyofasiyal sendromu olan hastalarda erken dönemde maksiller/mandibuler cerrahiler de düşünülebilir [31]. Yani OUA'si olan çocuklarda sadece teşhiste değil tedavi aşamasında da içinde diş hekimlerinin de yer aldığı multidisipliner bir ekip olarak çalışılması gereklidir.

Büyüme modifikasyonu:

Büyüme modifikasyonu uygulamaları problemin hangi iskelet yapısından kaynaklandığına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Mandibuler retrüzyon, maksiller retrüzyon veya maksiller darlığa bağlı havayolu daralmalarında ortodontik-ortopedik tedaviler hastanın havayolunun genişletilmesi ve solunum fonksiyonlarının düzeltilmesinde etkili olabilmektedir.



Şekil 9 (a-e). Yetişkin bir hastada, (a) maksiller darlık ve buna bağlı posterior çapraz kapanış izlenmekte, (b) cerrahi destekli rapid maksiller ekspansiyon uygulanmaya başlanmış, (c) ekspansiyon tamamlandığında posterior çapraz kapanışın düzeldiği görülmekte, (d) ekspansiyon öncesi dar/derin damak ve üçgen ark formu görüntüsü, (e) ekspansiyon sonrası damak genişlemiş ve ovoid bir ark formu elde edilmiş.

Mandibuler retrüzyon:

Obstrüktif uyku apnesinde en sık karşılaşılan iskelete ait problem mandibuler retrüzyondur. Mandibuler yetersizlik veya konum geriliği dilin ve yumuşak damağın geride konumlanmasına yol açarak orofaringeal havayolunu daraltmakta ve solunum fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilmektedir. Mandibuler retrüzyon tedavisinde fonksiyonel apareyler ortodontistler tarafından uzun yıllardır kullanılmaktadır. Büyümekte olan çocuklarda prepübertal büyüme hızlanması evresinde kullanılan fonksiyonel apareylerin üst havayolu boyutlarını başlıca orofaringeal bölgede olmak üzere arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir [32-34]. Havayolu genişliğindeki bu artışın havayolu fonksiyonuna nasıl yansıdığı da yine çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları OUAS teşhisi konulmuş çocuklarda fonksiyonel apareylerin uzun dönem (en az 6 ay) kullanımının AHİ'yi azalttığını ve minimum oksijen satürasyonunu arttırdığına işaret etmektedir [35]. Bu sonuçlara göre mandibuler retrüzyonu olan çocuklarda mandibulayı önde konumlandırarak büyümeyi yönlendiren fonksiyonel apareylerin kullanımının havayolu boyutlarını arttırarak OUAS riskini azaltacağı, uyku apnesi olan çocuklarda ise hastalığın tedavisine katkıda bulunacağı söylenebilir. Ancak unutulmamalıdır ki bu apareyler büyümekte olan çocuklarda iskelete ait değişiklik yaratmaktadır ve bu nedenle eğer mandibuler retrüzyon yoksa kullanılmaları endike değildir.

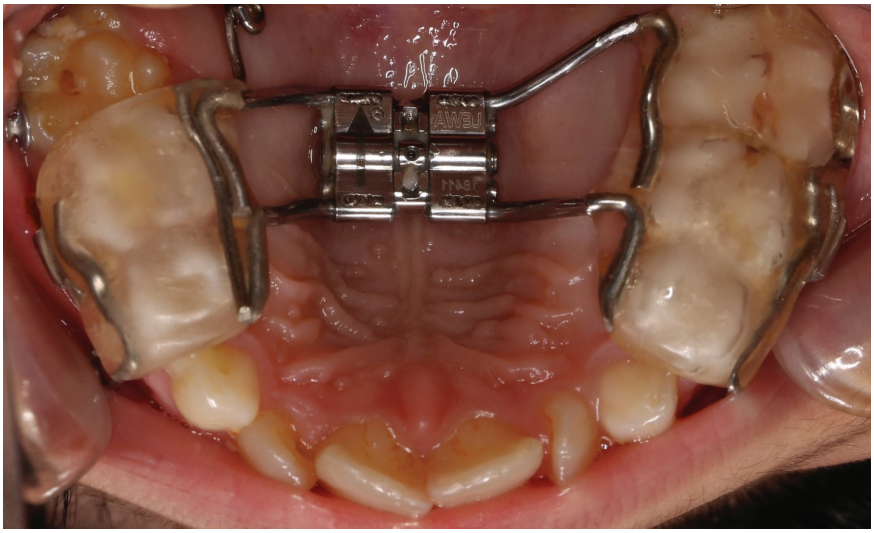
Maksiller retrüzyon:

Obstrüktif uyku apnesi olan çocuklarda sadece mandibuler değil maksiller retrüzyon da görülebilir [36]. Maksiller retrüzyonu dişlerden veya kemikten destek alınarak uygulanan yüz maskesi ile tedavi edilen çocuklarda hastanın yaş ve kooperasyonuna bağlı olarak nazofaringeal havayolunda genişleme görülmekte ve bu genişleme uzun dönemde korunmakta, OUA riski azaltılabilmekte, AHİ azalmakta ve OUAS semptomları hafiflemektedir [37,38].

Obstruktif uyku apnesi tedavisinde nazal maskeyle uygulanan PAP tedavisi de orta yüzde baskı yaratarak büyümekte olan çocukta orta yüz geriliğine yol açabilmektedir [36]. Bu nedenle PAP uygulanacak çocuk hastaların ortodontist tarafından iskelet gelişimi yönünden düzenli olarak takibinin yapılması ve eğer gerekli görülürse gelişmekte olan deformasyonun önlenmesi için PAP cihazına uyumlanan bir yüz maskesinin kullanılması düşünülebilir [39].

Transvers maksiller darlık:

Rapid maksiller ekspansiyon (RME) veya rapid palatal ekspansiyon (RPE) ortodontide transvers maksiller darlıkların düzeltilmesinde kullanılan bir tedavi yöntemidir (Şekil 10). Bu tekniğin iskelet üzerinde etkili olabilmesi için maksillanın süturlarında füzyon gerçekleşmeden önce, yani puberte öncesi yapılması gereklidir. RME obstrüktif apneleri olan, dar ve derin bir damağa sahip, posterior çapraz kapanışı olan, adenotonsiller do-



Şekil 10. Çocukta puberte öncesi maksiller genişletme için yerleştirilmiş RME apareyi.

kusu normal olan veya adenotonsillektomi sonrası rezidüel apneleri kalmış çocuklarda uygulanabilir.

Rapid maksiller ekspansiyonun OUAS tedavisindeki etkinliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Maksiller transvers genişliğin artmasıyla beraber nazal taban da genişlemekte, ağız tabanında yerleşmiş olan dilin pozisyonu düzelmekte ve böylelikle nazofaringeal havayolu ve indirekt de olsa orofaringeal havayolu genişletilerek noktürnal obstrüksiyon ve AHİ azaltılabilmektedir. Bu etkilerin uzun dönemde devam ettiği yine yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [40-42]. Hoxha ve ark.'ları, yaptıkları kapsamlı çalışmada semi-rapid maksiller ekspansiyon tedavisi sonrasında faringeal havayolu dental ark ve posteroanterior palatinal genişliklerin arttığını, AHİ'nin ve serum kallikrein-1 (KLK1) seviyelerinin azaldığını bulmuşlardır [43].

Hem maksiller darlığı hem de adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda ise adenotonsillektomi ve RME'nin birlikte uygulanması gerekir. Guilleminault ve ark.'ları, tarafından yapılan bir çalışmada tek bir yöntemle tedavi edildiğinde 31 hastanın sadece 1 tanesinin tedaviye cevap verdiği, ancak kombine tedaviden sonra hastaların %94'ünde OUAS'ın düzeldiği bulunmuştur [44].

Kraniyofasiyal sendromlarda cerrahi tedavi:

Kraniyofasiyal sendromu olan bireylerde eğer iskelet bozuklukları çok fazlaysa ortopedik tedaviler yeterli olmayabilmekte ve ortognatik cerrahi tedaviler gerekebilmektedir. Eğer iskelete ait malformasyon çocuğun büyüme/gelişimini ve sağlığını tehlikeye atan düzeyde değilse cerrahi tedavi olası bir relapsın önlenmesi için büyüme ve gelişim tamamlandıktan sonra gerçekleştirilmektedir. Ancak şiddetli OUAS varlığında diğer tedaviler uygulanamıyor veya yeterince etkin sonuçlar alınamıyorsa bu hastalarda solunum fonksiyonunun düzeltilebilmesi için erken dönem cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir [45].

Mandibuler retrognatizm çeşitli sendromlarda görülen ve OUAS etiyolojisinde sıklıkla karşımıza çıkan bir iskelete ait malformasyondur. Sendroma bağlı miktognatisi olan hastalarda distraksiyon osteogenezisi uygulaması hem OUAS'a bağlı fonksiyonel sorunları gidermekte hem de hastanın estetik görünümünü düzeltmektedir. İzole mikrognati varlığında mandibuler distraksiyon uykuda solunum parametrelerinin düzeltilmesinde %95,6 etkinliğe sahipken, diğer anomalilerin de varlığında bu başarı azalmaktadır [46,47].

Myofonksiyonel egzersiz tedavisi:

Her ne kadar etkinlikleriyle ilgili yapılan çalışmalar henüz yetersiz olsa da dilin ve orofasiyal kasların egzersizler yoluyla yeniden eğitilmesini ve güçlendirilerek pozisyonlarının düzeltilmesini, ağız solunumunun ortadan kaldırılmasını ve dudak hipotonusunun azaltılmasının hedefleyen aletli veya aletsiz myofonksiyonel egzersizler de yardımcı bir tedavi olarak diş hekimleri tarafından uygulanabilmektedir. Bu egzersizlerle ilgili yapılmış olan bir metaanaliz hafif ve orta şiddetli OUAS gözlenen çocuklarda myofonksiyonel terapinin AHİ'yi azalttığını, ortalama oksijen satürasyonunu arttırdığını ve ağzı solunumunu düzelttiğini rapor etmişlerdir [(48)].

Sonuç olarak; uyku tıbbıyla ilgilenen hekimlerin ve diş hekimlerinin OUAS teşhis ve tedavisinde beraber çalışmaları gerekmektedir. Böylelikle hastaların tedavisi en etkili şekilde gerçekleştirilebilir. Diş hekimlerinin doktorlarla etkili bir şekilde iletişim kurabilmeleri için uyku tıbbıyla ilgili eğitim almış olmaları çok önemlidir. Böylelikle yetersiz teşhis oranları azaltılabilir ve daha etkili tedavi yöntemleri uygulanabilir.

Büyümekte olan hastalar OUAS tedavisi yönünden büyük bir potansiyele sahiptirler. Bu dönemde doğru bir teşhis ve tedavi planlaması ile birlikte ilerleyen yaşlardaki OUAS riski azaltılabileceği gibi, mevcut OUAS daha etkili bir şekilde ve kalıcı olarak tedavi edilebilmektedir. Büyüme potansiyelinin azalmasıyla beraber daha girişimsel ve cerrahiyi de içeren tedavi yöntemleri uygulanması gerekebilmektedir. Bu nedenle çocukluk dönemindeki hastaların başta ortodontistler olmak üzere diş hekimleri tarafından değerlendirilmeleri çok önemlidir.

Çocukluk döneminde uygulanan tedavi yöntemlerinin OUA ile ilişkisi pek çok çalışmaya konu olsa da, bu çalışmalarda genelde uyku parametrelerine olan etkiler incelenmekte, nörobilişsel veya kardiyovasküler fonksiyonlar gibi sağlık sonuçları değerlendirilmemektedir. Bu nedenle çocukluk döneminde OUAS için diş hekimliği tedavilerini inceleyen daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome, American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline:diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2002;109: 704–12.
2. American Academy of Sleep Medicine; American Academy of Dental Sleep Medicine. Policy Statement on the Diagnosis and Treatment of OSA.

American Academy of Dental Sleep Medicine website. https://aasm.org/resources/pdf/aadsmjointosapolicy.pdf.Published December 7,2012. Accessed June 2, 2021.

3. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Clinical practice guideline on the diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012; 130: 576-684.

4. American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on obstructive sleep apnea (OSA). The Reference Manual of Pediatric Dentistry. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry 2020:119-21.

5. Sağlam Aydınatay B, Aksu M, Taner T. Knowledge and attitudes about pediatric sleep apnea among parents in an orthodontic clinic. Yeditepe J Dent 2018; 14: 7-12.

6. Saglam-Aydinatay B, Uysal S, Taner T. Facilitators and barriers to referral compliance among dental patients with increased risk of obstructive sleep apnea. Acta Odontol Scand 2018; 76: 86-91.

7. Spruyt K, Gozal D. Pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: a review of currently available instruments. Sleep Med Rev 2011; 15: 19-32.

8. Yüksel H, Söğüt A, Yılmaz O, Kutluay E. Reliability and validity of the Turkish version of the Pediatric Sleep Questionnaire: a tool for prediction of sleep related breathing disorder. Tuberk Toraks 2011; 59: 236-41.

9. Agadayi E, Çelik N, Başer D. Çocuklar İçin Uyku Bozukluğu Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. J Turk Sleep Med 2020; 2: 65-72.

10. Whitlock EP, Williams SB, Gold R, et al. Screening and interventions for childhood overweight: a summary of evidence for the US Preventive Services Task Force. Pediatrics 2010; 116: e125-44.

11. Verhulst SL, van Gaal L, de Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep disordered breathing in obese children and adolescents. Sleep Med Rev 2008; 12: 339-46.

12. Moraleda-Cibrián M, Edwards SP, Kasten SJ, et al. Obstructive sleep apnea pretreatment and posttreatment in symptomatic children with congenital craniofacial malformations. J Clin Sleep Med 2015; 11: 37-43.

13. Gorucu-Coskuner H, Saglam-Aydinatay B, Aksu M, et al. Comparison of positive screening for obstructive sleep apnea in patients with and without cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J 2020; 57: 364-70.

14. Driessen C, Joosten KF, Bannink N, et al. How does obstructive sleep apnoea evolve in syndromic craniosynostosis? A prospective cohort study. Arch Dis Child 2013; 98: 538–43.

15. James D, Ma L. Mandibular reconstruction in children with obstructive

sleep apnea due to micrognathia. Plast Reconstr Surg 1997;100: 1131-7.

16. Lee CF, Lee CH, Hsueh WY, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: A Meta-Analysis. J Clin Sleep Med 2018; 14: 867-75.

17. Taner T, Saglam-Aydinatay B. Physiologic and Dentofacial Effects of Mouth Breathing Compared to Nasal Breathing. In: Önerci MT, ed. Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders, 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2013: 567-88.

18. Yamaguchi H, Tada S, Nakanishi Y, et al. Association between mouth breathing and atopic dermatitis in Japanese children 2–6 years Old: A Population-Based Cross-Sectional Study. PLoS ONE 2015; 10: e0125916.

19. Pirila-Parkkinen K, Pirttiniemi P, Nieminen P, et al. Dental arch morphology in children with sleep-disordered breathing. Eur J Orthod 2009; 31:160-7.

20. Karaca N, Memikoğlu UT, Gültepe EZ. Pediatrik obstrüktif uyku apnesi sendromu ve mandibular retrognati arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi. Turkiye Klinikleri J Orthod-Special Topics 2015;1:41-4.

21. Alwadei AH, Galang-Boquiren MTS, Kusnoto B, et al. Computerized measurement of the location and value of the minimum sagittal linear dimension of the upper airway on reconstructed lateral cephalograms compared with 3-dimensional values. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2018;154:780-7.

22. Hsu WC, Kang KT, Yao CCJ, et al. Evaluation of upper airway in children with obstructive sleep apnea using cone-beam computed tomography. Laryngoscope 2021; 131: 680-5.

23. Masoud AI, Alwadei AH, Gowharji LF, et al. Relating three-dimensional airway measurements to the apnea-hypopnea index in pediatric sleep apnea patients. Orthod Craniofac Res 2021; 24:137-46.

24. Anderson S, Alsufyani N, Isaac A, et al. Correlation between gonial angle and dynamic tongue collapse in children with snoring/sleep disordered breathing - an exploratory pilot study. J Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 47: 41.

25. Ng JH, Yow M. Oral Appliances in the Management of obstructive sleep apnea. Sleep Med Clin 2019; 14: 109-18.

26. Zaghi S, Holty JE, Certal V, et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: A meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016; 142: 58-66.

27. Yoon A, Guilleminault C, Zaghi S, Liu SY. Distraction osteogenesis maxillary expansion (DOME) for adult obstructive sleep apnea patients with narrow maxilla and nasal floor. Sleep Med 2020; 65: 172-6.

28. Lim J, McKean M. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in children. Cochrane Database Syst Rev 2003; 1: CD003136.

29. Guilleminault C, Li KK, Khramstov A, et al. Sleep disordered breathing:surgical outcomes in prepubertal children. Laryngoscope 2004;14:132-7.

30. Templier L, Rossi C, Miguez M, et al. Combined surgical and orthodontic treatments in children with OSA: A Systematic Review. J Clin Med 2020; 9: 2387.

31. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea. Curr Treat Options Neurol 2004; 6: 309-17.

32. Ozbek MM, Memikoglu TU, Gögen H, et al. Oropharyngeal airway dimensions and functional-orthopedic treatment in skeletal Class II cases. Angle Orthod 1998; 68: 327-36.

33. Aksu M, Gorucu-Coskuner H, Taner T. Assessment of upper airway size after orthopedic treatment for maxillary protrusion or mandibular retrusion. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2017; 152: 364-70.

34. Xiang M, Hu B, Liu Y, et al. Changes in airway dimensions following functional appliances in growing patients with skeletal class II malocclusion: A systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2017; 97: 170-80.

35. Yanyan M, Min Y, Xuemei G. Mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnea in children: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med 2019; 60: 145-51.

36. Korayem MM, Witmans M, MacLean J, et al. Craniofacial morphology in pediatric patients with persistent obstructive sleep apnea with or without positive airway pressure therapy: a cross-sectional cephalometric comparison with controls. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2013; 144: 78-85.

37. Kaygisiz E, Tuncer BB, Yüksel S, et al. Effects of maxillary protraction and fixed appliance therapy on the pharyngeal airway. Angle Orthod 2009; 79: 660-7.

38. Ming Y, Hu Y, Li Y, et al. Effects of maxillary protraction appliances on airway dimensions in growing class III maxillary retrognathic patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018; 105: 138-45.

39. Li KK, Riley RW, Guilleminault C. An unreported risk in the use of home nasal continuous positive airway pressure and home nasal ventilation in children: mid-face hypoplasia. Chest 2000; 117: 916-8.

40. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in

children with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2004; 27: 761-6.

41. Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. Sleep Breath 2011; 15: 179-84.
42. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion (RME) for pediatric obstructive sleep apnea: a 12-year follow-up. Sleep Med 2015; 16: 933-5.
43. Hoxha S, Kaya-Sezginer E, Bakar-Ates F, et al. Effect of semi-rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 5-month follow-up study. Sleep Breath 2018; 22: 1053-61.
44. Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, et al. Adeno-tonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. Sleep Breath 2011; 15: 173-7.
45. Hoeve HL, Joosten KF, van den Berg S. Management of obstructive sleep apnea syndrome in children with craniofacial malformation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1999; 49: S59–61.
46. Tahiri Y, Viezel-Mathieu A, Aldekhayel S, et al. The effectiveness of mandibular distraction in improving airway obstruction in the pediatric population. Plast Reconstr Surg 2014; 133: 352e-9e.
47. Noller MW, Guilleminault C, Gouveia CJ, et al. Mandibular advancement for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. J Craniomaxillofac Surg 2018; 46: 1296-302.
48. Bandyopadhyay A, Kaneshiro K, Camacho M. Effect of myofunctional therapy on children with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Sleep Med 2020; 75: 210-7.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tedavi Başlanan Hastalarda İzlem

Halime Nayır Büyükşahin, Uğur Özçelik

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) üst solunum yollarına ait bir disfonksiyondur. Üst hava yollarında kısmi ya da tam obstrüksiyona bağlı olarak uyku süresince gelişen normal olmayan ventilasyon ve uyku paterni ile karakterizedir [(1)].

Okul öncesi çocuklarda OUAS'nin en sık nedeni adenotonsiller hipertrofidir. Çocuklarda OUAS'nin tedavisinde ilk seçenek adenotonsillektomidir (AT) [(2)]. Diğer tedavi seçenekleri altta yatan etiyolojiye göre değişmektedir. Bunlar kilo vermek, lökotrien reseptör antagonistleri, ağız içi aparatlar, yatış pozisyonun düzenlenmesi, mekanik ventilasyon, trakeostomi ve kraniyofasiyal cerrahidir. Tedavi seçimi hastanın yaşına göre yapılmalıdır. Tedavi seçiminde hastalar 1-23 ay ve 2-18 yaş olarak iki gruba ayrılmaktadır [(3,4)].

İki yaşından küçük hastalarda tedavi seçimine karar verirken basamaklı yaklaşım önerilmektedir. Tedavi seçeneği OUAS'nin etiyolojisi, ağırlığı ve eşlik eden hastalıklara göre değerlendirilmelidir. Adenoidektomi yapılması için en küçük yaş üç ay ve AT için ise altı aydır. İlk iki yaşta AT yapılan hastaların tekrar adenoidektomi ihtiyacı olabilmektedir. Orta-ağır OUAS'u olup cerrahi adayı olmayan hastalarda sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ve hipoventilasyonla birlikte olan OUAS tanılı hastalarda ise iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (BPAP) tedavisi kullanılmaktadır. CPAP tedavisi başlandıktan sonra ilk yıl içinde iki-dört ayda bir polisomnografi (PSG) tekrar edilmeli, sonrasında da her altı ayda bir tekrarlanarak hastanın tedavi ihtiyacı ve basınç ihtiyaçları belirlenmelidir. Nöromüsküler hastalıklarda BPAP başlandıktan sonra en az yılda bir PSG yapılmalıdır. Laringomalazi nedeniyle supraglottoplazi yapılan hastalarda ameliyat sonrası bir ve altı ay aralığında yapılan PSG ile ameliyatın etkinliği değerlendirilmelidir. Tedavide nazofaringeal hava yolu açıklığı sağlayan cihaz ("*airway*") kullanan hastalarda uyku çalışmaları ya da noktürnal oksimetri iki ayda bir tekrarlanmalıdır. Mandibuler genişletme sırasında PSG takibi önerilir [(3,5,6)].

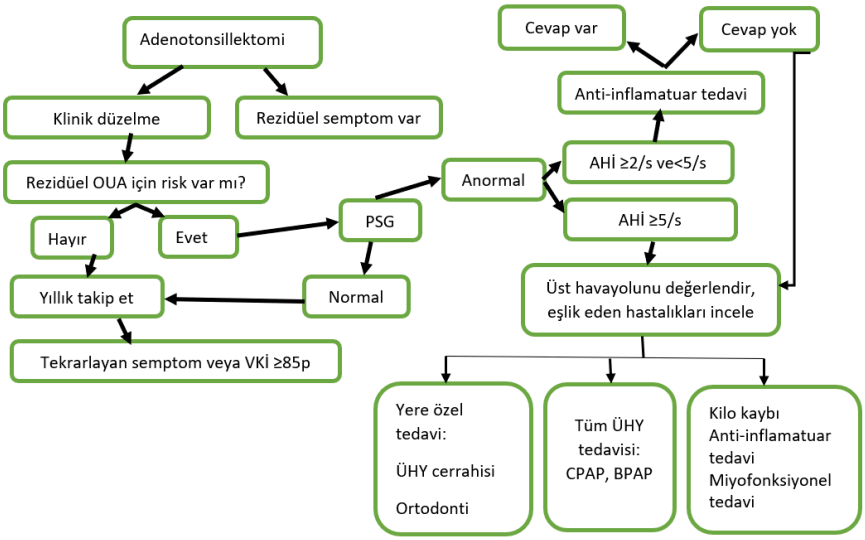
Yaşları 2-18 aralığındaki hastalar tanı ve tedavi sonrası 6 hafta-12 aylık aralıklar ile izlenmelidir. Hastaların izlemi sırasında semptomları, kardiyovasküler ve santral sistem hastalıkları, gece idrar kaçırma durumu ve büyüme hızı açısından değerlendirilmelidir. Uygulanan tedavi sonrası gelişebilecek rezidüel OUAS saptamak için PSG yapılmalıdır. PSG yapılamayan durumlarda kapnografi, poligrafi ve nabız oksimetri ile hastalar değerlendirilebilmektedir [4].

Adenotonsillektomi sonrası %10-70 oranında değişebilen rezidüel hastalık oluşabilir [7]. Hastanın devam eden semptomları mevcutsa AT cerrahisi sonrası altıncı haftada PSG tekrarlanmalıdır. AT sonrasında semptomların devam etmesi için bilinen risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir [4].

Tablo 1. Adenotonsillektomi sonrası rezidüel obstrüktif uyku apnesi için risk faktörleri.

Ağır OUA Mallapati skorunun 3-4 olması Mandibulanın geri yerleşimli olması Kraniyosinostoz Down sendromu Serebral palsi	Siyah ırk 7 yaştan büyük olmak Astım Nazal septum deviasyonu Nazal septum hipertrofisi Prader Willi sendromu

Kaditis GA ve ark.'larından alınmıştır [4].



Şekil 1. Adenotonsillektomi sonrası izlem şeması.

Boudewyns ve ark.'larından alınmıştır [7] *ÜHY: Üst havayolu, PSG: Polisomnografi, OUA: Obstrüktif uyku apne, AHİ: Apne- hipopne indeksi, CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı, BPAP: İki seviyeli pozitif havayolu basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Ağır OUAS'sinde AT sonrası rezidüel OUAS'ın değerlendirildiği dokuz çalışmanın sistematik derlemesinde, risk faktörü olmayan 4,3-8,2 yaş aralığında olan 499 çocuk değerlendirilmiş ve apne-hipopne indeksi (AHİ) <5 olan hastalarda %60-90,6 oranında OUAS'nun devam ettiği fakat AHİ>5 olanlarda %30-55.5 oranında devam ettiği gösterilmiştir [8]. AT sonrası hasta izlemi Şekil 1'de verilmiştir [7].

Adenotonsillektomi sonrası semptomların devam etmesi durumunda 12 hafta nazal kortikosteroid ve antilökotirien antagonist tedavisi uygulanabilir. Nazal kortikosteroid ya da montelukast başlanan hastalarda üç aylık tedavi sonrası PSG veya poligrafi tekrarlanabilir. Maksiller ekspansiyon uygulanan hastalarda işlemden 12 ay sonra ve oral aparat uygulanmasından 6 ay sonra PSG tekrarlanmalıdır. Ancak hastalarda semptomlar devam ediyorsa daha erken yapılabilir. Noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi başlanan hastalarda BPAP ve CPAP titrasyonu PSG ile yapılmalıdır. Ayrıca cihaz gereksiniminin devam edip etmediğinin değerlendirilmesi ve basınçların düzenlenmesi için en az 6-12 ayda bir PSG yapılması önerilmektedir. Devamlı semptomları olan olgularda adenoid dokuda genişleme ve laringomalazi gibi ek tanılar için nazofarengeal endoskopi ve magnetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Yapılan nazofarengeal endoskopilerde AT sonrası %12 vakada adenoid hipertrofisi bildirilmiştir [4].

KAYNAKLAR

1. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: aproposal of two pediatric sleep centers. Sleep Med 2012; 13: 217-27.
2. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 676–83.
3. Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. Eur Respir J 2017;50:1700985.
4. Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns EIA, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2-18 year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016; 47: 69-94.
5. Yanyan M, Min Y, Xuemei G. Mandibular advancement appliances for the treatment of obstructive sleep apnea in children: a systematic review and meta-analysis. Sleep Med 2019; 60:145-51.
6. Bahammam SA. Rapid Maxillary Expansion for Obstructive Sleep Apnea

among children Systematic Review and Meta-analysis. Sleep Sci 2020; 13:70-7.

7. Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos E, et al. Adenotonsillectomy to treat obstructive sleep apnea: Is it enough? Pediatr Pulmonol 2017; 52: 699-709.

8. Galluzzi F, Garavello W. Impact of adenotonsillectomy in children with severe obstructive sleep apnea: A systematic review. Auris Nasus Larynx 2021; 48: 549-54.

BÖLÜM 5:
UYKUDA DİĞER BOZUKLUKLAR

Çocuklarda Davranışsal Uyku Bozuklukları

Perran Boran

Yaşamın ilk bir yılında uyku örüntüsü önemli değişikliklere uğramaktadır. Yenidoğan bebekler günün büyük bir kısmını uykuda geçirip, 1-3 saatte bir genellikle beslenmek ve bakım için uyanmaktayken, bu döneme ait minimum uyku ihtiyacının ne olduğu konusunda bir uzlaşıya varılamamıştır [(1)]. Bebek 10-12 haftalıkken biyolojik ritim ortaya çıkmaya başlar, yaşamın ilk 6 ayında biyolojik ritmin olgunlaşmasıyla uykunun büyük kısmı geceye yoğunlaşırken, uyku döngüleri sırasında fizyolojik olarak sık uyanıklıklar görülür. Yeni becerilerin kazanılması, nesne sürekliliği ve ayrılık endişesi gibi gelişimsel süreçler de uykuyu olumsuz yönde etkileyebilmektedir [(1-6)]. Yaşa göre normal uyku süreleri geniş bir aralıkta değişkenlik gösterir. Normal uyku süreleri, 4-12 ay arası bebeklerde kestirmeler dahil; 12-16 saat, 1-2 yaş arasında; 11-14 saat, 3-5 yaş arasında; 10-13 saat, 6-12 yaş arasında; 9-12 saat, 13-18 yaş arasında; 8-10 saat kabul edilmektedir. Gündüz kestirme sayısı ise 6 aylık bebeklerde 2-3 iken, 18 ay civarında tek kestirmeye iner ve 3-5 yaş arasında gündüz uykuları sonlanır [(1)].

Erken çocukluk döneminde "davranışsal uyku sorunu" sıklığı, çocuk ve aile üzerine etkileri:

Fizyolojik temeli olan obstrüktif uyku apnesi veya periyodik bacak hareketi bozukluğu gibi sorunlar dışında erken çocukluk dönemi uyku sorunlarının büyük bir kısmını davranışsal uyku sorunları oluşturmaktadır. Davranışsal uyku sorunundan bahsedilirken genellikle uykuya dalmakta zorluk ve geceleri sık uyanma anlaşılmaktadır. Ülkemizde ve dünyada davranışsal uyku sorunları %11 ile %76 arasında değişen, ortalama %35-40 sıklıkla yaygın olarak bildirilmektedir [(7,8)].

Sağlıklı büyüme ve gelişim için yaşa göre toplam uyku süresinin ve uyku kalitesinin yeterli olması önerilir [(1-9)]. Çocuklarda görülen davranışsal uyku sorunlarının çocuk sağlığı üzerine olumsuz etkileri yetersiz uyku süresi ile ilişkilendirilirken, uykuya dalarken veya uyandığında uykuya geçiş için ebeveyn varlığına ihtiyaç duyma, anne babalarda depresyon, ileri derecede yorgunluk, evlilik ilişkisinin bozulması ile ilişkilendirilmektedir.

Yakın zamanda yürütülen boylamsal araştırmada bebeklerin %19.4'ünde kalıcı ciddi uyku sorunu saptanmış, bu bebeklerin 4 yaşında olumsuz duygusal belirtiler gösterme ve 10 yaşında duygusal bozukluk tanı kriterlerini karşılama olasılıklarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [10]. Bu bebeklerin aynı zamanda ayrılık endişesi, fiziksel yaralanma korkusu ve genel kaygı düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Aynı örneklemde yaşamın ilk yılında anneleri tarafından uyku sorunu olduğu bildirilen çocukların profilleri incelendiğinde %24.7'sinde az, %27.3'ünde kalıcı orta düzeyde sorun, %10.8'inde 6. ayda artan sorun, %17.8'inde 9. ayda artan sorun ve %19.4'ünde kalıcı ciddi sorun tespit edilmiştir. Bebeklerinde kalıcı ciddi uyku sorunu olması, annelerinde peripartum depresyon, kötü sağlık algısı, artmış kaygı ve annenin eşi tarafından şiddet görmesi ile ilişkilendirilmiştir [11]. Norveç'ten yapılan araştırmada 18 aylıkken 10 saat ve altında uyku ve geceleri ≥3 uyanmanın hem o yaşta hem de 5 yaşında duygusal ve davranışsal sorunları öngörebileceği bildirilmiştir [12]. Araştırmalar annede görülen depresyonun anne bebek etkileşimi ve dolaylı olarak bebeğin fizyolojik gelişimi üzerinde uzun vadeli etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır.

Davranışsal uyku sorunu:

Uluslararası Uyku Bozuklukları sınıflandırmasının (*ICSD-International Classification of Sleep Disorders*) son olarak 2014 yılında 3. sürümü yayınlanmıştır [13]. Çocukluk çağı davranışsal insomnisi, ICSD-3 sınıflamasında "kronik insomni" başlığı altında erişkin çocuk ayrımı olmaksızın sınıflandırılmış, 3 aydır, haftada en az 3 kez, uyku için uygun ortam ve olanakların sağlanmasına karşın uykuyu başlatma veya sürdürmede sorun, buna bağlı gündüz işlevselliğinin etkilenmesi olarak tanımlanmıştır [13]. Sınır koyma ve uyku başlangıcı ilişkili alt formları ise yazı içerisinde geçmektedir. Uyku başlangıcı ilişkili uyku sorununda, çocuk uykuya geçiş için ebeveynin orada bulunmasına, sallanma, emme gibi uyku aracılarına, uyandığında da ebeveynin aktif yardımına ihtiyaç duyar. Okul öncesi çocuklarda daha sık görülen yatağa gitmeyi reddetme şeklinde kendini gösteren alt formunda ise ebeveynin sınır koymada ya da davranışı yönetmesinde sorun olduğu bildirilmektedir.

Davranışsal uyku sorunu tanısı çoğunlukla ebeveynin çocuğun uykusunu sorun olarak ifade etmesi olarak kabul edilmekle birlikte, aşağıdaki tanımlamaların kullanıldığı görülmektedir.

Literatürde, her biri sağlık sonuçlarıyla ilişkili olduğu için "uyku sağlığı" tanımıyla en ilişkili görünen 5 boyut şu şekildedir; toplam uyku süresi, uyku etkinliği (uykuya dalma ve uykuya dönme kolaylığı), uygun zamanlama (uykunun günün 24 saatindeki yeri ve zamanı); uyanıklığı

sürdürebilme (verimlilik) ve uyku kalitesi [14]. Sadeh ve arkadaşları gecede 3 kereden fazla uyanma veya gecede 60 dakikadan fazla uyanık kalma veya toplam uyku süresinin 9 saatin altında olmasını uyku sorunu olarak tanımlamıştır [15].

Uyku süresi kadar uykunun kalitesi ve düzeni de önemlidir. Çocukluk yaş gruplarında uykuya dalma süresi "15 dakika iyi, 46-60 dakika kötü, 5 dakikanın üzerindeki "1 uyanma iyi, ≥4 uyanma kötü, "20 dakika uyanıklık iyi, ≥51 dakika kötü, uyku etkinliği (yatakta uykuda geçen sürenin toplam yatakta geçen süreye oranı) ≥%85 iyi, "%74 kötü uyku kalitesi olarak tanımlanmıştır [9].

Yeni yayınlanan uyku sağlığı indeksine göre uyku rutininin haftada 4 gece ve altında uygulanması, yatma vakti saatinin 21'den sonra olması, çocuğun yatak odasında elektronik cihaz bulunması, çocuğun yaşına uygun minimum uyku süresinin altında uyuması (ilk bir yaşta <12 saat, ikinci yaşta <11 saat, 3-5 yaşta <10 saat) ve günde 1 kere ve üzeri kafeinli içecek tüketimi kötü uyku sağlığı ile ilişkilendirilmiştir [16]. Araştırmalarda yatmaya direnç gösterme, haftada ≥3 gecenin üzerinde uykuya dalmada zorluk ve gece uyanmaları, uykuya dalma süresinin ≥30 dakika olması, uyku sorunu olarak ele alınmaktadır.

Düzenleme sorunu (aşırı ağlama, yeme sorunu, uyku sorunu):

Kuzey Amerika, Avrupa'nın bazı bölgeleri ve Japonya'dan bir çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde bebeklerde huzursuzluk/ağlama sürelerinin yaşamın ilk 6 haftasında 117-133 dakika arasında değiştiği, 10-12 hafta civarında 68 dakikaya indiği gösterilmiştir. Ancak standart sapmanın 45-60 dakika arasında değiştiği ve yaklaşık 250 dakikaya kadar çıkabildiği ortaya konmuştur [17]. Bebeklerde uyanıklık çoğunlukla ağlama ile kendini gösterdiğinden ailelere bu konuda bilgi vermek gerekir.

Aşırı ağlama, yemek yemeyi reddetme gibi beslenme güçlükleri ve 4-6 aylıktan sonra görülen uyku sorunları bebeklerde "düzenleme sorunu" olarak tanımlanmaktadır. Birden fazla düzenleme sorunu görülmesi, ileri yaşlarda ve hatta yetişkinlikte davranışsal ve duygusal sorunlarla ilişkilendirilmektedir. Düzenleme sorunlarının %25 sıklıkla yaygın görüldüğü, bebeklerin %4 ile %10'unda birden fazla düzenleme sorununun eşlik edebileceği bildirilmektedir [18]. Dolayısıyla uyku sorunu olan bir çocukta aşırı ağlama, yeme sorunları gibi diğer düzenleme sorunları da değerlendirilmelidir.

Gece boyu kesintisiz uyku:

Batı toplumlarında anne babaların büyük bir bölümünün bebeklerin

gece kesintisiz uyumasını sağlamaya yoğunlaştıkları görülmektedir. Oysa toplam uyku süresinin öneminin aksine gece boyu kesintisiz uykunun sağlık sonuçlarıyla ilişkisi konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Gece boyu kesintisiz uyku 1957 yılında Moore ve Ucko tarafından klasikleşmiş çalışmalarında gece yarısı ile sabah saat 5 arasında 5 saatlik uyanmadan geçirilen uyku olarak tanımlanmıştır [19]. Bu çalışmada tek başına uyuyan, formül sütle beslenen bebeklerin üç aylıkken %70'nin bu kritere uyduğu ileri sürülmüştür. Bu bebeklerin yarısının büyüdüklerinde tekrar geceleri uyanmaya başlamaları nedeniyle kalıcı bir getirisinin olduğu söylenememekle birlikte, bu çalışma sonuçları ebeveynlerin 3 aylık bebeklerde gece boyu kesintisiz uyuma beklentisini yaratmıştır [19]. Yapılan boylamsal bir kohort çalışmasında kesintisiz uyku 6 saat olarak alındığında, bebekler 6 ve 12 aylık olduklarında %27.9'unun; kesintisiz uyku 8 saat olarak alındığında %57'sinin gece boyu kesintisiz uyumadıkları ortaya konmuştur. Bu bebeklerin gelişimlerine 6, 12 ve 36. aylarda bakıldığında ise gece boyu kesintisiz uyku ile mental, psikomotor gelişim arasında ilişki saptanmazken, kesintisiz uykunun çok daha düşük emzirme oranlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür [20]. Araştırma bebeklerin büyük bir kısmının gece boyunca kesintisiz uyuyamadığı, ayrıca kesintisiz uykunun gelişim ile ilişkisi bulunmadığı göz önüne alındığında, anne babaların ve uyku alanında çalışan uzmanların bebeklerde kesintisiz uyku konusundaki beklentilerinin azaltılması gerektiği şeklinde sonlandırılmıştır.

Uykuyu etkileyen faktörler:

Uyku evrensel bir ihtiyaç olmakla birlikte kültürel, sosyal normlar, çocuğa ait, ebeveyne ait faktörler ve çevresel değişkenlerden etkilenebilmektedir. Çocuğun beslenmesi, mizacı, gelişimi, fiziksel aktivitesi, ekran süresi, ebeveynlerin uyku vakti rutinleri, ebeveyn sıcaklığı, ebeveynlerin eğitim durumu, annenin kendi uykusu, evde yaşayan kişi sayısı, kardeş varlığı, sosyoekonomik düzey, ebeveynlerin çalışma durumu, ebeveynin kaygı ve depresyonu, oda/yatak paylaşımı gibi pek çok faktör uykuyu etkileyebilmektedir [21]. Dolayısıyla çocuklarda uykuyla ilişkili davranışlar ve uyku sorunları, biyolojik, psikolojik, gelişimsel, çevresel ve sosyal etkilerin karmaşık bir etkileşimini temsil etmektedir.

Birlikte uyuma:

Birlikte uyuma, yatak paylaşımı veya aynı odada farklı bir uyku yüzeyinde ebeveynlerin yakınında uyuma (oda paylaşımı) olarak tanımlanmakla birlikte, bazı araştırmacılar birlikte uyumayı aynı uyku yüzeyinde ve gecenin en azından bir kısmında anne-bebek vücut temasının olduğu uyku şekli olarak değerlendirmektedir. On-sekizinci yüzyılın ortalarına dek çocuklar ebeveynleriyle iki yaşına dek aynı yatakta uyurken,

19. yüzyılda farklı yatakta uyuma yaygınlaşmıştır. Geleneksel beşikten parmaklıklı çocuk yatağına geçiş ve çocuğun ayrı bir odaya alınması, son olarak erişkin bir insanın yeterli uykuyu uyumaması halinde oluşabilecek tehlikeler konusunda artmış endişe, uzmanların bebeklik döneminde sağlıklı uyku alışkanlıklarının oluşturulmasının erişkin hayatta sağlıklı uyku için hayati önem taşıdığı görüşüne ve bu yöndeki önerilerine yol açmıştır [22,23].

İlk üç yaşta uyku örüntüsü ve uyku sorunlarının yaklaşık 30.000 çocukta araştırıldığı kültürler arası çalışmada Çin, Hong Kong, Hindistan, Kore, Japonya, Malezya, Filipinler, Singapur, Tayvan, Tayland, Vietnam gibi ağırlıklı Asya ülkelerinin yer aldığı grupla, Avustralya, Kanada, Yeni Zelanda, İngiltere, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) gibi ağırlıklı beyaz ırkın yer aldığı grup karşılaştırıldığında, Asyalı çocukların daha geç yatağa gittikleri, toplam uyku sürelerinin daha kısa olduğu, anne babalarının çocukların uykusunu daha fazla sorun olarak algıladıkları ve çocuklarıyla hem yatak hem de oda paylaşımlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Vietnam'da çocuklarıyla yatak paylaşan anne babaların oranı %83.2 iken, Yeni Zelanda'da bu oran %5.8 olarak saptanmıştır [8]. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'daki ebeveynlerin ise Asya'dakilere göre bebekleriyle daha az sıklıkla oda veya yatak paylaştıkları bildirilmektedir.

Emzirilen bebek-anne ikilisi:

Yirminci yüzyılda emzirmenin yerini formül sütle beslenmenin alması, hastanelerde bebeklerin annelerinden ayrılarak bebek odasında tek başına bakıma geçiş, uyku konusundaki araştırmaların çoğunun formül-sütle beslenen, tek başına uyuyan bebeklerle yapılmasına yol açmıştır [24]. McKenna ve Gettler emzirme ve güvenli birlikte uyumanın aynı sürecin bir parçası olduğunu belirterek "memede uyuma" kavramını geliştirmiştir [25]. Emzirme anne sütünün dışında, bebeklerin ilk sosyal ilişkilerini kurma, annelerin sıcak bakım vermesini kolaylaştırma, bebek-anne fizyolojisini ve davranışlarını düzenleme işlevi gören bir dizi davranış biçiminin parçasıdır. Emzirmenin yatıştırıcı etkisinde istirahat halinde daha yüksek vagal tonus ve dolayısıyla daha yüksek bir düzenleme kapasitesi üzerinde durulmaktadır. Vagal tonusun yüksek olması, kalp hızının parasempatik sinir sistemi aracılığıyla yavaşladığını ve dolayısıyla sakin bir durumun korunduğunu işaret ederken, vagal frenin geri çekilmesi kalp hızının artmasına, sempatik sinir sisteminin harekete geçmesine dolayısıyla savaş ya da kaç tepkisine izin verir. Aynı zamanda emme sırasında annenin vagus sinirinin uyarılmasının emziren annelerin strese tepkilerini en aza indirerek duyarlı bakım verme davranışlarını artırdığı ileri sürülmektedir [26].

Hormonal yanıtlar annenin stresini azaltırken, anne-bebek ilişkisini ve potansiyel olarak bebeğin bilişsel, sosyal-duygusal gelişimini güçlendirir [27]. Ayrıca laktasyon hormonlarından prolaktin annelerin sık uyanmalar gibi bebek bakımının getirdiği streslere daha kolay uyum sağlamalarını kolaylaştırmaktadır. Emzirmeye doğumdan itibaren toksik stresin etkilerini azaltmak için en büyük potansiyele sahip kanıta dayalı bir müdahale yöntemi olarak bakılmaktadır. Araştırmalar emziren annelerin bebeklerini kucakta tutma, sakinleştirme için harcadıkları sürenin emzirmeyen annelere göre daha fazla olduğunu göstermektedir [28]. Emziren annelerin yeterli süt sağlayabilmeleri için gece de dahil bebeklerini emzirmeleri gerekmektedir. Anne sütü inek sütüne kıyasla düşük protein içeriği nedeniyle çok hızlı sindirilmekte ve bebeklerin hızlı büyümenin olduğu yaşamın erken dönemlerinde 2-3 saatte bir uyanarak annelerini emmesi gerekmektedir. Anne sütü iştah ve uykuyu etkileyen leptin ve melatonin hormonları içermektedir.

Emzirilen bebeklerin ve annelerinin formül sütle beslenenlere göre daha az uydukları ileri sürülmekle birlikte kanıtlar tartışmalıdır. Avustralya'dan yapılan bir çalışma emziren annelerin emzirmeyenlere göre uyku sürelerinde anlamlı farklılık olmadığını, ancak gece daha az uyuduklarını göstermektedir [29]. Sadece anne sütüyle besleme ilk 6 ayda annenin uyku süresinde azalma ile ilişkili bulunmuştur (ortalama günde 7.08 saat). Aynı çalışma annelerin kendilerine ayırdıkları sürenin besleme şeklinden bağımsız az olduğunu, sosyal ve ekonomik etmenlerin de çocuk bakımını etkiledikleri gösterilmektedir. Sadece anne sütüyle beslemeyi de içeren optimal bebek bakımı için annelerin zaman ayarlaması yapması gerekmektedir. Sosyal desteği olan veya devlet tarafından süt izni sağlanan annelerin ev işi yapmak veya işe gitmek için harcayacağı süreyi gece uykusuz geçirdiği süreyi kompanse etmek için gündüz kişisel zaman olarak esnek bir şekilde dinlenmeye ayırma şansları olmaktadır. Özellikle emziren annelerde ev işlerinde yardım almaları, diğer çocuklara bakım için destek almaları önerilmektedir.

Ebeveynlik uygulamaları:

Çocuklarda uyku ve sorunlarını çocuk yetiştirme/ebeveynlik uygulamaları bağlamında değerlendirmek gerekmektedir. Ebeveynlik uygulamaları zamanla değişmekte ve dünya genelinde büyük farklılıklar göstermektedir [22].

Tarihsel sürece bakıldığında yirminci yüzyıla kadar bebek uykusu bir sorun olarak görülmezken, 20. yüzyılın başında anne babaların çocukların uykusuyla ilgili endişelerini dile getirmeye başladıkları görülmektedir. Yirminci yüzyılın ilk yarısı boyunca sanayileşme, kentleşme gibi sosyolojik

ve ekonomik değişiklikler aile yapılarını ve ebeveynlik uygulamalarını değiştirmiştir [22]. On dokuzuncu yüzyılda uygulanan aile merkezli, aile üyelerinin gece boyunca sırayla bebeğe bakmalarının yaygın bir uygulama olduğu dönemden, kurallı tek başına uykuya geçişte çeşitli etmenler rol oynamıştır. Geniş ailelerin ve dolaylı olarak çocuk bakımında sosyal, toplumsal desteğin giderek azalması gündüz ve gece çocuk bakımının sadece anneye bırakılmasına yol açmıştır. Anne babanın sezgisi, kuşaklar arası tavsiye veya önceki geleneksel uygulamalara dayalı bir süreçten uykunun medikalizasyon (tıbbileştirme) süreci uzman görüşüne ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. Bu boşluk anneler için çocuk yetiştirme konusundaki uzmanlar tarafından yazılan sayısız kitapla doyurulmuştur. Dr. Emmett Holt'un 1917 yılında hazırlayıp, milyonlarca anne babaya devlet tarafından dağıtılan rehberde, bebeklerin ilk 4 ayda geceleri annelerinden ayrı bir bebek odasında sadece bir veya iki kez beslenmesi, 4-7 ay arasında ise sadece bir kere beslenmesi önerilmektedir [23]. Beslenmenin ne zaman olacağını bebek yerine saatin belirlediği bu yaklaşımda, ara sıra emziren annelerin biberon kullanması da tavsiye edilmiştir. Davranışcı yaklaşımın 1930'larda yükselişiyle anne babalara çocuklarının gelişimi için yemelerini ve uyku alışkanlıklarını tercihen katı kurallara bağlı kalarak düzenlemeleri gerektiği tavsiyesi verilmeye başlanmıştır. Dönemin önemli isimlerinden John Watson bağımsız, kendi kendine yetebilen çocuk yetiştirmek için ebeveynlerin çocuklarına sevgisini, ilgisini sınırlamalarını, sarılmak, öpmek gibi davranışları en aza indirmelerini, bebeğe dokunmadan, sarılmadan ve sallamadan uykuya yatırılmasını önermiştir [23]. Özellikle uyku konusundaki katı kontrolcü yaklaşım 1946-1976 yılları arasında devam ederken, çocuk yetiştirme konusundaki esnek tavrının aksine Dr. Spock'un bir aylık bir bebeğin gece boyu uyanmadan uyuyabileceği ve uyanırsa ağlamaya bırakılması gerektiği tavsiyesine kadar ileri gitmiştir.

Davranışsal uyku sorunlarında değerlendirme:

Ayrıntılı değerlendirmede sorunun ne olduğu, hangi yaşta başladığı, hangi etmenlerin azalıp artırdığı, alerji öyküsü, akut ve süreğen hastalıklar, sorunun hangi koşullarda olduğu araştırılmalıdır. Çocuk insomni olguları kliniğe sık gece uyanması, uykuya dalarken zorluk, gece boyu huzursuz uyku ve erken uyanma ile gelmektedir. Kronik insomnisi olan çocukları klinik olarak sınıflamak amacıyla yapılan araştırmada %17'sinin kliniğe uykuya dalmakta zorluk, huzursuz uyku ve geceleri sık uyanma ile başvurduğu, %21'inin ayırt edici klinik özelliğinin sabah erken uyanmalar olduğu, %62'sinde ise gece uyanma sıklığının fazla olduğu ve uykuya geçişte zorluk yaşadıkları görülmüştür [30]. İlk grupta ailesel öyküsünde veya çocukta klinik "huzursuz bacak sendromu" ve demir eksikliği

anemisi bulunurken, bu çocuklarda olası bir dopaminerjik disfonksiyon olabileceği ileri sürülmüştür. İkinci grupta aile öyküsünde depresyon ve/veya ruh hali bozuklukları görülürken, bu çocuklarda olası bir seretonerjik bir disfonksiyon ileri sürülmüştür. Üçüncü grupta ise öyküde alerji ve/veya gıda intoleransı saptanmış, olası bir histaminerjik disfonksiyondan bahsedilmiştir. Çocukluk çağındaki insomni olgularını klinik, tıbbi ve aile öyküsüne göre sınıflayan bu araştırma kronik insomni ile gelen bir çocukta huzursuz bacak sendromu, demir eksikliği anemisi, alerjinin sorgulanması ve ebeveyn ruh sağlığının değerlendirilmesi açısından klinik öneme sahiptir.

Davranışsal uyku sorunlarının değerlendirilmesinde uyku günlükleri, anketler ve aktigrafi yer almaktadır [7, 15]. Uyku sorunlarının taranmasında ise akronimler kullanılmaktadır. Yatma sorunları (yatağa gitme, uykuya dalma), gündüz uyku hali, gece uyanmaları, uyku düzeni (uyanma ve yatma zamanı) ve toplam uyku süresi, horlama sorgulanmaktadır. Ülkemizde kullanılmak üzere Ersu R ve Boran P tarafından geliştirilen "UYKU" uyku düzenini hızlı bir şekilde değerlendirmek ve uyku sorununu saptamak amacıyla geliştirilmiş, geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bir akronim olup bu amaçla kullanılabilir [31]. Horlama ayrıca sorulmaktadır.

U: Sabah Uyanma vakti

Y: Gece Yatma vakti

K: Gündüz Kestirme sayı ve süresi

U: Gece Uyanma sayısı

Davranışsal Uyku Müdahale Yöntemleri:

Tüm dünyada anne babalara en sık önerilen uyku eğitimleri ödül bileşenini (ebeveyn ilgisi) ortadan kaldırarak, istenmeyen öğrenilmiş davranışları (ebeveyn yardımı için ağlamak) "Extinction" (yok etme/ortadan kaldırma) yöntemine dayanır. Edimsel koşullanma öğrenme kuramına dayalı, Dr. Richard Ferber tarafından 1986 yılında popüler hale getirilmiş olan, "ferberizasyon" veya "kontrollü ağlatma" olarak da adlandırılan yöntemde bebeği kucağa alma, şefkat gösterme gibi sakinleştirme davranışlarının ağlama davranışını pekiştirmesi beklendiğinden, istenmeyen davranış olarak görülen bebeğin ağlamasının anne baba tarafından bebeğe yanıt verilmeyerek azaltılması hedeflenir [24]. Bebek beşiğine yatırılır, nazikçe sırtı pat patlanarak iyi geceler denildikten sonra, ebeveyn odadan çıkar. Bebek ağlarsa ebeveyne 2-3 dakika beklemesi önerilir. Bebek her ağladığında birkaç dakika daha fazla (3-4 dakika, genellikle 7 dakikayı geçmeden) bekledikten sonra odasına

gidilir. Bebek kucağa alınmadan yerinde nazikçe sırtı pat patlanır ve yumuşak bir ses tonuyla sakinleştirilmeye çalışılır. Kontroller sırasında bebekle etkileşimin kısa tutulması, bir-iki dakika sonra ebeveynin odadan çıkması önerilir. Yöntemin değiştirilmemiş halinde bebeğin ağlamaları tamamen görmezden gelinerek bebek yatağa yatırıldıktan sonra sabaha kadar yanına hiç uğranılmaması önerilir. Kontrollü ağlatma yöntemine kıyasla daha duyarlı bir yöntem olarak sunulan kamp yönteminde ise bebek uyuyana kadar anne baba çocuğun odasında kalır ve 3 hafta boyunca yavaş yavaş ebeveyn varlığı ortadan kalkar [32]. Ebeveyn bebeğin gözü önünde odasında uyur gibi yapar. Bu yöntemin bazı formlarında ebeveynin bebeği sakinleştirmesine izin verilirken, diğerlerinde izin verilmez. Bebek tercihen uykulu ancak uyanık olarak yatağına konulur, ebeveyn sırtını nazik bir şekilde pat patladıktan ve iyi geceler dedikten sonra, gece lambası açık olarak bebek tarafından görülebilir bir yatak veya şilteye yatar. Bebek ağlarsa ebeveyn önce hafif ses çıkararak veya hareket ederek odada olduğunu hissettirir. Eğer bebeğin ağlaması devam ederse bebeği kucağa almadan nazik sözlerle ve dokunarak sakinleştirmesi, bu etkileşimin 1-2 dakikayı geçmemesi önerilir. Ebeveyn daha sonra tekrar yatar ve gece boyunca bebek her ağladığında aynı şeyler tekrarlanır. Bu adıma 7 gece boyunca (bazı yöntemlerde 3) devam edilmesi önerilir ve 3 gece üst üste uyku sorununun azalması halinde ebeveyn bebeğin odasından çıkar [33].

Bazı araştırmacılar bu yöntemin kontrollü ağlatmaya göre daha duyarlı bir yöntem olmadığını, ebeveynler tarafından bebeğin yanında olmalarına karşın bebeğin ihtiyaçlarına yönelik zamanında yanıt verilmediğini ileri sürmektedir [34]. Batı toplumunda benimsenen bu yöntemlerde bebeğin kendi kendini sakinleştirme becerisini tek başına kazanması, her uyanmasında daha az ağlamayı öğrenmesi ve sonunda hiç uyanmadan gece boyu uyuması amaçlanmaktadır. Bebeğin memede uyuya kalması veya geceleri ağladığında bebek istediği zaman emzirilmesi da ağlama davranış sıklığını artıracak pekiştirici uyarıcı olarak bakıldığından önerilmemektedir. Bu yöntemlerde çocuğun sağlığı yerine, mümkün olan en kısa sürede çocuk ve anne-babanın bağımsız olmasına odaklanılmaktadır. Ailelerin ise yaklaşık %30 ile %40'ının çocuklarının ağlamalarını görmezden gelmek konusunda zorlandıkları bildirilmektedir [35].

Davranışsal uyku müdahale yöntemleri etkin mi?

Davranışsal uyku müdahale yöntemlerinin etkin olduğu kabul edilmektedir [36]. Hatta bu yöntemler akıllı telefonlar üzerinden mobil sağlık uygulamaları şeklinde de geliştirilmiştir. Etkinlik çalışmalarına

bakıldığında gece uyanma sürelerinde 17 dakika azalma, gece uyku süresinde 50 dakika artış görüldüğü, toplam uyku süresinde ise bir değişiklik olmadığı belirtilmektedir [37]. Bir meta-analizde süt çocuklarında davranışsal müdahalelerin gece uykusu üzerine olumlu etkileri konusunda küçük-orta düzeyde kanıt bulunmakla birlikte gece uyanmaları üzerine etkisinin bulunmadığı ileri sürülmektedir [38]. Yakın zamanda yapılan sistematik derlemede davranışsal müdahale yöntemlerinin kısa dönem etkinliği konusunda bazı destekleyici kanıtlar bulunmakla birlikte daha çok çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir [39].

Davranışsal uyku müdahale yöntemlerinin olumsuz etkileri var mı?

Bu yöntemlerin zararı olmadığına dair atıfta bulunulan bir çalışmada yaşları 6-16 ay arasında değişen anne veya babası tarafından uyku sorunu olduğu ifade edilen toplam 43 bebekten 14'ü kademeli yok etme (*extinction*) grubuna, 15 bebek yatma vaktinin geciktirildiği (*bed time fading*) grubuna, 14'ü ise uyku eğitimi verilen kontrol grubuna alınmış. Müdahaleden 12 ay sonra uykuya geçiş süresi kısalırken, gece uyanmalarında azalma tespit edilmiş ve çocuklarda bağlanma, duygusal ve davranışsal sorunlara anneleri tarafından doldurulan anketler yoluyla bakıldığından bir sorun görülmemiştir [40]. Çalışmada gece uyanık kalma süresindeki azalma kademeli yok etme grubunda 44.4 dakika, uyku vaktinin geciktirildiği grupta 24.6 dakika, kontrol grubunda ise 31.7 dakika olarak saptanmıştır. Toplam uyku süresinde ise müdahale grubunda 0.32 saat, kontrol grubunda 0.36 saat artış gösterilmiş olup, kontrol grubundaki iyileşme olgunlaşmaya bağlanmıştır. Araştırmada gösterilen bu farklılıklar çalışmanın objektif olması amacıyla kullanılan aktigrafide gösterilememiştir. Davranışsal uyku müdahalelerinin çocuklarda uzun vadeli olumsuz etkilerinin olmadığını ileri süren diğer çalışmada bebekleri 7 aylıkken ebeveynleri tarafından uyku sorunu olduğu ifade edilen 173 bebeğe 8-10 ay arasında müdahale uygulanmış, diğer 173 bebeğe ise olağan bakım sunulmuş. Çocuklar 6 yaşında değerlendirildiklerinde duygusal, davranışsal veya uyku sorunları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır [41]. Araştırma sonuçları uzun vadede davranışsal uyku müdahale yöntemlerinin zararlı etkilerinin olmadığı şeklinde kullanılmakla birlikte, yararlı etkilerinin de olmadığı vurgulanmaktadır. Diğer yandan Middlemiss'in çalışması davranışsal uyku eğitimi uygulanan bebeklerin fizyolojik ve davranışsal tepkilerinin ayrıştığını anne-bebek ikilisinin stres yanıtlarının eş zamanlılığının kaybolduğunu göstermektedir [42]. Dolayısıyla bu yöntemlerin çocuk sağlığı üzerine olumsuz etkilerinin olmadığına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmakla birlikte, olası risklerin getirisinden fazla olabileceği unutulmamalıdır.

Son yıllarda bu yöntemin duyarlı, karşılık veren bakımı engellediği, stresin gelişmekte olan bebeğin beyni üzerine olumsuz etkisi, bağlanma üzerine olası olumsuz etkisi, emzirmenin erken sonlanması, bu yaklaşımın gelişime ters düşen etkileri tartışılmaya başlanmıştır.

Çocuklarının ihtiyaçlarına zamanında ve uygun yanıt veren müdahale yöntemleri neden önemli?

Çocuk gelişimi algısal, motor, bilişsel, dil, sosyal-duygusal ve öz düzenleme becerilerinin düzenli bir şekilde ilerlemesiyle sonuçlanan bir olgunlaşma ve etkileşim sürecidir. Gelişim süreci her kültürde benzer olmakla birlikte, ilerleme hızı kültüre özgü beceriler kazandıkça değişebilmektedir. Sağlık, beslenme, güven, duyarlı bakım ve erken öğrenme birbirileriyle de etkileşerek gelişim sürecini etkiler. Geliştiren bakım ("*Nurturing care*") çocuğun kendi ile anne babasının karşılıklı etkileşiminin çevreyle birleşimi sonucu gerçekleşir [43]. Geliştiren bakım çocuğun sağlık, beslenme ihtiyaçlarına duyarlı, karşılık veren, duygusal olarak destekleyici, gelişimine uygun şekilde uyaran, oyun ve keşif için olanaklar sunan ve olumsuz deneyimlerden koruyan bir ev ortamı ile karakterizedir. Geliştiren bakımın düşük sosyoekonomik düzeyin beyin gelişimi üzerine olumsuz etkilerini bertaraf ettiği nöro-bilim çalışmalarıyla gösterilmiştir [43]. Konsepsiyondan iki yaşa kadar ki 1000 günlük döneme hızlı nöro-davranışsal gelişim nedeniyle duyarlı dönem olarak bakılmaktadır [27]. Araştırmalar anne-çocuk etkileşiminin sadece davranışsal seviyede değil, aynı zamanda fizyolojik seviyede de gerçekleştiğini göstermektedir. Ebeveynin bebeğe sunduğu karşılık veren, duyarlı bakım bebeğin duygusal ve öz-düzenleme gelişimini şekillendirmede rol oynar. Ten tene temasın uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlediği, otonomik stres yanıtını azalttığı gösterilmiştir [44].

Erken deneyimlerin gelişen beyin ve duygusal davranış üzerinde derin ve kalıcı etkileri vardır. Doğum sonrası ve bebeklik döneminde istikrarlı, geliştiren bakım yokluğunun ise kortikolimbik gelişimi bozduğu kanıtlanmıştır [45]. Benzer çevrelerin farklı sonuçlara yol açabileceği, incinebilirlik ve dayanıklılıkla açıklanmaktadır. Strese karşı duyarlılık değişkenlik gösterebilmektedir [46]. Geliştiren bakım veren anne-baba, çevresel zenginlik incinebilir grupta bile kolaylaştırıcı etki gösterebilmektedir. Annenin aşırı kontrol edici davranış sergilediği, bebeğin ipuçlarını görmezden geldiği ve kendi gündemine odaklandığı annelik stili ise bebeğin olumsuz duygulanımını daha da şiddetlendirebilir. Dolayısıyla bebeğin öz-düzenleme becerilerini uzun dönemde desteklemenin ancak duyarlı, karşılık veren, şefkatli anne babalıkla mümkün olduğu unutulmamalıdır.

Duyarlı uyku müdahale yöntemleri:

Duyarlı uyku müdahale yöntemleri, kademeli olarak anne babanın verdiği desteğin azaltılması ancak çocuğun ihtiyacı doğrultusunda desteğin her zaman sunulması karşılık veren ancak sınır koyan yöntemler olarak tanımlanabilir. Çocuğun yeni beceriler edinirken kendi başına altından kalkmakta zorlanacağı bir durumda anne babanın yol göstermesi, ona rehberlik etmesi ile başarılı bir şekilde bu beceriyi kazanması, daha sonra bu deneyimi başka görevleri bağımsız olarak gerçekleştirme girişimlerinde kullanması beklenir. Karşılık veren, duyarlı uyku eğitimlerinde kademeli olarak anne babanın yardımının azaltıldığı veya anne baba yardımının bebek uyuyana dek desteğini devam ettirdiği formları bulunmaktadır.

Bebek gece uyandığında ağırdan alarak yanıt vermek; ışıkları açmadan, sessiz bir şekilde sadece birkaç sakinleştirici söz, ya da sırtını sıvazlama yetiyor mu diye önce bir kontrol etmek ve çocuğun tam uyanıklığa geçmeden uykuya devam etmesine yardımcı olmak önerilir [(47)]. Bu yöntemde esnek bir şekilde ebeveynin çocuğa uykuya dalarken ihtiyacı kadar yardımcı olması, aralarda daha az destek vererek bebeği gözlemlemesi önerilir.

"Possums uyku programında" ebeveyn-bebek nörohormonal eşzamanlılığının bebeğin ipuçlarına dayalı ebeveynlik yöntemiyle geliştirilmesi, bebeklerde uyku ihtiyacının değişkenliği, uyku düzeni konusunda esnek olunması, emme sonrası meme sarhoşluğunun normal fizyolojik bir durum olduğu, biyolojik saatin sabahları doğal ışığa maruz kalmak gibi uyaranlarla olgunlaşması için öneriler, duyusal uyaran zenginliği ve ebeveyn ruh sağlığının korunması, değerlere bağlı ebeveynlik için farkındalık egzersizleri üzerinde durulmaktadır [(48)]. Çocuğun uykusu yerine ebeveynlerin desteklenmesine odaklanılmaktadır. Günlük hayatın ve bebeğin keyfine varmak, gece uykusunu hem anne baba hem bebek için keyifli, rahatlatıcı bir sürece çevirmek önerilir. "Kabul ve kararlılık terapisi" ise yeni doğum yapmış özel olarak annelere yönelik uyarlanmış olup bir psikososyal müdahale yöntemi olarak sunulmaktadır. Annenin bebeğiyle, ebeveynliğiyle, evlilik ilişkisindeki eş rolüyle ilgili negatif düşünce ve duyguları kabul edip, bu düşüncelerle olan ilişkisini değiştirmek ve annenin önce kendine değer vermesini sağlamak, ebeveyn olarak kişiyi mutlu eden, onun için önemli değerlere bağlı ebeveynlik konusunda çalışmak, bilinçli farkındalık, fiziksel aktivite, gevşeme egzersizleri yoluyla annenin ruhsal durumunun iyileştirilmesi amaçlanır. Stres ve ağlamayla aşırı uyarılmış sempatik sinir sistemi, açlık ve duyusal beslenme ihtiyacı gibi sağlıklı uykunun önündeki engeller kaldırılır. Bebeğin parasempatik sinir sisteminin harekete geçirilmesi ve beslenme ihtiyacı emzirme

yoluyla sağlandığından bebeğin emzirilerek uyuması anne bu durumdan memnunsa teşvik edilir. Bebeğin açık havaya çıkarılması değişik çevre, duyusal uyaran zenginliği ve vestibüler uyarı ile duyusal beslenme ihtiyacının karşılanmasını sağlar.

Uyku hijyeni:

Tüm davranışsal uyku müdahale yöntemlerinde uyku hijyeni önerilir. Uyku hijyeni terimi, kaliteli uyku, yeterli uyku süresi ve gündüz uyku halini önleyici sağlıklı uykuyu teşvik eden değiştirilebilir ebeveyn ve çocuk uygulamalarını tanımlamak için kullanılır. Bu uygulamalar uyku ortamı, uyku rutini ve gündüz aktiviteleri gibi bir dizi alanı kapsar. Uyku vakti rutinleri, uyku vaktinin geldiğine dair ipuçları sağlayarak, çocukları zihinsel olarak uykuya hazırlar. En yaygın kullanılan uygulama ise yatma saatleri, kalkma saatleri ve kestirme için düzenli bir programın oluşturulmasıdır. Ancak bu konuda katı kurallı olmak yerine esnek olunmalıdır. Genellikle 6. aydan itibaren 30-45 dakikayı geçmeyecek düzenli bir uyku vakti rutinin oluşturulması önerilir. Öngörülebilir bir uyku vakti rutini, özellikle küçük çocuklarda uykuya geçiş süresinde azalma ve uyku konsolidasyonunda iyileşme ile ilişkilendirilmektedir [(49)]. Aynı çalışmada uyku rutininin bir parçası olarak çocuğa kitap okunması veya çocuğun kitap okuması gece uyku süresinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP)'nin "fırçala, kitap oku, düzenli uyku vakti" programı veya sağlıklı uykuda 4 B (*Bath-Brushing-Books-Bedtime*) yani rutine banyo eklenmesi önerilebilir. Ekran maruziyeti ve kafein kullanımının olmaması da diğer uyku hijyeni önerilerindendir. Odada televizyon bulunması uyku başlangıcında gecikme, uykuyla ilişkili kaygı, uyku süresinde kısalma ile ilişkili bulunmuştur. Sakinleştirici bir uyku rutinin ardından sessiz, uygun ısıda ve karanlık bir uyku ortamı yaratılması uykuya geçişi kolaylaştıracaktır.

Uykunun iyileştirilmesinde geleneksel olmayan yaklaşımlar:

Aromaterapi, beyaz sesler ve müziğin uyku üzerine olumlu etkileri olduğuna dair bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, masaj konusunda kanıtlar karmaşıktır [(50)]. Masajın gece uykusu üzerine olumlu etkilerinin olduğu ileri sürülürken, etkili olmadığına dair de çalışmalar mevcuttur.

Uyku makineleri kesintisiz uykuyu artırmak amacıyla bebek odasındaki diğer sesleri maskelemek için gürültü üretir. Bu cihazların sürekli kullanımı, bebeklerde gürültüye bağlı işitme kaybı riskini artırır mı diye yapılan araştırmada, üretilen gürültü seviyelerinin özellikle uzun süreli kullanımda gürültüye bağlı işitme kaybı riski taşıyabileceği belirtilmiş, kullanılması halinde bebekten mümkün olduğunca uzakta,

düşük volümde ve uyuduktan sonra kapatılması şeklinde kısa süreli kullanımı önerilmiştir [51].

Güvenli uyku ortamı:

Uyku-ilişkili ani bebek ölümlerinde asıl risk etmenlerini anne babanın sigara içmesi, bebeğin uykuya yüz üstü yatırılması, bebekle kanepede uyuya kalmak, ilaç veya alkol kullanan bir kişiyle bebeğin aynı yatakta yatması ve formül süt ile beslenme oluşturmaktadır [52]. Güvenli bir uyku ortamı için öneriler arasında bebeklerin bir yaşına kadar uykuya sırtüstü pozisyonda yatırılması, sert bir uyku yüzeyinin kullanılması, yatak paylaşımı olmadan en azından ilk 6 ay, ideal olarak ilk bir yıl oda paylaşımı, yumuşak yatak ve aşırı ısınmadan kaçınma yer alır. Hastaneden eve gelir gelmez bebek uyanıkken günde 2-3 kez 3-5 dakika yüzüstü pozisyonda onunla etkileşime girmek, oyun oynamak ve bu süreyi kademli olarak artırmak kas güçlerini artırmak ve kafasının arkasının düzleşmesini önlemek için önerilir. Önerilere karşın ebeveynlerin yaklaşık yarısının sürekli olmasa bile bir noktada bebekleriyle yatak paylaştıkları bildirilmektedir. Ebeveyn-bebek yatak paylaşımı tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Emzirme kolaylığı ve emzirmenin sürdürülebilmesi yatak paylaşımının desteklenmesi açısından en önemli etkenlerden biri olmakla birlikte, diğer nokta epidemiyolojik çalışmaların yatak paylaşımına bağlı ölümlerde yumuşak yatak, başının örtüyle kapatılması, sigara dumanına maruziyet gibi ikincil risk faktörlerinin de olduğunu göstermesidir. Öte yandan kanıtlar şu an için mevcut önerinin değiştirilmesi açısından yeterli olmayıp, aynı oda farklı yatak paylaşımı önerisi halen geçerliliğini korumaktadır. Özellikle bebeğin 4 ayın altında olması, preterm ve veya düşük doğum ağırlığı, ebeveynlerden bir veya ikisinin yatakta içmeseler bile sigara kullanıyor olmaları, annenin gebelikte sigara içmiş olması, ebeveynin alkol ve/veya yasadışı, sakinleştirici ilaç kullanmış olması, birden fazla kişi tarafından yatak paylaşımı, bebeğin ebeveyn olmayan biriyle yatak paylaşımı, yumuşak yatak, koltuk, kanepe gibi uygun olmayan yüzeylerde yatmak, yastık, battaniye kullanımı artmış riske neden olmaktadır.

Kundak:

"Ani bebek ölüm" riskini azaltmak amacıyla rutin kundaklama önerisinde dair bir kanıt bulunmamaktadır. Kundaklanan bir bebeğin yüzüstü pozisyonda bırakılması veya yüzüstü pozisyona dönmesi halinde ölüm riski yüksektir. Bebekler kundaklanırsa her zaman sırt üstü yerleştirilmelidir. Gelişimsel olarak dönme belirtileri gösteren bebeklerde kundaklama bırakılmalıdır. Kalça çıkığı, yüzün kapanması, boğulma, aşırı ısınma gibi riskler nedeniyle kundağın doğru uygulanması önemlidir. Bebeğin bacaklarını ve kalçasını rahat hareket ettirecek

şekilde kundaklanması önerilmektedir. Kollarının içeride veya dışarıda tutulması ile Ani Bebek Ölüm riski arasında ilişki kanıta dayalı olarak gösterilmemiştir.

Emzik:

Emzik kullanımı emzirmenin düzene oturduğu ilk 2-3 haftalık dönemde önerilmez. Emzirmenin iyi gittiğinden emin olunduğunda kestirme ve gece uykusunda emzik verilmesinin "ani bebek ölüm" riskini azalttığı bildirilmektedir. Bebek uykuya daldıktan sonra ağzından düşerse ağzına konulması gerek yoktur. Emzik kullanımı 2-3 yaşlarda artmış otit riski ile ilişkilendirilmekte, ilk bir yılda bu riskin düşük olduğu bildirilmektedir. Besleyici olmayan emme alışkanlıklarının (emzik kullanımı, parmak emme) 3 yaşına dek uzun vadeli sorunlara yol açmadığı bildirilmektedir. Bazı bebekler emzik emmek istemez. Emzirilen bebeklerin "ani bebek ölüm" riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir, bu nedenle emzik kullanımı emzirmeyi engelliyorsa önerilmez. Emzirmenin koruyucu etkisi sadece anne sütü verildiğinde artar.

Sigara maruziyetinin önlenmesi:

Önlenebilir bir durum olduğundan sigara dumanından bebeği korumak, gebelik sırasında sigara içmemek ve sigara dumanı olan ortamda bulunmamak, dışarıda bile olsa bebeğin yakınında sigara içmemek önemlidir. Hamilelikte annenin sigara kullanımının ortadan kaldırılması halinde ani bebek ölümlerinin yaklaşık üçte birinin önlenebileceği tahmin edilmektedir. Dolayısıyla hem gebelik döneminde hem de bebeğin doğum sonrası çevresinde sigara dumanı maruziyeti önlenmelidir.

Uyku sorununun ağırlığına göre verilen hizmetler değişken olduğundan, önleyici yaklaşım hedeflenmeli, çocuk alanında çalışan hekimlerin davranışsal uyku sorununu tarayarak önerilerde bulunmaları gerekmektedir. Psikososyal müdahale programları gerektiren durumlarda ise bu hizmeti veren kliniklere yönlendirme yapılmalıdır.

Polikliniklerde verilebilecek öneriler:

∞ Anne-babanın kaygılarının dinlenmesi, yaşadıkları aşırı yorgunluk halinin hekim tarafından kabul edilmesi

∞ Bebeğin uyku alanındaki gelişimi konusunda anne babaların beklentilerinin ne kadar gerçekçi olduğunun tartışılması

∞ Her çocuğun değişken duyarlılığa sahip olabileceği, bazı çocukların ebeveyn yardımına daha çok ihtiyaç gösterebileceği

∞ Bebeğinin ihtiyaçlarına zamanında karşılık veren, duyarlı, şefkatli

bakımın özellikle yaşamın ilk bir yılında çocuk gelişimi açısından kritik öneminin aileyle paylaşılması

∞ Emzirmenin anne sütünün çocuk sağlığı açısından sayısız faydaları dışında, emme yoluyla bebeğin stres yanıtı ve öz-düzenleme becerilerinin geliştirilmesindeki rolünden bahsedilmesi

∞ Yaşa göre değişen uyku ihtiyacı ve uyku süresinin değişkenliğinin anlatılması

∞ Uyku düzeninde esnek olmak

∞ Uyku güvenliği (yatak, sigarasız ortam, pozisyon, ısı)

∞ Biyolojik ritmin düzenlenmesi

- Gece nasıl geçerse geçsin sabah erken aynı saatte kalkmak
- Sabahları parlak doğal ışık maruziyeti
- Gece uykuya dalmasını engelleyebilecek uzun ve geç kestirmelerden kaçınmak

∞ Çocuk için zengin, uyarıcı bir çevre yaratılması (açık havada fiziksel aktivite, sosyal etkileşim, oyun)

∞ Babanın çocuk bakımına katılımının desteklenmesi

∞ Ev işleri ve diğer çocuklar için sosyal destek alınması

∞ Uyku sorunu ile ne kastedildiğini anlamak, gerçekten bir uyku sorunu olup olmadığını ortaya koymak

∞ Her bebek ve anne babanın farklı olduğu, dolayısıyla her bebek ve aileye özel bir yaklaşım sunulması gerektiğinden bahsetmek

∞ Sınır koyan ebeveynlik stiline geçiş talebinde bulunan aileyle olumlu ebeveynlik stilinde sınır koyma yöntemlerinin konuşulması

Sonuç olarak ebeveyn merkezli hızlı davranış değişikliği beklentisinin olduğu, kısa dönem rahatlık sağlayan yaklaşımlardan, uzun dönem sağlıklı gelişimin desteklendiği çocuk merkezli yöntemlere geçiş üzerinde düşünülmelidir. Gelişimsel normal süreçler patolojik hale getirilmemeli, uyku eğitimi gerektiren durumlarda ise emzirilen bebek anne ikilisinin standart kabul edildiği, emzirmenin sürdürülmesinin amaçlarda yer aldığı kanıta dayalı, psikososyal müdahale programları sunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Recommended amount of sleep for pediatric populations: A consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2016; 12: 785-6.
2. Boran P. Uykusuz bebek-Erken çocukluk dönemi uyku sorunlarına yaklaşım. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2018; 14: 403-10.
3. Boran P. Çocuklarda normal uyku fizyolojisi ve farklı gelişim dönemlerinde uyku sorunları. İç: Gökçay G, Beyazova U. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2021:343-59.
4. Aydın A, Boran P. Çocuklarda uyku sorunlarına yaklaşım. İç: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A, Boduroğlu K. Milli Pediatri Derneği, Temel Pediatri. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2020: 134-139.
5. Boran P. Bebeklik Dönemi Uyku Sorunları ve Çözümleri. Türkiye Klinikleri Social Pediatrics 2021: 72-78.
6. Boran P. Uykusuz bebek ve çocukluk dönemi uyku sorunlarına yaklaşım. İç: Oğuz F. Genel Pediatri-Pediatrinin Temel Taşları, 2021 (Baskıda).
7. Boran P, Ay P, Akbarzade A, et al. Translation into Turkish of the expanded version of the "Brief Infant Sleep Questionnaire" and its application to infants. Marmara Med J 2014; 27: 178-83.
8. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, et al. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. Sleep Med 2010; 11: 274-80.
9. Ohayon M. National Sleep Foundation's sleep quality recommendations: first report. Sleep Health 2017; 3: 6-19.
10. Cook F, Conway LJ, Giallo R, et al. Infant sleep and child mental health: a longitudinal investigation. Arch Dis Child 2020; 105: 655-60.
11. Cook F, Conway L, Gartland D, et al. Profiles and predictors of infant sleep problems across the first year. J Dev Behav Pediatr 2020; 41: 104-16.
12. Sivertsen B, Harvey AG, Reichborn-Kjennerud T, et al. Later emotional and behavioral problems associated with sleep problems in toddlers: a longitudinal study. JAMA Pediatr 2015; 169: 575-82.
13. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
14. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? Sleep 2014; 37: 9-17.
15. Sadeh A. A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an internet sample. Pediatrics 2004; 113: e570-7.
16. Williamson AA, Mindell JA. Cumulative socio-demographic risk factors

and sleep outcomes in early childhood. Sleep 2020; 40: 1-13.

17. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis. Fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. J Ped 2017; 185:55-61.
18. Wolke D. Persistance of infant crying, sleeping and feeding problems: need for prevention. Arch Dis Child 2019; 104:1022-3.
19. Moore T, Ucko L. Night waking in early infancy: Part 1. Archives Dis Child 1957; 32: 333-42.
20. Pennestri MH, Laganiere C, Bouvette-Turcot AA, et al. Uninterrupted infant sleep, development, and maternal mood. Pediatrics 2018; 142: e20174330.
21. Jeon M, Dimitriou D, Halstead EJ. A systematic review on cross-cultural comparative studies of sleep in young populations: the roles of cultural factors. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 1-45.
22. Barry ES. What is "normal" infant sleep? Why we still do not know. Psychol Rep 2021; 124: 651-92.
23. Rosier JG, Cassels T. From "crying expands the lungs" to "you're going to spoil that baby": how the cry-it-out method became authoritative knowledge. J Family Issues 2021; 42: 1516-35.
24. Bartick M, Tomori C, Ball HL. Babies in boxes and the missing links on safe sleep: Human evolution and cultural revolution. Matern Chid Nutr 2018; 14:e12544.
25. McKenna JJ, Gettler LT. There is no such thing as infant sleep, there is no such thing as breastfeeding, there is only breastsleeping. Acta Paediatrica 2016; 105: 17-21.
26. Mezzacappa ES, Kelsey RM, Katkin ES. Breastfeeding, bottle feeding, and maternal autonomic responses to stress. Journal of Psychosomatic Research 2005; 58: 351-65.
27. Black MM. The principles of Nurturing Care promote human capital and mitigate adversities from preconception through adolescence. BMJ Global Health 2021; 6: e004436.
28. Smith JP, Forrester R. Maternal time use and nurturing: analysis of the association between breastfeeding practice and time spent interacting with baby. Breastfed Med 2017; 12: 269-78.
29. Smith JP, Forrester RI. Association between breastfeeding and new mothers' sleep: a unique Australian time use study. Int Breastfeed J 2021; 16: 7.
30. Bruni O, Sette S, Angriman M, et al. Clinically oriented subtyping of chronic insomnia of childhood. J Pediatr 2018; 16: 194-200.
31. Ersu R, Boran P, Akın Y, et al. Effectiveness of a sleep education programme

for pediatricians. Ped Int 2017; 59: 280-5.

32. Hiscock H, Bayer J, Gold L, et al. Improving infant sleep and maternal health: a cluster randomized trial. Arch Dis Child 2007; 92: 952-8.

33. Matthey S, Crncec R. Comparison of two strategies to improve infant sleep problems, and associated impacts on maternal experience, mood and infant emotional health: a single case replication design study. Early Hum Dev 2012; 88: 437-42.

34. Blunden S, Dawson D. Behavioural sleep interventions in infants: Plan B-Combining models of responsiveness to increase parental choice. J Pediatrics Child Health 2020; 56: 675-9.

35. Blunden S, Etherton H, Hauck Y. Resistance to cry intensive sleep interventions in young children: are we ignoring children's cries or parental concerns? Children 2016; 3: 8.

36. Meltzer LJ, Mindell JA. Systematic review and meta-analysis of behavioral interventions for pediatric insomnia. J Pediatr Psychol 2014; 39: 932-48.

37. Leichman ES, Gould RA, Williamson AA, et al. Effectiveness of an mHealth Intervention for Infant Sleep Disturbances. Behav Ther 2020; 51: 548-58.

38. Kempler L, Sharpe L, Miller CB, Bartlett DJ. Do psychosocial sleep interventions improve infant sleep or maternal mood in the postnatal period? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev 2016; 29: 15-22.

39. Reuter A, Silfverdal SA, Lindblom K, Hjern A. A systematic review of prevention and treatment of infant behavioural sleep problems. Acta Pediatr 2020; 109: 1717-32.

40. Gradisar M, Jackson K, Spurrier NJ, et al. Behavioral interventions for infant sleep problems: a randomized controlled trial. Pediatrics 2016; 137: e20151486.

41. Price AMH, Wake M, Ukoumunne OC, Hiscock H. Five-year follow-up of harms and benefits of behavioral infant sleep intervention: randomized trial. Pediatrics 2012; 130: 643-51.

42. Middlemiss W, Granger DA, Golberg WA, Nathans L. Asynchrony of mother-infant hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity following extinction of infant crying responses induced during the transition to sleep. Early Hum Dev 2012; 88: 227-32.

43. Britto PR. Nurturing care: promoting early childhood development. Lancet 2017; 389: 91-102.

44. Longa LD, Dragovic D, Farroni T. In touch with the heartbeat: newborn's cardiac sensitivity to affective and non-affective touch. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 2212.

45. Gee DG. Caregiving influences on emotional learning and regulation: applying a sensitive period model. Current Opinion Behav Sciences 2020; 36: 177-84.

46. Ellis B, Boyce WT. Differential susceptibility to the environment: toward an understanding of sensitivity to developmental experiences and context. Developmental and Psychopathology 2011; 23: 1-5.

47. Middlemiss W, Stevens H, Ridgway L, et al. Response-based sleep intervention: helping infants sleep without making them cry. Early Human Development 2017; 108: 49-57.

48. Ozturk M, Boran P, Ersu R, Peker Y. Possums-based parental education for infant sleep: cued care resulting in sustained breastfeeding. Eur J Pediatr 2021; 180: 1769-76.

49. Mindell JA, Meltzer LJ, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: Findings from the 2004 National Sleep Foundation Sleep in America Poll. Sleep Med 2009; 10: 771-9.

50. France KG, McLay LK, Hunter JE, France MLS. Empirical research evaluating the effects of non-traditional approaches to enhancing sleep in typical and clinical children and young people. Sleep Med Rev 2018; 39: 69-81.

51. Hugh SC, Wolter NE, Propst EJ, et al. Infant sleep machines and hazardous sound pressure levels. Pediatrics 2014; 133: 677-81.

52. Moon RY, Task force on sudden infant death syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: evidence base for 2016 updated recommendations for a safe infant sleeping environment. Pediatircs 2016;138:e20162940.

Ergenlerde Davranışsal Uyku Bozuklukları

Sinem Akgül

Ergenlik döneminde beynin yapısal ve işlevsel gelişimine paralel olarak uyku ve uyku davranışlarında da değişimler olur. Çalışmalarda uyku ile fiziksel sağlık, ruh sağlığı, duygu durumunu düzenleme, dürtü kontrolü, öğrenme ve akademik performans arasında yakın ilişki gösterilmesine rağmen ülkemizde ve dünyanın pek çok yerinde ergenler uygun süre ve kalitede uyumamaktadır. Kronik uyku yoksunluğu, ergenler arasında yaygın görülmekle beraber tedavi edilebilir bir durumdur [(1)].

Ergenlik dönemde uyku süresini ve kalitesini etkileyebilecek birçok bedensel ve ruhsal hastalık olmasına rağmen bu bölümde, sağlıklı ergenlerde görülebilecek davranışsal uyku problemlerinin yaygınlığı, uykunun ergenlik dönemi için önemi ve sağlık üzerindeki etkileri, uyku problemlerinin en sık davranışsal nedenleri ve tedavi yaklaşımı anlatılacaktır.

Ergenlerde uyku problemlerinin epidemiyolojisi:

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (American Academy of Sleep Medicine) önerilerine göre bir ergenin sağlığını koruyabilmesi için bir gecede gerekli olan ortalama uyku süresi 8-10 saattir [(2)]. Ancak yapılan çalışmalar, birçok ergenin bu hedefin altında kaldığını ve uyku yoksunluğu yaşadığını göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan Gençlik Risk Davranışı anket sonuçlarına göre öğrencilerin %72,7'sinin okula gittikleri günlerin gecelerinde ortalama 8 saatten daha az uyudukları rapor edilmiştir [(3)]. Ulusal Uyku Vakfı anketi sonuçlarında da benzer oranlar bildirilmiştir. Bu çalışma sonucunda ergenlerin %62'sinin 8 saatten az uyuduğu ve özellikle geç ergenlik dönemindeki ergenlerde uyku süresinin daha az olduğuna dikkat çekilmiştir [(4)]. Ülkemizde yapılan ve 3780 ergenin katıldığı bir çalışmada ise ortalama uyku süresi 7.76±1,44 saat bulunmuş ve örneklemin %23,4'ünde en az bir uyku problemi görüldüğü saptanmıştır [(5)].

Uykunun ergen sağlığı için önemi ve sağlık üzerindeki etkisi:

Yeterli ve kaliteli bir uyku, büyüme ve gelişme döneminde ergenlerin fiziksel ve gelişimsel fonksiyonları için önemli bir gereksinimdir. Uyuması gereken süreden daha az uyuyan ergenler çeşitli fiziksel, psikososyal ve

akademik sorunlar yaşayabilir [1].

Öncelikle ruh hali ve depresyonun uyku süresi ile ilişkisine değinmek gerekir. Duygu düzenlemede zorlanma, kendine zarar verme davranışı ve çökkün ruh hali uyku yoksunluğu ile ilişkilidir [6]. Ruh hali ve uyku arasındaki ilişki karmaşık ve çift yönlüdür; çünkü kötü ruh hali ve kaygı, uykusuzluğu tetikleyebildiği gibi ve tam tersi de mümkündür. Ancak çalışmalar uyku süresi arttıkça depresif semptomların da düzeldiğini göstermektedir [7]. Aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılmış olmasa da obezite ve uyku süresi arasında da korelasyon vardır. Gözlemsel çalışmalar uyku süresi azaldıkça kilo artışı olduğunu göstermektedir. Özellikle leptin ve ghrelin hormonlarının bu ilişkide rol oynadığı düşünülmektedir. On iki çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde kısa uyku süresi ve obezite için risk olasılığı 1,89 olarak hesaplanmıştır [8]. Kronik uyku kısıtlaması olan ergenlerde bilişsel performansta etkilenme olup bunun akademik performansı etkilediği gösterilmiştir, aynı zamanda hafıza problemleri ve dikkat eksikliği de uyku yoksunluğu arttıkça artmaktadır.

Sağlıklı ergenlerde görülen uyku problemleri:

1. Biyolojik nedenler:

Çocuklar ergenliğe doğru olgunlaştıkça, daha geç uyumaya başlarlar ve izin verildiğinde daha geç uyanırlar. Bu alışkanlık sadece davranışsal nedenlere bağlı değildir, aynı zamanda ergenlikle birlikte ortaya çıkan biyolojik değişikliklerin de etken olduğu bilinmektedir [9].

Pubertenin tetiklenmesiyle uyku zamanlamasında kayma görülmektedir ve daha geç başlayan bir uyku-uyanıklık döngüsü oluşmaktadır. Bunu açıklayan mekanizmalar arasında puberteyle birlikte melatonin salgılanmasının daha geç gerçekleşmesi rol almaktadır. Ergenin yaşı arttıkça melatonin salgılanması daha da gecikmekte, bu durum da sirkardiyen ritmi bozmaktadır. Bazı çalışmalarda pubertenin tetiklenmesiyle gece ışığına artmış, sabah ışığına azalmış bir duyarlılıkta gösterilmiştir. Ergenlikle birlikte büyüme hormonu ve diğer hormon salgılarındaki artışta sirkadiyen ritimdeki değişikliği tetiklemektedir [10].

2. Bozulmuş uyku hijyeni:

Uyku hijyeni, uyku kalitesini artırmak amacıyla yapılan uygulama ve ilkeler olarak tanımlanmaktadır. İyi bir uyku hijyeni için gerekli olan davranışlar arasında, gece rutini takip etmek, tutarlı bir uyku düzeni takip etmek, ortam ısısının serin olması, ortamın sessiz olması ve ışık ve ekran gibi uyaranlardan uzak durulmasıdır [11]. Bozulmuş uyku hijyenine yaklaşım aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir.

3. Psikososyal faktörler:

Ergenlerin uyku düzenleri aynı zamanda psikososyal olaylara dayanan seçimlere göre şekillenir, çünkü bu dönemde hızla değişen bir psikososyal ortam vardır ve bu da ergenlerin uyku düzenleri üzerinde önemli değişikliklere yol açar

Bu dönemde uyku üzerinde etkili olan faktörler

i. Aile:

Ailenin uyku alışkanlıkları ergenlerin de uyku alışkanlıklarını etkilemektedir. Özellikle erken ergenlik dönemindeki ergenlerde gece uyku saati ve sabah uyanma saatleri üzerinde ailelerin önemli etkisi bulunur. Ancak orta ve geç ergenlikte ailenin etkisi azalır. Özellikle orta ergenlik dönemiyle birlikte ebeveyn çatışmasında artış yaşanır ve bu durum ailenin bu konuda kontrolünü daha da azaltabilir. Gece yatma saatlerinde aile önerileri yerine ergenlerin kendi otonomisi ve sabah uyanırken alarm kurmanın etkisi büyüktür. Ailelerin ergenlerin uyku saatleri üzerindeki denetiminin de azalmasıyla birlikte, ergenler hafta içi az uyumalarını genellikle hafta sonu fazla saatler uyuyarak telafi etmeye çalışırlar [(12)]. Ancak hafta sonu geç uyanmaları gece daha geç uyumalarına neden olup sirkadiyen ritimdeki bozukluğun daha da derinleşmesine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalar aile ile daha çok vakit geçiren ergenlerin ailelerinin uyku düzeni üzerindeki kontrolün daha fazla olduğu ve böylece uykuya geçiş saatinin daha erken olduğunu göstermektedir [(13)].

ii. Arkadaşlar/ Akranlar:

Arkadaşların ergenlerin davranışları üzerinde önemli etkileri vardır ve bu etkinin en belirgin olduğu dönem orta ergenlik dönemidir. Ebeveyn çatışmalarının arttığı bu dönem akran etkisinin en yüksek olduğu dönemdir. Akranlar sağlıkla ilgili riskli davranışlara yol açabileceği gibi, sağlıklı yaşam davranışlarının edinmesinde de arkadaşlarına öncü olabilirler. Ergenler için arkadaşları ile vakit geçirmek çok önemli olduğu için, akşamları arkadaşları ile yaptıkları sosyal aktivite ve çevrim-içi etkileşimler ergenlerin daha geç saatlerde uyumalarına sebep olur [(14)].

iii. Akademik Performans:

Ergenlerin akademik sorumlulukları uyku düzenlerini etkileyen bir başka değişkendir [(14)]. Eğitim seviyesi yükseldikçe ergenlerin daha fazla derste bilgi ve beceri geliştirmeleri beklenmektedir. Bu durumun sonucu olarak, kimi zaman ergenler uyku uyumayı gereksiz görebilir ve uyumaktan rahatsız olabilir. Başka bir durum ise, ergenlerin çok fazla ödevleri olduğu için, bu ödevleri yaparken uyku saatlerini geciktirmeleridir. Bu

durumdan liselerin tüm sınıfları etkilenmekle birlikte özellikle son sınıfa devam eden ergenler daha fazla etkilenmektedir. Lise son sınıf ergenlerinin sınava hazırlık için geç saatlerde uyumaları ve erken uyanmaları gece uyku süresinin diğer yaş gruplarına göre belirgin şekilde düşmesine sebep olmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada üniversite sınavına girecek olan lise son sınıf öğrencilerinde sınav stresine bağlı olarak ortaya çıkan uyku problemleri araştırılmıştır. Çalışmaya katılan ergenlerin yarısından fazlası sınav stresine bağlı olarak, son bir ay içinde uykuya dalma güçlüğü, gece sık uyanma ve tekrar uykuya dalma güçlüğü veya sabah erken ya da yorgun uyanma şikayetlerinin olduğunu bildirmişlerdir [(15)].

iv. Okul başlangıç zamanı:

Okulların erken saatlerde başlaması ergenlerin uyku bozukluğu yaşamalarında önemli bir etkendir. Dünyanın birçok bölgesinde okul saatlerinin erken olması, ergenlerin uyku sorunu yaşamalarına neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalar okula başlama zamanının geciktirilmesinin, daha uzun uyku süresi, daha iyi bir ruh hali ve daha iyi okul performansı sağladığını göstermektedir [(16)]. Kanada'da yapılan bir çalışmada okula başlama saatindeki her 10 dakikalık gecikmede, 3,2 dakika ek uyku [% 95 güven aralığı (CI): 2.0, 4.5], % 1,6 yeterli uyku varlığı (% 95 CI: 0.5, 2.8) ve % 2,1 azalmış sabah yorgun hissetme (% 95 CI: 1.0, 3.2) saptanmıştır [(17)]. Çalışmalar, okula başlama zamanını geciktirmenin ergen uykusuna fayda sağladığına dair artan kanıtlara ağırlık katmaktadır.

v. Sosyal medya ve teknoloji kullanımı:

Uyku öncesi teknoloji-ilişkili davranışlar daha kısa uyku süresi ve daha düşük uyku kalitesiyle ilişkili bulunmuştur. Televizyon izlemek, interneti kullanmak ve bilgisayar oyunu oynamak için harcanan zamanın artması ergenlerin hafta içi daha geç uyumalarına ve hafta sonu daha geç kalkmalarına neden olmaktadır [(18)]. Aynı zamanda teknolojik cihazın nerede olduğu ve ne zaman kullanıldığı da önemlidir. Çalışmalar teknolojik cihazları odalarında olan gençlerde uyku saatinin daha geç olduğunu ve toplam uyku süresinin daha az olduğunu göstermektedir [(19)]. Özellikle uyku saatinden bir saat önceki zaman diliminde sık video oyunu oynamak, bilgisayar ve cep telefonlarının kullanımı daha geç uyku saati ile ilişkilidir [(20)]. Bilgisayar kullanımı, telefonla mesajlaşma ve video-bilgisayar oyunları NREM 2 evresinin uzamasına, diğer uyku evrelerinin kısalmasına neden olmaktadır. Bu yüzden bu ergenlerde derin uyku seviyesi diğer arkadaşlarıyla aynı sürede uyusa bile daha düşük seviyede olur. Yapılan çalışmalarda, özellikle yatakta sosyal medya kullanmanın ergenlerde gündüz uykulu hissetmeye sebep olduğu belirlenmiştir [(21)]. İngiltere'de 11,872 ergenle yapılan

'UK Millenium Cohort Study' sonuçlarına göre katılan ergenlerin %33,7'si düşük kullanıcılar (<1 saat; n=3986); %13,9'u yüksek kullanıcılar (3-5 saat; n=1602) ve %20,8'i çok yüksek kullanıcılar olarak (>5 saat; n=2203) sınıflandırılmıştır. Bu çalışmada kızların, sosyal medyada erkeklerden daha fazla zaman geçirdiklerini bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda, daha uzun süre sosyal medya kullanımı, ortak değişkenleri kontrol ederek daha zayıf uyku düzeniyle ilişkilendirilmiştir [22].

Teknoloji ilişkili davranışlar ve ergenlerin uyku düzeni arasındaki ilişkiyi açıklamak için üç potansiyel mekanizma önerilmiştir [23].

i. Teknoloji-ilişkili davranışlar uykuya geçiş saatini geciktirerek ve süresini kısaltarak uykuyu etkileyebilir.

ii. Akşam üzeri oynanan oyunlar artmış bilişsel uyarılmaya neden olmaktadır, bu zihinsel uyarma düşünce ve kaygıları da tetikleyebilmektedir.

iii. Televizyon, tablet, bilgisayar ve akıllı telefon gibi teknolojik cihazlar yaydıkları mavi led ışıkları ile melatonin salınımını ve dolayısıyla uykuya dalmayı geciktirmektedir [21].

1. Gecikmiş uyku fazı bozukluğu:

Gecikmiş uyku fazı bozukluğu bir sirkadiyen ritim uyku uyanıklık bozukluğudur. Kişiler uyku saatlerini devamlı erteleyerek uyurlar ve sosyal yaşam standartlarının dışında, geç kalkarlar. Bu durum günlük işlevsellikte bozulmaya neden olduğunda tanı konulur. Bu olguların büyük bir çoğunluğunun (~%90) semptomları ergenliğe geçiş ya da ergenlik döneminde başlar. Hastalar sabaha karşı uyuma eğilimindedirler. Sabah geç saatlerde ya da öğleden sonra uyanırlar. Uyku süreleri ve kaliteleri normal sınırlardadır. Ancak kişilerin iş ve okul hayatlarına göre uykularını düzenlemeye çalıştıklarında, gece uyuyamama ve gün içinde de özellikle sabah saatlerinde uykululuk tarzında yakınmaları olur. Yapılan çalışmalar ergenlerdeki sıklığının %14 kadar yüksek olduğunu göstermektedir [1].

Davranışsal uyku bozukluklarına yaklaşım:

Uyku bozukluğu nedeniyle başvuran bir ergende öncellikle ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene ile patolojik nedenler ekarte edilmelidir. Değerlendirmede yakınmalarının belirlenmesi, uyku ve uyanıklık saatlerinin hafta-içi ve hafta sonu kaçta olduğu, uykuya başlama ya da devam ettirmede güçlük, erken uyanma, dinlendirici olmayan uyku sorgulanmalıdır. Bu sorunun sıklığı ve süresi sorgulanıp gün içindeki etkileri ve günlük işlevsellik üzerindeki etkileri araştırılmalıdır. Ergenin yatak odası ve uyku çevresi değerlendirilmelidir.

Yapılan değerlendirme sonucunda davranışsal uyku problemi olduğu düşünülen bir ergende öncellikle uyku hijyeninin düzeltilmesine yönelik danışmanlık verilmelidir.

Uyku hijyeninin arttırmaya yönelik öneriler:

1. Ergen gündüz uyumamalıdır. Birçok hasta gece geç yattığı için okuldan geldiği zaman çok yorgun olup uyumaktadır. Bu davranış gece uykusunun gelmemesine neden olacağından kesinlikle yapılmamalıdır.
2. Kafein gibi uyarıcılar yatmadan en az üç saat önce kesilmelidir.
3. Gün içinde egzersiz ve spor yapmak iyi bir uyku için yararlıdır ancak bu uykuya yakın bir saatte yapılmamalıdır. Uykuya yakın yapılması durumunda uyaran olabilmektedir.
4. Ergen uyku saatine yakın (yatmadan iki saat önce) fazla ve ağır şeyler yememelidir.
5. Elektronik aletlerden yayılan ışınlar uyku hijyenini bozduğundan uykudan en az bir saat önce kapatılmalıdır. Buna telefon ve sosyal medya kullanımı da dahildir.
6. Özellikle geç saatte uyuyan bir ergenin uyku saatini her gün 15-20 dakika öne çekerek daha uygun bir saatte uyuması sağlanmalıdır.
7. Uyku düzensizlikleri yaşayan ergenlerin sabah kalkınca gün ışığına maruz kalması çok önemlidir. Sabah erken saatlerde parlak ışığa maruz kalmak sirkadiyen ritmin daha daha iyi bir noktaya gelmesini de sağlayacaktır.
8. Uyku rutininin olması çok önemlidir. Uyku ve uyanma saatleri hafta sonu dahil aynı saatlerde olmalıdır. Ergenin hafta sonu daha geç uyanması yine gece uykusunun gelmemesine neden olup kısır döngüye neden olacaktır.
9. Ergenin uyuduğu yer karanlık, sessiz ve serin olmalıdır. Yatak sadece uyumak için kullanılmalıdır. Ergen yatakta yemek yememeli, ders çalışmamalı veya elektronik cihaz (bilgisayar, televizyon) kullanmamalıdır.
10. Elektronik cihazlar yatak odasında bulunmamalıdır.

Uyku sorunu yaşayan ergene bu danışmanlık verildikten sonra uyku günlüğü tutup iki hafta sonra kontrole gelmesi istenmektedir. Kontrolde uyku günlüğü incelenip desteğe ihtiyaç duyduğu yerde ergen desteklenmelidir ve gerekirse uyku hijyeni önerileri tekrar edilmelidir.

Davranışsal uyku problemlerinde farmakoterapi:

Gecikmiş uyku fazı bozukluğu tanısı alan bir ergende uyku hijyeni önerileri yanı sıra Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi melatonin kullanılmasını da önermektedir. Düşük doz (0.5-1 mg) başlanması önerilmektedir. Dozdan çok melatoninin zamanlamasının daha önemli olduğu vurgulanmaktadır. Hedeflenen uyku saatinden 4-6 saat önce verilmesi önerilmektedir [(24)].

KAYNAKLAR

1. Kansagra S. Sleep disorders in adolescents. Pediatrics 2020; 145: 204-9.
2. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, et al. Consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine on the recommended amount of sleep for healthy children: methodology and discussion. J Clin Sleep Med 2016; 12: 1549-61.
3. Wheaton AG, Jones SE, Cooper AC, Croft JB. Short sleep duration among middle school and high school students—United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 85-90.
4. Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG,et al. The sleep and technology use of Americans: findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll. J Clin Sleep Med 2013; 9: 1291-9.
5. Kilincaslan A, Yilmaz K, Batmaz SO, et al. Epidemiological study of self-reported sleep problems in Turkish high school adolescents. Pediatr Int 2014; 56: 594-600.
6. Chen MC, Burley HW, Gotlib IH. Reduced sleep quality in healthy girls at risk for depression. J Sleep Res 2012; 21: 68-72.
7. Dewald-Kaufmann JF, Oort F, Meijer A. The effects of sleep extension and sleep hygiene advice on sleep and depressive symptoms in adolescents: a randomized controlled trial. J Child Psychol Psychiatry 2014; 55: 273-83.
8. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, et al. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. Sleep 2008; 31: 619-26.
9. Taylor DJ, Jenni OG, Acebo C, Carskadon MA. Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. J Sleep Res 2005; 14: 239-44.
10. Crowley SJ, Wolfson AR, Tarokh L, Carskadon MA. An update on adolescent sleep: New evidence informing the perfect storm model. J Adolesc 2018; 67: 55-65.
11. Kaczor M, Skalski M. Treatment of behavioral sleep problems in children and adolescents-literature review. Psychiatr Pol 2016 ;50: 571-84.

12. Continente X, Pérez A, Espelt A, López MJ. Media devices, family relationships and sleep patterns among adolescents in an urban area. Sleep Med 2017; 32: 28-35.

13. Musick K, Meier A. Assessing causality and persistence in associations between family dinners and adolescent well-being. J Marriage Fam 2012; 74: 476-93.

14. Noland H, Price JH, Dake J, Telljohann SK. Adolescents' sleep behaviors and perceptions of sleep. J Sch Health 2009; 79: 224-30.

15. Ağargün MY, Kara H, Bilgin H, Kıncır F. ÖSS'ye Girecek Olan Lise Öğrencilerinde Uyku Problemleri ve Kaygı Düzeyleriyle ilişkisi. Dusunen Adam J Psych Neurol Sci 1995; 8: 35-9.

16. Rhie S, Chae KY. Effects of school time on sleep duration and sleepiness in adolescents. PloS One 2018;13: e0203318.

17. Gariépy G, Janssen I, Sentenac M, Elgar FJ. School start time and sleep in Canadian adolescents. J Sleep Res 2017; 26: 195-201.

18. Van den Bulck J. Television viewing, computer game playing, and Internet use and self-reported time to bed and time out of bed in secondary-school children. Sleep 2004; 27: 101-4.

19. Shochat T, Flint-Bretler O, Tzischinsky O. Sleep patterns, electronic media exposure and daytime sleep-related behaviours among Israeli adolescents. Acta Paediatr 2010; 99: 1396-1400.

20. Pieters D, De Valck E, Vandekerckhove M, et al. Effects of pre-sleep media use on sleep/wake patterns and daytime functioning among adolescents: the moderating role of parental control. Behav Sleep Med 2014; 12: 427-43.

21. Rosen L, Carrier LM, Miller A, et al. Sleeping with technology: cognitive, affective, and technology usage predictors of sleep problems among college students. Sleep Health 2016; 2: 49-56.

22. Scott H, Biello SM, Woods HC. Social media use and adolescent sleep patterns: cross-sectional findings from the UK millennium cohort study. BMJ Open 2019; 9: e031161.

23. Cain N, Gradisar M. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review. Sleep Med 2010; 11: 735-42.

24. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, et al. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. J Clin Sleep Med 2015; 11: 1199-236.

Çocuklarda İnsomni

Nazlı Balcan Karaca, Ebru Arhan

Uyku sorunları bebeklerde ve çocuklarda oldukça yaygın görülmekte ve uygun şekilde tedavi edilmezse kronikleşebilmektedir. İnsomni, uykuyu başlatma zorluğu (ebeveyn/bakım veren müdahalesi olmadan uykuya dalma zorluğu), uykuyu devam ettirmede zorlanma (gece boyunca sık sık uyanma ve bakım veren müdahalesi olmadan uykuya dönmede zorluk), fizyolojik uyku süresinden daha erken uyanma ve uykuya dönememe olarak tanımlanmıştır. Daha az uyuyan veya uyku kalitesi düşük olan çocuklarda bilişsel puanlarında azalma, davranış problemleri ve konsantrasyon güçlüğü gelişebilmektedir. Bu nedenle çocuklarda uykuyu iyileştirmeye yönelik müdahaleler önemlidir [(1)]. Bu yazıda çocuklarda insomnia tanı, yaklaşım ve tedavisinden bahsedilecektir.

İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü Borbely'nin ikili süreç modeli ile açıklanmıştır. Buna göre uyku-uyanıklık döngüsü, döngüsel ve homeostatik sürecin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol almaktadır. Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığıyla gelen homeostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdeğin (VLPO) uykuyu başlattığı kabul edilir. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlatmaktadır. Beyin sapındaki mezopontin cekirdekler ise uyku sırasındaki NREM-REM döngüsünü kontrol etmektedir [(2)].

Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı- 5 (DSM-5)'e göre insomni tanımı; bu belirtilerden en az biri haftada en az üç gün olmalı ve en az üç ay boyunca devam etmeli, kişinin işlevselliğinde bozulmaya yol açmalı ve bu durum başka bir uyku bozukluğu, ruhsal bozukluk, tıbbi durum ya da ilaç veya madde kullanımı ile ilişkili olmamalıdır [(3)]. Uykuyu başlatma, uykuyu sürdürme ve sonlandırma ile ilgili bu bulgular, 3 aydan uzun süreli ise kronik, 1-3 ay arasında ise epizodik, 1 aydan kısa ise de akut ve kısa süreli insomni olarak adlandırılır [(4)].

Prevelans:

İnsomni genel toplumda en sık görülen uyku bozukluğudur. Erişkinlerde kısa süreli insomni yaygınlık oranının %30-50 olduğu, kronik insomninin ise en az %5-10 sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir [5]. Çocuklarda ise yaş, cinsiyet ve sosyokültürel düzeye göre değişen prevelansta izlenmekle beraber Amerika'da 5 çocuktan birinde insomni belirtileri görülmektedir. Çin'de ise 0-2 yaş arasında %30, 3-14 yaş arasında %15 sıklıkta bulunmuştur. Araştırmalarda, Vietnam ve Tayland'da %10'dan, Avustralya'da %25 ila %30'a kadar değişen insomni prevalansı bildirilmektedir [6,7].

İnsomni alt tipleri:

İnsomni tipleri çocuklarda yaşa göre 2 kategori altında incelenmektedir. Bebeklik ve çocukluk yaş grubunda; davranışsal tip insomni, uyku başlangıçlı ve sınır koyma bozukluğu alt tipi ile ergenlikte bozuk uyku hijyeni, gecikmiş uyku fazı bozukluğu ve psikofizyolojik insomni olarak sınıflandırılmaktadır [1].

Temel özelliği davranışsal etiyoloji ile ilişkili olarak uykuya dalmakta, uykuyu sürdürmekte veya hem dalmak hem de sürdürmekte yaşanan zorluktur. Uyku problemleri uygun olmayan uyku ile ilgili çağrışımlar veya yetersiz uyku süresi sonucu gelişir [8].

<u>Uyku başlangıçlı insomni:</u> Bebek belirli bir uyarı, durum ve nesne ile uyumayı öğrenir. Uykuyu başlatmak veya uyandıktan sonra uykuya geri dönmek için aynı müdahaleye ihtiyaç duyma ile karakterizedir. Bu koşulların yokluğunda uyku başlangıcı gecikir. Uykuya dalmak ve gece uyandıktan sonra tekrar uyumak için emziğe ihtiyaç duyan bebek tipik bir örnektir. Çocukların kendi kendine uykuya dalma becerisini azaltan faktörler arasında uykuya dalarken ebeveyn varlığı, kasıtlı olarak uyumamak veya uyku başlangıcında beslenme yer almaktadır. Genellikle 3-4 yaşta sonlanır. Tanı klinik ve anamnez ile konulur. Haftada en az 5 kez, geceleri 10 dakikadan daha uzun, üç ve üzeri uyanma şeklindedir. Polisomnografi (PSG) normal bulunur. Tedavide uyku hijyeni ve uyaran olmadan uykuyu başlatma eğitimi verilmesi önerilir [1].

<u>Sınır koyma bozukluğu tipi insomni:</u> Okul öncesi ve okul çağı çocuklarında uyumayı reddetme ve uyumamak için bahaneler öne sürme şeklinde daha çok davranışsal tip bir insomni tipidir [1]. Anne ve babaların uyku zamanı için sınırlar ve kurallar belirlemede zorluk yaşamasına neden olmaktadır. Toplam uyku süresi, çocuğun yataktan kalkmasına veya ebeveynlerini aramasına neden olan yaklaşık üç ila beş uyanma ile 1-2 saat azalmaktadır. PSG normaldir. Yaklaşımda; sınır koyma ve davranış

terapileri yer alır. Kısa süre antihistaminik veya düşük doz benzodiazepin verilebilir [8].

Uyku hijyen bozukluğu: Ergenlik döneminde görülen insomninin sosyal alışkanlıklarda meydana gelen değişiklikler ve uyku hijyeni sorunlarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Akşam 23:00'den sonra uyumak ve sabah 8:00'den sonra uyanmak, hafta içi ve hafta sonu arasındaki düzensiz uyku programı, uyarıcı madde kullanımı, öğleden sonra veya gece aşırı kafein alımı, yatmadan önce yatak odasında elektronik cihazların kullanılması yetersiz uyku hijyeni olarak kabul edilir [9]. Kötü uyku hijyenine bağlı uykusuzluk, uyku gecikmesine ve toplam uyku süresinde azalmaya neden olur. Sonuç olarak, gündüz aşırı uykululuk ve/veya hiperaktivite, akademik ve ilişki sorunları ve uyku-uyanıklık döngüsünün tersine dönmesine neden olur [10]. Depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik bozukluklarla ayırıcı tanı yapmak önemlidir, uykusuzluğun bu hastalıkların ilk semptomu olabileceğine dikkat edilmelidir. Tedavi yaklaşımı; yeterli uyku hijyeni rutini, davranışsal tedavi ve seçilmiş vakalarda melatonin kullanımıdır [11].

Gecikmiş uyku fazı bozukluğu: Çocuklarda fizik ve sosyal koşullarına uygun olan uyku-uyanıklık zamanlamasının bozulması uyku faz kayması olarak tanımlanır. Sirkadyen uyku ritmini belirleyen en önemli fizyolojik parametreler güneş ışığı ve melatonindir. Gecikmiş uyku fazı bozukluğu da sirkadiyen bir ritm bozuklu olup geç uyanmaya neden olacak şekilde uykuya geçme de gecikme olarak tanımlanır. Bu olguların büyük bir çoğunluğunun semptomları ergenliğe geçiş ya da ergenlik döneminde başlar. Bu durum, hormonal değişikliklere bağlı olarak ergenlerde meydana gelen ve gece uyku süresinde kayma ile ortaya çıkan bir sirkadiyen ritim bozukluğudur [12]. Hastalar sabaha karşı uyuma eğilimindedirler. Sabah geç saatlerde ya da öğleden sonra uyanırlar. Uyku yoksunluğu; hiperaktivite, saldırganlık ve öğrenme güçlüğüne neden olur. Uykuya dalmayı başardıktan sonra eğer sabah uyanmaları gerekmiyorsa yeterli kalite ve sürede uykuya sahiptirler. Optimal yönetim, uyku başlangıç süresinin yeniden ayarlanmasından oluşur. Ergenlerde öğleden sonraları düşük doz melatonin (1 mg) kullanımının, gecikmiş uyku fazını düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir [13].

Psikofizyolojik insomni: Kronik insomnilerin büyük bir grubunu bu hastalar oluşturur. Akut bir olay sonrası ortaya çıkan uykusuzluk, çoğu birey için geçici durum iken, bu hastalarda oluşan uyuyamama ile ilgili gerginlik ve kaygı giderek bir kısır döngüye dönüşüp, sorunun artarak kronikleşmesine neden olur. Uykusuzluk süreci uzadıkça, uykusuzluk süreleri ve bunun günlük yaşamları üzerine olan etkileri giderek artar. Öğrenilmiş insomni, koşullanmış insomni, kronik somatize gerginlik gibi

isimler de alır. Bu tür bir durum, risk faktörlerinin (genetik hassasiyet, psikiyatrik komorbiditeler), tetikleyici faktörlerin (stres) ve diğer faktörlerin (zayıf uyku hijyeni, kafein alımı vb.) kombinasyonu ile ortaya çıkar [14].

Etiyoloji:

Çocuklarda insomni etiyolojisinde; biyolojik, tıbbi ve davranışsal nedenler yer almaktadır. Biyolojik nedenler arasında yer alan, aşırı uyarılma ve aşırı duyarlılık, özellikle otizm spektrum bozukluğu (OSB) olan çocuklarda uykusuzluğa etki eder. Otizmli çocuklarda, gamaaminobütirik asit (GABA), melatonin ve serotonin dahil olmak üzere birden fazla nörotransmitterde bozukluk olduğu gösterilmiştir. İnsomni OSB'li çocuklarda yaygındır ve prevalansı %50 ile %80 arasında değişmektedir [1].

Uykusuzluğun birçok tıbbi nedeni vardır. İnsomniye katkıda bulunan bazı önemli tıbbi nedenler arasında astım veya kronik öksürük gibi solunumsal nedenler, gastrointestinal sistem ağrıları, dermatolojik sorunlar ve özellikle horlama ve obstruktif tip uyku apnesi sendromu gibi üst solunum yolu sorunları yer alır [1]. Down sendromlu çocuklar gibi özel gruplarda, insomni ve obstruktif uyku apnesi sendromu (OUAS) dahil olmak üzere uyku bozukluklarının prevalansı daha yüksektir. Sağlıklı çocuklarda OUAS prevalansı %5'ten düşük iken, Down sendromlu çocuklarda prevalans oldukça yüksektir [15]. Down sendromlu çocuklar uykuya dalmakta güçlük çekerler, gece sıkıntılı uyanırlar ve sabah erken uyanırlar. Baş ağrısı, epilepsi ve huzursuz bacak sendromu gibi birden fazla nörolojik bozukluk uykuyu etkileyebilir. Anksiyete, depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik sorunlar çocuğun uyku yeteneğini etkileyebilir; tersine, uykusuzluk bu psikiyatrik sorunları kötüleştirebilir. Bazı ilaçlar uyarıcı olabilir ve uykunun başlamasını veya sürdürülmesini engelleyebilir [14].

Uykusuzluğun davranışsal nedenleri, özellikle yatma saatine yakın elektronik cihazların kullanımı, kafein, tutarsız uyku zamanı ve egzersiz eksikliği dahil olmak üzere çok çeşitlidir. Davranışsal nedenlerle örtüşebilir. Çocuğun sirkadiyen ritmi veya yükselen melatonin seviyesi ile uyumlu olmayan uyku saati, uykuya başlama ve uykuyu sürdürme dengesizliği insomniye katkıda bulunabilir [15].

Yaklaşım:

İnsomni değerlendirmede, ayrıntılı bir tıbbi ve psikiyatrik öykü alınmalı, uyku alışkanlıkları sorgulanmalı, detaylı fizik muayene ile nedene yönelik laboratuvar incelemeleri yapılmalı ve psikometrik testler uygulanmalıdır. Hastalar uyku ölçekleri ile değerlendirilmelidir [1]. En sık kullanılanlar "B-E-A-R-S" [B= Bedtime Issues (Yatma zamanı problemleri), E=

Excessive Daytime Sleepiness (Aşırı gündüz uykululuğu), A= Night Awakenings (Gece uyanmaları), R=Regularity and Duration of Sleep (Uyku düzenliliği ve süresi), S=Snoring (Horlama)] Algoritması ve 2 haftalık uyku günlüğüdür. Yaşına uygun sorular ile yatma zamanı/uyku problemleri, aşırı gündüz uykululuğu, gece uykusunda uyanma, uyku düzeni ile süresi ve uykuda solunumsal bozukluklar sorgulanmalıdır [1,2].

Bir diğer sık kullanılan ve tanısal katkısı olan anket, "Çocukların Uyku Alışkanlıkları [*Children's Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ)] Anketidir. CSHQ, tipik olarak gelişmekte olan çocuklar için norm haline getirilmiş, OSB'de dahil olmak üzere çeşitli koşullara sahip çocuklarda uyku davranışını incelemek için kullanılmış, ebeveyn tarafından doldurulan doğrulanmış bir ankettir. CSHQ'nun alt ölçekleri, yatma zamanı direnci, uyku kaygısı, uykuya başlamada gecikme, uyku süresi ve gece uyanmaları gibi uykusuzlukla ilgili durumların yanı sıra gündüz uyku hali, uykuda solunum bozukluğu ve parasomniler gibi diğer durumları da değerlendirir [16].

Uyku günlükleri ve aktigrafi, uyku düzenini ve süresini değerlendirmede yardımcı olmaktadır. Uyku süresi ve kalitesinin yalnızca öznel ölçümlerini sağlayan uyku günlükleri ve anketlerin aksine, aktigrafi bu parametrelerin nicel bir değerlendirmesini sağlayabilir [16]. Aktigrafi kol saatine benzer bir cihazdır ve belirli aralıklarla hareketi örnek alır. Bu bilgiler daha sonra doğrulanmış algoritmalarla analiz edilebilir. Aktigrafinin kısıtlılığı, uykuyu hareketsiz uyanıklıktan ayırt edememesidir. Aktigrafinin doğruluğunu artırmak için uyku günlüğü kullanılabilir. Bir ya da iki haftalık aktigrafi, çocuklarda ve yetişkinlerde uyku düzenini ölçmek için kullanılabilir ve bir çocuğun zaman içinde ve ev ortamındaki uykusu hakkında daha doğru bir tahmin verebilir. Aktigrafi, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu olan çocuklarda özellikle yararlı olabilir [16].

Uygun tedaviye rağmen yakınmaları devam eden hastalar uyku laboratuvarında PSG ile incelenmelidir. Bu, özellikle uyku apnesi, uykuda periyodik ekstremite hareketleri veya gece nöbetleri olan, uykuyu sürdürmekte güçlük çeken çocuklar da önem taşır [15].

Eşlik edebilecek komorbiditeler açısından detaylı değerlendirme yapılmalıdır. Depresyon, psikiyatrik bozukluklar, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, OUAS, epilepsi en sık eşlik eden ve insomniye neden olabilecek komorbid durumlardır. Özellikle psikiyatrik bozukluğu olan tüm ergenler insomni açısından sorgulanmalıdır [13].

Tedavi:

Tedavide, uyku hijyeni eğitimi, tıbbi ya da psikiyatrik hastalıklar gibi ikincil nedenlerin ortadan kaldırılması, uykuda bozulmaya yol açan ilaç

ya da madde kullanımının gözden geçirilmesi, uyaran kontrolü ile çevrenin uygun şekilde düzenlenmesi, uyku kısaltma ve gevşeme tedavileri, bilişsel davranışçı terapiler, farmakoterapi, kronoterapi, fototerapi, akupunktur, hipnoz ve bitkisel ajanlar kullanılmaktadır [17-20].

Uyku hijyeni: Anne baba eğitimi önemlidir. Çikolata, kahve, çay gibi kafein içeriği fazla besinlerden kaçınılmalıdır. Uyku saatinden en az 3 saat önce ağır fiziksel aktivite yapılmamalıdır. Uyku saatinden bir saat önce ekrandan uzaklaştırılmalıdır. Yatak odası; sessiz, havalandırılmış, uygun ısıda olmalı ve rahat bir yatak bulunmalıdır. Ilık duş, diş fırçalama, pijama giyme, kitap okuma gibi uyku rutinleri olmalı ve bu rutinler düzenli olmalıdır. Hafta sonu dahil her gün aynı saatte uyuma ve sabah aynı saatte uyanma şeklinde düzen oluşturulmalıdır [18].

Davranışsal terapiler: Pozitif rutinler, planlı yatak zamanı, programlı uyandırma, bilişsel yapılandırma, gevşeme teknikleri, uyku kısıtlaması ve uyaran kontrolü metotlarından oluşmaktadır [19]. Uyku zamanından hemen önce bebeği mutlu eden sakinleştiren rutinler/aktiviteler ile yatak odasının stres odası olmadığının gösterilmesi amaçlanır. Gece ağlamadığında ertesi sabah ödül ile pozitif pekiştirme yapılabilir. Bebek yatağa yatırıldıktan sonra 15-30 dk içinde uykuya dalamazsa yataktan alınarak gevşeme egzersizleri yapılarak uykusu geldiğinde tekrar yatağa götürülür. Her akşam bebek 15 dakika daha erken yatağa götürülebilir ve bu şekilde bebeğin uyku saati belirlenir ve sabitlenir. Bilişsel davranışsal yöntemlerle çocuğun uyku ve yatma zamanı hakkındaki olumsuz düşünceleri ortadan kaldırmak hedeflenir [20].

Farmakoterapi: Çocukluk çağı insomnilerinde farmakoterapi endikasyonları ampirik ve klinik deneyimlere dayalı olarak oluşturulmuştur [2]. Yeterli uyku hijyeni veya davranışsal tedavi önerilerine rağmen şikayetlerin devam etmesi veya bu önerileri uygulayamama durumlarında davranış tedavinin yanına tıbbi tedavi eklenebilir [9].

Farmakolojik tedavi endikasyonlari:

- Tedavi bir semptoma yönelik olmalı (ağrı, kaygı vb.)
- Farmakolojik tedavi öncesinde huzursuz bacak,apne gibi primer uyku bozuklukları tedavi edilmeli
- Farmakolojik tedavi, ilaçların yan etkileri gözönünde bulundurularak, çocuğun yaşına ve nörogelişimsel düzeyine uygun seçilmeli

Farmakoterapide kullanılan ilaçlar:

Antihistaminikler: Uyanıklığı sağlayan histamini bloke ederek etki gös-

terirler. İlk basamakta insomni tedavisinde en çok kullanılan ajanlar hidroksizin, difenhidramin ve prometazindir. Yarılanma süreleri uzundur. Akut dönemde etkilidir. Uyku latansını kısaltıp uyanma sayısının azaltırlar. Tolerans ve yan etkileri fazladır [9].

Melatonin: Özellikle sirkadiyen ritim uyku bozuklukları tedavisinde kullanılmaktadır. Hipnotik etkisi azdır. Uyku latansını kısaltır ve uyanma sayısını azaltır. Aynı zamanda duygudurum ve davranış düzelmesi üzerinde etkilidir [13]. Dikkat ekskikliği ve hiperaktivite sendromu ve otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda etkili olduğu gösterilmiştir. Antiepileptik ilaçlarla etkileşmez. Uyku zamanından 2 saat öncesinde çocuklarda 0.5-3 mg, adolesanlarda ise 3-5 mg arası dozda günlük kullanılabilir [9].

Antidepresanlar: Özellikle psikiyatrik semptomları olan mental duruma bağlı insomni hastalarının tedavisinde tercih edilir. Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin, imipramin) yan etkileri nedeni ile sık tercih edilmemektedir [20].

Benzodiazepinler: GABA-A reseptör kompleksi üzerinden etkilerini gösterirler. Agonist etki ile klor kanallarını açarak inhibisyon oluşturur. Düşük dozlarda sedatif etki gösterirken artan dozlarda hipnotik etkileri ortaya çıkar. Etki sürelerine göre, kısa, orta ve uzun etkili olarak sınıflanır. Kısa etkililer uykuya dalma zorluğu ile giden insomnilerde, orta etkililer uykuyu sürdürme zorluğu ile giden insomnilerde ve uzun etkililer ise erken uyanma ile giden insomnilerin tedavisinde kullanılabilir [2]. Ani kesilmelerde "rebound insomni" ortaya çıkabilir. Flurazepam, triazolam, quazepam, estazolam ve temazepam insomni tedavisinde kullanılan benzodiazepinlerdir. Triazolam kısa etki süreli benzodiazepindir. Psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olan çocuklarda kullanılmaktadır. Sedasyon, davranış bozukluğu, paradoksal hiperaktivite, davranış değişikliği, bellek değişiklikleri gibi yan etkileri bulunmaktadır. Uyku ilişkili solunum bozukluklarında kullanımı kontrendikedir [9].

Benzodiazepin olmayan reseptör agonistleri: Klasik benzodiazepilerden daha seçici olarak GABA-A α1 reseptörlerini etkiler. Bu nedenle uyku yapısını daha az bozarlar. Yan etkileri klasik benzodiazepinlerden daha azdır. Bu grupta zolpidem ve zaleplon bulunmaktadır. On iki yaş altında kullanımı kontrendikedir [9].

Melatonin reseptör agonisti: Ramelton, melatonin reseptörü 1 ve 2'nin agonistidir. Uyku latansını kısaltıcı etkisi vardır. Yarılanma ömrü kısadır [21].

Çocuklarda bilişsel ve davranışsal terapi ile farmakoterapinin birlikte kullanılması önemlidir [1]. Çocuklarda insomni tedavisi için ilaçlara başvurmak genellikle daha kolay olsa da, ilaçları davranışsal terapi ile birleş-

tirmenin bu hasta grubunda daha etkili olduğu gösterilmiştir [13,15].

Jet lag, farklı zaman dilimlerindeki bölgeler arasında yapılan uçak seyahati sonrası, vücudun ne zaman uyanıp ne zaman uyuyacağına dair sinyalleri düzenleyen iç sirkadiyen ritm ile aydınlık-karanlık döngüsü arasında ortaya çıkan uyumsuzluktan kaynaklanır [22]. Yolculuk sonrası sirkadiyen ritmin bozulması sonucu maruz kalanların çoğu, geceleri uykuya dalamadıklarını, kalitesiz uyuduklarını ve gün içinde halsiz hissettiklerini bildirir ve ayrıca genel halsizlik ve gastrointestinal sistem semptomları tarifleyebilir. Daha çok yetişkinlerde görülmekle beraber ergenlerde de görülebilmektedir. Tedavisinde gece alınan melatonin dozlarının (2-8 mg) uyku kalitesini iyileştirdiği veya gündüz jet lag semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir [22].

KAYNAKLAR

1. Owens JA, Mindell JA. Pediatric insomnia. Pediatr Clin North Am 2012;58:555-69.
2. Mindell, JA, Owens JA. Clinical Guide to Pediatric Sleep, A: Diagnosis and Management of Sleep Problems. Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2015.
3. Hirschkowitz M, Whiton K, Albert SA, et al. The National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. Sleep Health 2015;1:40.
4. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. American Academy of Sleep Medicine; 2014.
5. Honaker SM, Meltzer LJ. Bedtime problems and night wakings in young children: an update of the evidence. Paediatr Respir Rev 2014;14:333-9.
6. Owens JA, Spirito A, McGuinn M, Nobile C. Sleep habits and sleep disturbance in elementary school-aged children. J Dev Behav Pediatr 2000;2:27-36.
7. Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, et al. R. Sleep and behavior problems in school-aged children. Pediatrics 2001;107:E60.
8. Bruni O, Angriman M. L'insonnia in eta evolutiva. Medico Bambino 2015;34:224-33.
9. Mindell JA, Owens JA. A clinical guide to pediatric sleep-diagnosis and management of sleep problems. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
10. Fossum IN, Nordnes LT, Storemark SS, et al. The association between use of electronic media in bed before going to sleep and insomnia symptoms,

daytime sleepiness, morningness, and chronotype. Behav Sleep Med 2014;12:343-57.

11. Merikanto I, Lahti T, Puusniekka R, Partonen T. Late bed-times weaken school performance and predispose adolescents to health hazards. Sleep Med 2013;14:1105-11.

12. Shochat T, Cohen-Zion M, Tzischinsky O. Functional consequences of inadequate sleep in adolescents: a systematic review. Sleep Med Rev 2014;18:75-87.

13. Eckerberg B, Lowden A, Nagai R, Akerstedt T. Melatonin treatment effects on adolescent students' sleep timing and sleepiness in a placebo-controlled crossover study. Chronobiol Int 2012;29:1239-48.

14. Sivertsen B, Pallesen S, Stormark KM, et al. Delayed sleep phase syndrome in adolescents: prevalence and correlates in a large population based study. BMC Public Health 2013;13:1163.

15. Brown KM, Malow BA. Pediatric Insomnia. Chest 2016 ;149:1332-9.

16. Simpkin CT, Jenni OG, Carskadon MA, et al. Chronotype is associated with the timing of the circadian clock and sleep in toddlers. J Sleep Res 2014;23:397-405.

17. Corkum P, Davidson F, MacPherson M. A framework for the assessment and treatment of sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. Pediatr Clin North Am 2011;58:667-83.

18. Halal CS, Nunes ML. Education in children's sleep hygiene: which approaches are effective? A systematic review. J Pediatr (Rio J) 2014;90:449-56.

19. Mindell JA, Meltzer L, Carskadon MA, Chervin RD. Developmental aspects of sleep hygiene: findings from the 2004 National Sleep Foundation poll. Sleep Med 2009;10:771-9.

20. Mindell JA, Kuhn B, Lewin DS, et al. Behavioral treatment of bedtime problems and night wakenings in infants and young children. Sleep 2006;29:1263-76.

21. Veatch OJ, Pendergast JS, Allen MJ, et al. Genetic variation in melatonin pathway enzymes in children with autism spectrum disorder and comorbid sleep onset delay. J Autism Dev Disord 2015; 45:100-10.

22. Tortorolo F, Farren F, Rada G. Is melatonin useful for jet lag? Medwave 2015;15:e6343.

Parasomniler

Ceren Günbey, Dilek Yalnızoğlu

Parasomni kelimesi; köken olarak; Yunanca '*para*' (yanında), Latince '*somnus*' (uyku) kelimelerinden gelir. Uykuya dalarken, uyku sırasında veya uyanırken görülen motor aktivitelere, davranışlara veya hoş olmayan deneyimlere parasomni denir. Parasomniler çocukluk çağında sık görülür ve genellikle iyi seyirlidir, bununla birlikte ailelerde endişe uyandırabilir ve çocukların yaşam kalitesini bozabilir. Bu nedenle çocuk hekimleri, çocuk göğüs hastalıkları ve nöroloji uzmanları tarafından tanınmaları ve hastalara gerekli önerilerde bulunulması çok önemlidir.

Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflamasının (*The International Classification of Sleep Disorders - third edition*, ICSD-3) güncel kılavuzunda parasomiler NREM ilişkili, REM ilişkili ve diğer parasomniler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Tablo 1) [1].

Tablo 1. Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflamasına göre parasomni grupları [1].

PARASOMNİLER

1. NREM İlişkili Parasomniler
- a. Konfüzyonel uyanmalar
- b. Uykuda yürüme
- c. Uyku terörü
- d. Uyku ile ilişkili yeme bozukluğu

2. REM İlişkili Parasomniler
- a. REM uykusu davranış bozukluğu
- b. Tekrarlayan izole uyku paralizisi
- c. Kabus bozukluğu

3. Diğer Parasomniler
- a. Patlayan kafa sendromu
- b. Uyku ile ilişkili halüsinasyon
- c. Uyku enürezisi
- d. Tıbbi durumun neden olduğu parasomni
- e. İlaç ya da madde kullanımının neden olduğu parasomni
- f. Parasomni, tanımlanmamış

Parasomni şüphesi ile gelen tüm hastaların -ayrıntılı öyküsü alınmalı ve sistemik ve nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Sistemik muayenede çocuk uykuda bölünmelere yol açabilecek bir solunum yolu bozukluğu açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Uyku saatleri, uyku rutinleri, ataklarının sıklığı, zamanlaması ve süresi gözden geçirilmelidir. Ebeveyn-

lere, atakların uyku başlangıcından ne kadar sonra başladığı, gündüz uykularında olup olmadığı sorulmalıdır; atakların videoya çekilmesi yararlı olacaktır. Hareketlerin uyanıklıkta da ortaya çıkması, atakların çok sık tekrarlaması ve stereotipik özellikleri parasomni tanısından uzaklaştırır.

NREM İlişkili Parasomniler:

NREM ilişkili parasomniler çocukluk yaş grubunda, özellikle erken çocukluk döneminde sık görülür, okul öncesi çocukların büyük bir kısmında en az bir parasomni atağı yaşandığını bildirilmiştir [(2)]. Agargün ve arkadaşları, 7-11 yaş arasındaki 971 sağlıklı Türk öğrenciyi değerlendirmiş ve 11'inde (%1.1) uykuda yürüme, 9'unda (%0.9) gece terörü, 56'sında (%5.8) enürezis nokturna bildirmişlerdir [(3)]. NREM ile ilişkili parasomnilerden konfüzyonel uyanma, uykuda yürüme ve uyku terörü beraber uyanayazma bozuklukları (*'arousal parasomnias'*) olarak nitelendirilir.

NREM parasomniler, sağlıklı çocuklarda sık görülür, genel görüş olarak altta yatan özel bir nöropsikiyatrik soruna işaret etmezler. Bununla birlikte, güncel bir çalışmada uyanma bozukluğu olan çocuklarda davranışsal/duygusal sorunların, benzer yaş grubunda uyanma bozukluğu olmayan çocuklara göre yaygın olduğu belirtilmiştir [(4)]. Ayrıca, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, gibi psikiyatrik; epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda parasomni sıklığı artabilir. Otistik çocuklarda da polisomnografi (PSG) çalışması ile sağlıklı kontrollere göre parasomni oranında artış bildirilmiştir [(5)].

Çocuklarda NREM parasomnilerin sık görülmesinin ana nedeni bu dönemdeki NREM süresinin uzun olmasına bağlanmıştır. Çocukluktan adölesan çağa ve erişkinliğe geçtikçe NREM kısalır. Ayrıca uyku-uyanıklık geçişlerinin sınırlarının yaşla olgunlaştığı da düşünülmektedir [(6)]. Bu bilgilere paralel olarak parasomniler, genellikle çocukluk çağında başlar ve adölesan çağda biter. Parasomni atakları tipik olarak 5-15 dakika sürer fakat daha uzun da olabilir, aynı gece tekrarlamaz, hatırlanmaz veya minimal hatırlanır [(7,8)]. Ataklar genellikle gecenin ilk 1/3 döneminde görülür. Gündüz uykularında da yaşanabilir [(8)]. Parasomniler, obstrüktif uyku apnesi gibi uykuda bölünmelere yol açan hastalıklar, NREM derinliğini arttıran veya normal biyoritmi bozan durumlar tarafından tetiklenebilir. Uyku yoksunluğu (deprivasyonu), ateşli hastalıklar, alkol, nöroleptikler ve sedatif hipnotikler gibi ilaçlar ile parasomni görülme riskini arttırır.

<u>Konfüzyonel uyanma:</u>

Konfüzyonel uyanma sıklıkla küçük çocuklarda görülür. Atak inleme ve hareketlenme ile başlar, yatakta oturur pozisyona geçebilir, daha sonra bağırma, sızlanma, ağlama görülür, hatta çocuk kendine vurabilir. Göz-

ler açık veya kapalıdır. Çocuk ajite ve şaşkındır. Anne-babanın çabalarına rağmen teselli edilemez, çocuğu teselli etme çabaları, ajitasyon düzeyinde paradoksal bir artışa yol açabilir [6]. Konfüzyonel uyanma tanısı aileden alınan tipik öykü ve eğer varsa evde atağın yakalandığı videolar eşliğinde klinik olarak koyulur. Tanı için PSG istenmez, ancak eşlik eden obstrüktif uyku apnesi gibi bir başka uyku bozukluğundan ve/veya epileptik nöbetten şüpheleniliyorsa PSG planlanmalıdır.

Uykuda Yürüme:

Uykuda yürüme (uyurgezerlik), NREM döneminde mırıldanma, yataktan çıkma, yürüme ve/veya eşlik eden komplike motor davranışlar ile karakterize bir uyanma bozukluğudur. Ataklar sırasında, çocuk kafası karışmış veya sersemlemiş görünür. Gözleri genellikle açıktır ve sorulara uygunsuz cevaplar verebilir veya ara sıra ajite görünebilir, fakat belirgin bir otonomik bulgu eşlik etmez. Bu sırada merdivenlerden düşme veya evden çıkma gibi yaralanmalara neden olacak sorunlar meydana gelebilir. Atak bitiminde hasta uykuya dalar ve sabah olayı hatırlamaz.

Aileden alınan ayrıntılı öykü ve varsa video kaydı tanıya yardımcıdır. Şüpheli vakalarda PSG incelemesi gerekir. Tanı aşağıdaki üç kriter ile koyulur [9].

A. Uyku sırasında ambulasyon

B. Aşağıdakilerden en az biri ile eşlik eder:

   i. Çocuğu uyandırmada zorluk

   ii. Konfüzyon

   iii. Amnezi

   iv. Uygunsuz zamanlarda ortaya çıkan davranışlar

   v. Uygunsuz veya anlamsız davranışlar

   vi. Tehlikeli veya yaralanma potansiyeli olan davranışlar

C. Başka bir uyku bozukluğu, nöropsikiyatrik hastalık veya madde kullanımı ile atak açıklanamaz.

Uyku Terörü:

Uyku terörü NREM uyku döneminde görülen dramatik bir uyanma bozukluğudur. Erken çocukluk döneminde ortaya çıkar genellikle yaş büyüdükçe geçer. Çocuk ani bir çığlık ya da bağırma ile uykudan uyanır, doğrulur. Bir tehditten korkuyormuş gibidir, ajitedir. Terleme, kızarma, taşikardi gibi otonomik bulgular eşlik edebilir. Atak sırasında zarar görebilir,

uyandırılmaya çalışılırsa daha da ajite olabilir. Tanı aileden alınan öykü ve yakalanmışsa atağın videolarının değerlendirilmesi ile konur. Klinik tipik ise PSG gerekmez ancak eşlik eden bir başka uyku bozukluğu ya da nöbet, kâbus bozukluğu veya panik atak şüphesi varsa PSG planlanmalıdır [6].

Tedavi:

Ailelere NREM parasomnilerin çocukluk çağında sık olduğu ve yaşla beraber genellikle geçtiği anlatılmalıdır, detaylı bilgi verilmeli, soruları yanıtlanmalı ve olay sırasında paniğe kapılmamaları öğütlenmelidir. Atakların çocuklara psikolojik bir zarar vermeyeceği belirtilmelidir. Anne-baba çocuğu zorla uyandırmamalıdır. Bunun yerine atak geçene kadar beklemek ve çocuğun sakince uyumasına yardımcı olmak önerilmelidir.

NREM uyku döneminin derinliğinde artışa neden olabilecek ilaçlardan, aşırı yorgunluk, uykusuzluk durumlarından kaçınmak gerekir. Özellikle uyku terörü ve uykuda yürümede, çocuk yaralanabileceği için güvenli bir ortam sağlanmalıdır. Çocuk alçak bir yatakta yatırılabilir. Uykuda yürüme nedeniyle takip edilen çocuklarda, odada kesici alet bulundurulmamalı ve evde bulunan tehlikeli araçlar kilitli bir yerde muhafaza edilmelidir. Merdivenlere koruyucu ve kapı/pencerelere alarm takılabilir.

Tüm uyku bozukluklarında olduğu gibi NREM parasomnilerde de uyku hijyeni önerilerinde bulunulmalıdır (Tablo 2) [7].

Tablo 2. Uyku hijyeni önerileri [7].

Hafta sonları bile aynı yatma zamanı ve uyanma zamanı için bir uyku programı uygulayın.
Bu programdaki tutarlılık, uykuya dalmayı ve uyanmayı kolaylaştırır.
Çocuğun yatmadan önce veya gece yataktan çıkmasına izin vermek için uygun davranış sınırları belirleyin.
Çocuğun yaşına uygun bir uyku rutini uygulayın.
Çocuk gece uyumakta güçlük çekiyorsa ve 5 yaşından büyükse, özellikle öğleden sonra şekerlemelerini kesin
Günlük fiziksel aktiviteyi sürdürün. Yatmadan önce çocuğun kolayca uykuya dalmasına izin vermeyecek kadar uyarıcı olabilecek yoğun aktivitelerden kaçının.
Uyumaya elverişli serin, karanlık, sessiz ve rahatlatıcı bir ortam sağlayın.
Uyanıklığı en üst düzeye çıkarmak ve düzenli bir sirkadiyen ritmi sürdürmek için sabahları parlak ışık sağlayın.
Yatmadan en az 30 dakika önce (gece uyanma olursa gece boyunca), çocuğun elektronik cihazlara veya kuvvetli ışığa maruz kalmasını engelleyin.
Akşamları kahve gibi uyarıcı içecekler ve ağır yemek yiyip içmesini engelleyin.

Atağı sık olan hastalarda programlanmış uyandırma iyi bir seçenektir [10]. Çocuk parasomni atağının beklenen saatinden 15-30 dakika önce uyandırılır, birkaç ay boyunca programlanmış uyandırmaya devam edilir.

Az sayıda hastada diğer önlemlerin başarısız olduğu durumlarda, özellikle sık ve tehlikeli ataklarda ilaç tedavisi önerilir. Çocuklarda bilgi kısıtlıdır. Benzodiazepinler NREM uyku süresini azaltırlar, seçilmiş hastalarda kullanılabilir. Bununla birlikte kas gevşetici etkilerinden dolayı, uyku ile ilişkili solunum bozukluğu şüphesi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır [11]. Trisiklik antidepresanlar, seratonin geri alım inhibitörleri, melatonin ve melatonin reseptör agonistleri diğer seçeneklerdir [7,11].

REM İlişkili Parasomniler:

REM ilişkili parasomniler çocuklarda oldukça seyrek görülür. Erişkinlerde ve sıklıkla ileri yaştaki erkeklerde görülür; nörodejeneratif hastalıklarla yakın birliktelik gösterir.

<u>REM uykusu davranış bozukluğu:</u>

Uykunun REM döneminde, uykuya daldıktan 90 dakika sonra veya uykunun ikinci yarısında görülen kompleks motor hareketler ve davranışlar ile seyreder. REM döneminde beklenen atoni yoktur, hasta rüyasında gördüğü sahneleri canlandırır. Bu canlandırma, bağırma, tekmeleme, yumruklama veya şiddet içeren davranışlar şeklinde olabilir. Bu tür davranışlar hastaya veya yanında yattığı kişiye zarar verebilir. Çoğu zaman, bireyler rüyayı hatırlar veya rüya hakkında belirsiz bir fikre sahiptir. NREM parasomnilerin aksine, gecede birkaç defa tekrarlayabilir.

REM uykusu davranış bozuklukları ve α-sinükleinopatiler arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu hastalık grubunda Parkinson hastalığı, Lewy cisimcikli demans ve çoklu sistem atrofisi vardır. REM uykusu davranış bozuklukları görülen bireylerde uzun süreli takiplerde α-sinükleinopati gelişme oranı yüksektir [12]. Ayrıca beyin sapı tümörleri, serebrovasküler olay, immün aracılı ensefalitler ve antidepresan kullanımı ile REM uykusu davranış bozukluğu birlikteliği erişkin hastalarda bildirilmiştir. Juvenil Parkinson hastalığı, Smith Magenis sendromu, Chiari tip 1 malformasyonu ve Tourette sendromu olan çocuklarda ise olgu sunumu olarak REM uykusu davranış bozukluğu bildirilmiştir [13].

Tanı tipik ataklar ve PSG kaydı ile koyulur. Uykuda periyodik hareket bozukluğu, NREM parasomniler ve nöbetler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Çocuklarda REM uykusu davranış bozukluğu düşünüldüğünde çocuk nörolojisi konsültasyonu ve beyin manyetik rezonans görüntüleme istenmelidir [13]. REM uykusu davranış bozukluğu tanı kriterleri aşağıda

sıralanmıştır [14].

A. Uykuda tekrarlayan ses çıkarma atakları ve/veya karmaşık motor davranışlar izlenir.

B. Bu davranışların REM uykusu sırasında meydana geldiği PSG ile kanıtlanır veya hastadan alınan anamnez REM döneminde rüyaların canlandırıldığını düşündürür.

C. Polisomnografik olarak REM uyku evresinde atoni kaybı izlenir.

D. Başka bir uyku bozukluğu, nöropsikiyatrik hastalık veya madde kullanımı ile atak açıklanamaz.

Tedavi:

Çocuğun yaralanmasını engelleyecek güvenli uyku ortamı sağlanmalıdır. Bu bozuklukta Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*'American Food and Drug Administration'*-FDA) onaylı ilaç yoktur. Klonazepam, melatonin, pramipeksol, L- dopa, paroksetin önerilen ilaçlardır [15].

Tekrarlayan izole uyku paralizisi:

REM uykusundan uykuya ve/veya uyanıklığa geçerken atoninin devam etmesi nedeniyle konuşamama, ekstremiteleri hareket ettirememe ile karakterize ataklara tekrarlayan izole uyku paralizisi denir [16]. Paralizi atakları kısa sürer, bilinç açıktır fakat halüsinasyonlar eşlik edebilir. Hem çocuk hem de aile için korkutucudur. Atak kendiliğinden geçer veya dokunsal, işitsel uyarı ile son bulur [17]. Noktürnal panik atak, periyodik paraliziler ve atonik nöbetler ayırıcı tanıda düşünülmelidir [16]. Posttravmatik stres bozukluğu ile yakın birliktelik gösterir [18].

Tekrarlayan izole uyku paralizisi tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır [17].

A. Hasta uyku başlangıcında veya uykudan uyanırken, gövde ve ekstremiteleri hareket ettiremez.

B. Her atak saniyeler ile birkaç dakika kadar sürer.

C. Ataklar, yatmadan önce endişe veya korku gibi klinik sıkıntılara neden olur.

D. Atak başka bir uyku bozukluğu (özellikle narkolepsi), mental veya nörolojik hastalık veya madde kullanımı ile açıklanamaz.

Tedavi:

Uyku hijyeni önerilerinde bulunulur. Bilişsel davranışçı terapi ve antidepresanların faydalı olduğuna dair erişkin hastaları içeren yayınlar vardır [16].

Kâbus bozukluğu:

Kâbus bozukluğu çocuklarda, özellikle 3-6 yaş arası hastalarda, en sık görülen REM uyku bozukluğudur [6,19]. Bu bozuklukta, hastayı uykudan uyandıran canlı (*vivid*) rüya görülür. Çocuk uyandığında endişelidir; uyku terörünün aksine, rüyayı tarif edebilir. Kâbusun tekrarlaması endişesiyle uykuya geri dönmekten korkabilir. Herhangi bir psikopatoloji olmadan görülebildiği gibi anksiyete bozukluğunda ve cinsel istismarda görülme sıklığı artmıştır; özellikle posttravmatik stres bozukluğu tanısı alan çocuklar kâbus bozukluğu açısından takip edilmelidir [20].

Kâbus bozukluğu tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır [17].

A. Sıklıkla hayata veya fiziksel bütünlüğe yönelik tehditler içeren, uzamış, hoşa gitmeyen ve iyi hatırlanan tekrarlayan rüyalar görülür.

B. Bu rüyalardan uyandığında, kişi hızla kendine gelir, tetiktedir.

C. Rüya deneyimi ya da rüyadan uyanmanın yarattığı uyku bozukluğu, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da işlevsellik alanlarında bozulmaya neden olur (aşağıdakilerden en az biri).

   i. Duygu durum bozukluğu

   ii. Uyumaya karşı koyma

   iii. Bilişsel etkilenme

   iv. Aile üzerinde olumsuz etki

   v. Davranışsal sorunlar

   vi. Gündüz uykululuğu

   vii. Yorgunluk

   viii. İşte veya okulda etkilenme

   ix. Sosyal ilişkilerde etkilenme

Tedavi:

Atakları sık olan çocuklarda önerilen adımlar aşağıda özetlenmiştir [21].

- Uykudan birkaç saat önce televizyon kapatılmalı.
- Odasında kısık gece lambası yakılabilir.
- Dört hafta boyunca ışıklar kapanmadan 10-15 dakika süreyle, kâbusun sonuna alternatif yeni ve hoş bir son alternatifi öğretilmeli (yeniden yazma teknikleri/hayal provası).
- Çocuğa sabah rüyasında gördüğü şeyleri çizmesi söylenir; böylece

gördükleri daha az korkutucu hale gelir.

- Rutin önerilerden fayda görmeyen hastalarda rahatlama stratejileri ve hipnoterapi gibi ileri basamak tedavi yöntemleri için ilgili hekimlere yönlendirilir.

Postravmatik stres bozukluğu ile birlikte kâbus bozukluğu görülen çocuklarda prazosin verilebilir [22].

Parasomni ve Epilepsi:

Uyku ve epilepsi arasındaki karşılıklı ve yakın bir etkileşim vardır. Birçok epilepsi hastasında nöbetler uyku ve/veya uyanma sırasında artar. Ayrıca interiktal deşarjlar uyku sırasında daha sık ve yaygın ortaya çıkar. Bu aktivasyon NREM evresinde belirgindir, REM evresinde deşarjlar azalır ve morfolojileri değişir [23,24]. NREM döneminde talamokortikal nöronlarda senkronizasyon tipiktir, bu senkronizasyonun epileptik nöron ağındaki tetiklenmede rol oynadığı düşünülmektedir [25].

Santrotemporal Dikenli Benign Çocukluk Çağı Epilepsisi, Landau-Kleffner sendromu gibi çocukluk çağı epilepsilerinde uykuda deşarjlar belirgin aktivasyon gösterir, uykuda elektriksel status epileptikus (*electrical status epilepticus in slow sleep/ESES*) denilen bir EEG paterni izlenir [26]. Bu EEG bulgusu uyku döneminde deşarjların uyanıklığa oranla dramatik olarak artışı ve NREM uyku döneminin %80-85'ten fazlasını kaplaması ile karakterizedir [27]. West sendromunda uykuya dalarken ve uyanırken spazm şeklindeki nöbetler küme şeklinde görülür, tipik hipsaritmi paterni NREM uykuda yoğun olarak izlenirken, REM sırasında yatışır [24]. Uyku yoksunluğu, NREM süresini uzatır ve derinleştirir; hem epileptiform anormallikler hem de nöbetler sıklaşabilir.

Uykunun nöbetler ve EEG üzerine etkilerinin yanında, epilepsinin de uyku üzerine olumsuz etkileri dikkat çekicidir. Epilepsili çocuklarda, yaşıtları sağlıklı çocuklara göre uyku mimarisinde değişiklikler ve uyku ile ilişkili bozukluklar daha sıktır [28]. Özellikle gece nöbetleri sık olan ve çoklu antiepileptik ilaç kullanan çocuklar bu açıdan dikkatle değerlendirilmelidir [29]. Epilepsi ve uyku arasındaki bütün bu karşılıklı etkileşimlerin ötesinde, diğer bir önemli nokta parasomni ve epileptik nöbet ayrımıdır. Parasomnilerin semptomatolojisi, epilepsi ile örtüşebilir ve çocuklar yanlış tanı alabilir.

Parasomnilerle en çok karışan epilepsi tipi eskiden nokturnal frontal lob nöbetleri olarak adlandırılan uyku ile ilişkili hipermotor epilepsidir (*sleep-related hypermotor epilepsy, SHE*). Bu epilepsi tipinde nöbetler genellikle iki dakikadan kısadır, ani başlar ve ani biter, gece boyunca birkaç kez tekrarlayabilir, gündüz de nöbet görülebilir, nöbet sırasında farkındalık

bozulabilir veya korunabilir [30]. Tipik nöbet tipi adından da anlaşılacağı üzere hipermotor nöbetlerdir, bu nöbetler büyük amplitüdlü hiperkinetik veya tonik hareketler şeklindedir. İnteriktal dönemde çekilen EEG'de epileptik deşarj görülmeyebilir, nöbet sırasında yüzeye yansıyan iktal bulgu olmayabilir veya hareket artefaktları izlenebilir. Tüm bu özellikler nöbet/parasomni ayrımını güçleştirir. Klinik olarak ayrımın net olmadığı hastalarda video PSG çalışması yapılmalıdır [31]. Parasomni ve nöbet ayrımı için ipucu olacak özellikler Tablo 3'te özetlenmiştir [6,32].

Tablo 3. Parosomni ve nöbet ayrımında ipucu özellikler [6,32].

Özellikler	Uykuda Yürüme	Konfüzyonel Uyanma	Uyku Terörü	Kabus Bozukluğu	Nöbetler
Başlangıç yaşı	Çocukluk/ adolesan	Okul öncesi/okul çağı çocukluk	Okul öncesi/okul çağı çocukluk	Çocukluk/ adolesan	Herhangi bir yaşta başlayabilir
Cinsiyet dağılımı	Eşit	Eşit	Eşit	Eşit *erişkinlerde k>e	Eşit
Uyku sırasında zamanlaması	İlk 1/3'lük dönemde	İlk 1/3'lük dönemde	İlk 1/3'lük dönemde	İkinci yarıda/ uyanmaya yakın erken saatlerde	Herhangi bir zaman
Başlangıçtaki uyku evresi	NREM	NREM	NREM	REM	Herhangi bir zaman
Süre	2-30 dakika	5-40 dakika	1-10 dakika	3-20 dakika	Kısa (0.5-5 dakika)
Aynı gece içinde tekrarlama	Beklenmez	Beklenmez	Beklenmez	Beklenmez	Olabilir
Uyanıklıkta atak	Beklenmez	Beklenmez	Beklenmez	Beklenmez	Olabilir
Ajitasyon	Yok/hafif	Orta	Belirgin	Hafif/Orta	Yok/hafif
Otonomik bulgular	Yok/hafif	Orta	Ağır	Hafif	Değişken
Atak sırasında EEG anormalliği	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Olabilir/ olmayabilir
Amnezi	Evet	Evet	Evet	Hayır	Olabilir/ olmayabilir
Atak sonrası konfüzyon	Genellikle	Genellikle	Genellikle	Çok seyrek	Olabilir/ olmayabilir

Sonuç olarak parasomniler, özellikle NREM parasomniler çocuklarda sıktır. Öykü ve ev videoları parasomni tanısı için değerlidir. Atipik NREM parasomni olgularında, bazı REM parasomnilerinde ve nöbet/parasomni ayrımında PSG gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest 2014;146:1387-94.
2. Petit D, Touchette E, Tremblay RE, et al. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. Pediatrics 2007;119:e1016-25.
3. Agargun MY, Cilli AS, Sener S, et al. The prevalence of parasomnias in preadolescent school-aged children: a Turkish sample. Sleep 2004;27:701-5.
4. Castelnovo A, Turner K, Rossi A, et al. Behavioural and emotional profiles of children and adolescents with disorders of arousal. J Sleep Res 2021;30:e13188.
5. Ming X, Sun YM, Nachajon RV, et al. Prevalence of parasomnia in autistic children with sleep disorders. Clin Med Pediatr 2009;3:1-10.
6. Mason TB, 2nd, Pack AI. Pediatric parasomnias. Sleep 2007;30:141-51.
7. Maski K, Owens JA. Insomnia, parasomnias, and narcolepsy in children: clinical features, diagnosis, and management. Lancet Neurol 2016;15:1170-81.
8. Provini F, Tinuper P, Bisulli F, Lugaresi E. Arousal disorders. Sleep Med 2011;12:S22-6.
9. Zadra A, Desautels A, Petit D, Montplaisir J. Somnambulism: clinical aspects and pathophysiological hypotheses. Lancet Neurol 2013;12:285-94.
10. Owens J, Mohan M. Behavioral Interventions for Parasomnias. Current Sleep Medicine Reports 2016;2:81-6.
11. Proserpio P, Terzaghi M, Manni R, Nobili L. Drugs used in parasomnia. Sleep Med Clin 2018;13:191-202.
12. Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology 1996;46:388-93.
13. Kotagal S. Rapid Eye Movement sleep behavior disorder during childhood. Sleep Med Clin 2015;10:163-7.
14. Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, et al. REM sleep behaviour disorder. Nat Rev Dis Primers 2018;4:19.
15. Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). J Clin Sleep Med 2010;6:85-95.
16. Sharpless BA. A clinician's guide to recurrent isolated sleep paralysis. Neuropsychiatr Dis Treat 2016;12:1761-7.
17. Stefani A, Högl B. Nightmare disorder and isolated sleep paralysis.

Neurotherapeutics 2021;18:100-6.

18. Gieselmann A, Ait Aoudia M, Carr M, et al. Aetiology and treatment of nightmare disorder: State of the art and future perspectives. J Sleep Res 2019;28:e12820.
19. Schredl M, Fricke-Oerkermann L, Mitschke A, et al. Longitudinal study of nightmares in children: stability and effect of emotional symptoms. Child Psychiatry Hum Dev 2009;40:439-49.
20. Kovachy B, O'Hara R, Hawkins N, et al. Sleep disturbance in pediatric PTSD: current findings and future directions. J Clin Sleep Med 2013;9:501-10.
21. Hintze JP, Paruthi S. Sleep in the pediatric population. Sleep Med Clin 2016;11:91-103.
22. Ferrafiat V, Soleimani M, Chaumette B, et al. Use of prazosin for pediatric post-traumatic stress disorder with nightmares and/or sleep disorder: case series of 18 patients prospectively assessed. Front Psychiatry 2020;11:724.
23. Malow BA, Lin X, Kushwaha R, Aldrich MS. Interictal spiking increases with sleep depth in temporal lobe epilepsy. Epilepsia 1998;39:1309-16.
24. Méndez M, Radtke RA. Interactions between sleep and epilepsy. J Clin Neurophysiol 2001;18:106-27.
25. Avanzini G, Panzica F, de Curtis M. The role of the thalamus in vigilance and epileptogenic mechanisms. Clin Neurophysiol 2000;111 Suppl 2:S19-26.
26. Caraballo RH, Cejas N, Chamorro N, et al. Landau-Kleffner syndrome: a study of 29 patients. Seizure 2014;23:98-104.
27. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, et al. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. Epileptic Disord 2012;14:1-11.
28. Winsor AA, Richards C, Bissell S, et al. Sleep disruption in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews 2021;57:101416.
29. Larson AM, Ryther RCC, Jennesson M, et al. Impact of pediatric epilepsy on sleep patterns and behaviors in children and parents. Epilepsia 2012;53:1162-9.
30. Tinuper P, Bisulli F. From nocturnal frontal lobe epilepsy to sleep-related hypermotor epilepsy: A 35-year diagnostic challenge. Seizure 2017;44:87-92.
31. Montini A, Loddo G, Baldelli L, et al. Sleep-Related hypermotor epilepsy vs disorders of arousal in adults: a step-wise approach to diagnosis. Chest 2021;160:319-29.
32. Kotagal S. Parasomnias in childhood. Sleep Med Rev 2009;13:157-68.

Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları

Esra Serdaroğlu, Dilek Yalnızoğlu

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, genel olarak benign, kendiliğinden geçebilen, fakat tanı koymanın güç olduğu bir hastalık grubudur. Polisomnografi (PSG) ile kolayca tanınabilseler de sıklıkla klinik değerlendirme ve ev videoları ile tanı ve takip gerekebilir. Uyku ile ilişkili nöbetlerden, parasomnilerden, yapısal bozukluklardan (spinal lezyonlar gibi) ayırt edilmelidir. Hareketler genellikle basit ve stereotipiktir. Uykuya dalmayı veya uyku kalitesini etkilemeleri esas sorunu oluşturur. Uyku ile ilgili bir şikayeti olan her hasta ile uyku düzeni ve uyku hijyeni hakkında ayrıntılı konuşulmalıdır [1-5].

Uyku ile ilişkili bir hareket bozukluğunu araştırırken hikayede mutlaka sorulması gereken sorular şunlardır:

- Hareketlerin uyku ve uyanıklık ile ilişkisi
- Hareketlerin basit veya komplike olması
- Ağrı eşlik edip etmemesi
- Tarif edilen olayın epileptik nöbet olup olmaması
- Aile öyküsü varlığı
- Günlük hayata etkileri
- Ek başka şikayetlerin varlığı (bir ilaç veya hastalığa ikincil olarak görülmesi)

Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (*The International Classification of Sleep Disorders - third edition*, ICSD-3) ICSD-3'e göre uyku ile ilişkili hareket bozuklukları şu şekilde sınıflandırılmıştır [4]:

1. Huzursuz bacak sendromu
2. Periyodik bacak hareketleri
3. Uyku ile ilişkili bacak krampları
4. Uykuda bruksizm - diş gıcırdatma ve dişleri sıkma

5. Uyku ile ilişkili ritmik hareket bozuklukları
6. Yenidoğanda benign uyku miyoklonusu
7. Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus
8. Tıbbi hastalıklara bağlı uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
9. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
10. Özgün olmayan uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

Huzursuz bacak sendromu:

Huzursuz bacak sendromu, çocuklarda giderek daha çok dikkat çeken bir klinik tanıdır. Geceleri bacaklarda dinlenmeyle artan, hareketle azalan bir rahatsızlık hissi bulunur. Erişkinlerde normal toplumda %5-15 sıklıkta görülür, kadınlarda daha sıktır. Çocuklarda bu hissin tarif edilmesinin zorluğu ve büyüme ağrısıyla karıştırılması nedeniyle kesin sıklık bilinmemektedir [(6)]. 2007 yılında gerçekleştirilen toplumsal çalışmalarda çocukluk yaş grubunda prevalans %2 olarak saptanmıştır [(7)]. Bir uyku bozukluğu merkezinde yapılan çalışmada, çocukluk çağında huzursuz bacak sendromu %5,9 sıklıkta bulunmuştur. Çocuklarda aile öyküsü olması, prematür doğum öyküsü ve demir eksikliği varlığı risk faktörüdür. Prematürite öyküsü olanlarda sıklık %8,4 bulunmuştur [(8)].

Huzursuz bacak sendromunda, uykuya dalarken veya uzun süre hareketsiz oturulduğunda, bacaklarda rahatsızlık, ağrı, karıncalanma gibi hisler ve bunlara bağlı olarak bacakları hareket ettirme isteği görülür. Rahatsızlık veren hisler, bacaklar hareket ettirilince azalır, istirahatte artar. Genellikle bilateraldir. Azalıp artma dönemleri ile yıllarca devam eden bir durumdur. Rahatsızlık hissi; aşırı kafein alımı, üremi, anemi ve antidepresanlar gibi bazı ilaçlar ile artar [(9,10)].

Huzursuz bacak sendromu, uykunun başlatılmasını zorlaştırır. Uyku süresinde kısalma veya sık uyanma beklenmez. Uykunun başlatılmasında zorluk çoksa, psikolojik rahatsızlıklara yol açabilecek kadar hayat kalitesi bozulur.

Tanı:

Klinik olarak konur. Ek olarak bir uyku bozukluğu daha düşünülürse PSG önerilir. PSG ile bu bacak hareketlerinin uyku başlarken olduğu görülür. Huzursuz bacak sendromu hastalarının %85'inde periyodik ekstremite hareket bozuklukları da eşlik eder. Özellikle gebelikte, romatoid artritte, anemi ve üremi durumlarında bu birliktelik daha sıktır ve uyanıklıkta da periyodik bacak hareketleri olabilir [(9,10)].

Huzursuz bacak sendromunun patofizyolojisinde beyinde demir eksikliği ve demir depolarının düşüklüğünün rol oynadığı düşünülmektedir [11]. Anemi ve kan kaybı öyküsü dikkatli alınmalıdır. Demir depoları normal olan ve anemisi bulunmayan hastalarda bile normal kontrollere göre beyin demir düzeyinde azalma saptanmıştır.

Ayırıcı tanıda diğer hareket bozuklukları, spinal kordu tutan hastalıklar, periferik nöropatiler, vasküler ve kas ile ilişkili problemler değerlendirilmelidir.

Tedavi:

Belirtiler esnasında zihinsel odaklanma egzersizleri, masaj yapma, bacakları hareket ettirme veya yıkama rahatlatır. Uyku hijyeninin sağlanması, uykuya dalmayı kolaylaştırır. Melatonin takviyesi (1-5 mg) verilebilir. Düzenli egzersiz yapılması, kafein, alkol ve nikotinin azaltılması atakları azaltır. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, metoklopramid ve difenhidramin gibi ilaçlar belirtileri artırır [12-14].

Çocukluk çağında huzursuz bacak sendromu için kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Erişkinler için intravenöz veya oral demir preparatlarının etkinliği gösterilmiştir. Çocuklar için yeterli çalışma olmamakla birlikte demir tedavisi önerilir. Oral demir tedavisinin açken ve C vitamini eşliğinde verilmesi daha iyi emilmesini sağlar. Demir emilimi normal olan hasta grubunda oral tedavi tercih edilmelidir. Demir tedavisi sadece belirtileri düzeltmek için değil, ayrıca altta yatan önemli bir sebep olan beyin demir eksikliğini tedavi etmek için de verilmektedir. Ferritin düzeyinin 80-100 ng/mL arasında tutulması hedeflenmelidir. Demir tedavisi 3-6 mg/kg/g dozunda en az 3 ay boyunca önerilir.

Aralıklı şikayetleri olan hastalara (haftada ikiden az) aralıklı ilaç kullanımı, sürekli şikayetleri olan hastalara düzenli ilaç kullanımı önerilebilir. Tedavide; dopamin agonistleri, bazı antiepileptikler, benzodiazepin grubu ilaçlar veya opioidler etkilidir. Dopamin agonistlerinden pramipeksol, ropinirol ve rotigotin akşam saatlerinde düşük doz verilebilir. Levodopa, dopa dekarboksilaz inhibitörü karbidopa ile birlikte verilebilir. Şikayetleri artırma riskleri vardır, özellikle levodopa tedavisi sırasında dikkat edilmelidir. Kalsiyum kanalı alfa-2-delta ligandlarından, gabapentin ve pregabalin huzursuz bacak sendromunda etkindir. Uyku artışı, baş dönmesi ve kilo artışı yapabilir. Levetirasetam ile fayda gören vakalar bildirilmiştir. Benzodiazepinler uykuyu başlatmaya yardımcı olarak kullanılabilir, fakat yanıta tolerans gelişeceği unutulmamalıdır. Opioidlerden kodein, oksikodon, hidrokodon, metadon ve tramadol dirençli vakalara önerilebilir, çocuklarda genelde tercih edilmemektedir [12,15]. Tablo 1'de huzursuz bacak

Tablo 1. Huzursuz bacak sendromu tedavisinde kullanılan ilaçlar.
Ferröz sülfat Melatonin Gabapentin Klonidin Levodopa-karbidopa Pramipeksol Ropinirol Levetirasetam Klonazepam

sendromunun tedavisinde kullanılan ilaçlar belirtilmiştir.

Uykuda periyodik ekstremite hareketleri:

Uykuda periyodik ekstremite hareketleri, dakikada 1-3 kez tekrarlayan, 0,5-5 saniye süren, belli bir stereotipi gösteren hareketlerdir. Alt ekstremitede ayak baş parmağının ekstansiyonu ve ayak bileği, diz ve kalçanın hafif fleksiyonu şeklindedir. En çok etkilenen kas tibialis anteriordur. Genellikle bilateraldir, fakat simetrik veya senkron olmayabilir. Üst ekstremitede de görülebilir. Çocuğun kendisi sık uyandığını veya ekstremite hareketlerini farketmez, yorgun uyanmaya veya gün içinde uykululuğa neden olabilir [2,4,5].

Çocuklukta nadir olup ilerleyen yaş ile sıklığı artar. Prematürite öyküsü olan çocuklarda sıklığı daha yüksek olup, bir çalışmada %7,8 olarak bildirilmiştir [2,5]. Cinsiyetler arasında sıklık farkı yoktur. Ailevi bir yatkınlık gösterebilir.

Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin de huzursuz bacak sendromu gibi düşük demir depolarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu %26-64 sıklıkta "Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri İndeksinde" (*Periodic limb movements of sleep index*-PLMI) yüksek değerlere eşlik eder.

Tanı:

Uyku bozukluğu ve günlük işlevlerde bozulması olan hastalara PSG yapılıp, PLMI hesaplanarak tanı konur. Periyodik hareketlerin, genellikle gecenin ilk yarısında, non-REM (NREM) uyku evre 1 ve 2'de olduğu gözlenir. Derin NREM uyku ve REM uyku esnasında beklenmez. Elektromiyogramda (EMG), ortalama 1,5-2,5 saniye süren tekrarlayan kontraksiyonlar, elektroensefalogram (EEG) elektrotlarında uyanma, K-kompleksi gibi paternler, elektrokardiyogram (EKG) elektrotunda taşikardi saptanabilir.

Kontraksiyonlar arasında 5 saniyeden kısa veya 90 saniyeden uzun ara varsa veya dalgınlık döneminde görüldüyse periyodik hareket olarak sınıflanmaz. Hareketlerin sayısı toplam uyku saatine oranlanarak, peri-

yodik ekstremite hareketi indeksi şeklinde rapor edilir. Beş ve üzeri değerler anormal kabul edilir. Uyanmaya neden olan periyodik hareketlerin oranına da bakılır. Miyoklonik nöbetlerden ve dalgınlıktaki irkilmelerden ayırmak gerekir.

Tedavi:

Uykuda periyodik ekstremite hareketlerinin tedavisi huzursuz bacak sendromuna benzer şekilde düzenlenir. Bu hareketleri tetikleyebilecek durumlardan kaçınılır. En sık tetikleyenler; üremi gibi metabolik bozukluklar, antinöbet ilaçların birden kesilmesi ve antidepresan kullanımıdır [(16)].

Uyku ile ilişkili bacak krampları:

Uyku ile ilişkili bacak krampları, ani başlayan, birkaç dakika süren, epizodik, ağrılı, istemsiz bacak ve ayak kasılmalarıdır. Hastaların %20'sinde ataklar uyanıklıkta dinlenme sırasında da görülür. Çocukluk çağında sıklığı %7 civarındadır. Yaş ilerledikçe sıklığı ve şiddeti artar. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte kas uzunluğunun kısalmasına neden olan durumlar (ilerleyen yaş, hareket kısıtlılığı) risk faktörüdür. Alkol tüketimi, dehidratasyon, ağır egzersiz, bazı ilaçlar (oral kontraseptifler, statinler, steroidler) ve uzun süre oturmak krampları tetikler [(17-19)].

Uyku sırasında ağrılı kramplar ciddi hastalıkların klinik tablosunda da yer alabileceği için dikkatli olunmalıdır. Parkinson hastalığı, periferik damar hastalıkları, lomber kanal stenozu, osteoartirit, periferik nöropati, kronik karaciğer yetmezliği, kardiyovasküler ve renal hastalıklarda uyku ile ilişkili bacak krampları görülebilir [(19)].

Tanı:

Polisomnografi tetkikinde gastrokinemius kasında periyodik olmayan börstler görülür. Özellikle sıklıkla karıştırıldığı huzursuz bacak sendromundan en büyük farkı, ağrının ön planda olması, hareket edilse bile huzursuzluk ve ağrının bir süre daha devam etmesidir.

Tedavi:

Kas hassasiyeti, uykusuzluk, sık uyanma ve yorgunluk gibi şikayetler yaşam kalitesini bozar. Fizyoterapistlerin önerdiği germe egzersizleri, atak sırasında ısı ve masaj uygulamaları hastayı rahatlatır. Krampları tetikleyen ilaçları kullanmaktan ve dehidratasyondan kaçınılmalıdır. Vitamin ve mineral destekleri (B12 ve E vitamini, magnezyum gibi), gabapentin, diltiazem ve verapamil tedavide verilebilir [(17-19)].

Uykuda bruksizm (Diş gıcırdatma ve dişleri sıkma):

Uykuda diş gıcırdatma ve dişleri sıkma gibi çiğneme kaslarını etki-

leyen, basit ve stereotipik hareketlerdir. Çocukluğun erken döneminde, dişlerin çıkmasıyla beraber başlayabilir. Bruksizme dişlerde bozukluklar, masseter hipertrofisi, temporomandibuler eklem hassasiyeti, yanak ve dudak ısırma, baş ağrısı eşlik edebilir. Toplam uyku süresinde, uyku etkinliği, uykuya dalma süresi veya uyanma ataklarında değişiklik beklenmez, fakat uyku kalitesini bozabilir [20,21]. Dişlerin sıkılmasının görüldüğü nöbetlerden ayırmak gerekir.

Tanı:

Polisomnografik bulguları oldukça tipiktir, sesli ve görüntülü kayıtlar önerilir [20,21]. Genellikle hafif NREM uykuda, obstrüktif apneye bağlı uyanmalar esnasında görülür. Masseter kasların en az iki saniye boyunca tonik kasılması veya 1 Hertz frekansında ritmik kasılmaları tespit edilir; EEG'de uyanıklık alfa aktivitesi, EKG'de hafif taşikardi görülür.

Tedavi:

Bruksizm, hastaya rahatsızlık veriyorsa uyku hijyenini sağlama, stres yönetimi, davranışsal terapiler önerilir. Benzodiazepinler, antinöbet ilaçlar, beta blokörler, dopaminerjik ajanlar, kas gevşeticileri denenebilir. Oral aparatlar ile dişlerin korunması sağlanabilir [20,21].

Uyku ile ilgili hareket bozuklukları:

Bebeklerde ve çocuklarda uykuyla ilişkili normal ritmik hareketler sık görülür. Bozukluk dendiğinde ise bu hareketlerin dalgınlık veya uykuda büyük kas gruplarını etkilemesi, uyku düzenini bozması ve yaralanmalara yol açması söz konusudur. En sık vücudu sallama, başı sallama veya başı vurma şeklinde ritmik, stereotipik, büyük hareketler görülür. Hareketler birer saniye aralıklarla tekrarlar, dakikalarca devam eder. Vücut sallama esnasında çocuk elleri ve dizleri üzerindedir. Baş sallama çocuk sırtüstü yatarken başını sağa sola sallaması şeklindedir. Başı vurma hareketi genellikle çocuk yüzüstü yatarken çocuğun başını veya vücudunun üst kısmını kaldırıp başını yastığa vurması şeklindedir. Bu hareket defalarca tekrarlanır ve yaralanma riski çok yüksektir [22-26]. Aileleri çok tedirgin eder.

Tanı:

Bir dışlama tanısı olarak düşünülmeli, nöbet veya başka bir hareket bozukluğu olmadığından emin olunmalıdır. Tanı konması için normal uykunun bozulması veya günlük aktivitelerde bozulma veya kendine zarar verme ihtimali olması gerekmektedir. Ev videoları tanı koymaya oldukça yardımcıdır. PSG'de boyun paraspinal kaslardan kayıt alınması önerilir. EMG zemin aktivitesinin en az iki katı amplitüt gösteren, 0.5-2 Hertz ritminde, en az dört hareketin olduğu kümeler görülmelidir.

Tedavi:

Ailenin endişeleri giderilmeli, davranış önerileri ve fiziksel tehlikenin azaltılmasına yönelik önlemler hakkında bilgi verilmelidir. Hastanın yatağının sabitlenmesi, yatağın duvardan uzaklaştırılması, yatak çevresine koruyucu konulması, gerekirse yatak başının yumuşak materyallerle kaplanması önerilebilir. Kloralhidrat veya çeşitli benzodiazepinler kısmi fayda sağlar, fakat tolerans gelişir [22-26].

Yenidoğanda benign uyku miyoklonusu:

Yenidoğanlarda genellikle uykunun başında, bilateral ve simetrik olarak görülen, genelde birkaç saniye süren ekstremite miyoklonileridir. Nörolojik muayene ve EEG aktiviteleri normaldir. Herhangi bir sekel veya etkilenme beklenmez, iki-üç ay civarı kendiliğinden geçer. Dikkat edilmesi gereken esas nokta yenidoğan nöbetlerinden ayırabilmektir [27]. Benign uyku miyoklonusu; uyanıklıkta görülmez, bebek uyandırılınca kaybolur ve bebeğin gelişimi normaldir. Tanısı, aileyi rahatlatmak ve bebeği gereksiz işlemlerden korumak için önemlidir.

Uyku başlangıcında propriospinal miyoklonus:

Uykunun başlangıcında, karın, gövde ve/veya boyunda görülen spontan irkilmelerdir. Uyarana bağlı değildir. Torakoabdominal, paraspinal veya servikal kasların gövdeyi fleksiyon/ekstansiyona getirmesiyle olur. Kraniyal kaslar genellikle tutulmaz. Spinal ve beyin görüntüleme, EEG normaldir. Uyanma veya uykunun derinleşmesi ile miyokloniler kaybolur. Uyanıklıkta devam ederse spinal görüntüleme yapılmalıdır. Periyodik ekstremite hareketleri, epileptik nöbetler ve hipereksplesiyadan ayırmak gerekir [28,29].

Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları sınıflamasında tıbbi hastalıklara, ilaç veya madde kullanımına bağlı bozukluklar ile özgün olmayan (psikiyatrik tanı araştırma aşamasında olan hastalar dahil) uyku ile ilişkili hareket bozuklukları da sayılmaktadır [4].

İzole semptomlar ve normal varyantlar uykuya dalarken irkilme (düşüyor olma hissi), hipnagojik ayak titremeleri, bacaklarda sıralı kas aktivasyonu, parmaklar ve ağız kenarında görülen artmış fragmente miyokloniler şeklinde, genelde günlük hayatı etkilemeyen ve kişinin yaşam kalitesini bozmayan hareketlerden oluşur. Stresli dönemlerde ve kafein alımı ile artar [4,5].

Huzursuz uyku bozukluğu:

Uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu 2018'de çocuk-

luk yaş grubu için diğer uyku ile ilişkili hareket bozukluklarından farklı olarak 'huzursuz uyku bozukluğu' isimli bir durum tanımlamıştır. Tanı için 6-18 yaş aralığında olmak ve belirlenen 8 kriteri karşılamak gerektiği belirtilmiştir.

Huzursuz uyku bozukluğu kriterleri [12]:

A. Hasta yakınlarının veya hastanın kendisinin huzursuz uyku şikayeti

B. Tüm vücudun, ekstremitelerin veya başın büyük kas gruplarını içeren huzursuz uyku hareketleri

C. Hareketlerin uyku esnasında veya hasta uyur görünürken olması

D. Video-PSG'de toplam hareket indeksinin uykuda saatte 5 veya üzerinde olması

E. Huzursuz uykunun haftada en az 3 kez tekrarlaması

F. Huzursuz uykunun en az üç aydır devam etmesi

G. Huzursuz uyku nedeniyle davranışsal, akademik, sosyal, okulla ilişkili veya işlevsellikte belirgin olarak bozulmanın hasta veya yakınlarınca farkedilmesi (gündüz uykululuk, hırçınlık, yorgunluk, bozuk ruh hali, bozulmuş dikkat veya dürtüsellik)

H. Başka bir durum veya bozuklukla açıklanamaması

Bu temel kriterlerin yanı sıra, tüm gece boyunca uykuda büyük gövdesel hareketlerin olması ve uykuyu başlatmada zorlanma tanıyı destekleyen belirtilerdir. Altı yaşından küçük çocuklar ve erişkinler için çalışmalar ile tedavi araştırmaları henüz sürmektedir [12].

Uyku ile ilişkili her tür hareket bozukluğunda ilk aşamada ayırıcı tanıyı doğru yapmak ve uyku hijyeninin önemini vurgulamak esastır. Uyku düzeninin sağlanması için hem çocukla hem aileyle ayrıntılı görüşülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Frenette E, Guilleminault C. Nonepileptic paroxysmal sleep disorders. Handb Clin Neurol 2013;112:857-60.

2. Hamilton-Stubbs PE, Walters AS. Sleep Disorders in Children: Simple Sleep- Related Movement Disorders. In: Nevsimalova S, Bruni O (eds): Sleep Disorders in Children. Springer, Switzerland; 2017:227-51.

3. Petit D, Touchette E, Tremblay RE, et al. Dyssomnias and parasomnias in early childhood. Pediatrics 2007;119:1016-25.

4. Sateia M. International Classification of Sleep Disorders - Third edition highlights and modifications. Chest 2014; 146: 1387-94.

5. Silber MH. Sleep-related movement disorders. Continuum (Minneap Minn) 2013;19: 170-84.

6. Picchietti D, Allen RP, Walters AS, et al. Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents. The Peds REST Study. Pediatrics 2007;120:253-66.

7. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. Curr Med Res Opin 2014;30:1441-60.

8. Cielo CM, DelRoss LM, Tapia IE et al. Periodic limb movements and restless legs syndrome in children with a history of prematurity. Sleep Medicine 2017;30: 77-81.

9. Becker PM, Novak M. Diagnosis, comorbidities, and management of restless legs syndrome. Curr Med Res Opin 2014;30:1441-60.

10. Brown TM. Sleep-related leg cramps: A review and suggestions for future research. Sleep Med Clin 2015;10:385-92.

11. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. Sleep Med 2018;41:27-44.

12. DelRosso LM, Ferri R, Allen RP, et al. Consensus diagnostic criteria for a newly defined pediatric sleep disorder: restless sleep disorder (RSD). Sleep Med 2020;75: 335-40.

13. Kotagal S, Silber MH. Childhood-onset restless legs syndrome. Ann Neurol 2004;56: 803-7.

14. Walters AS. Simple sleep-related movement disorders of childhood including benign sleep myoclonus of infancy, rhythmic movement disorder, and childhood restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep. Sleep Med Clin 2007; 2: 419-32.

15. Amos LB, Grekowicz ML, Kuhn EM, et al. Treatment of pediatric restless legs syndrome. Clin Pediatr (Phila) 2014;53:331-6.

16. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and period limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. Sleep Med Rev 2009;10:169-77.

17. Hallegraeff J, de Greef M, Krijnen W, van der Schans C. Criteria in diagnosing nocturnal leg cramps: a systematic review. BMC Fam Pract 2017:18:29.

18. Brown TM. Sleep-related leg cramps: A review and suggestions for future research. Sleep Med Clin 2015; 10: 385-92.

19. Leung A, Wong B, Chan P, Cho H. Nocturnal leg cramps in children: incidence and clinical characteristics. J Natl Med Assoc 1999;91:329-32.

20. Ierardo G, Mazur M, Luzzi V, et al. Treatments of sleep bruxism in children: A systematic review and meta-analysis. Cranio 2021;39:58-64.

21. Insana S, Gozal D, McNeil D, Montgomery H. Community based study of sleep bruxism during early childhood. Sleep Med 2013;14:183-8.

22. Prihodova I, Skibova J, Nevsimalova S. Sleep-related rhythmic movements and rhythmic movement disorder beyond early childhood. Sleep Med 2019;64:112-5.

23. Etzioni T, Katz N, Hering E, et al. Controlled sleep restriction for rhythmic movement disorder. J Pediatr 2005;147:393-5.

24. Gwyther ARM, Walters AS, Hill CM. Rhythmic movement disorder in childhood: an integrative review. Sleep Med Rev 2017;35:62-75.

25. Mayer G, Wilde-Frenz J, Kurella B. Sleep related rhythmic movement disorder revisited. Sleep Res 2007;16:110-6.

26. Klackenberg G. Rhythmic movements in infancy and early childhood. Acta Paediatr Scand. 1971;60:74-83.

27. Turanlı G, Senbil N, Altunbaşak S, Topçu M. Benign neonatal sleep myoclonus mimicking status epilepticus. J Child Neurol 2004; 19: 62-3.

28. Levy A, Chen R. Myoclonus: Pathophysiology and treatment options. Curr Treat Options Neurol 2016;18:21.

29. Montagna P, Provini F, Vetrugno R. Propriospinal myoclonus at sleep onset. Neurophysiol Clin. 2006; 36: 351-5.

Sirkadiyen Ritim Uyku-Uyanıklık Bozuklukları

Ayşe Aksoy

"Tanrı, hayatın birçok güçlüklerine karşı
bizlere umut ve uykuyu bahşetmiştir"
Voltaire

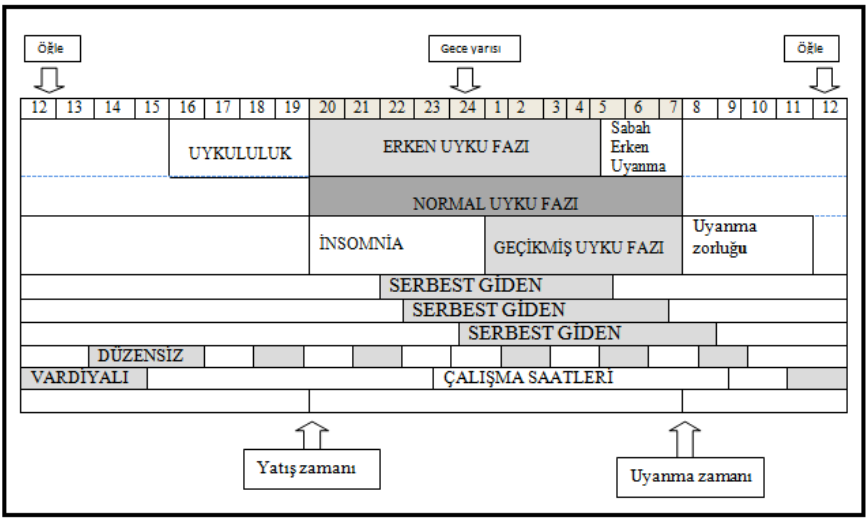
Sirkadiyen terimi, Latince circa (yaklaşık) ve dies (gün) anlamına gelen iki sözcüğün bileşiminden oluşan yaklaşık bir günü ifade etmekte kullanılır. Sirkadiyen ritim, organizmanın yaklaşık 24 saatlik süredeki fizyolojik ve biyolojik süreçlerindeki değişimleri ifade eder [(1)]. İyi bir uyku-uyanıklık döngüsünün en temel belirleyicisi sirkadiyen ritim olup istenilen uyku zamanı bu ritimle uyumlu olmalıdır. Endojen sirkadiyen zamanlamaya göre fiziki çevrenin değişmesi veya dış çevreye göre sirkadiyen zamanlamanın değişmesi ile sirkadiyen ritimde ortaya çıkan anormallikler sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları (SRUB) olarak tanımlanmıştır. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırma (ICSD-3, 2014) kriterlerine göre, yedi alt tip SRUB sınıflandırılmıştır (Tablo 1) (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi-AASM 2014) [(2)]. DSM-5'te ise bozukluğun alt tipleri 'Yirmi Dört Saatlik (Sirkadiyen) Düzenle İlgili Uyku-Uyanıklık Bozuklukları' başlığı altında tanımlanmış ve sınıflandırmaya jet lag tipi dâhil edilmemiştir [(2)]. Çocukluk yaş grubuna özel sınıflama olmamakla beraber hastalıkların yaş gruplarına göre görülme sıklıkları klinik tanımlamada önemli olmaktadır. Genel olarak SRUB'nın adölesan ve çocuklarda prevalansı % 10-18 olarak bildirilmektedir [(3)].

Tablo 1. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozukluğu sınıflaması[2].

1. Gecikmiş uyku fazı bozukluğu
2. Erken uyku fazı bozukluğu
3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu
4. Serbest gidişli uyku fazı bozukluğu (24 saate uymayan)
5. Vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu
6. Jet lag tipi uyku fazı bozukluğu
7. Başka türlü adlandırılamayan uyku fazı bozukluğu

Sirkadiyen ritm uyku-uyanıklık bozukluklarının ortak klinik özellikleri:

Bu grup hastalıkları kısaca tanımlamak istersek; uyku-uyanıklık ritmi-



Şekil 1. Normal uyku ve sirkadiyen uyku bozukluklarında uyku fazları.

Tablo 2. Sirkadiyen ritim uyku-uyanık bozukluğu genel kriterleri[2].

1. Primer olarak aşağıdakilerden birine bağlı kalıcı veya tekrarlayıcı uyku bozukluğu tipi vardır
   I. Sirkadiyen zaman-koruyucu sistem değişiklikleri
   II. Uykunun zamanını ve süresini etkileyen endojen sirkadiyen ritim ile ekzojen faktörler arasında uyum bozukluğu
2. Sirkadiyen ritme bağlı uyku bozukluğu, uykusuzluğa, gündüz uykululuğa veya her ikisine yol açar.
3. Uyku bozukluğu sosyal, iş veya başka fonksiyonel alanlardaki bozukluklara yol açar.

nin içsel ve dışsal döngüler arasındaki dengesizliklere bağlı olarak devamlı ve tekrarlayıcı olan uykusuzluk, aşırı uykululuk veya her ikisine neden olarak bu durumun fonksiyonel kayıplarla karşımıza çıkan klinik tablolardır. SRUB'lar ortak kronofizyolojik özellikleri nedeniyle özgül bir hastalık grubu olarak ele alınmaktadır. Bu bozuklukların temel özelliği, hastanın uyku düzeninin, arzuladığından ya da normal kabul edilenden sürekli ya da yineleyici şekilde farklılık göstermesidir [(4)]. Tanı için kapsamlı ve detaylandırılmış bir uyku anamnezi öncelikli yaklaşım olmalıdır. Tanı ölçütlerinin karşılanabilmesi için SRUB'nın ortak kriterleri; belirtilerinin en az 3 ay sürmesi gerekli olup en az 7-14 günlük uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi kaydı tutularak SRUB'un kendine özgü belirtileri göstermesidir (Şekil 1). SRUB'u tanımlarken bu durumun; başka bir uyku bozukluğu, tıbbi ya da nöropsikiyatrik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile daha iyi açıklanamamalıdır. AASM'ye göre SRUB için genel tanı kriterleri tanımlanmıştır (Tablo 2).

Sirkadiyen ritim uyku bozukluklarında sorun; hastanın istediği, ihtiyaç

duyduğu ya da umduğu zamanda uyuyup uyanamaması ve sonuçta uykusuzluk ya da aşırı uykululuktan yakınmasıdır. Bu bozuklukların çoğunda hasta uykuyu başlatabilirse, uyku süresi ve evreleri normaldir. SRUB'da uyku kalitesinden daha ziyade, uyku zamanlamasındaki bozukluk ayırt edici özelliklerinden biridir. En iyi ifade edici tanımlama; uykunun olması gereken saatlerde uyunamaması veya uyanık kalınması gereken saatlerde uyanık kalınamamasıdır.

SRUB; altta yatan mekanizmalara göre:

1. Endojen sirkadiyen saatteki değişimlere bağlı olarak karşımıza çıkan klinik tablolar; gecikmiş uyku fazı bozukluğu, erken uyku fazı bozukluğu, düzensiz uyku-uyanıklık ritim bozukluğu, serbest giden uyku-uyanıklık ritim bozukluğudur.

2. Erişkin yaş grubunda daha sık görülen çevresel veya sosyal yaşantının, endojen sirkadiyen saate göre uyumsuzluğuna bağlı olarak jet lag ve vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu olarak iki ana başlık altında sınıflandırılabilir [(5)].

Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları çocuklarda genellikle okula başladıktan sonra uyku saatlerinin okul ve çalışma saatleri ile çakışması ile başlamaktadır. Bazı çocuklarda yaz tatillerinde genellikle olan anormal uyku saatlerinin okul başlaması ile devam etmesi sonucu ortaya çıkması oldukça sık karşılaşılan durumlardandır. Bazı çocuklarda bu dönüşüme adaptasyonun neden zor olduğu bilinmemektedir. Aile öyküsü olan çocuklarda görülmesi nedeni ile bu duruma genetik polimorfizmin sorumlu olabileceği fikri ileri sürülmektedir [(6)]. Aileler çocuklarının okul günlerinde uykusuz kaldıklarını düşünerek, hafta sonları ve tatillerde istediği kadar geç uyumasına izin verirler. Bu nedenle, çocuklarda pazar gecesi uykuyu başlatmada veya pazartesi günü okul için uyanmada sorunlar görülmektedir.

Ana klinik semptomlar, gündüz ortaya çıkan uyku hali, dikkatsizlik, öfke-sinirlilik ve hiperaktivite olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak çocukların uyku yoksunluğuna erişkinlere göre daha az toleranslı olduğu bilinmektedir [(7)].

Subjektif test olarak SRUB tanısı için önerilen yöntemler;

1. Uyku günlüğü: Jet-lag dışında bütün SRUB tanısından önerilen yöntemdir.

2. Aktigrafi

3. Subjektif testler: SRUB tanısı icin bir anket "*morningless-eveningless*

questionnaire (MEQ)" kullanılmış, ancak tanı icin özgün bulunmamıştır.

4. Sirkadiyen faz belirteçleri: Plazma ve tükrük salgısında melatonin miktarının zamansal dağılımının ölçülmesi önerilmiştir. Ancak tanı açısından özgün hale getirilememiştir.

5. Polisomnografi (PSG): SRUB'na neden olabilecek diğer uyku bozukluklarının dışlanması icin yapılması önerilen bir incelemedir.

1. Gecikmiş Uyku-Uyanıklık Fazı Bozukluğu:

Gecikmiş Uyku -Uyanıklık Fazı Bozukluğu (GUFB); "(*Delayed sleep phase disorder*-DSPD)" alışılmış uyku-uyanıklık zamanının geleneksel veya sosyal kabul edilebilir zamana göre genellikle iki saat ya da daha fazla gecikmesi ile karakterizedir [(2)]. Bu bireyler sosyal açıdan kabul edilebilir saatlerden farklı olarak, genellikle 02.00-06.00 saatlerinden önce uykuya dalamamaktan şikayetçi olurlar. Tipik olarak uykuya başlamakta zorlanırlar ve geç kalkmayı tercih ederler. Sosyal zorunluluklar nedeni ile erken kalkmaları gerektiğinde, toplam uyku süresinde kısalmaya bağlı olarak gündüz yorgunluk ve uykululuktan yakınırlar. İlk kez 1979 yılında Weitzman ve ark. tarafından tanımlanan bu bozukluk, uykuya başlangıç insomniası gibi gözüken ve geç kalmayla karakterize bir ritim gecikmesi şeklinde algılanmıştır [(9)]. Bu bozukluğa sahip kişiler genel olarak kronik uyku yoksunluğu içindedirler ve gece saatlerinde uykusuzluk, buna karşın gündüz saatlerinde uykululuk gösterirler. Sonuç olarak okul, iş ve toplumsal ilişkilerle ilgili sorunlar yaşarlar. Bozukluk genellikle geç çocukluk ve erken erişkinlik dönemleri arasında bir yaşta başlar. Ergenler arasında yaygınlığı yaklaşık %7 ve erişkinlerde yaygınlığı % 0.17-0.7 arasında olduğu ve yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir [(9,10)].

Patofizyoloji; Sorumlu gerçek mekanizma bilinmemekle birlikte genetik, uyku ve uyanıklığı düzenleyen endojen sirkadiyen ritimle, homeostatik süreç ve davranışsal faktörlerin birbirleri ile etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. CLOCK (*Circadian locomotor output cycles kaput*), hPer3 (*Human period 3*) ve AA-NAT (*Aralkylamine N-acetyltransferase*) gibi sirkadiyen ritim genlerindeki polimorfizmlerin GUFB'e genetik yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir [(11)]. Son zamanlarda hPer3 geni ve 3111 CLOCK geni polimorfizminin GUFB gelişiminde önemli olduğu saptanmıştır [(13-15)]. Olguların yaklaşık %40'ında pozitif aile öyküsü olması nedeni ile otozomal dominant geçiş gösterdiği ileri sürülmektedir [(11-13)]. Endojen sirkadiyen periyodun normale göre daha uzun olmasının, uyku-uyanıklık zamanlaması ile endojen sirkadiyen ritim arasında anormal etkileşim önemli rol oynamaktadır [(14)]. GUFB olan hastalarda homeostatik mekanizmalardan, minimum vücut çekirdek ısısı ile uyanma zamanları arasındaki sürenin

uzamış olduğu bildirilmektedir [15]. Ayrıca akşam maruz kalınan ışığa aşırı duyarlılığın olması ve bunun melatonin sentezini engelleyerek fazın gecikmesine neden olduğu düşünülmektedir [16]. Buna bağlı olarak bazı hastalarda aydınlık-karanlık siklusuna göre değişmiş faz ilişkileri, uyku başlangıcı, uyku sonu, ısı, melatonin gibi sirkadiyen faz belirteçlerin fazı gecikmiştir. Bu hastalarda sirkadiyen uyku fazı gecikir, ancak oldukça stabil seyreder ve tercih ettiği programa göre uyuduğunda uykunun başlatılması ve devam ettirilmesi normaldir. Çoğunlukla sirkadiyen zamanlama ile dış çevre arasındaki ayar bozukluğuna bağlı, çocuklarda gece geç saatlere kadar uyanık kalmak, sabah çok geç veya öğleden sonra kalkmak gibi istemli davranışlar, endojen sirkadiyen ritimle, uyku-uyanıklığı düzenleyen uykunun homeostatik işlemi arasındaki dengenin bozulmasına neden olmaktadır. GUFB'nu; gecikmiş uyuma ve uyanma zamanı, gece geç saatlere kadar parlak ışığa maruziyetin (sirkadiyen saat için geçikme sinyali) arttırdığı bilinmektedir.

Klinik şikayetler; Hastalar genellikle uyku saatinin gecikmesi, sabah uyanma güçlüğü ve buna bağlı okul, iş ve toplumsal ilişkilerle ilgili sorunlar yaşarlar. Buna bağlı olarak genellikle aşağıdaki şikayetler ile başvururlar. Tanı kriterleri Tablo 3'de gösterilmektedir.

a) Beklenen uyku saatinde yatamama veya arzu edilen saatte uyanmama

b) Yatarken uykusuzluk ve/veya sabahları 'uyku sarhoşluğu' (uyanmada aşırı zorlanma-uyku hali)

c) Okulda uykulu olup, aktivitelere katılamamak

d) Hiperaktivite, dikkat eksikliği hiperaktivite sendrom (DEHA) bulguları veya depresyon

e) Sabah kahvaltı yapmamayı veya akşam yatma saatlerinde yemeği tercih etme

Tanı için öncelikle ayrıntılı uyku öyküsü için; en az yedi günlük ardışık uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi kaydının tutularak uyku-uyanıklık

Tablo 3. Gecikmiş uyku fazı bozukluğu tanı kriterleri[2].

1. Uyku saatinin tipik olarak bir saatten fazla gecikmiş olması
2. İstenilen saatte uykuya dalamama ve istenilen saatte kendiliğinden uyanamama
3. Uykuyu başlatabilirse, uyku süresi ve evrelerinin normal olması
4. Hafta sonları ve tatillerde daha da geç uyumaları
5. Hafta sonları daha geç bir saatte kendiliğinden uyandıkları için gündüz daha az uykululuk görülmesi
6. Hastanın semptomlarını açıklayacak başka bir uyku veya psikiyatrik bozukluğun olmaması
7. Geçikmiş uyku fazı bozukluğunun okul çalışma programına veya aktivitesine bağlı olmaması

zamanlarında gecikmenin gösterilmesi önemlidir. Aktigrafi kayıtları uykunun başlangıcı ve sonlanmasındaki faz kaymasını gösterir. Uyku başlangıcı tipik olarak sabah 01.00'den başlayıp başlayıp 06'ya kadar gecikebilir (Şekil 1). Uyanma zamanı sabahın geç saatleri veya öğleden sonra olabilir. Hafta içinde günlük çalışma programı daha erken saate kalkmaya zorlarken, hafta sonu-tatillerde hemen her zaman uyanma ve kalkma saatlerinde gecikme görülür. İlave olarak sirkadiyen biyolojik belirteçlerinin ülkemizde pratikte kullanımı yaygın olmamakla beraber, tanı için mümkün ise kullanılabilir. Zayıf ışıkta melatonin salınımı (ZIMS); [(DLMO, dim light melatonin onset)] başlangıç değeri ve minimum vücut çekirdek ısısının ölçümü beklenen endojen sirkadiyen faz gecikmesini gösterilebilir. Plazma ve tükrük salgısında melatonin miktarının zamansal dağılımının ölçülmesi önerilmektedir. Ancak tanı koyduruculuğu gösterilememiştir [(14)].

Kişilerin 24 saatlik zaman dilimi içinde fiziksel ve psikolojik performanslarının günün hangi zaman diliminde daha iyi olduğu, uyku ve uyanıklık zaman tercihlerini belirlemede anketler kullanılmaktadır. Pratikte en sık kullanılan *"The Horne and Ostberg Morningness/ Eveningness Questionnaire (MEQ)"*, "İnsan Sirkadyen Ritminde Sabahcıl/Akşamcıl Tipleri Belirlemede Kendi Kendini Değerlendirme" anketi "gececi" veya "gündüzcü" kronotipini belirlemede yararlı olmaktadır. GUFB'da kronotip "gececi" olarak skorlanmakla birlikte tanı için özgül olmadığı bildirilmiştir [(19)]. PSG tanı için gerekli olmayıp diğer nedenleri dışlamak için kullanılabilir.

Tanı aşamasında dikkat edilmesi gerekenler:

1. Genellikle ailede gececi tip başka bireyler olabilir.

2. Genellikle kişilik özellikleri olarak, GUFB olanların geç saatlere kadar çalışarak ellerinden gelenin en iyisini yapma ve yatarken kendini iyi hissetme duygularının hakim olduğu bildirilmektedir.

3. Özellikle sabah saatlerinde akademik, duygusal ve davranışsal sorunları olan ergenlerde toksikolojik taramanın yapılması önerilmektedir.

4. Bazı olgularda DEHA, anksiyete ve davranış bozuklukları gibi psikiyatrik sorunların ayırt edilmesi gerekmektedir.

5. Bazı durumlarda ailelerin yatma zamanı, uykuya başlama zamanı ve uyanma zamanlarını içeren uyku günlüklerini en az 2-4 hafta süre ile tutması önerilmektedir.

6. Aileler en sık olarak, TV veya bilgisayar önünde veya perdeleri sıkıca kapatılarak uyuma alışkanlıklarından bahsedebilirler.

Hazırlayıcı ve tetikleyici faktörler: Olguların çoğunluğu gececi olarak bili-

nirler. Sabah az ışığa maruz kalmak veya gece parlak ışığa maruz kalmak, okul saatleri, evdeki çalışma saatleri veya kötü ev koşulları gibi çevresel faktörler mevcut semptomları şiddetlendirebilir. Bazen olgular uyku başlangıcını geciktiren ve uyku zamanının gecikmesine neden olan kafein ve diğer stimülanları kullanıyor olabilirler. Okul çağındaki çocuklarda pazar gecesi yatış zamanı kritik öneme sahiptir. Hafta sonu çoğunlukla batı saat dilimindeki sirkadiyen düzene uyacak şekilde geç kalkarlar. Bu durum sosyal jet lag olarak adlandırılmaktadır. Bunun için pazar gecesi yatış saati planlanması önemlidir [20]. GUFB aynı zamanda ergenlik dönemi ile çakışması nedeni ile bu döneme ait özerklik, depresyon ve saat ayarlamasındaki uyum sorunlarındaki artış tanı karışıklığına neden olabilmektedir.

Eşlik eden psikiyatrik ve davranışsal sorunlar; GUFB çocuklarda sık olarak DEHA, depresyon ve davranış sorunları görülmektedir. GUFB'da bazı çocuklarda okul performansının etkilenmesi nedeni ile okul devamında sorunlar ve okulun bırakılması gibi sonuçlar görülebilir [7]**.** GUFB'na bağlı kronik uyku deprivasyonu, bazı psikiyatrik tabloların ortaya çıkmasında yatkınlığa sebep olabileceği bildirilmektedir [20]. Psikiyatrik semptomların GUFB'dan bağımsız olup olmadığını belirlemek önemlidir. Örneğin hafta sonu veya tatillerde kendiliğinden uyanma ile psikiyatrik semptomlarda azalma varsa öncelikle psikiyatrik temelli sorun olduğunu düşünmek gerekir. Psikiyatrik semptomları ele almadan önce GUFB'nu öncelikle tedavi etmek önemli olup ikisi birlikte olabileceği düşünülüp birlikte tedavi etmek önemlidir.

Ayırıcı tanı; GUFB " normal" uyku şekillerinde ayırt edilmelidir. Ergenlerde özellikle stres, okul ödevlerinin yoğunluğu ve geç saatlere kadar süren sosyal hayat değişikliklerinin eşlik etmediğinin ayırt edilmesi gerekir. Geç uyku şekillerinin gelişiminde ve sürdürülmesinde sosyal ve davranışsal faktörler önemli rol oynamaktadır. Gece geç saatlere kadar devam eden kişisel ve sosyal aktiviteler GUFB'na neden olabilir veya şikayetleri şiddetlendirebilir. Ergenlerde okuldan kaçma, sosyal çevreye uyumsuzluk ve aile sorunları tetikleyici faktörler olarak sorgulanmalıdır. Depresyonda da sabah erken uyanma olduğu için ayırıcı tanıda depresyonun dışlanması önemlidir. Kişiler arzu etmedikleri erken saatte uyanmak zorunda kalırlarsa sabah uykululuk hali belirginleşebilir. Bundan ayırt edilmesi gereken aşırı uykululuğun diğer tipleri, genellikle belirgin sirkadiyen ritim göstermezler ve uyku-uyanıklık program değişikliği ile azalmazlar.

Tedavi: Kronoterapi (Sabah ışık terapisi); kullanılan saate göre faz geçikmesi veya erken faza neden olabilecek şekilde düzenleme yapılabilir. Sabah saatlerinde (sabah 06.00-09.00 arasında) ışık terapisi, sirkadiyen ritmi erken saate çekme kaydı ile patolojik faz gecikmesini düzeltir. Ayrıca

bu tedavi gündüz uyanıklığını objektif olarak arttırmaktadır. Parlak ışığın bazal vücut ısının en düşük olduğu olası saatten önce uygulanması ile uyku ritminin düzelmesini sağlamaktadır. İki- üç saat süre ile 2500 lux ışık tedavisin etkin olduğu gösterilmiştir [4]. Aktigrafi veya en az bir haftalık olan uyku günlüğü ile uyku ve uyanma saatleri ve vücut ısının en düşük olduğu olası saatler hesaplanarak gün ışığı, mavi ışık veya parlak ışığa maruz bırakmanın bazı kaynaklarda en iyi yöntem olarak bildirilmektedir. Mevsimsel duygu-durum bozukluklarında sabah gün ışığı uygulamasının antidepresan özelliği olduğu ileri sürülmektedir [21]. Son zamanlarda ışığı sinirsel uyarıya dönüştürerek suprakiazmatik nukleusa ileten bir retinal fotoreseptör olan melanopsin tanımlanmıştır [22]. Bu hücreler mavi dalga boyundaki ışığa duyarlıdırlar. GUFB olan çocuklarda sirkadiyen ritmi düzenlemek adına sabah uyanır uyanmaz özellikle ilk 20 dk-1 saat süre ile gün ışığı-mavi ışıkta oynamaları ve saat 17-18 arası parlak ışıktan sakınmaları önerilmektedir. Hem yetişkin hem de çocuklarda sirkadiyen ritim sürdürülmesinde gün batımı ışığının kullanılması çok önemlidir [23,24]. Özellikle faz kaymalarında mavi veya beyaz ışıkta oyun ve egzersiz uygulamalarının çocuklarda etkili olduğu bildirilmiştir.

Melatonin; FDA tarafından diyet takviyesi olarak kullanımı onaylanmış bir ilaç olup SRUB'da sedatif-hipnotik özelliğinde faydalanılarak kullanılmasına rağmen insanların %20'sinde bu özeliği görülmez. Çoğunlukla sirkadiyen ritmi geciktiren veya erkene alan kronobiyotik kimyasal ajan olarak kullanılmaktadır. Akşam saatlerinde melatonin uygulamasının GUFB tedavisinde etkili bir seçenek olduğu bildirilmektedir [25,26]. Akşamın erken saatlerinde melatonin verilmesi ile ritmin daha erken saate kayması planlanır. Dört hafta boyunca planlanan yatma saatinden 6-7 saat önce 0.3-3 mg melatonin uygulaması ile başarılı sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Melatoninin kendisi, ramelteon ve tasimelteon gibi seçici melatonin reseptör (MT1/MT2) agonistleri tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Melatonin etkin bir tedavi olarak bildirilmesine rağmen kullanım dozu, süresi ve zamanlaması hakkında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Ancak melatonin uygulama zamanının, dozundan daha önemli olduğu belirtilmektedir [27]. Melatoninin sabah saatlerinde uygulanmasının endojen fazı geciktirdiği bilinmekle beraber, tedavide etkinliği ve güvenilirliğine dair yeterli kanıtlar bulunmamaktadır. Diğer taraftan melatoninin sabahları yaratacağı sedasyon hali kullanımını kısıtlamaktadır [1]. Melatoninin yan etki profili düşük olarak kabul edilse de, uzun süreli etkileri tam olarak bilinmemektedir [28].

Ailelerin GUFB'nun doğası anlatılıp tedavi için ikna edilmeleri gerekmektedir. Örneğin sabah erken uyanıldığında gün ışığında yapıla-

cak aktivitelerin listesi (hayvan gezdirmek, dışarıda oynamak, kahvaltı yapmak gibi) çıkarılmalıdır. Daha büyük çocukların alarm ile uyanmaları alışkanlığını sağlaması önerilebilir. Aileler tarafından erken uykuya geçiş, sabah uyanmanın daha kolay olması ve sabah iştahının artığının gözlenmesi, ışık ve/veya melatonin etkili olduğunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Ailelere, ergenlerin bu düzene hafta sonları uymama gibi eğilimleri olabileceği ve bu konuda taviz verilmemesi önerilmektedir. Ergenin ara sıra geç saatlere kadar uyanık kalabileceği, fakat sabah mutlaka gün ışığından faydalanmak için erken kalkması sağlanmalıdır. Aileler tarafından takip edinilmese GUFB'nun tekrar gündeme gelebileceği hatırlatılmalıdır.

Uyku Hijyeni Eğitimi; Uyku hijyeni eğitimi hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin hastalara başlangıçta uygulanması gereken bir yöntemdir. Sağlıklı uyku hijyeni alışkanlığı kazandırmak için uykuyu olumlu ya da olumsuz etkileyebilecek yaşam stili (diyet, egzersiz, ilaç kullanımları gibi) ve çevresel faktörler (aydınlatma, gürültü, ısı gibi) hakkında hasta bilgilendirilir ve daha iyi uyuyabilmesi konusunda önerilerde bulunulur. Bu önerilerden bazıları:

a. Yatmadan iki saat önce odada loş ışık olmalı (melatonin salınımını uyarır), bilgisayar, cep telefonu veya diğer dijital aletlerin ekran maruziyetini azaltılmalıdır (melatonin salımını azaltır).

b. Hafta sonu, tatillerde ve okul zamanlarında olmak üzere çocuğun itiraz edemeyeceği, tıpkı yemek saati gibi tutarlı bir yatış saati belirlenmelidir.

c. Çocuğun uykuya hazırlanmasına yardımcı olacak bazı ritüeller (diş fırçalama, pijama giyme, kitap okuma, masal anlatma gibi) geliştirilmelidir.

d. Erken yatma saati düzenlemelerinde, özellikle GUFB olan çocuklarda kısa şekerlemelere izin verilmemelidir.

e. GUFB olan çocuklarda haftanın yedi günü aynı saate uyanmalarına dikkat etmek gerekir.

f. Kafein içeren tüm yiyecek ve içeceklerden kaçınılmalıdır.

g. Çocuğun yatak odasının sessiz, karanlık ve rahat olduğundan emin olunmalıdır.

h. Yatak odasında hiçbir dijital alet bulundurulmamalıdır.

Diğer tedaviler: B12 vitamini ve stimülan ilaçlar bir dönem kullanılmış fakat etkili olduğuna dair yeterli bilgi sağlanmamıştır [(4)].

2. Erken uyku-uyanıklık fazı bozukluğu:

Erken uyku fazı bozukluğu (EUFB-*Advanced Sleep Wake Phase Disorder: ASWPD*) arzu edilen ya da sosyal olarak kabul edilen zamandan daha erken uyuma ve uyanmayı ile karakterize olup, uyku periyodunun kronik şekilde erkene kaymasıdır. Bu çocuklar öğleden sonranın geç veya akşamın erken saatlerinde uykululuktan, uyku başlangıcının erken olmasından ve sabahları erken uyanmadan şikayetçilerdir. İstenilen ya da sosyal yönden kabul gören uyku zamanlarına göre uyku saatlerinde iki saat ya da daha fazla öne kayma bulunur [2,29,30]. Uyku-uyanıklık saatleri erkene kaymış olsa da uyku periyodu genellikle sabit olup, yaşa göre toplam uyku süresi ve kalitesi normal sınırlardadır. Hastalar sabah erken uyanmalarına rağmen, dinlenmiş ve tazelenmiş şekilde güne başlarlar. Ancak, erken uyuma zamanını geciktirdiklerinde sabah erken saatlerde uyanıp kronik uyku yoksunluğu yaşarlar. Erken sabah saatlerinde uykuyu devam ettirme girişimleri sekonder durumsal insomni gelişmesine yol açabilir [31]. EUFB'da tanı kriterleri Tablo 4'de tanımlanmıştır.

Tablo 4. Erken uyku-uyanıklık fazı bozukluğu tanı kriterleri[2].

1. Kronik ve tekrarlayıcı istenen, sosyal açıdan kabul edilebilir saatlere kadar uyanık kalamama veya istenilen uyanma saatine kadar uykuda kalamama şikayeti ile kanıtlanan uyku-uyanıklık düzeninde erken faz kaymasının gösterilmesi.
2. İstedikleri saatlerde yatıp-kalkarlarsa yaşa göre normal uyku kalitesi ve süresi göstereceklerdir.
3. 24 saatlik uyku-uyanıklık düzenine göre erken ancak stabil olarak faz kaymalarını korumaları
4. Uyku periyodunda erken faz kayması olup istenilen zamandan önce uyuma ve istenilenden daha erken kendiliğinden uyanma

Klinik; Çocuklarda başlangıç yaşı erken bebeklikte ortaya çıkıp çocukluk yaş grubunda erken uyanma saati daha belirgin hale gelebilir. Erken uyanma uyku yapısını bozmaz ve günün erken saatlerinde yapılan okul veya sosyal aktiviteler uykululuktan etkilenmez. Bu faaliyetler çocuk ve ergenlerde akşam saatlerine uzadığında etkilenme belirgin hale gelir. Uykuya başlama saatleri 17.00-18.00 gibi erken ve uyanma ise 03.00-05.00 arasında olabilir. Uykuya dalmayı geciktirmek sosyal yaşam içinde bazı toplantılarda uyuya kalmak ile sonuçlanan sorunlara neden olabilmektedir. Bu çocuklar sabah erken uyandıkları için iyi bir ruh hali ve pozitif duygulanımlar içinde olan gündüzcü tipler olarak adlandırılırlar. Ortaokul ve lise çağlarında erken yatma ihtiyaçlarının ailelerin karşılamalarını istemeleri ile sorunlu hale gelebilmektedir. Kronik olarak devam eden bu durum ve erken uyanmanın devamı ile kronik uyku yoksunluğuna, gündüz uykululuğa neden olabilmektedir [4]. Prevalansı, genç hastalarda oldukça nadir görülürken, orta yaş ve yaşlı erişkinlerde %1 gibidir [2]. Aile fertlerinde varsa çocuklarda görülme olasılığın daha yüksek olduğu bildirilmiştir [32].

Patofizyoloji; Altta yatan mekanizma bilinmemekle birlikte, genetik ve

çevresel faktörlerin etkisi ile kısa endojen sirkadiyen periyod (24 saatten daha kısa) veya sirkadiyen zamanlama ile uyku-uyanıklığı düzenleyen hemostatik işlemin anormal etkileşimi olduğu ileri sürülmektedir [33,34]. *h*per2 ve CK1 delta genlerindeki missense mutasyonlar, ailesel tip EUFB ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [32,35,36]. Sirkadiyen ritminin ilerletilmesi için kullanılan tedaviler, mevsimsel duygu durum bozukluğu ve bazı depresyon türlerinde de etkili olup depresyona karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir [37].

Tanı; Uyku günlüğü ve mümkünse aktigrafi kaydı ile uyku fazının erken saatlere kaydığının gösterilmesi ile tanı konulur (Şekil 1). Ayrıntılı incelemelerde ise ZIMS ve minimum vücut çekirdek ısısının ölçümünde endojen sirkadiyen fazın erkene kayması gösterilebilir. EUFB'nun tanısında PSG kullanımı, diğer uyku bozukluklarını dışlamak için kullanılmakla birlikte tanı için gerekli olmadığı bildirilmektedir [2,29].

Ayırıcı tanı; EUFB özellikle obstrüktif apne sendromu, bozulmuş gece uykusu, narkolepsi ve kronik uyku yoksunluğu gibi erken akşam uykululuğuna neden olan durumlardan ayırt edilmelidir.

Tedavi;

Kronoterapi; EUFB için uyku ve uyanıklığın düzenlenmesi amacı ile uygun saatlerde yatıp uygun saatlerde kalkmanın her gün bir kaç saatlik ileri almalarla ayarlama ile sağlanma tedavisidir. Daha sonra hastanın özenle bu şemaya uyması beklenir. En güçlü etki yatmadan önce uygulanan parlak veya mavi ışık ile yatış zamanı geciktirilerek yapılmaktadır. Akşamları saat 19:00-21:00 arası iki saatlik parlak ışık ve sabah erken saatlerde ışıktan kaçınma ile endojen fazda gecikme ve uyku etkinliğinde artış sağlanabilir [37]. Aynı etki gün ışığı ile de sağlanabilmektedir. Öğleden önce parlak ışıktan uzak tutulmalıdır. Sabah okula giderken, arabada mavi ışığı engelleyen güneş gözlüğü, öğleden sonra ise yatma zamanına kadar parlak ışık uygulaması yapılabilir. Bu uygulamada ticari ürünlerin ultraviyole ışınlar yayması nedeni ile göz ve cilt hassasiyeti yaratabileceği konusunda aileler uyarılmalıdır. Ancak mevsimsel duygu durum bozukluğu olan olgularda altı yıl boyunca kışın uygulanan tedavinin oftalmolojik yan etkisinin olmadığı gösterilmiştir [38].

Melatonin; teorik olarak sabah saatlerinde uygulanması ile endojen fazı geciktireceği söylense de tedavide etkinliği ve güvenilirliği yeterli değildir. Ayrıca melatoninin sabah uygulanımı sedasyon yaratabileceğinden kullanımını kısıtlamaktadır [5,25]. EUFB hakkında mevcut veriler sadece akşam saatlerinde uygulanan ışık tedavisiyle sınırlıdır [30,31]. Mavi ışık kullanılan hastaların fotosensitivite yaratan başka bir ilaç kullanımının olmadığı,

oküler veya retinal patolojilerinin bulunmadığından emin olunmalıdır [38].

3. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu (DURB):

Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu (DUFB-*Irregular sleep-wake rhythm disorder: ISWRD*) düzenli uyku-uyanıklık ritminin olmaması, sirkadiyen ritminin düzensiz ve 24 saatlik süre boyunca değişkenlik göstermesi ile karakterizedir. 24 saat içerisinde en az üç kez olan ve tipik olarak 2-4 saat süren kısa uyku periyodları vardır [39]. DUFB'da tanı kriterleri Tablo 4'de tanımlanmıştır.

Patofizyoloji; Özellikle supra kiazmatik nukleus (SKN) hasarı veya fonksiyonel işlev kaybı sonucunda DURB'nun geliştiği bildirilmektedir. Katarakt ya da retino-hipotalamik yolaklardaki bozukluklar da, ışık uyaranı için SKN'de azalmış yanıt sebebi olabilir. Sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte yaşlılarda, travmatik beyin hasarında ve zihinsel yetersizliklerde sık görülür [40]. Herhangi bir yaşta başlamakla birlikte yaşla birlikte eşlik eden tıbbi ve psikiyatrik sorunların DUFB'nun gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir [41]. Özellikle ergenlerde eşlik eden hastalık olmaması durumunda; ışık, fiziksel ve sosyal aktivite gibi senkronize edici dış uyaranlardan mahrumiyet, kötü uyku hijyeninin varlığı, ilaçlar, alkol ve madde kullanımı da ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Klinik şikayetler; Yenidoğanlarda gündüz 2-3 sefer olan kestirmeler ile bölünmüş uyku paterni fizyolojiktir ve gece daha uzun süreli bir uyku devamlılığı sağlanır. Altıncı aydan sonra ise normal sirkadiyen ritme geçiş görülür. Bu nedenle 24 saatlik süre boyunca kısa süreli kestirmeler görülür.

DUFB'da erişkinlerde daha sık olmakla birlikte ergenlerde de parçalanmış uyku ritmi nedeni ile öngörülemeyen uyuklamaların olması, çalışma hayatında, sosyal ortamlarda ve okul çalışmalarında aksamalara neden olmaktadır. Çocuklarda ise bakıcı ihtiyacı gece-gündüz olacak şekilde düzenlenmelidir. Ergenlerde gecenin çoğunluğunda uykusuzluk yaşamasına rağmen en uzun uyku dönemi 02.00-06.00 saatleri arasında olup, gün içinde 2-3 kez 1-2 saatlik şekerlemeler yapılmaktadır.

Tablo 5. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu tanı kriterleri[2].

1. Kronik insomni, hipersomni veya her ikisinin olduğu DUFB şikayeti olması
2. En az yedi günlük uyku kayıtları veya aktigrafide (uyku günlüklerini içeren) 24 saatlik periyod boyunca uyku periyodunun olmadığı en az üç tane düzensiz uyku döngüleri saptanması
3. Her 24 saatlik uyku dönemde toplam uyku süresi yaşa göre normal
4. Uyku bozukluğu mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

DUFB: Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu

Tanı; DUFG'nun tanı kriterleri Tablo 5'de tanımlanmış olup hasta ve yakınları, düzensiz 24 saatlik uyku-uyanıklık ritmine eşlik eden uykusuzluk veya aşırı uykululuk halinden yakınırlar. Uyku kayıtları ve mümkünse aktigraf monitörizasyonu kayıtlarında; beklendiği gibi uyku uyanıklık siklusunda belirgin şekilde sirkadiyen ritmin olmadığı ve 24 saat boyunca çoklu uyku-uyanıklık döngülerinin olduğu görülür (Şekil 1). PSG tanı için gerekli olmayıp yapılırsa normal uyku-uyanıklık düzeninin olmadığı ve vücut ısısı gibi diğer sirkadiyen ritim belirteçlerinde düzenin olmadığı gösterilmiştir [42]. Okul zamanı erken kalkan çocuklarda okuldan dönüşlerde normalde de şekerlemeler olabilir. DUFB'da farklı olarak okuldan sonraki açık hava aktiviteleri ile şekerlemeler önlenerek uyku düzeni sağlanır.

Ayırıcı tanı; Travmatik beyin hasarı, zihinsel yetersizliklerde ve psikiyatrik sorunlarda DUFB eşlik edebilir.

Tedavi; Birinci basamakta uyku hijyeni kurallarının uygulanması önemlidir. DUFB'nun tedavisi oldukça zor olmakla beraber, tedavi bireysel olup uyku-uyanıklık periyodlarının planlaması yapılarak gündüz uyanıklığı, gece ise uykuyu güçlendirmeye odaklanılır. Gündüz uyanıklığı sağlamak için parlak ışıkta (özellikle gün ışığı) açık hava etkinlikleri yapılması istenir. AASM önerileri doğrultusunda çevresel ve davranışsal yaklaşımlar ile geceleri sessiz ve az ışıklı ortamın oluşturulması, kalkış saatinde 1-2 saatlik parlak ışık uygulaması yolu ile endojen ritmin çevre ile senkronizasyonu sağlanır. Davranışsal ve çevresel düzenlemelerle çoğu hastada başarılı sonuçlar alınabilmektedir [43].

Melatonin; uyku öncesi vücut ısısını düşürücü etkisinden faydalanmak için kullanılabilir. Komorbid durumu olmayan bazı hastalarda sedatif hipnotik olarak önerilebilir. Zihinsel yetersizliği bulunan çocuklarda akşam 3 mg melatonin kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir [44].

4. Serbest gidişli uyku fazı bozukluğu (24 saate uymayan)

Sirkadiyen ritim uyku bozukluğu alt tiplerinden biri olan 24 saat olmayan uyku uyanıklık ritmi bozukluğu "serbest gidişli tip", "uyarlanmamış tip" veya "24 saat dışı uyku-uyanıklık sendromu" gibi adlarda kullanılmaktadır. Endojen sirkadiyen biyolojik saatten bağımsız olarak uyku-uyanıklık siklusunun rastgele seyretmesi (24 saatten daha uzun) ile oluşan, çocuğun her gün bir önceki günden 1-2 saat daha geç uyuyup, daha geç uyanması ile karakterizedir. Endojen sirkadiyen ritim ile 24 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü arasındaki senkronizasyon anormalliği sonucunda uykusuzluk veya aşırı uykululuk yakınmaları oluşur [4,5]. Görme yetisi olan insanlarda nadir olgular tanımlanmış olmakla birlikte gerçek insidansı bilinmemektedir. Tam körlük olan bireylerin yaklaşık %70'nin uyku bozukluğundan

yakındığı, bunların yarısından fazlasında SRUB'nun serbest gidişli olduğu ve % 40'ında kronik siklik uyku bozukluğu olduğu düşünülmektedir.

Patofizyoloji; sirkadiyen ritmi ayarlama kusuru, sirkadiyen biyolojik saatin çalışması için gerekli ışık uyaranın eksikliği ile ilgili olup ışığın ritim ayarlayıcı etkisinin bozulmasına bağlı olarak körlerde daha sık olduğu bilinmektedir. İnsanlardaki sirkadiyen biyolojik saatin endojen periyodu 24 saatten uzun olup, uyumunu sürdürebilmek için çevreden düzenli uyarım alması gerekmektedir. Işık dışı zaman ipuçlarının da normal ayarlamada önemli rol oynamasına karşın, insanda en önemli çevresel zaman ipucu ışık-karanlık (Zeitgeber) döngüsü durumudur. Sirkadiyen biyolojik saat için ışık uyarısının olmaması, tam görmeyen insanlardaki serbest gidişli ritimlerin en önemli nedenidir. Gören kişilerde, 24 saatlik siklusa uyum aralığının dışına çıkan ve bir hayli uzamış olan endojen sirkadiyen periyodun, sirkadiyen ritmin ayarlanmasında yetersizliğe veya sirkadiyen saatin ışığın düzenleyici etkisi yanında değişime yol açabileceği öne sürülmüştür. Tam körlük en sık görülen hazırlayıcı durumdur. Daha çok ikinci dekatta başlar ve çocukluk döneminde başlayan nadir olgular bildirilmiştir. Görmeyen olgularda ise herhangi bir yaşta başlayabilir. Konjenital körlük olan çocuklarda doğumla birlikte başlayabilir. Bilinen bir cinsiyet farklılığı yoktur [45-47].

Klinik; 24 saatlik periyodta uyku-uyanıklık eğiliminin yanlış ayarlanması nedeniyle; uykusuzluk, artmış gündüz uykululuk ya da her ikisinin birlikteliği sık olarak görülmektedir. Farklı saatlerde olan değişimli asemptomatik epizodlar ile uyku paterni oldukça değişken olup tanı kriterleri Tablo 6'da tanımlanmıştır. Gün içinde 30 dakika-1.5 saat süren uyku başlangıçları olabilmektedir. Semptomatik dönemler birkaç haftadan, birkaç aya kadar sürebilir. Bu hastalar tipik olarak sekiz saatten fazla uyurlar ve yaklaşık 2/3 de bu süre 9-11 saat arasında değişmektedir [45,46]. Diğer sirkadiyen ritim bozukluklarında olduğu gibi eş zamanlı olarak psikiyatrik sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Tablo 6. Serbest gidişli uyku fazı bozukluğu[2].

1. Öykü ile uyku günlüğü veya aktigrafi kayıtlarında iki hafta veya daha fazla devam eden her gece 30 dakika-2 saat arasında uyku başlangıcında gecikme
2. 24 saatlik ışık-karanlık siklusu ile uyku-uyanma eğiliminin endojen sirkadiyen ritimle uyumsuzluğuna bağlı olarak uykusuzluk veya aşırı uyku hali olması
3. Uyku bozukluğu mevcut başka bir uyku bozukluğu, tıbbı veya nörolojik hastalık, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

Tanı; uyku günlüğünün aktigrafi kaydı ile beraber en az iki hafta süre boyunca uygulanması tanı için oldukça yararlıdır ve bu şekilde uyku-uyanıklık döngüsünde günlük kayma gösterilebilir (Şekil 1). Uyku başlangıcı ve uyanma saati tipik olarak her gün gecikir. Sirkadiyen fazın be-

lirlenmesine yönelik aralıklı melatonin ölçümleri de tanı için yararlı olabilmektedir [45-47].

Ayırıcı tanı; Davranışsal faktörler, psikiyatrik hastalıklar, nörolojik hastalıklar (zihinsel yetersizlik, demans ve körlük dahil olmak üzere) 24 saat olmayan uyku uyanıklık ritmi bozukluğuna katkıda bulunabilirler. Bu hastaların büyük bir kısmında önceden GUFB olduğu ve iki hastalık arasında genetik ilişki olabileceği ileri sürülmektedir [48].

Tedavi; Günlük sosyal yaşam aktiviteleri, çalışma saatleri ve okul hayatı ile ilgili düzenlemelerin aile tarafından takibi oldukça zor olmaktadır. Davranışsal yaklaşımlar ve melatonin kullanımı önerilmektedir. Uyku hijyeni ile birlikte düzenli uyku-uyanıklık programı oluşturulması, sosyal ve fiziksel aktivitelerin sağlanması tavsiye edilir. Bireyin, uyanıklık süresi boyunca mümkün oldukça aktif yeterli ışıkta bulunması ve uyku döneminde karanlık ve sessiz yatak ortamında bulunması amaçlanır. Kör olmayan kişilerde sabah şafak vaktinde gün ışığı veya parlak ışık uygulaması gün boyunca uygulanabilir.

Melatonin; total körlüğü bulunan hastalarda ekzojen melatoninin fizyolojik dozu (1 mg'dan az) sirkadiyen fazı kaydırarak etkili olduğu bulunmuştur [47]. Akşam günlük 0,5 mg ile 7,5 mg oral melatonin hem kör hem de gören hastalarda oldukça etkilidir [40,46]. AASM uygulama parametrelerinde, melatoninin etkisinin yalnızca uygulandığı süre boyunca devam ettiği bildirilmiştir. Etkinin gelişmesi haftalar alabilir. En uygun zaman ve dozu halen tartışmalı olmakla birlikte genel olarak kabul edilen, her gün yatma zamanından bir saat önce, aynı saatte düşük bir doz verilmesidir. Diğer önerilen kullanım şekli ise, ilk ay için yüksek bir dozda başlamaktır (3 mg-10 mg). Yatmadan birkaç saat önce melatonin alınır. Sirkadiyen ritimde düzenlenme genellikle 3 ile 9 hafta içinde ortaya çıkar, ancak tekrarı önlemek için düzenli düşük doz melatonin tedavisine devam edilmelidir (0,5 mg) [1,5,49].

Sirkadiyen uyku-uyanıklık ritim bozukluklarından olan daha çok erişkinlik döneminde görülenler ise;

5. Vardiyalı çalışma tipi uyku fazı bozukluğu:

Vardiyalı çalışma saatlerinin normal uyku döneminde olmasına bağlı olarak erişkinlerde görülen uykusuzluk veya aşırı uykululuk hali ve işlevsellik kaybına neden olan SRUB'dur. Prevalansının vardiyalı işçilerde %5-10 olduğu tahmin edilmektedir. En sık gece ve sabah erken vardiyası ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Vardiya sırasında genellikle oluşan aşırı uykululuk hali kısa süreli şekerlemeler ve dikkat eksikliği nedeni ile performans azalmasına ve güvenlik sorunlarına neden olmaktadır. Tedavi için genellikle davranışçı ve farmakolojik yaklaşımların eşzamanlı yapılması

gerekir. Uyku hijyeni eğitimi, parlak ışık uygulaması, sedatif ve uyanıklığı arttırıcı ajanlar tedavide kullanılan yaklaşımlardır [2,4,48].

6. Jet lag tipi uyku fazı bozukluğu:

Jet lag (zaman dilimi değişikliği sendromu), genellikle uzun mesafeli uçuşlardan sonra gelişir. En az iki saat dilimi farkı bulunan bölgelerin (batıdan-doğuya) hızlı bir şekilde geçilmesi, endojen sirkadiyen ritim ile çevresel koşullar arasında geçici uyumsuzluğa bağlı olarak uyku-uyanıklık paterninde değişmeye neden olur ve vücut hızla değişen yeni zaman dilimine uyum sağlayamaz. Vücudun endojen ritmi, gidilen bölgedeki zaman diliminde de aynı ritmini sürdürmeye devam ettiği için uyku düzeninde ve bedensel işlevlerde geçici bozulmalar ortaya çıkar. Kişiler bölünmüş uyku, dikkatte azalma ve gün içi fonksiyonlarda kötüleşmeden (halsizlik, gastrointestinal) şikayet ederler. Tüm yaş gruplarını etkilemekle beraber yaşlılarda daha belirgindir ve düzelmesi daha uzun sürebilir. Semptomların ağırlığı ve süresi genellikle yolculuk yapılan saat diliminin sayısı ve yolculuğun yönü ile orantılıdır. Doğu'ya yapılan seyahatlerde endojen sirkadiyen ritmin varılan bölgeye uyumu daha güçtür. Endojen sirkadiyen ritmin 24 saatten biraz daha uzun olması nedeni ile uyku fazının geciktirilmesi erkene çekilmesinden daha kolay sağlanmaktadır. Doğuya yapılan seyahatlerde varış zaman dilimine göre kişinin endojen ritminde faz gecikmesi olur ve güncel koşullara uyum sağlanabilmesi için uyku fazının erkene kaydırılması gerekmektedir [4,5,17,48].

Tedavi; Seyahat süresine ve yönüne bağlı olarak; kısa süreli yolculuklarda endojen sirkadiyen ritmin korunması daha faydalı olacaktır. Doğu'ya seyahat öncesinde sabah saatlerinde ışığa maruz kalma, akşam saatlerinde ışığa maruz kalmaktan kaçınılarak endojen faz erkene kaydırılarak oluşacak faz gecikmesi önlenmeye çalışılır. Seyahat sonrasında ilk 2-3 gün sabah erken saatlerde ışıktan kaçınma, öğleden sonra ise ışıklı ortamda bulunmak önerilir. Batıya yapılan seyahatte öncesinden uyku saatlerinin geciktirilmesi ile endojen ritmin gidilen yerdeki saat dilimine hazırlığı sağlanabilir. Ayrıca seyahat sonrasında, gidilen bölgedeki uyuma saatine kadar uyumamaya çalışılmalıdır [5,40]. Melatoninin varış sonrası dört gün boyunca uykudan önce 2-5 mg dozlarında alınmasının, jet lag semptomlarını önlediği belirtilmektedir [49]. Uykudan önce düşük doz kısa-orta etkili hipnotiklerin kullanılmasının, jet lag sendromunda etkili tedaviyi sağlamasına karşın, yan etkiler açısından dikkatli olunmalı, bu ilaçlar kontrollü ve kısa süreli kullanılmalıdır. Sabah uykululuğun giderilmesinde kafein etkili olabilir. Ayrıca bol sıvı tüketimi, alkolden uzak durmak ve gün içerisinde hafif egzersizlerin yapılması önerilir [48].

7. Başka türlü adlandırılamayan uyku fazı bozukluğu:

Altta yatan primer veya nörolojik duruma bağlı olarak uykusuzluk, aşırı uykululuk dahil çok farklı klinik tablolar görülebilir.

Sonuç olarak; SRUB'lar aslında uyku bozukluğu değildir. Anormal zamanda normal uyku süresi olan bozukluklar olarak tanımlanabilir. Çocuklarda oldukça yaygın görülmekle birlikte uykusuzluk ve gündüz uykululuk hali şikayetleri diğer uyku bozukluklarında görülmesi nedeni ile gözden kaçabilmektedir. Buna bağlı olarak sosyal, akademik ve mesleki alanlarda fonksiyonel kayıplar görülebilmektedir. SRUB'lerin yaygınlığı göz önünde bulundurularak, uyku ile ilgili yakınmaları bulunan tüm hastalarda tanı için ayrıntılı bir anamnez ile uyku günlüğünün tutulması oluşacak olan sosyal, akademik ve mesleki alanlarda işlevsel kayıpların önlenmesinde yol gösterici olacaktır. Uyku bozukluklarına neden olabilecek sekonder nedenler açısından ebeveyn ve çocuk bakıcıları ile ayrıntılı değerlendirme yapılması önerilmektedir. Mümkünse uyku günlüğünün aktigrafi kaydı ile desteklenmesi ve PSG'nin tanı için rutinde gerekli olmayıp, kuşku duyulan diğer uyku bozukluklarının dışlanması için uygulanması önerilmektedir. Tedavilere özellikle SRUB'e neden olması mümkün çevresel, sosyal ve davranışsal etmenlerin de dahil edilerek planlanması önemlidir. Uyku hijyeninin sağlanması, parlak ışık uygulaması ve melatonin gibi psiko-farmakolojik yaklaşımlar tedavilerde etkin olarak kullanılan yöntemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Zee PC, Manthena P. The brain's master circadian clock: implications and opportunities for therapy of sleep disorders. Sleep Med Rev 2007; 11:59-70.
2. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition. Darien, IL, American Academy of Sleep Medicine, 2014.
3. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. J Sleep Res 1993;2:51–5.
4. Herman CH. Circadian rhythm sleep disorder: Diagnosis and treatment. In: Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH, Gozal D, eds. Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine, Second ed. Philadelphia: WB Saunders; 2014;35-44.
5. Zhu L, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. Neurol Clin 2012; 30:1167-91.
6. Barclay NL, Eley TC, Mill J, et al. Sleep quality and diurnal preference in a sample of young adults: associations with 5HTTLPR, PER3, and CLOCK 3111. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2011;156:681–90.

7. Gelbmann G, Kuhn-Natriashvili S, Pazhedath, et al. Morningness: protective factor for sleep-related and emotional problems in childhood and adolescence? Chronobiol Int 2012; 29:898–910.

8. Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM, et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. Arch Gen Psychiatry 1981;38:737-46.

9. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. J Sleep Res 1993; 2:51–5.

10. Ando K, Kripke D, Ancoli-Israel S. Estimated prevalance of delayed and advanced sleep phase syndromes. Sleep Res 1995; 24:509.

11. Hohjoh H, Takasu M, Shishikura K, et al. Significant association of the arylalkylamine N-acetyltransferase (AA-NAT) gene with delayed sleep phase syndrome. Neurogenetics 2003;4:151-3.

12. Iwase T, Kajimura N, Uchiyama M, et al. Mutation screening of the human clock gene in circadian rhythm sleep disorders. Psychiatry Res 2002;109:121-8.

13. Hamet P, Tremblay J. Genetics of the sleep-wake cycle and its disorders. Metabolism 2006;55:S7-12.

14. Uchiyama M, Shibui K, Hayakawa T, et al. Larger phase angle between sleep propensity and melatonin rhythms in sighted humans with non-24-hour sleep-wake syndrome. Sleep 2002; 25: 83-8.

15. Ozaki S, Uchiyama M, Shirakawa S, Okawa M. Prolonged interval from body temperature nadir to sleep offset in patients with delayed sleep phase syndrome. Sleep 1996; 19:36-40.

16. Aoki H, Ozeki Y, Yamada N. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome. Chronobiol Int 2001;18:263-71.

17. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. Sleep 2007; 30:1445-59.

18. Roenneberg T, Allebrandt KV, Merrow M, et al. Social jetlag and obesity. Curr Biol 2012; 22: 939–43.

19. Horne JA, Östberg O. A self assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 1976; 4: 97-110.

20. Dahl RE, Lewin DS. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior. J Adolesc Health 2002;31:175–84.

21. Niederhofer H, von Klitzing K. Bright light treatment as mono-therapy of non-seasonal depression for 28 adolescents. Int J Psychiatry Clin Pract 2012; 16: 233–7.

22. Provencio I, Jiang G, De Grip WJ, et al. Melanopsin: an opsin in melanophores, brain, and eye. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:340–5.

23. Danilenko KV, Wirz-Justice A, Krauchi K, et al. The human circadian pacemaker can see by the dawn's early light. J Biol Rhythms 2000;15:437-46.

24. Clodore M, Foret J, Benoit O, et al. Psychophysiological effects of early morning bright light exposure in young adults. Psychoneuroendocrinology 1990;15:193–205.

25. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. J Gen Intern Med 2005; 20:1151–8.

26. Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. Lancet, 1991; 37:1121-24.

27. Nagtegaal JE, Laurant MW, Kerkhof GA, et al. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. J Psychosom Res 2000; 48:45-50.

28. Yetkin S. Uyku bozukluklarında tedavi. In Psikofarmakoloji, 3. Baskı (Ed N Yüksel): MN Medikal & Nobel, Ankara. 2007; 351-63.

29. Abbott SM, Reid KJ, Zee PC. Circadian rhythm sleep-wake disorders. Psychiatr Clin North Am 2015; 38:805-23.

30. Moldofsky H, Musisi S, Phillipson EA. Treatment of a case of advanced sleep phase syndrome by phase advance chronotherapy. Sleep 1986;9:61-5.

31. Martinez D, Lenz MCS. Circadian rhythm sleep disorders. Indian J Med Res 2010;131:141-9.

32. Schrader H, Bovim G, Sand T. The prevalence of delayed and advanced sleep phase syndromes. J Sleep Res 1993; 2:51-5.

33. Duffy JF, Czeisler CA. Age-related change in the relationship between circadian period, circadian phase, and diurnal preference in humans. Neurosci Lett 2002; 318:117-20.

34. Jones CR, Campbell SS, Zone SE, et al. Familial advanced sleep-phase syndrome: a short-period circadian rhythm variant in humans. Nat Med 1999; 5:1062-65.

35. Toh KL, Jones CR, He Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. Science 2001: 291:1040-3.

36. Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE et al. Functional consequences of a CKI delta mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. Nature 2005; 434:640-4.

37. Lack L, Wright H. The effect of evening bright light in delaying the circadian rhythms and lengthening the sleep of early morning awakening insomniacs.

Sleep 1993; 16:436-43.

38. Gallin PF, Terman M, Reme CE, et al. Ophthalmologic examination of patients with seasonal affective disorder, before and after bright light therapy. Am J Ophthalmol 1995;119:202–10.

39. Wagner DR. Circadian rhythm sleep disorders. Curr Treat Options Neurol 1999; 1:299-308.

40. Zee PC, Vitiello MV. Circadian rhythm sleep disorder: irregular sleep wake rhythm type. Sleep Med Clin 2009; 4:213-8.

41. Zee PC, Attarian H, Videnovic A. Circadian rhythm abnormalities. Continuum: Lifelong Learning in Neurology 2013; 19:132-47.

42. Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, Marler M, Klauber MR. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients. J Am Geriatr Soc 2002; 50:282-9.

43. Pillar G, Shahar E, Peled N, Ravid S, Lavie P, Etzioni A. Melatonin improves sleep-wake patterns in psychomotor retarded children. Pediatr Neurol 2000; 23:225-8.

44. Burgess HJ, Revel VL, Eastman CI. A three pulse phase response curve to three milligrams of melatonin in humans. J Physiol 2008; 586: 639-47.

45. Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, et al. Clinical analyses of sighted patients with non–24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases. Sleep 2005;28:945–52.

46. Sack RL, Auckley D, Auger RR, et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep 2007; 30:1484-501.

47. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med 2015;11:1199-236.

48. Czeisler CA, Richardson GS, Coleman RM, et al. Chronotherapy: resetting the circadian clocks of patients with delayed sleep phase insomnia. Sleep 1981;4:1–21.

49. Herxheimer A, Waterhouse J. The prevention and treatment of jet lag. BMJ 2003; 326:296-7.

Santral Hipersomnolans Bozuklukları

Kutluhan Yılmaz

Artmış gündüz uykululuğu veya hipersomnolans, günün uyanık olunması gereken dönemlerinde uyuma isteği ve bununla ilişkili olarak dalgınlık gibi mental işlevlerin etkilenmesi ve hatta uyuklama durumudur. Hipersomnolans bir semptomdur ve pek çok durumla ilişkili olabilir. "Santral Hipersomnolans Bozuklukları" grubu ise bozulmuş bir gece uykusu bulunmaksızın ya da sirkadiyen ritim bozukluğu nedeniyle kısalmış bir gece uykusu olmaksızın artmış gündüz uykululuğunun temel yakınma olduğu bozuklukları kapsayan bir çatı tanımlamadır (Tablo 1) [(1)].

Tablo 1. Santral Hipersomnolans Bozuklukları.

1. Narkolepsi tip 1
2. Narkolepsi tip 2
3. İdiyopatik hipersomni
4. Kleine-Levin sendromu
5. Yetersiz uyku sendromu
6. Tıbbi bir bozukluğa bağlı hipersomni
7. Bir ilaç veya madde nedeniyle hipersomni
8. Psikiyatrik bir bozuklukla ilişkili hipersomni

Narkolepsi:

Narkolepsi artmış gündüz uykululuğu, katapleksi, hipnagojik veya hipnopompik halusinasyonlar, uyku paralizisi ve parçalı gece uykusu ile karakterize bir primer hipersomni nedenidir [(1)]. Semptomlarının tanınmasındaki zorluklar nedeniyle yaşanan teşhis gecikmeleri sonucu daha çok erişkin yaşların hastalığı olarak tanınsa da aslında ergenlik ve genç erişkinlik dönemleri narkolepsinin en sık ortaya çıktığı yaşlardır. Olguların %10-15'i 10 yaşından küçük olup, 4 yaş altında ve 40 yaş üzerinde nadirdir. Narkolepsi tip 1 (NT1) ve tip 2 (NT2) şeklinde 2 alt grupta incelenmektedir (Tablo 2). NT1 prevalansı ortalama 2000 kişide 1 olarak hesaplanmakta olup, en yüksek Japonlar'da (%0.16), en az Yahudiler'de (%0.002) bildirilmektedir. Yıllık insidans ise 1.37/100.000 olarak hesaplanmıştır [(2-4)]. Scheer D ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ABD'de NT1 prevalansı 14/100.000, NT2 prevalansı ise 65.4/100.000 olarak saptanırken yıllık insidans 7.67/100.000 bildirilmektedir [(5)]. Narkolepsi sporadik bir hastalık

Tablo 2. Narkolepsi tipleri ve tanı kriterleri.

Narkolepsi Tip 1 Tanı Kriterleri	Narkolepsi Tip 2 Tanı Kriterleri
A ve B kriterleri bulunmalıdır. (A) Hastada en az üç aydır, günlük önlenemez uyku ihtiyacı veya gün içi kestirmeleri vardır. (B) En az biri bulunur: (1) Katapleksi ve ÇULT'de ortalama uyku latansı 8 dakikadan kısa ve iki veya daha fazla uyku başlangıçlı REM olmalı. PSG'deki 15 dakika içinde olan uyku başlangıçlı REM de ÇULT'ndeki uyku başlangıçlı REM'lerinden birinin yerini alabilir. (2) BOS hipokretin düzeyi immunreaktivite metodu ile <110 pg/ml veya normal kişilerdeki ortalama değerin 1/3'ünden az olmalıdır. **Notlar:** 1) Küçük çocuklarda narkolepsi bazen uzun gece uykusu ya da gündüz kestirmelerinin tekrar başlaması şeklinde ortaya çıkabilir. 2) Kinik olarak kuvvetli şüphe olmasına rağmen ÇULT, B1 kriterini karşılamazsa muhtemel yaklaşım ÇULT'nin tekrarı olabilir.	A-E kriterleri karşılanmalıdır. (A) En az üç aydır, günlük olarak, önlenemez uyku ihtiyacı veya gün içi kestirmeleri vardır. (B) ÇULT'de ortalama uyku latansı 8 dakikadan kısa ve iki veya daha fazla uyku başlangıçlı REM olmalı. PSG'deki 15 dakika içinde olan fazla uyku başlangıçlı REM, ÇULT'deki uyku başlangıçlı REM'lerin birinin yerini alabilir. (C) Katapleksi yoktur. (D) BOS hipokretin ölçümü yapılmamıştır veya >110 pg/ml veya normal kişilerdeki ortalama değerin 1/3'ünden fazladır. (E) Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulguları yetersiz uyku, obstrüktif uyku apnesi, gecikmiş faz uyku bozukluğu ile veya ilaç ve madde kullanımı veya yoksunluğu ile açıklanamamaktadır. **Notlar:** 1) Sonradan katapleksi gelişirse bozukluk tip 1 olarak yeniden sınıflanır. 2) İleriki bir dönemde bakıldığında BOS hipokretin düzeyi <110 pg/ml veya normal kişilerdeki ortalama değerin 1/3'ünden az bulunursa tip 1 olarak yeniden sınıflanır.

ÇULT: Çoklu uyku latansı test
BOS: Beyin omurilik sıvısı
PSG: Polisomnografi
REM: Rapid eye movement

olmasına rağmen bu kişilerin birinci derece akrabalarında narkolepsi olma riski hasta olmayanlara göre 20-40 kat daha fazladır [6].

Narkolepsi hipotalamustaki hipokretin (oreksin) yapan nöronların kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır. Hipokretin uyku-uyanıklık sistemi yanında iştah, duygu durum ve davranış düzenlenmesi üzerine de etkilidir. Hipokretin nöronları tüberomamiller nükleusu, bazal önbeyini, periakuaduktal gri alanı, dorsal rafe nükleusu ve lokus seruleusu innerve etmekte olup bu yapılar uyanıklıkta ve REM uykusunun baskılamasında önemlidir. Bu nedenle narkolepsideki semptom ve bulgular bir yanda uyanıklığın korunması, diğer yanda REM uykusunun baskılanmasının bozulmasıyla ilişkilidir [7].

Hipokretin yapan nöronların kaybı genetik ve çevresel bir temelde muhtemelen otoimmün aracılı mekanizmalardan kaynaklanmaktadır.

Patogenez açısından en önemli kanıtlardan biri haplotip lökosit antijen (HLA) ile olan ilişkisidir. HLA DQB1*0602 sıklığı NT1 olan hastalarda %86-98 iken NT2'de %40-50, sağlıklı kişilerde ise %25-30'dur. HLA DQB1*0602 olan NT1 hastalarının TRA (T hücre reseptör-alfa) lokusunda polimorfizm saptanmıştır. Kataplektik narkolepsi ile ilişkili diğer HLA alleleri HLA DQB1*0301, HLA DQA1*06, HLA DRB1*04, HLA DRB1*08, HLA DRB1*11 ve HLA DRB1*12'dir. HLA olmayan diğer genlerdeki polimorfizmler ise TRA lokusu, P2RY11, CTSH, TNFSF4'dür. Ayrıca kimi genetik polimorfizm ve SNP özelliklerinin narkolepsi ile ilişkili olabileceği yönünde bulgular saptanmıştır. Narkolepsili hastalarda TNF/TNF reseptör sisteminde disregülasyon gösterilmiştir. Karnitin palmitoil transferaz 1B (CPT1B) ve kolin kinaz B (CHKB) ekspresyonu sağlayan genlerin REM ilişkili mekanizmalarda değişikliğe sebep olarak, katepsin H (CTSH) ve tümör nekroz faktör süper aile üyesi-4 (TNF-sm 4)'ün de antijen işleme ve T hücre simülasyonu üzerinden etki ederek narkolepsiye yol açtığı gösterilmiştir. Bu genetik yatkınlık sonucunda enfeksiyonlar (Streptokok, Mikoplazma, Epstein-Barr, İnfluenza enfeksiyonları) veya aşılama sonrasında (H1N1) NT1'e eğilim bildirilmektedir; ayrıca kimi ülkelerde, örneğin Finlandiya'da 2009-2010 yıllarında Pandemrix[R] aşı uygulaması sonrasında katapleksili narkolepsi olgularında 5-14 katlık bir artış bildirilmiştir. Tüm bu bulgulara rağmen narkolepside immünolojik bir süreç ortaya konamamıştır [8-12]. Hipokretin üreten nöronların muhtemelen immünolojik olarak kaybı dışında kimi olgularda hasarın nedeni organik lezyonlar ya da nörodejeneratif tablolardır. Beyin tümörleri, inme ve demiyelinizan hastalıklar, kafa travması, multipl sklerozis, ensefalit, ADEM, miyotonik distrofi, Prader-Willi sendromu, Niemann-Pick tip C gibi nörolojik durumlarda sekonder narkolepsi ya da benzeri klinik özelliklerin olduğu durumlar ortaya çıkabilmektedir [13,14].

Klinik ve laboratuvar:

Hipokretin eksikliği hastada bir yandan uyanıklığın devamının korunmasının bozulması nedeniyle artmış gündüz uykululuğu ataklarına ve uyku latansının kısalmasına, diğer yandan REM uykusunun baskılanmasının bozulması nedeniyle uyanıklıkta REM ilişkili semptomların (katapleksi, hipnagojik ya da hipnopompik halüsinasyonlar ve uyku paralizisi), uykuda ise REM latansının kısalmasına neden olur. Artmış gündüz uykululuğu atakları narkoleptiklerin ortak özelliğidir. Hasta mental veya fiziksel aktivite halinde bile yoğun uykululuk atakları yaşar ve hatta uygunsuz durumlarda bile (ders dinlerken, birisiyle konuşurken, oynarken, ders çalışırken ya da işteyken) durduramadığı bir şekilde uykuya dalar. Bu uyku dönemleri günde 3 ile 5 kere tekrarlayabilir ve birkaç dakikadan

2-3 saate kadar devam edebilir. Gündüz yaşadıkları bu uyuklama atakları sırasında hasta yarı amaçlı otomatik hareketler yapabilir. Narkoleptiklerin %60-75'inde katapleksi görülmekte olup NT1 tanısında önemlidir ancak kimi zaman katapleksinin ortaya çıkması birkaç yıl alabilir. Katapleksi gülme, şaşırma, kızma veya korku gibi emosyonel uyarılarla ortaya çıkan geçici kas tonusu kaybıdır. Bazen altta bir uyaran bulunmayabilir ya da dikkatten kaçabilir. Atoni ilk olarak yüz ve boyun kaslarından başlayarak rostrakaudal yönde dağılır. Sınırlı ya da jeneralize olabilir. Böylece başta ve dizlerde bacaklarda gevşemeyle oluşan düşme atakları gelişebileceği gibi sadece göz kapaklarında düşme, yüz kaslarında gevşeme ve konuşmada güçlük ('kataplektik yüz') veya sadece boyunda gevşeme şeklinde sınırlı da kalabilir. Bazen hasta bunları sadece halsizlik atağı şeklinde de ifade edebilir. Tonus kaybı bilateraldir; göz küresi ve solunum hareketleri ile bilinç etkilenmez. Çoğu atak bir dakikadan kısadır; nadiren status kataplektikus gelişebilir. Atakların sıklığı yılda birkaç defadan günde bir kaç defaya değişebilir. Kimi zaman ataklar sırasında distonik-diskinetik hareketler ve özellikle yüzde küçük seyirmeler şeklinde pozitif motor fenomenler de görülebilir. Diğer bir narkolepsi semptomu olan uyku paralizisinde ise geçici kas atonisi uykuyla ilişkilidir. Kişi uykudan uyanmasına rağmen baş, kol veya bacaklarını hareket ettiremez. Solunum ve ekstraoküler göz hareketleri korunur. Bazen göğüste bası ve boğulma hissi eşlik edebilir. Bu durum saniye veya dakikalar süresince devam edebilir; kendiliğinden veya bir başkasının dokunma veya konuşma uyarısıyla geçer. Uyku paralizisi narkolepside %30-60 oranında saptanmaktadır. Hipnagojik (uyku başlarken) ya da hipnopompik (uyanırken) halüsinasyonlar ise %40-50 hastada görünmektedir. Genellikle görsel tipte olan bu halüsinasyonları çocuklar gerçekmiş gibi algılayabilirler. Narkolepside hastaların sadece gündüz uyanıklıkları etkilenmez; gece uykusunun sık uyanmalarla parçalanması narkolepsinin diğer bir önemli özelliğidir. Hastalar iyi tanımlanabilen canlı rüyalar şeklinde kabuslar tanımlayabilirler [15-17].

Narkolepsi hastalarında pek çok yandaş sorun eşlik edebilmektedir. Örneğin, bu hastalarda uykuda periyodik bacak hareketi, uykuyla ilişkili solunum bozuklukları, gecikmiş uyku fazı sendromu, uyku terörü, gece kabusları gibi başka uyku bozuklukları daha sık görülmektedir. Hatta REM uykusu davranış bozukluğu narkolepsinin ilk semptomu olabilir. Uyku bozuklukları dışında, obezite, erken puberte, kişilik ve davranış değişiklikleri, migren gibi endokrin ve nöropsikiyatrik tıbbi sorunlar da narkolepside sık görülmektedir. Çocuk hastaların yaklaşık 2/3'ünü fazla kilolu ya da obez olduğu bildirilmektedir. Bu hastalarda bazal metabolizma azalmıştır; ayrıca gece uyanmaları esnasında yeme de sıktır. NT1 olan çocukların %17'inde erken puberte, %41'inde ise puberte gelişiminde

hızlanma (telarj, pubarj, kemik yaşı ilerlemesi) bildirilmektedir. Narkolepside kişilik ve davranış değişiklikleri, özellikle depresyon ve anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği/hiperaktivite, şizofreni, otizm daha sık bildirilmektedir. Tüm bu özellikler nedeniyle narkolepsinin getirdiği yük temel semptomu olan hipersomninin çok ötesine taşmaktadır [18-24].

Tanı:

Öncelikle klinik bulguların değerlendirmesiyle başlar. Artmış gündüz uykululuk hali narkolepsinin temel semptomu olsa da pek çok başka durumda da görülebilen bir özelliktir. Benzer şekilde hipnagojik veya hipnopompik halusinasyonlar ve uyku paralizisi de narkolepsiye özgün şikayetler değildir ve uyku yoksunluğunun olduğu durumlarda ya da izole olarak da görülebilmektedirler. Narkolepsinin en karakteristik özelliği katapleksidir. Ancak atonik ya da astatik nöbetlerin olduğu epilepsiler, senkop, psikojen nöbetler ile karışabilir. Bilinç kaybının olması ya da böyle görünmesi, 10 dakikadan uzun sürmesi, derin tendon reflekslerinin korunması katapleksiyle uyumsuz bulgulardır. Öte yandan, kimi narkoleptiklerin katapleksi atakları yanında psikojen atonik nöbetler şeklinde psödo-kataplektik ataklar sergileyebileceği de unutulmamalıdır. Narkolepside tanı klinik bulguların uygun şekilde değerlendirilmesi yanında polisomnografi (PSG) ve çoklu uyku latansı testi (ÇULT) bulgularıyla konulur; kimi durumlarda beyin omurilik sıvısında (BOS) hipokretin bakılması da gerekebilir (Tablo 2).

Polisomnografide hem uyku, hem REM latansının kısalması ve ayrıca sık uyanmaların olduğu parçalı bir gece uykusunun saptanması halinde hastaya ertesi sabah uyandığında ÇULT uygulanır. ÇULT'de de bu özelliklerin (hem kısa uyku latansı, hem kısa REM latansı) tekrar gözlenmesi ve bunları açıklayacak başka bir nedenin bulunmaması narkolepsi tanısı lehinedir. Bu testlerde genel olarak uyku latansının 8 dk'dan kısa olması ve en az 2 kez uyku başlangıçlı-REM (SOREM; 'Sleep-onset REM') saptanması narkolepsi için temel laboratuvar bulgusudur. ÇULT sırasında 2 saat arayla 5 kere 20 dakika süresince hastanın uyuması istenir. PSG ve ÇULT'de en az 2 kez uykunun ilk 15 dakikası içinde REM evresine girmesi SOREM olarak adlandırılır. Ancak ÇULT sırasında küçük çocukların verilen komutlara uyum göstermesi zordur. Ayrıca ÇULT nöropsikiyatrik ilaçlardan ve ruhsal durumdan da etkilenebilir. Gecikmiş uyku fazı sendromu özellikle ergenlik döneminde sıktır ve yanlış pozitif ÇULT sonuçlarına yol açabilir. Narkolepsi tanısında HLA sınırlı bir öneme sahiptir. HLA DQB1*0602 haplotip tespit edilmesi her ne kadar katapleksili narkolepside yüksek bir duyarlılığa sahip olsa da, toplumda genel olarak bu HLA'nın sık olarak saptandığı unutulmamalıdır. BOS'ta hipokretin ölçümü, mümkün olduğu

durumlarda, tanıda önemlidir. Özellikle 6 yaş altında çocuklarda, ÇULT yapılamayanlarda ya da ÇULT sonuçlarının güvenilir olmadığı (altta yatan başka hastalığı olan, tıbbi, nörolojik, psikiyatrik bozukluğu gibi) hastalarda BOS'ta hipokretin bakılması yol gösterici olur. Tüm bu klinik ve laboratuvar bulguları ışığında hasta NT1 ya da NT2 tanısı alır. Bu bağlamda NT2 olarak sınıflanan kimi hastaların zamanla NT1 olabileceği ve hatta yeni çalışmalar ışığında narkolepsi tanım ve sınıflamalarında güncellemeler olabileceği unutulmamalıdır [25-26].

Tedavi:

Narkolepside günümüzde tedavi yaklaşımı halen semptomatiktir. Bu amaçla öncelikle hayat tarzını düzenleyici davranışsal düzenlemeler yapılır; bu bağlamda uygun bir uyku-uyanıklık düzenine yönelik olarak uyku hijyenine dikkat etmek, uygun bir düzen içerisinde 15-20 dakikalık (30 dk. altında) gündüz şekerlemeleri yapmak ve hatta karbonhidrat alımını azaltıcı diyet yapmak ve egzersiz düzenlemeleriyle sedanter bir hayattan kaçınmak önemlidir. Öte yandan uyku ve katapleksi ataklarının olası travmatik zararlarına karşı da dikkatli olmak gerekir. Bunlara ek olarak uygun bir farmakolojik tedavi seçilir [27,28].

Sodyum oksibat gama hidroksi bütirik asitin sodyum tuzu olup GABA-B reseptör agonistidir. GABA'ya dönüşerek etki eder. Hem kendi, hem de GABA-B reseptörlerini bağlayarak sedatif ve anestezik özellikler gösterebilmektedir. Dopamin üzerine etkisi iki fazlıdır; önce salınımını azaltsa da sonrasında beyin dopamin miktarı artar. Na-oksibat Krebs döngüsüne girip CO_2 ve H_2O'ya dönerek metabolize olduğundan ana atılım yolu akciğerlerdir. Bulantı, uykuda yürüme, noktüri, kan basıncında artma, baş dönmesi ve baş ağrısı yanında intihar düşüncesi, gece kabusları ve deliryum yan etkileri arasındadır. Yüksek dozlarda öfori ve bağımlılık ve hatta solunum durması ve komaya neden olabilir. Beraberinde alkol veya sedatif kullanımı fazla santral sinir sistemi baskılanmasına yol açabilir. Ayrıca ilaç kesiminde ağır insomni, nöbetler, psikoz, terleme, kas krampları, taşikardi gelişebilir. Narkoleptiklerde gece alınan sodyum oksibat gece uykusunu düzeltme yanında, gündüz uykululuk halinin azalmasına ve hatta katapleksiye de olumlu etki göstermektedir. Yarı ömrü, 40-60 dk gibi kısa olduğundan gece 2 doz şeklinde (hemen gece uykusu öncesi ve uyuduktan 2,5-4 saat sonra) uygulanması kullanım zorluğu yaratmaktadır. Modafinil, armodafinil ve santral sinir sistemi stimülanları (metilfenidat, dekstroamfetamin, atomeksetin) artmış gündüz uykululuğunun tedavisinde öncelikli tercih edilirler. Modafinil zayıf bir dopamingeri alım inhibitörüdür. Talamus, hipotalamus ve amigdalaya etki eder. Modafinil hipotalamusdaki uyanıklık durumunu uyarmakla beraber etki

mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Hücre dışı dopamini artırarak uyanıklığı arttırabilir. Baş ağrısı, mide bulantısı, rinit, sinirlilik gibi hafif yan etkileri yanında Stevens-Johnson sendromu gibi ağır yan etkiler de görülebilir. Armodafinil ise modafinilin aktif R-enantiomer olup yan etkileri modafinil ile benzer olmakla beraber yarı ömrü, 12-15 saat olup, daha uzundur. Metilfenidat bir dopamin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür. İnsomni, kilo kaybı, iştahta azalma, mide ağrısı, taşikardi, terleme, tik, baş ağrısı, irritabilite, duygu durum dalgalanmaları ve ilaç suistimali riski gibi yan etkileri vardır. Sodyum oksibatın modafinil ile kombinasyonu uyanıklık durumunu normal düzeylere yaklaştırmaktadır. Pitolisant yeni bir ilaç olup H_3 reseptörünün yarışmalı antagonistidir. Histamin salınımı artırarak uyanıklık üzerine olumlu etki gösterir. Pitolisant ek olarak katapleksi üzerine azaltıcı etki de yapmaktadır. Başağrısı, insomni, abdominal rahatsızlık, bulantı ve irritabilite en sık yan etkileridir. Hafif katapleksisi olanlarda katapleksi açısından ilk aşamada tedavi gerekmez ve artmış gündüz uykululuğuna yönelik ilaçlar tercih edilir. Ancak katapleksi hakkında aile eğitimi önemlidir. Katapleksde sodyum oksibat ve pitolisant dışında trisiklik antidepresanlar (klomipramin, imipramin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (fluoksetin) ve norepinefrin-serotonin geri alım inhibitörleri (venlafaksin) de etkilidir ve gerektiğinde tedaviye katapleksi açısından eklenebilir. Klomipramin gündüz uykululuğu, ortostatik hipotansiyon, kilo alımına neden olabilir. Hipnagojik/hipnopompik halüsinasyonlar ve uyku paralizileri için genellikle narkolepsinin diğer semptomları için yapılan tedaviler yeterlidir [28-32].

Son yıllarda pek çok farmakolojik ilerleme olsa da yukarıda özetlendiği üzere, mevcut tedavi yaklaşımları henüz sadece semptomatik yaklaşımlar şeklinde olup hipokretinin yerine konması, hipokretin hücre transplantasyonu veya erken dönemde hipokretin üreten hücrelerin kaybının önlenmesi gibi primer tedavi yaklaşımları açısından halen gidilmesi gereken yolun olduğu görülmektedir. Mochizuki ve arkadaşları OX2 geni olmayan farelerin tuberomamillar bölgelerinde oreksin sinyalini onararak uykululuk halinde düzelme sağlamışlardır [33]. İntranazal oreksin uygulamasının da kan-beyin bariyerini geçerek etkili olabileceğine dair veriler elde edilmiştir [34]. Prednizon, azotiopurin, natalizumab, plazmaferez ve İVİG gibi hipokretin hücre ölümünü engellemesi amacıyla denenen immunoterapiler ise başarılı olmamıştır [35].

Kleine Levin Sendromu:

Kleine-Levin sendromu 2-5 hafta süren periyodik hipersomni dönemleri ve beraberinde nöropsikiyatrik sorunların eşlik ettiği nadir (prevalans 1-2/1 milyon) bir tablodur (Tablo 3). Ataklar sırasında hasta 16-20 saat

uyur ve sadece yemek ve idrar ihtiyacı için uyanır. Bu dönemde hasta uyandırılabilir, ancak uyandırılmaya karşı tepki gösterebilir. Anterograd amnezi vardır. Hipersomniye davranışsal, psikiyatrik ve/veya bilişsel bozukluklar eşlik eder. Bu dönemler ortalama 10 gün (2,5-80 gün) sürer ve ortalama 3 ayda (1-12 ay) bir tekrarlar. Tipik olarak ergenlikte (4-82 yaş; ortalama 15 yaş) başlar ve erkeklerde (2/1) daha sıktır. Atakların sıklığı ve süresi yaşla birlikte azalır ve sıklıkla erişkin dönemiyle beraber azalarak yatışır. İlk atakta genellikle enfeksiyon, alkol gibi bir tetikleyici vardır. Otoimmün mekanizmaların neden olabileceği ileri sürülmüştür. Üst solunum yolu enfeksiyonu, İnfluenza A, Epstein Barr, Varisella zoster ve Herpes Zoster virusları, alkol kullanımı, kafa travması veya mental stres sonrasında ataklar ortaya çıkabilmektedir [1,36].

Tablo 3. Kleine–Levin sendromu tanı kriterleri.

(A-E) beraberce karşılanmalı.

A. Hasta 2 gün-5 hafta devam eden, en az 2 defa tekrarlayan aşırı uykululuk ve uyku süresi atağı yaşar.
B. Bu epizotlar sıklıkla yılda 1'den fazla veya en az her 18 ayda bir tekrar eder.
C. Hastanın epizotlar arasında uyanıklık durumu, bilişsel fonksiyonları, davranış ve duygu durumu normaldir.
D. Epizod sırasında aşağıdakilerden en az birisi olmalıdır.
   1. Bilişsel işlev bozukluğu
   2. Anlamada bozulma
   3. Yeme bozukluğu (anoreksi veya hiperfaji)
   4. Disinhibe davranış (hiperseksualite gibi)
E. Hipersomnolans ve ilişkili bulgularının başka bir uyku bozukluğu, başka bir tıbbi, nörolojik veya psikiyatrik bozukluk (özellikle bipolar bozukluk), ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

İdiyopatik hipersomni:

En az 3 aydır devam eden artmış gündüz uykululuğu ve ÇULT'de kısalmış uyku latansı varlığında, katapleksi ve en az 2 adet SOREM saptanmaz ve hipersomnolans yetersiz uyku sendromu da dahil başka bir nedenle açıklanamaz ise idiyopatik hipersomni tanımı kullanılır (Tablo 4). Toplam uyku süresi uzun (10 saat üzeri) olanlarda genetik yatkınlık söz konusudur; genellikle ergenlik-genç erişkinlik dönemlerinde başlar [1,37].

Yetersiz uyku sendromu:

Davranışsal olarak gece uykusunun az uyunması durumu olup ergenlerde önemli bir uyku sorunudur. Özellikle geceleri elektronik medyanın kullanımı, gece uykusunun 4 saate kadar kısalması gündüz hipersomni ve davranışsal sorunlara yol açar. Sirkadiyen ritim bozukluğu, ilaç kullanımı gibi durumlardan ayrılmalıdır [1].

Tablo 4. İdiyopatik hipersomni tanı kriterleri [1].

(A-F) kriterleri beraberce karşılanmadır.

A. En az 3 aydır devam eden gündüz saatlerinde durdurulamayan uyku atakları[1]
B. Katapleksinin olmaması
C. Standart ÇULT'de 2'den az REM ile başlangıçlı uyku olması veya hiç olmaması, gece uygulanan PSG'de REM latansının 15 dakikadan uzun olması[2]
D. Aşağıdakilerden en az birisinin varlığı
   1. Standart ÇULT'de ortalama uyku latansı ≤ 8 dakika
   2. Total 24-saatlik uyku süresi, 24-saatlik PSG kayıtta (kronik uyku deprivasyonu düzeltildikten sonra uygulanır) ya da bilek aktigraf (ve beraberinde en az 7 gün süreyle ve uyku sınırlaması olmadan uyku günlüğü)[4] kaydında, ≥660 dakika (tipik olarak 12-14 saat) olması[3]
E. Yetersiz uyku sendromu dışlanmalı
F. Hipersomnolans ve/veya ÇULT bulgularının başka bir uyku bozukluğu, başka bir tıbbi ya da psikiyatrik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

Notlar

1. Ağır ve uzamış uyku mahmurluğu (tekrarlı şekilde uykuya dönem, irritabilite, otomatik davranış ve konfüzyon ile beraber uzamış uyanma zorluğu şeklinde tanımlanır) ve/veya uzun (>1 saat) ve tazelenme sağlamayan kestirmelerin varlığı ek olarak destekleyici klinik özellikleridir.
2. PSG'de yüksek uyku etkinliği (≥ 90%) destekleyici bulgudur (uyku yetersizliği dışlanmak şartıyla).
3. Kültürel değişikliklere ve ayrıca çocuk ve ergenlerin gelişim evrelerine göre 24-saatlik uyku ihtiyacı süresinin düzenlenmesi gerekebilir.
4. Bazen diğer kriterleri karşılayan hastalarda ÇULT'de uyku latansı 8 dakikadan uzun ve 24-saatlik uyku süresi 660 dakikadan kısa olabilir. Bu hastalarda idiopatik hipersomni olup olmadığına klinik olarak karar verilmelidir. Bununla beraber ayırıcı tanı açısından dikkatli olmak gerekir. Şüpheli durumlarda ileri bir tarihte ÇULT tekrarlanmalıdır.

Diğer santral hipersomnolans bozuklukları:

Hipersomni durumu tıbbi bir bozukluklar, ilaçlar veya madde kullanımı ve hatta psikiyatrik bir bozuklukla da ilişkili olabilir (Tablo 1). Örneğin, travmatik beyin hasarının uyku-uyanıklık bozukluklarına yol açması seyrek bir durum değildir. Bu bağlamda, örneğin, Osorio ve arkadaşları orta veya ağır travmatik beyin hasarı geçiren ergenlerde %51'inde travma sonrasındaki 6 ay içinde ciddi gündüz somnolansı bildirmişlerdir [38]. Genellikle suprasellar olmak üzere beyin tümörleri çeşitli mekanizmalarla artmış gündüz uykululuğuna neden olabilmektedir. Hipersomni Prader Willi sendromu, Moebius sendromu, Smith-Magenis sendromu gibi kimi genetik sendromların klinik özelliklerindendir. Prader Willi sendromlu çocuklarda %52-100 oranında artmış gündüz uykululuğu bildirilmiştir. Öte yandan Miyotonik distrofili hastaların %50'sinde aşırı uykululuk görülebilir. Ensefalitis letarjika ve otoimmün ensefalitler de aşırı uykululukla karakterize klinik tablolara neden olabilir. Hipersomni ayırıcı tanısında başta hipotroidi olmak üzere endokrin bozukluklar da akla gelmelidir. Diğer yanda antiepileptikler ve antihistaminikler başta olmak üzere ilaçlar ya da madde kullanımları hipersomnolans yapabilirler. Psikiyatrik bozukluklar da hipersomni ile ilişkili şikayetlerle gelebilir. Majör depresyonu olan çocukların %10-20'inde hipersomnolans bildirilmektedir ve bazen insomniyle beraberdir [1].

Uzun uyuyanlar:

Erişkinlerde narkolepsi, idiyopatik hipersomni, uykuyla ilişkili solunum bozulması veya tıbbi nedenler gibi başka bir durum sonucu olmaksızın fizyolojik olarak 10 saat ya da daha fazla uyku ihtiyacı olanlara denilmektedir. Bu bir bozukluk olmayıp varyant durum olarak kabul edilmektedir. Uyku ihtiyacı yaşa göre değiştiğinden, çocuklar için başka bir nedene bağlı olmaksızın yaşıtlarının ihtiyacından en az 2 saat daha fazla uykuya ihtiyaç duyanlar için bu tanım için kullanılır. Uyku etkinliği ve zamanlaması ile mutlak N3 miktarı değişmez; N2 ve REM evrelerinin miktarı bir miktar artmıştır. Bu durum kendisini genellikle çocukluk çağından itibaren gösterir. Kişi yeterince uyuduğunda sorun yoktur [(1)].

KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014; 143-88.
2. Dauvilliers Y, Barateau L. Narcolepsy and other central hypersomnias. Continuum (Minneap Minn) 2017;23:989-1004.
3. Silber MH, Krahn LE, Olson EJ, Pankratz VS. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a populationbased study. Sleep 2002;25:197-202.
4. Dye TJ, Gurbani N, Simakajornboon N. Epidemiology and Pathophysiology of Childhood Narcolepsy. Paediatr Respir Rev 2018;25:14-8.
5. Scheer D, Schwartz SW, Parr M, et al. Prevalence and incidence of narcolepsy in a US health care claims database, 2008-2010. Sleep 2019;42:zsz091.
6. Chabas D, Taheri S, Reiner C, Migot E. The genetics of narcolepsy. Annu Rev Genomics Hum Genet 2003;4:459-83.
7. Li SB, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. Neuropharmacology 2020;167:107993.
8. Ouyang H, Wang S, Zheng Q, Zhang J. Constructing gene network for type 1 narcolepsy based on genome-wide association study and differential gene expression analysis (STROBE). Medicine (Baltimore) 2020;99:e19985.
9. Miyagawa T, Tokunaga K. Genetics of narcolepsy. Hum Genome Var 2019;6:4.
10. Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2018;38:177-86.

11. Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. The Lancet Neurology 2014;13:600–13.

12. Kornum BR. Narcolepsy type 1: what have we learned from immunology? Sleep 2020;43.

13. Madan R, Pitts J, Patterson MC, et al. Secondary Narcolepsy in Children. J Child Neurol 2021;36:123-7.

14. Weil AG, Muir K, Hukin J, et al. Narcolepsy and Hypothalamic Region Tumors: Presentation and Evolution. Pediatr Neurol 2018;84:27-31

15. Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, et al. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. Sleep Med Rev 2018;38:70-85.

16. Serra L, Montagna P, Mignot E, et al. Cataplexy features in childhood narcolepsy. Mov Disord 2008;23:858–65.

17. Plazzi G, Pizza F, Palaia V, et al. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. Brain 2011;134:3480–92.

18. Stores G. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in children and adolescents. Dev Med Child Neurol 2008;50:728-32.

19. Inocente CO, Lavault S, Lecendreux M, et al. Impact of obesity in children with narcolepsy. CNS Neurosci Ther 2013;19:521-8.

20. Poli F, Pizza F, Mignot E, et al. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy. Sleep 2013;36:175-81.

21. Maia Palhano AC, Kim LJ, Moreira GA, et al. Narcolepsy, Precocious Puberty and Obesity in the Pediatric Population: a Literature Review. Pediatr Endocrinol Rev 2018;16:266-74.

22. Inocente CO, Gustin MP, Lavault S, et al. Depressive feelings in children with narcolepsy. Sleep Med 2014;15:309-14.

23. BaHammam AS, Alnakshabandi K, Pandi-Perumal SR. Neuropsychiatric Correlates of Narcolepsy. Curr Psychiatry Rep 2020;22:36.

24. Plazzi G, Clawges HM, Owens JA. Clinical Characteristics and Burden of Illness in Pediatric Patients with Narcolepsy. Pediatr Neurol 2018;85:21-32.

25. Nevsimalova S. The Diagnosis and Treatment of Pediatric Narcolepsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2014;14:469.

26. Akram U. A patient's view on reclassifying idiopathic hypersomnia to narcolepsy type-3. Sleep 2020;43:zsaa134.

27. Franceschini C, Pizza F, Cavalli F, Plazzi G. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy. Neurotherapeutics 2021;18:6-19.

28. Barateau L, Dauvilliers Y. Recent advances in treatment for narcolepsy. Ther Adv Neurol Disord 2019;12:1-12.

29. Franceschini C, Pizza F, Antelmi E, et al. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children. Sleep Breath 2020;24:615-27.

30. Holfinger S, Roy A, Schmidt M. Stevens-Johnson Syndrome After Armodafinil Use. J Clin Sleep Med 2018 15;14:885-7.

31. Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, et al. Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness. Clin Neuropharmacol 2012;35:55–60.

32. Thorpy Michael J, Dauvilliers Yves. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy. Sleep Medicine 2015;16:9-18.

33. Mochizuki T, Arrigoni E, Marcus JN, et al. Orexin receptor 2 expression in the posterior hypothalamus rescues sleepiness in narcoleptic mice. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:4471–6.

34. Weinhold SL, Seeck-Hirschner M, Nowak A, et al. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. Behav Brain Res 2014;262:8-13.

35. Giannoccaro MP, Sallemi G, Liguori R, et al. Immunotherapy in Narcolepsy. Curr Treat Options Neurol 2020;22:2.

36. Afolabi-Brown O, Mason TBA 2nd. Kleine-Levin Syndrome. Paediatr Respir Rev 2018;25:9-13.

37. Billiard M. From narcolepsy with cataplexy to idiopathic hypersomnia without long sleep time. Sleep Med 2009;10:943–4.

38. Osorio MB, Kurowski BG, Beebe D, et al. Association of daytime somnolence with executive functioning in the first 6 months after adolescent traumatic brain injury. PM R 2013;5:554-62.

Uyku İle İlişkili Hastalıklar

Aslı İmran Yılmaz, Sevgi Pekcan

Hayatın ilk yıllarında uyku, çocuğun yaşamının yarısından fazlasını kaplar. Uyku süresi, uyku zamanlaması ve uyku özellikleri, fiziksel, zihinsel, duygusal ve davranışsal denge için çok önemlidir. Beyin gelişimi ve birçok sistemin fonksiyonlarının optimal gelişimi ve düzenlenmesi esas olarak uyku tarafından yönlendirilir. Birçok hastalık uyku bozukluklarından etkilenmekte ve uyku kalitesini bozmaktadır. Bu nedenle medikal hastalıklarda uyku bozukluklarını mutlaka sorgulamak gereklidir. Bu bölümde Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM)'nin uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar grubundan; Fatal Familyal İnsomnia, Uyku İlişkili Laringospazm, Uyku İlişkili Gastroözofageal Reflü ve Uyku İlişkili Miyokard İnfarktüsü tartışılacaktır.

Fatal familyal insomnia (Ölümcül ailesel uykusuzluk):

Ölümcül ailesel uykusuzluk (ÖAU)**,** en belirgin semptom olarak uykusuzlukla sonuçlanan son derece nadir bir hastalıktır. İlk vaka 1765'te, sonrasında klinik olarak tanımlanan vaka ise 1986 yılında Lugaresi ve arkadaşları tarafından bir İtalyan ailesinde tanımlanmış, ardından patofizyolojisini, etiyolojisini ve klinik seyrini daha ayrıntılı olarak açıklayan birçok ülke ve bölgede ve farklı ırklarda çalışmalar devam etmiştir [(1)]. Daha sonra Blase ve arkadaşları 2012'de postmortem sporadik prion hastalığı tanısı alan ve literatürdeki çocukluk yaş grubunda ilk kez görülen, semptomları 13 yaşında başlayan bir adolesan olgu bildirdiler. Hastada kodon 129'da metiyonin homozigotluğu ve prion protein geninde mutasyon eksikliği, beyin biyopsisinde ise talamik çekirdeklerde ciddi nöron kaybı ve astroglioz tespit edildi [(2)]. Çok nadir olarak bildirilmiş olması birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın olağanüstü güçlere dayandırıldığı kültürlerde bu vakaların bu nedenle tespit edilemediğini düşündürmektedir [(3)].

Ölümcül ailesel uykusuzluk genetik prion hastalığının alt tiplerinden biridir [(2-4)]. Genellikle scrapie prion proteinini (PrPSc) kodlayan gendeki otozomal dominant bir mutasyondan kaynaklanır. Prion hastalıkları, inkübasyon süresinin uzun olması ve bulunduğu konağın immün cevabının olmaması ile karakterize, nadir görülen, ölümcül, nörodejeneratif bir has-

talık grubudur [4,5]. Ülkeler arasında farklılık göstermekle birlikte dünya çapında 1-2/1.000.000/yıl kişiyi etkilemektedir ve genetik, edinilmiş, sporadik prion hastalıkları olmak üzere 3 şekilde görülebilmektedir [2].

Hastalıkta prion protein geninde defekt olur. Prion protein geninde 178. kodonda meydana gelen nokta mutasyonu (asparajin-aspartik asit'e dönüşümü) ve 129. kodondaki metiyonin (Met) polimorfizmi birlikte bulunmaktadır. Bu kodondaki Met polimorfizmi Met/Met homojenitesine bağlı görülen MM tipi veya Met/Val (valin) heterojenitesine bağlı MV tipi olarak ikiye ayrılır [6,7]. Buna bağlı olarak hastalık kliniğinde farklılıklar gözlenir. Avrupa'da görülme sıklığı M alelleri için yaklaşık % 67 ve V alelleri için yaklaşık %33'tür [6].

Prion hastalıklarının patogenezinde; hücresel bir glikoprotein olan prion proteininin anormal izoformu ve nöronal birikimi, astroglioz, spongioform değişiklikler ve nöronal kayıp gözlenmiştir [5]. Nöropatolojik çalışmalarda talamusta diğer beyin bölgelerine göre artmış lezyonlar olduğu gösterilmiştir. Her zaman ölümcül, progresif bir hastalıktır ve hastaların %75'inde aile öyküsü pozitifliği saptanmıştır. Ortalama başlangıç yaşı 50'dir. Uyku ile ilgili sorunlar tipik olarak yavaş yavaş başlar ve zamanla kötüleşir. Birkaç ay ile birkaç yıl içinde (7-36 ay) ölümle sonuçlanır [8]. Otonom sistem disfonksiyonu (taşikardi, hiperhidroz, hipertansiyon), bilişsel (kısa süreli hafıza kaybı, konuşma sorunları, bunama, dikkat ve kooperasyon eksikliği), motor (denge problemleri) ve endokrin sistem sorunları ile birlikte agresif ilerleyen uykusuzluk, hastalığın ayırt edici özellikleridir [9,10].

Hastalığın dört aşaması vardır.

1) Panik atak, paranoya ve fobilerle sonuçlanan uykusuzluğun kötüleşmesi ile karakterizedir. Bu aşama yaklaşık dört ay sürer.

2) Halüsinasyonlar ve panik ataklar fark edilir hale gelir ve yaklaşık beş ay sürer.

3) Tam uykusuzluk ve hızlı kilo kaybı gelişir. Bu aşama ise yaklaşık üç ay sürer.

4) Altı ay boyunca kişinin tepkisiz kaldığı veya sustuğu demans, hastalığın son aşamasıdır ve ardından ölüm gelir. Diğer semptomlar; aşırı terleme, miyozis, kadınlarda menopoza ani giriş veya erkeklerde iktidarsızlık, boyun sertliği, kan basıncının ve kalp atış hızının yükselmesini içerir. Hastalık ilerledikçe kişi, sağlıklı bireylerde uykuya dalma anında görülen hipnagojik uyku halüsinasyonları görür. Bu evrelerde insanlar sık sık ve tekrar tekrar rüya görür gibi

ekstremitelerini hareket ettirirler [11].

Prion genindeki MM polimorfizminde hastalık süresi kısadır ve prognoz daha kötüdür, şikayetler daha erken başlayıp hızlı ilerler. Daha fazla talamik hasar, erken başlayan halüsinasyonlar, MV'ye göre daha geç başlangıç yaşı ve daha az kortikal değişiklik görülür. MV polimorfizminde ise daha uzun hastalık süresi, geç başlayan halüsinasyonlar, ekstrapiramidal belirtiler, ataksi, nistagmus ve yaygın spongioform hasar gözlenir. Kadın hastalarda gelişen ilk şikayetlerden biri olan amenore; talamik yetersizliğin başlangıç bulgusu olarak düşünülmüştür [12].

Tanı:

Semptomlara dayanarak şüphelenilir ve hastanın ailesinde hastalık öyküsü varsa, uyku çalışması, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve genetik testler ile desteklenebilir. Rutin laboratuvar testleri normaldir ve manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve bir hücre ya da dokuda özel bir antijeni (proteini) ya da hücreyi arama tekniği olan immunohistokimya immünohistokimyasal çalışma sonuçlarında hastalığın ileri evrelerine kadar belirgin bozukluk olmadığı için teşhis aracı olarak kullanılamaz [3]. PET taramalarında fokal talamik hipometabolizma gösterilebilir. Polisomnografi (PSG)'de tipik olarak Non-REM (NREM) evre 2'ye spesifik K kompleksleri ve uyku iğcikleri gibi EEG aktivitelerinde düşüklük gösterilmesi tanıyı destekleyen bulgulardandır [13]. Diğer prion hastalıklarına benzer şekilde teşhis, yapılan bir beyin otopsisi ile de doğrulanabilir. Hasta serilerinde hastaların %60'ında beyin omurilik sıvısında 14-3-3 proteini tespit edilmiştir. Bu proteininin nörodejeneratif hastalıklarda rolü olduğu bilinmektedir [14,15]. Hastalığın kesin tanısı prion protein geninde 178. kodonda meydana gelen nokta mutasyonu (asparajin-aspartik asit'e dönüşümü) ve 129. kodondaki metiyonin (met) polimorfizminin birlikte gösterilmesidir.

Tedavi:

Ölümcül ailesel uykusuzluk için standart tedavi protokolleri yoktur ve giderek kötüleşen uykusuzluk, halüsinasyonlara, deliryuma, bunama gibi kafa karışıklığına ve ölüme açar. Semptomların başlangıcından itibaren ortalama yaşam süresi 18 aydır. Her birey için semptomlara yönelik tedavi uygulanmaktadır. Tedavi multidisipliner bir yaklaşım ile palyatif bakım gerektirdiğinden başta nörologlar, psikiyatristler, ağrı uzmanları tarafından yönetilmelidir. Barbitüratlar da dahil olmak üzere uyku ilaçlarının yararı bulunmamıştır; aksine, semptomları kötüleştirdiği öne sürülmüştür. Hayvan modellerinde, pentosan polisülfat, mepakrin, amfoterisin B ve doksisiklin tedavisi, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada geçici başarı sağlamıştır [16].

Uyku ilişkili laringospazm:

Uyku ilişkili laringospazm, laringeal kordların istem dışı kasılmasının neden olduğu uyku sırasında nefes alamamanın ender görülen bir nedenidir. Uyku ilişkili laringospazm, tekrarlayıcı bir olaydır ve laringeal dokunun duyarlılaşmasıyla koruyucu reflekslerin aktivasyonuna bağlı larinksin tamamen kapanmasıyla sonuçlanır [17].

İlk uyku ilişkili laringospazm vaka serisinde hastalar PSG ile takip edilmiş ve ataklar sırasında ani boğulma hissi ve arkasından stridor ve öksürük bildirilmiştir [18]. Iriarte ve arkadaşları 12 yaşında pH metre ile de reflü tanısını koydukları bir olgu sunumunda uykuda laringospazmı video ve EEG kayıtları ile doğrulamıştır [19]. Bebeklik dönemde gece boyunca oluşan reflünün bilinenden daha sık olduğu, gastroözofageal reflü (GÖR) ilişkili laringospazmın bebeklerin yaklaşık %1'ini etkilediği ve ataklara neden olduğu bildirilmiştir [17].

Etiyoloji, epilepsi veya daha sıklıkla GÖR ile ilgili olabilir [20,21]. Mekanizma, GÖR için net olmamakla birlikte laringeal kemorefleksin (LKR) aşırı reaksiyonunun laringospazm patofizyolojisinde potansiyel bir tetikleyici olduğu ileri sürülmüştür. LKR, hava yolunu aspirasyondan korumak ister; bu nedenle yutma, öksürme refleksleri ile birlikte sıvıları laringeal mukozadan en kısa sürede uzaklaştırmayı amaçlar [22]. Laringospazmın, GÖR'ün diğer klinik semptomları olmadığında da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Diğer taraftan laringospazm epilepsi ile ilişkili olabilir. Buradaki mekanizma ise epileptik nöbetin bir komponenti olarak tetiklenen vokal kordların paroksismal kapanmasına bağlıdır. Epileptik deşarjlar genellikle hem frontal hem de temporal bölgeden kaynaklanır [23].

Hasta veya yakınlarının genellikle benzer ifadeleri kullandıkları atakların tipik özellikleri vardır. Uyku esnasında ani boğulma hissi, nefes alma güçlüğü ile uyanma ve stridor ile karakterize tekrarlayıcı ataklardır. Hastalarda korku, ajitasyon ve hatta yorgunluğa neden olan travmatik deneyimlerdir. Genellikle 1-3 dakika içinde düzelir. Sık atak geçiren hastalar uykuya geçişte zorlanır ve bu anksiyete yaşam kalitesini ciddi şekilde bozmaktadır.

Uyku ilişkili laringospazmın ayırıcı tanısında, obstrüktif uyku apnesi (OUA) gibi uyku bozukluklarının dikkate alınması gereklidir. Stridor varlığı, bu teşhisi diğer olasılıklara karşı en tipik şekilde destekleyen işarettir [24].

Teşhis edilmesi için dikkatli bir anamnez gerekir. Tanı için GÖR hastalığının klinik özofageal belirtileri, PSG uyku bozukluklarının tanınması, video elektroensefalografi (EEG), eşzamanlı 24 saatlik pH izleme önem-

li yardımcı tetkiklerdir. Ayırıcı tanı için konversiyon bozuklukları, vokal kord disfonksiyonunun dışlanması gerekir [25].

Uyku ilişkili laringospazm genellikle laringofaringeal reflü nedeniyle ortaya çıkar ve tedaviye cevap çok iyidir. Yapılan çalışmalar asit baskılayıcı tedaviler ve proton pompası inhibitörü (PPİ) tedavilerinin bebeklerde GÖR ilişkili laringospazm tedavisinde kullanımını destekler niteliktedir [26,27]. Vakaların bir kısmında ise karbamazepin etkili bulunmuştur [23].

Uyku ilişkili gastroözofageal reflü:

Uyku ve reflü birbirini karşılıklı olarak etkiler. Uyku bozuklukları reflüyü ve reflü de uyku bozukluklarını tetikleyebilir. Farup ve arkadaşları nokturnal GÖR hastalığının sıklığını ve bu semptomlarının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada hastaların %74'ünde uyku ile ilişkili GÖR tespit etmişler ve bu grupta yaşam kalitesinin önemli ölçüde bozulduğunu bildirmişlerdir [28]. PSG ve pH-metrenin aynı anda yapıldığı 24 bebeği içeren çalışmada, GÖR epizotlarının bebeklerde uyanma ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uyku esnasında yutma fonksiyonu olmadığı için epizotlar arasında uyanmanın, primer peristaltizmi başlattığından koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmüştür [29].

Uyku ile ilişkili GÖR'ün kötü uyku kalitesi, uykuya geçişte ve uykudan uyanmada zorluk, gündüz yorgunluğu, iş performansında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [30].

Uyku ve uyanıklık sırasında özofagus asit klirensi çok farklıdır. Uyku esnasında salivasyonunun azalması ve üst özofagus sfinkter tonusunun azalması nedeniyle proksimale asit geçişinin kolaylaşması reflüye zemin hazırlamaktadır. Sıklıkla uykunun ilk saatlerinde bu olay daha belirgindir [31]. Bebeklerde GÖR ile ilişkili olarak sadece ağlama, ajitasyon, uyku kalitesinde bozulma görülebileceği gibi daha ciddi komplikasyonlar olarak OUA, tekrarlayan aspirasyon, beslenme zorluğu, büyüme gelişmede yavaşlama, stridor ve düzelmeyen hışıltı da görülebilmektedir [32]. Uyku sırasında gelişen reflü ataklarının uzaması özofagus semptomlarına da neden olur. Reflü atakları daha ileriki dönemde Barrett's özofajiti ve özofagus adenokarsinomu ile ilişkilendirilmiştir [33].

Reflü ve uyku kalitesi ilişkili çalışmalarda uykuyu başlatma ve sürdürme bozukluklarının, anketlerdeki reflü semptomlarıyla ilişkili olduğu görülmüştür. GÖR hastalığı olan ve olmayan 1-36 ay aralığındaki 102 çocuğun yaş aralığına göre normal uyku davranışları değerlendirildiğinde; gece uyanma sıklığı, ebeveyn müdahalesi gereksinimi GÖR olan grupta anlamlı oranda yüksek bulunmuştur [34]. Yapılan bir çalışmada 146 çocuk PSG ve pH metre ile değerlendirilmiş ve GÖR epizodu süresine göre vaka-

lar üç gruba ayrılmıştır. Toplam uyku süresinin %5'inden azında GÖR epizodu Grup I (fizyolojik GÖR), %5-10 arası Grup II (hafif GÖR) ve %10'dan fazlası Grup III (şiddetli GÖR) olarak kabul edilmiştir. Grup III bebeklerde Grup I bebeklere göre apne sıklığı belirgin yüksek bulunmuştur [35].

Önemli bir nokta da uykusuzluk şikayeti ile başvuran hastada, GÖR kliniğini yansıtan başka bir semptom yoksa etiyolojide GÖR düşünülmeyebileceğidir. Uykusuzluğu tedavi etmeye yönelik başlanabilecek hipnotik ilaçlar, GÖR olan hastada özofagus asit klirensini uzatarak reflüyü ağırlaştırır dolayısıyla uyku kalitesini ve/veya uykusuzluğu kötüleştirir. Bu nedenle uyku ile ilişkili GÖR'ün hastanın gündüz semptomu olmasa bile uykuyu bozarak uyku bozukluklarına neden olabileceği akılda tutulmalıdır [36].

Tedavide ilk olarak farmakolojik olmayan beslenme ilişkili önlemler anlatılır ve diyet önerilir. Bir sonraki adımda PPİ ve prokinetik ajanlar gibi GÖR epizodlarının azaltılmasını hedefleyen ilaçlar kullanılır. Uykuyla ilişkili GÖR tanılı yetişkinlerde PPİ kullanımının uyku kalitesinde iyileşmeye ve çalışma performansında artışa yol açtığı tespit edilmiştir. Zamanla tedavi ile düzeldiği için nadiren cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulur. Fakat tıbbi tedaviye yanıt vermeyen şiddetli GÖR olan çocuklarda Nissen fundoplikasyonunun uyku kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir [37].

Uyku ilişkili miyokard infarktüsü:

Uyku ilişkili miyokard infarktüsü (MI) çocuklarda beklenen bir durum değildir ve çok nadir görülür. Kardiyovasküler hastalıklar uyku bozukluklarından en sık obstrüktif apne ile ilişkili bulunmuştur [38,39].

Patolojide hem oksidatif stres hem de inflamatuar mediyatörler vasküler hasarda önemli rol oynar. Vasküler hasarın gelişmesini kolaylaştırıcı faktörlerden interlökin-6, TNF-alfa ve C-reaktif protein gibi inflamatuvar mediyatörler ve oksidatif stresin pediatrik OUA'lı çocuklarda arttığı görülmüştür [40,41]. İnflamatuvar mediyatörlerin artışını OUA tanılı hastalarda gelişen hipokseminin tetiklediği düşünülür. Hipoksemiye bağlı gelişen reperfüzyon hasarı da serbest oksijen radikalleri oluşturarak vasküler endotelyal yapıyı bozar ve koroner arter hastalığı gelişimi açısından risk oluşturur [42].

Obstrüktif uyku apne subklinik koroner arter hastalığının gelişimi ve ilerlemesine yol açtığı için mutlaka tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide OUA tanılı hastaların sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonlarda ilerlemeye engel olduğu, endotel disfonksiyonuna bağlı gelişen aterosklerozu önleyebildiği ve kalbin fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir [43].

Sonuç olarak; hastalıklar araştırılırken, hastalar uyku semptomlarından bahsetmese bile bu hastalıkların uyku ile sıkı ilişkisi göz önüne alındığında mutlaka uyku bozukluklarını ayırıcı tanıda düşünmek doğru tanı ve tedavi açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Shi Q, Xiao K, Zhou W, et al. Fatal familial insomnia: Insight of the most common genetic prion disease in china based on the analysis of 40 patients. Neuropsychiatry 2018; 8: 1806-14.
2. Blase JL, Cracco L, Schonberger LB, et al. Sporadic fatal insomnia in an adolescent. Pediatrics 2014; 133: 766-70.
3. Osman HI, Abdalla MS. Fatal familial insomnia. IJSRP 2018; 8: 560-4.
4. Prusiner SB, Scott M, Foster D, et al. Transgenetic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. Cell 1990; 63: 673-86.
5. Aguzzi A, Sigurdson C, Heikenwaelder M. Molecular mechanisms of prion pathogenesis. Annu Rev Pathol 2008; 3: 11-40.
6. Ironside JW, Ritchie DL, Head MW. Prion diseases. Handb Clin Neurol 2017; 145: 393-403.
7. Baldelli L, Provini F. Fatal familial insomnia and Agrypnia Excitata: Autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. Auton Neurosci 2019; 218: 68-86.
8. Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan PJ, et al. Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification. Ann Neurol 2008; 63: 658-61.
9. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. N Engl J Med 1986;315:997-1003.
10. Gallassi R, Morreale A, Montagna P, et al. Fatal familial insomnia: behavioral and cognitive features. Neurology 1996; 46: 935-9.
11. Cortelli P, Gambetti P, Montagna P, Lugaresi E. Fatal familial insomnia: clinical features and molecular genetics. J Sleep Res 1999; 8: 23-9.
12. Tabernero C, Polo JM, Sevillano MD, et al. Fatal familial insomnia: clinical, neuropathological, and genetic description of a Spanish family. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 774-7.
13. Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. Semin Neurol 2019; 39: 428-39.
14. Shi Q, Chen C, Gao C, et al. Clinical and familial characteristics of ten Chinese patients with fatal family insomnia. Biomed Environ Sci 2012; 25:

471-5.

15. Steinacker P, Aitken A, Otto M. 14-3-3 proteins in neurodegeneration. Semin Cell Dev Biol 2011; 22: 696-704.
16. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. Lancet Neurol 2003; 2: 167-76.
17. Carroll MW, Jacobson K. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: when and how to treat. Pediatr Drugs 2012; 14: 79-89.
18. Amir J, Ashkenazi S, Schonfeld T, et al. Laryngospasm as a single manifestation of epilepsy. Arch Dis Child 1983; 58: 151-3.
19. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, et al. Sleep related laryngospasm: a video-polysomnographic recording. Epileptic Disord 2006; 8: 70-2.
20. Cannistraro RJ, Middlebrooks EH, Brinkmann BH, Feyissa AM. Paroxysmalepileptic laryngospasms: Frequent nightly awakenings. Neurol Clin Pract 2018; 8: 46-8.
21. Chen LS, Mitchell WG, Horton EJ, Snead OC. Clinical utility of video-EEG monitoring. Pediatr Neurol 1995; 12: 220-4.
22. Jain SV, Dye T, Kedia P. Value of combined video EEG and polysomnography in clinical management of children with epilepsy and daytime or nocturnal spells. Seizure 2019; 65:1-5.
23. Cohen HA, Ashkenazi A, Barzilai A, et al. Nocturnal acute laryngospasm in children: a possible epileptic phenomenon. J Child Neurol 2000; 15: 202-4.
24. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. World J Clin Cases 2015; 3: 102-11.
25. Aldrich MS, Jahnke B. Diagnostic value of video-EEG polysomnography. Neurology 1991; 41: 1060-6.
26. Yiş U, Kurul SH, Öztura I, et al. Polysomnographic and long-term video electroencephalographic evaluation of cases presenting with parasomnias. Acta Neurol Belg 2013; 113: 285-9.
27. Malagelada J. Supraoesophageal manifestations of gastrooesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 43-8.
28. Farup C, Kleinman L, Sloan S, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. Arch Intern Med 2001; 161: 45-52.
29. Machado R, Woodley FW, Skaggs B, et al. Gastroesophageal reflux causing sleep interruptions in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56: 431-5.
30. Gerson LB, Fass R. A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. Clin

Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 372-8.

31. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, et al. Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal human volunteers. Gastroenterology 1987; 92: 466-71.

32. Sadeh A, Sivan Y. Clinical practice: sleep problems during infancy. EurJ Pediatr 2009; 168: 1159-64.

33. Adachi K, Fujishiro H, Katsube, T et al. Predominant nocturnal acid reflux in patients with Los Angeles grade C and D reflux esophagitis. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16: 1191-6.

34. Ghaem M, Armstrong KL, Trocki O, et al. The sleep patterns of infants and young children with gastro-oesophageal reflux. J Paediatr Child Health 1998; 34:160-3.

35. Harris P, Brockmann P, Muñoz C, et al. Alteraciones polisomnográficas en lactantes con reflujo gastroesofágico [Polysomnographicabnormalities in infants with gastroesophageal reflux]. Rev Med Chil 2003; 131:1143-50.

36. Harding SM. Sleep-related gastroesophageal reflux: evidence is mounting. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 919-20.

37. Johnson DA, Orr WC, Crawley JA, et al. Effect of esomeprazole on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GERD: a randomized placebo-controlled trial. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1914-22.

38. Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. Lancet 1995; 345: 1085-7.

39. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 1990; 336: 261-4.

40. Dyugovskaya L, Lavi P, Hirsh M, et al. Activated CD8+ T-lymphocytes in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2005; 25: 820-8.

41. Halliwell B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. Haemostasis 1993; 23: 118-26.

42. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, et al. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease Chest. 2008; 133: 927-33.

43. Monti A, Medigue C, Nedecloux H, et al. Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects. Eur J Appl Physiol 2002; 87: 174-81.

Uykuyla İlişkili Diğer Nörolojik Hastalıklar

Deniz Menderes, Ebru Arhan

Uykuyla ilişkili nörolojik bozukluklar uyku sırasında meydana gelen veya uykuyla derin bir ilişki içerisinde olan bozukluklardır. Bu nörolojik bozukluklar bazen uyku bozukluklarına (parasomniler, uyku apnesi vb.) eşlik edebilir. Uykuyla ilişkili nörolojik hastalıkların mutlaka uyku döngüsü bozukluklarından ayırt edilmesi gerekmektedir. Örneğin uykuyla ilişkili epilepsilerin hareket bozuklukları ve parasomnilerle ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Bu bölümde uykuyla ilişkili epilepsiler, uykuyla ilişkili baş ağrıları ve fatal familyal insomnidan bahsedilecektir.

Uyku ile ilişkili epilepsi:

Epileptik nöbet "beyinde anormal aşırı veya senkron nöronal aktiviteden kaynaklanan belirti ve/veya semptomların geçici olarak ortaya çıkması" durumudur. Epilepsi; kişide kendiliğinden ve uyarılma olmadan ortaya çıkan birden fazla epileptik nöbetin görülmesidir. Epilepsinin evrensel olarak kabul edilen tanı kriterleri aşağıdaki gibidir [(1)].

1. En az 24 saat arayla iki farklı zamanda geçirilmiş en az iki tetiklenmemiş (veya refleks) nöbet
2. Tetiklenmemiş tek nöbet sonrası nöbet tekrarı olasılığının 10 yıl içinde %60'tan fazla olması (örneğin inme, santral sinir sistemi enfeksiyonu, travma nedenli semptomatik nöbet veya elektroensefalografi (EEG) de anormallikler gibi)
3. Bir epileptik sendrom tanısı almış olmak

Uyku ile epilepsinin kompleks bir ilişkisi vardır. Uyku hem epileptik aktivite ve nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olur, hem de bazı nöbet tiplerinde uyku deprivasyonu hastanın nöbet geçirmesine yol açar. İnteriktal ve iktal aktivite NREM evresinde özellikle evre 2'de görülür. REM uykusu ise interiktal ve iktal aktiviteden koruyucudur [(2,3)].

Bazı epilepsi türleri özellikle uyku sırasında, bazıları da uykudan uyanma sırasında görülür. Eskiden nokturnal frontal lob epilepsi olarak bilinen uyku ilişkili hipermotor epilepsi (SHE), çocukluk çağının benign sentro-

temporal dikenli epilepsisi (rolandik epilepsi), erken çocukluk ve geç çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi, juvenil myoklonik epilepsi, idiopatik jeneralize epilepsi, Landau-Kleffner sendromu ve yavaş dalga uykusunda devamlı diken-dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS) uykuyla ilişkili epilepsi türleridir.

Uyku ilişkili hipermotor epilepsi (SHE):

Uykuyla ilişkili hipermotor epilepsi 1981 yılında "Nokturnal Frontal Lob Epilepsi (NFLE)" olarak tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda görüntüleme tetkiklerinin ve invaziv EEG'nin gelişmesi ile bu epilepsi türünün sadece frontal bölgeden kaynaklanmadığı anlaşılmıştır. SHE'de görülen nöbetler ani başlangıçlı ve bitişli, kısa süreli (<2 dakika) stereotipik "hipermotor" hareketlerle karakterizedir. Bu hareketler; tekmeleme, bisiklet çevirme gibi kompleks motor hareketler, yüzde ve vücutta asimetrik distonik kasılmalar, ses çıkarma ve yüzde emosyonel ifadeler şeklinde görülebilir. Nöbetler genellikle uykuda olur, uyanıklıkta da daha az sıklıkta görülebilir. Gece boyunca pek çok sayıda nöbet görülür. Çocukluk ve adölesan yaşlarda başlar. Rutin EEG normal olarak olabilir. NREM parasomnilerden ayırt etmek için mutlaka elektoensefografi (EEG) ve polisomnografi (PSG) yapılmalıdır. Uzun süreli monitorizasyonlarda kas artefaktlarıyla karışık sıklıkla frontal ve daha nadir olarak ekstrafrontal bölgelerden kaynaklı iktal aktivite görülebilir.

Uyku ilişkili hipermotor epilepsi tanısının kesinliği üç aşamalıdır:

- Tanıklı SHE (muhtemel)
- Video kanıtlı SHE (Klinik)
- Video EEG kanıtlı SHE (Kesinleştirilmiş)

Antiepileptik tedavi olarak karbamazepin veya okskarbazepin sıklıkla tercih edilir, tıbbi tedavi yüz güldürücüdür. Tıbbi tedavi başarısızlığında fokal lezyon varlığı açısından mutlaka araştırılmalıdır [4,5].

Çocukluk çağının benign sentrotemporal dikenli epilepsisi (Rolandik epilepsi):

Çocukluk çağının benign sentrotemporal dikenli epilepsisi, çocuklarda en sık görülen epilepsi tipidir. Çocukluk çağı epilepsilerinin %15-20'sini oluşturur. Rolandik epilepsi olarak isimlendirilen bu epilepside nöbetler yüz, kol ve nadiren bacaklarda görülen tek taraflı fokal motor (klonik) ataklar şeklinde görülür. Bazen bu klonik nöbet bilateral tonik klonik nöbete dönüşür. Nöbetlerin duyusal komponenti olabilir, konuşmayı etkileyebilir. Disfaji ve boğulma hissi olabilir, hastada faringeal ve laringeal

kaslar tutulduğunda sesler çıkabilir. Nöbetlerin çoğu uyku sırasında görülür. EEG'de tek ve/veya çift taraflı sentrotemporal bölgede diken dalga deşarjları görülür. Rolandik epilepsi tedavisinde antiepileptiklere cevap çok iyidir. Çoğunlukla rolandik epilepsi 16 yaş öncesi kendiliğinden remisyona girer [2].

Erken çocukluk ve geç çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi:

Oksipital bölgeden kaynaklanan iki epilepsi türü vardır: Erken çocukluk (Panayiotopoulos sendromu) ve geç çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi (Gastaut tipi).

Erken çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi gözlerde deviasyon, kusma ve otonomik bulgular ile karakterize fokal bir epilepsi türüdür. Rolandik epilepsiden sonra görülen ikinci en sık epilepsi türüdür. 3-6 yaş arasında görülür, 4-5 yaşta pik yapar. Oksipital lob epilepsisi olarak bilinse de EEG'de sadece oksipital bölgede deşarj saptanmaz. Hatta bazı hastalarda oksipital deşarjlar hiç görülmez [2,6].

Geç çocukluk çağı oksipital lob epilepsisi Panayiotopoulos sendromu'na göre daha nadir görülen bir epilepsi tipidir. 3-15 yaş arası çocuklarda görülür, ortalama yaş 8'dir. Nöbetler tamamen oksipital bölge kaynaklıdır ve görsel halüsinasyonlar, görme kaybı veya her ikisi birden nöbet sırasında görülebilir. Görsel halüsinasyonla renkli dairesel paternler şeklindedir. Daha az sıklıkta gözlerde deviasyon, zorlu göz kapama ve göz kırpma, iktal baş ağrısı da Gastaut tipi epilepside nöbet sırasında görülebilir. EEG'de interiktal aktivitenin oksipital bölgeden kaynaklandığı görülür ancak patagnomik değildir. Her iki oksipital lob epilepsisinde de tedavi olarak karbamazepin kullanılmaktadır [7].

Juvenil myoklonik epilepsi ve idiopatik jeneralize epilepsi:

Juvenil myoklonik epilepsi (JME) genellikle 12-18 yaş arasında başlar. En sık klinik prezentasyon şekli özellikle uyanma sırasında daha çok üst ekstremitede myoklonik nöbetler şeklindedir. Hastaların çoğunda jeneralize tonik klonik nöbetler 1/3'ünde ise absans nöbetler eşlik eder. EEG'de jeneralize diken veya çoklu diken deşarjları görülür. Bu deşarjlar uyku sırasında ve bir miktar da uyku deprivasyonu ile artar. Alkol alımı, fotik stimulasyon ve menstruel dönemler diğer tetikleyicilerdir.

İdiopatik jeneralize epilepsi de JME ile benzer karakterdedir. Ortalama başlangıç yaşı 16 yaş olup 6-28 yaş arasında herhangi bir yaşta görülebilir. Uykuyla ilişkisi de JME'ye benzerdir, nöbetler özellikle uykudan uyanırken görülür. Deşarjlar özellikle uykuya dalarken, gecenin ilk başlarında ve REM'e göre daha çok NREM evresinde görülür [8].

Yavaş dalga uykusunda devamlı diken-dalgalı epileptik ensefalopati:

Yavaş uykuda devamlı diken-dalgalı epileptik ensefalopati (CSWS) uykunun elektriksel status epileptikusu (ESES) olarak da bilinir. CSWS'de tipik olarak EEG trasesinin %85'ini kapsayacak NREM uykuda devamlı ve diffüz olarak yavaş diken ve dalga kompleksleri izlenir. Tipik olarak çocukluk çağında, sıklıkla 4-14 yaş aralığındaki çocuklarda görülür, ancak ilk nöbet daha erken yaşta izlenebilir. CSWS'nin nöbet tipleri heterojendir; fokal motor nöbetler, tonik-klonik nöbetler, absans ve dialeptik nöbetler veya epileptik düşmeler görülebilir. Hastalarda EEG'de ESES paterni görülmesiyle beraber nörofizyolojik ve motor gerilikler görülür. Daha küçük çocuklarda (4-5 yaş) davranış ve dil alanlarında gerileme görülürken, daha büyük çocuklarda ise dalgınlık, unutkanlık, kişilik değişiklikleri, okul başarısında düşme, agresyon, hiperkinezi gibi farklı semptomlar görülebilir. Tedavide valproik asit, levetirasetam, benzodiazepinler, kortikosteroidler kullanılmaktadır [2,3].

Landau-Kleffner sendromu:

Landau-Kleffner sendromu veya kazanılmış epileptik afazi, daha önceden bilinen ve anlaşılabilen kelimelerin ya da seslerin anlaşılamamasından kaynaklanan kazanılmış işitsel bir agnozi türüdür. Genellikle işitsel agnozi ilk semptom olarak ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülür, başlangıç yaşı tipik olarak 3-7 yaş olsa da 2-14 yaş arası görülebilir. Dildeki regresyon hızlı veya yavaş olabilir. Dil becerilerindeki regresyon sırasında hastaların EEG'sinde NREM uyku sırasında trasenin %85'ini kapsayacak şekilde ESES paterni görülür. Tedaviye cevap yüz güldürücü değildir. EEG'deki ESES paterni uygun tedavilerle (valproik asit, benzodiazepin, kortikosteroidler ve İVİG) düzelse de işitsel agnozi çoğu hastada düzelmez [7,8].

Uyku ile ilişkili baş ağrıları:

Uyku ve baş ağrısı benzer nörofizyolojik ve anatomik yolakları paylaştıkları için spesifik baş ağrıları ve uyku bozuklukları sıkı bir şekilde birbirleriyle bağlantılıdırlar. Baş ağrısı perspektifinden bakıldığı zaman uyku rahatsızlığı (az uyku, çok uyku, uygunsuz zamanlama veya uyku davranışı) baş ağrısını tetikleyebilir ancak aynı zamanda uyku baş ağrısını sonlandırmak için de kullanılır. Bazı durumlarda da baş ağrısı uyku bozukluklarının bir semptomudur [9]. Bu kısımda primer baş ağrılarından migren, küme tipi baş ağrısı, kronik paroksismal hemikrania, hipnik baş ağrısı, gerilim tipi baş ağrısı ve sekonder uyku ile ilişkili baş ağrısı sebepleri anlatılacaktır.

Migren:

Migren çocuklarda erken okul çağı yaşlarından itibaren görülebilen primer baş ağrısıdır. Çalışmalarda migrenin çocuklarda prevalansı %10 olarak bulunmuştur, ergenlerde daha yüksek oranlarda da görülmektedir [10]. Migrende 4-72 saat süren, tekrarlayıcı orta-ciddi şiddette baş ağrıları görülür. Baş ağrısı tipik olarak tek taraflı ve zonklayıcı karakterde olup, rutin fiziksel aktivite ile artar. Mide bulantısı, kusma, fotofobi, fonofobi eşlik edebilir. Ağrı genellikle gün içinde veya uyku sırasında özellikle de sabah 04-09 saatleri arasında görülür. Migren ağrıları sadece belli bir uyku evresinde görülmez. Migren ağrılarına görsel veya duyusal aura eşlik edebilir. Aurada görme alanı defektleri ve skotomlar ile parestezi, güçsüzlük ve afazi görülebilir. Emosyonel stres, hipoglisemi, uykusuzluk veya fazla uyuma, duyusal stimülasyon (yüksek ses, parlak ışık, kuvvetli koku, sıcak veya soğuk), fiziksel stimülasyon (spor, fiziksel egzersiz) veya menstrüel siklus migren tetikleyicileridir [11,12].

Küme tipi baş ağrısı:

Küme tipi baş ağrıları ciddi, tek taraflı, periorbital veya temporal bölgede olan, 10-15 dakika içinde pik yapıp 15-180 dk arasında süren baş ağrılarıdır. Daha sıklıkla erkeklerde görülür. Bu ağrıları günlük küme halinde gelirler; bir-iki ay içinde her gün günde 1-3 kez olacak şekilde görülebilir. Ağrılar her gün aynı saatlerde genellikle 21-10 arasında görülür. Bir veya daha fazla kraniyal anatomik bulgu (ipsilateral konjonktival enjeksiyon, lakrimasyon, nazal konjesyon, rinore, alın ve yüzde terleme, miyozis, pitozis veya göz kapağı ödemi) ağrıya eşlik edebilir. Obstrüktif uyku apnesi (OUA) komorbidite olarak sıklıkla rastlanır [13,14].

Kronik paroksismal hemikrania:

Kronik paroksismal hemikrania küme tipi baş ağrılarına benzer. Ciddi, tek taraflı, orbital, supraorbital veya temporal ağrılara bir veya birkaç kraniyal otonomik bulgu eşlik eder. Küme tipi baş ağrısına göre ataklar daha kısa sürelidir (2-30 dk), gün içinde daha sık (en az beş) atak görülür. Küme tipi baş ağrısının aksine kronik paroksismal hemikrania indometazine karşı duyarlıdır. Her ikisi de REM uykusunda görülür [11].

Hipnik baş ağrısı:

Nadir görülen bir baş ağrısı türüdür. Hastayı uykudan uyandıracak kadar şiddetli olup 1-180 dakika arasında (ortalama 15 dakika) sürebilir. Ataklar özellikle gece 01-03 arasında olur. Bu nedenle "alarm saati baş ağrısı" olarak da isimlendirilir. Ataklar ayda on beş kez bile olabilir. Başlangıç yaşı genellikle 50 yaş ve üstüdür. Küme tipi baş ağrısı ile karşılaş-

tırıldığında şiddeti daha az ciddi, sıklıkla çift taraflı ve kranial otonomik bulguların eşlik etmediği ağrılardır. İzole bulantı, fotofobi ve fonofobi olabilir. Aynı gece içerisinde 1-3 kez tekrarlayabilir. REM uykusu sırasında görülür [14,15].

Gerilim tipi baş ağrısı:

Gerilim tipi baş ağrısı sıklığına göre ikiye ayrılır. Baş ağrısı ayda 15 günden az oluyorsa epizodik, 15 günden fazla oluyorsa kronik olarak isimlendirilir. Gerilim tipi baş ağrısı genellikle bilateral, baskı şeklinde bir ağrı olarak görülür. Fiziksel aktivite ile şiddeti değişmez. Ağrı şiddeti hafif orta arasıdır. İlaç fazla kullanımı öyküsü sıklıkla görülür. Gerilim tipi baş ağrısı insomnia, hipersomnia ve sirkadiyan ritm rahatsızlıkları ile ilişkilidir [12,15].

Sekonder uyku ile ilişkili baş ağrıları:

Serebral tümörler, OUA, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri, insomnia, uyku fragmantasyonu, uzun ya da kısa uyku, ilaçlar, alkol, depresyon, mental stres veya posttravmatik stres sendromu, nöromusküler hastalıklar, kanser, epilepsi, kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok farklı tıbbi, nörolojik, psikiyatrik ve uyku bozuklukları baş ağrısına sebep olabilir [12].

Fatal familyal insomnia:

Fatal familyal insomnia (FFİ), prion proteinini kodlayan PRNP geninde mutasyon sonucu ortaya çıkan herediter bir prion hastalığıdır. İlk kez 1986'da Lugaresi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [16]. Dünyada en sık görülen üçüncü prion hastalığı olan FFİ otozomal dominant geçişlidir ve her iki cinsiyeti de eşit olarak etkiler. Başlangıç yaşı 40-60 yaş arasındadır. Hastalık süresi insomnia başladığı zamandan itibaren birkaç aydan birkaç yıla kadar değişir. Hastaların başlangıç semptomları, uyku-uyanıklık döngüsü bozukluğu ile uykuya dalma ve sürdürme problemleridir. Bu semptomları otonom sinir sistemi bozuklukları (tansiyon ve vücut ısısı düzensizlikleri, lakrimasyon, salivasyon ve terleme bozuklukları) izler. Otonom sinir sistemi bozuklularından sonra motor ve ardından bilişsel bulgular ortaya çıkar. Hastalarda rüyadaymış gibi tuhaf davranışlar ve halüsinasyonlar görülebilir, bu durum bazen psikozla karışır. Ardından yürüyüş bozuklukları, dismetri, myoklonuslar ve piramidal sistem bulguları (hiperrefleksi ve pozitif Babinski bulgusu) görülür. Hastalığın son evrelerinde hastalar stupor halindedir, ayakta duramazlar ve yürüyemezler. Dizartri ve disfaji görülür, sfinkter kontrollerini kaybederler. Hastaların görülen nörolojik problemlerin sebebi anatomik olarak temporal lob ve talamus kaynaklıdır. Bazı frontal lob fonksiyonları (planlama ve olayların

önceden tahmin etme gibi) bozulsa da ilerleyici nörolojik problemler hafıza ve olayları sıralama becerisinin zarar görmesi nedeniyle ortaya çıkar. Hastaların ilk semptomlarının uykuyla ilişkili olması nedeniyle tanı için öncelikle testler EEG ve PSG testlerdir. Creuztfeldt-Jakob hastalığında tipik olarak görülen periyodik diken dalga deşarjları pek çok FFİ hastasında saptanmaz. 24 saatlik monitorizasyonlarda uyku iğcikleri ve K komplekslerinin ilerleyici olarak azalıp yok olduğu görülür. Toplam uyku süresi azalır ve uykunun siklik organizasyonu bozulur. Yavaş dalga uykusu ilk etkilenen evredir, ardından REM uykusunda azalma görülür. FFİ'da beyin magnetik rezonans inceleme tanı amaçlı yardımcı değildir, ancak pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tek fotonlu emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) tanı açısından çok değerlidir. Hastalığın erken evrelerinden itibaren talamusta ve singulat kortekste hipometabolizma görülür. Ne yazık ki FFİ için bilinen bir tedavi yoktur [11,17,18].

KAYNAKLAR

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017; 58:522-30.
2. Zucconi M. Sleep-related epilepsy. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2011 [cited 2021 Jun 16]. p. 1109-37. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444520074000242
3. Jain SV, Kothare SV. Sleep and Epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2015;22:86–92.
4. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology 2016; 10;86:1834-42.
5. Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M, et al. Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias: Insights from stereo-EEG. Sleep Med Rev 2016;25:4-20.
6. Panayiotopoulos CP, International League against Epilepsy. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines. s. l.: Springer; 2010.
7. Swaiman K. Epilepsy. In: Tenney JR., Glauser T. Swaiman's Pediatric Neurology (6th Edition). Elsevier, 2018: 569-75.
8. Pearl PL. Epilepsy Syndromes in Childhood: Contin Lifelong Learn Neurol 2018; 24:186-209.
9. Dosi C, Figura M, Ferri R, Bruni O. Sleep and Headache. Semin Pediatr

Neurol 2015;22:105-12.

10. Split W, Neuman W. Epidemiology of migraine among students from randomly selected secondary schools in Lodz. Headache J Head Face Pain 1999;39:494-501.

11. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Darien, Ill.: American Acad. of Sleep Medicine; 2014.

12. Jennum P, Jensen R. Sleep and headache. Sleep Med Rev 2002;6:471-9.

13. Brennan KC, Charles A. Sleep and Headache. Semin Neurol 2009;29:406-18.

14. Rains JC, Poceta JS. Sleep-Related Headaches. Neurol Clin 2012;30:1285-98.

15. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Combi R. Sleep disorder-related headaches. Neurol Sci 2019;40(S1):107-13.

16. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, et al. Fatal Familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of Thalamic nuclei. N Engl J Med 1986;315:997-1003.

17. Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. Lancet Neurol 2003;2:167-76.

18. Cracco L, Appleby BS, Gambetti P. Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018; p. 271-99.

BÖLÜM 6:
ÖZEL HASTA GRUPLARINDA UYKUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cerrahi Planlanan Obstrüktif Uyku Apne Bozukluğu Olan Hastanın Değerlendirilmesi

Ebru Köstereli, Zeynep Seda Uyan

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan olgularda ameliyat döneminde komplikasyon riski yüksektir [1-4]. Ameliyat dönemi evrelerinde (öncesi-sırasında-sonrasında) güvenli anestezi yönetimi için operasyona girecek tüm OUAS veya OUAS şüphesi olan hastalarda ameliyat öncesi değerlendirmede OUAS'ın altında yatan etiyolojiye ve apne hipopne indeksi (AHİ) şiddetine (AHİ 1-<5 olan olgular hafif, 5-≤10 olanlar orta ve >10 olanlar şiddetli OUAS), ameliyat öncesi medikasyon ve zor entübasyon olasılığına dikkat edilmelidir. Cerrahi yönteme göre uyarlanmış bir anestezi tekniği gerekir [5,6]. OUAS'lı çocuklarda ameliyat döneminde değerlendirmenin amacı ameliyat sonrası morbidite için risk faktörü olup olmadığını belirlemektir. Ameliyat sonrası akciğer komplikasyonları, hipoksemi ve plansız yeniden entübasyon gibi risk faktörleri olduğu için yakın solunum gözlemi ve izlenmesi önemlidir [7,8].

Obstrüktif uyku apne sendromu, çocukların %1-3'ünde görülür ve adenotonsillektomi (AT) endikasyonlarının başında gelir. Adenotonsiller hipertrofi, küçük çocuklarda OUAS patogenezine katkıda bulunan ana yapısal faktör iken, obezite, ergenlerde OUAS'a katkıda bulunan önemli bir faktör olarak giderek daha fazla kabul edilmektedir [9-13]. OUAS'lı olgularda uyku ve anestezi/sedasyon sırasında faringeal dilatör kas tonusunun baskılanır, bu baskılanma OUAS'lı hastalarda belirgin hava yolu obstrüksiyonuna yol açtığından trakeanın entübasyonu ve anestezi altında havayolu açıklığını sağlamak güçtür [14-16]. Bu nedenle; elektif AT ameliyatı geçirecek hastalarda ayrıntılı bir anestezi değerlendirmesi ve zor havayolu işlemlerine uygun hazırlık yapılmalıdır. AT yapılan OUAS'lı çocukların %10-30'unda laringospazm, pulmoner ödem, ameliyat sonrası havayolu tıkanıklığı ve solunum durması gibi ameliyat dönemi komplikasyonları gelişebilir [17]. OUAS'da ameliyat dönemi komplikasyonları Tablo 1'de yer almaktadır. Bu komplikasyonlar için risk faktörleri arasında çocuğun 3 yaşından küçük olması, polisomnografide (PSG) şiddetli OUAS, obezite, kalp tutulumu, Down sendromu, prematürite, kraniyofasiyal anormallikler, nöromusküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları yer almaktadır

[18]. Uykuda oksijen satürasyonunun <%80 olması çocukta ameliyat sonrası komplikasyon olasılığının %50'lerde olabileceğine işaret eder [19-21]. Bu nedenle; bu çocuklarda yakın kardiyopulmoner ve nabız oksimetre izlemi yapılmalıdır.

Polisomnografi şu anda OUAS için en yaygın olarak kabul edilen tanı yöntemidir, ancak kısıtlı kullanılabilirliği ve yüksek maliyeti yaygın kullanımını sınırlandırmaktadır. Uyku sırasında OUAS'lı hastalarda dinamik hava yolu kollapsının incelenmesi, hava yolu obstrüksiyonunun anatomik nedenlerini belirler ve tıkanıklığı gidermek için müdahalelerin planlanmasını kolaylaştırır. Çeşitli çalışmalarda uyku sırasında hava yolundaki çökme bölgeleri, üst solunum yolunda çeşitli seviyelerde yerleştirilen kateterler aracılığıyla farklı faringeal basınçlar, sine-floroskopi, video endoskopi, bilgisayarlı tomografi, fiberoptik bronkoskopi ve sine-manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılarak değerlendirilmiştir [22]. Çocuklarda MRI çekiminde yaygın olarak kullanılan ajanlar pentobarbital, propofol, benzodiazepinler, ketamin ve deksmedetomidindir. Diğer sakinleştiricilerin aksine deksmedetomidin REM dışı uykuyu taklit eden özelliklere sahip olup, solunum depresyonu veya hava yolu tıkanıklığı etkisi az olduğundan OUAS'lı çocuklarda MRI uyku çalışması değerlendirmesi için tercih edilebilecek bir ajandır [23-25].

Ameliyat öncesi değerlendirme:

Öykü:

Anestezistler ameliyattan önce horlama hakkında sorular sorarak OUAS'lı çocukları belirlemeye çalışmalıdır. OUAS'lı çocukların çoğu horlar. OUAS'dan şüphelenilen hastalarda OUAS risk faktörlerini de taşıyorsa OUAS'ı ayırt edecek gündüz uyku hali, huzursuz uyku, apne epizodları, paradoksal solunum, ağızdan nefes alma, gece terlemesi, alışılmadık pozisyonlarda uyuma, uyku terörü gibi semptomlar ve ikincil gelişebilecek gece enürezisi, konsantrasyon eksikliği ve nörodavranışsal bozukluklar öyküde sorgulanmalıdır. Çocukta OUAS teşhisi varsa, şiddeti ve iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BPAP) veya sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) desteği gibi solunum desteği öyküsü, ek oksijen uygulaması kullanıp, kullanmadığı öğrenilmelidir. Uyku süresince; solunum desteği kullanılıyorsa, mevcut ayarların gözden geçirilmesi ve anesteziden çıkma sırasında cihazın kullanılabilir durumda olması önemlidir [26].

Fizik muayene:

Fizik muayene sırasında ağızdan nefes alma, göğüste retraksiyon, obezite, gelişme geriliği ve bademcik boyutunun incelenmesi önemli bulgular arasındadır. OUAS'lı çocuklarda obstrüksiyonun en sık nedeni adenoton-

siller hipertrofi olmasına rağmen, tonsil hipertrofisinin büyüklüğü OUAS şiddeti ile korele değildir [27]. Burun anatomisi, ince uzun yüz görünümü, oral açıklığın büyüklüğü, mandibuler büyüklük, iki maksilla arası genişlik, tonsil büyüklüğü, dil hacmi, mallampati skoru incelenmelidir [28]. OUAS ile ilişkili doğumsal sendromlar ve durumlar; akondroplazi, Apert sendromu, Beckwith-Widemann sendromu, serebral palsi, koanal atrezi, Hallermann-Streiff sendromu, Klippel Feil sendromu, mukopolisakkaridoz, osteopetrozis, Prader-Willi sendromu, Pierre Robin sendromu, yarık damak vb. gibidir. Bu hastalar operasyondan 10-12 hafta sonra PSG ile değerlendirilmelidir [29].

Laboratuvar:

Uyku çalışmalarının maliyetli olması ve pediatrik uyku merkezlerinin azlığı nedeniyle AT yapılan çocukların çoğunda klinik bulgulara dayalı OUAS tanısı konulmakla birlikte eğer yapılmış ise uyku çalışmasının ayrıntıları gözden geçirilmelidir [30]. Ameliyat öncesi PSG yapıldıysa ciddiyeti; AHİ değeri, en düşük satürasyon seviyesi ve süresi, end-tidal karbondioksit ölçümü ile değerlendirilir [31-35]. Uyku sırasında %70'e ulaşan oksijen desatürasyonu epizodları olan hastalarda kronik hiperkarbi gelişebilir ve daha sonra kor pulmonale ile sonuçlanan pulmoner basınç artışı gelişebilir. Bu hastaların elektif cerrahiye geçmeden önce bir elektrokardiyogram ve ekokardiyogram ile bir kardiyolog tarafından değerlendirilmesi gerekir. Kardiyopulmoner anormallikler çocuklarda yetişkinlere göre daha az görülür [36]. Sistemik hipertansiyon, ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon bulunması halinde anestezi yaklaşımı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Ameliyat öncesi dönemde bu çocuklardan serum elektrolitleri, kan gazı (kronik hiperkarbiye metabolik cevap olarak yüksek bikarbonat düzeyleri görülebilir), nabız oksimetre ile oda havasında oksijen satürasyonu ölçümü ve hematokrit ölçümü (kronik hipoksiye cevap olarak hematokrit yükselmiş olabilir) yapılmalıdır.

Ameliyat sırasında yönetim:

İntraoperatif yönetim genelde anestezinin ve cerrahinin tipine odaklanır. Cerrahi stres ve operasyonun süresi ameliyat dönemi komplikasyonlarını arttıran faktörler olarak bilindiği için mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Eğer mümkünse genel anestezi yerine bölgesel veya lokal anestezi tercih edilmelidir. Entübe edilmemiş OUAS'lı hastaların operasyon süresince satürasyon ve kapnografi ile izlemleri yapılmalıdır. Öncesinde CPAP kullanan hastalar, ameliyat sırasında da CPAP'a devam etmelidir. OUAS'lı hastalar yarı dik pozisyonda tutulmalı, tamamen uyandığında ekstübe edilmelidir.

Uygulanacak cerrahi tipi (genel, lokal, uygulama yeri gibi), OUAS derecesi, OUAS'a eşlik eden komplikasyonlar, OUAS oluşumuna katkıda bulunan durumlar (obezite, tonsil hipertrofisi, adenoid hipertrofisi, kısa mandibula, dar kraniyofasial taban, kronik nazal konjesyon gibi), almakta olduğu destek tedavisi (CPAP, BPAP) bilinmelidir.

Opioid ve benzeri narkotik analjezikler ameliyat sonrası solunum durması yapabilmektedir. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu ve ciddi oksijen desatürasyonu oluşabileceğinden, şiddetli OUAS'ı olan çocuklarda sedatif premedikasyon konusunda dikkatli olunmalıdır. Sedatif anestezi alan OUAS'lı çocuklar, ameliyathaneye transfer tamamlanana kadar klinik gözlem ve en azından sürekli nabız oksimetresi ile devamlı izlenmelidir.

Ameliyat dönemi ilaçlarından sedatifler, genel anestezikler, nöromusküler bloke edici ilaçlar ve narkotik analjezikler ile şiddetli OUAS ve kraniyofasiyal sendromları olan çocuklarda hafif anestezi seviyelerinde bile hızla obstrüksiyon gelişebilir ve oksihemoglobin desatürasyonu yaşanabilir. Bu çocuklarda hava yolu açıklığını, oksijenasyonu ve yeterli ventilasyonu sürdürmek için ileri hava yolu müdahaleleri gerekebilir. Bu nedenle; bu ortamda anestezistler, çeşitli boyutlarda yüz maskeleri, oral ve nazal hava yolu, trakeal tüpler, laringoskop uçları, laringeal maske hava yolları dahil uygun hava yolu yönetim araçlarını hazır bulundurmalıdır. Zor entübasyon bekleniyorsa, anestezi indüksiyonundan önce fiberoptik bronkoskop, video laringoskop gibi uygun araçlar hazır bulundurulmalıdır. Benzodiazepinler, barbitüratlar, propofol ve opioidlerle solunum depresyonu, artmış faringeal kollaps ve obstrüktif apnenin alevlenmesi görülebilir. Öte yandan; ketamin veya deksmedetomidin uygulamasından sonra hava yolu kollapsı, solunum depresyonu nispeten daha az görüldüğünden ve opioid ihtiyacını azaltıcı etkileri olduğundan bu ilaçlar sedasyon için faydalı olabilir [37]. Belirgin OUAS'ı olan çocuklar için nabız oksimetresi dahil sürekli izleme eşliğinde dikkatli titrasyon ile azaltılmış opioid dozları (tipik olarak normalin %50'si) önerilir [38]. Kısa etkili ilaçlar, ameliyat sonrası hipoksemi ve hiperkarbi ataklarını önlemek için faringeal tonusun daha hızlı iyileşmesini sağladıklarından, uzun etkili ilaçlara tercih edilir. OUAS'lı çocuklarda minimal rezidüel etki nedeniyle ameliyat sırasında analjezide remifentanil de kullanılmaktadır. Şiddetli OUAS'ı olan veya eşlik eden hastalıkları olan çocuklar, kas gücü tamamen düzeldikten sonra uyanık olarak ekstübe edilmelidir. Ekstübasyon sonrası havayolu obstrüksiyonunun önlenmesi için nöromusküler blokerlerin antidotu kullanılmalıdır. Bu koşullar altında bile, önemli hava yolu obstrüksiyonu ve solunum komplikasyonları yaygındır. OUAS'da ameliyat sırasında görülebilecek komplikasyonlat Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Obstrüktif uyku apne sendromunda ameliyat dönemi komplikasyonları.

Üst hava yolu tıkanıklığı
Laringospazm
Bronkospazm
Solunum durması
Yeniden entübasyon
Zor entübasyon
Hipoksemi
Hiperkapni
Atelektazi
Pnömoni
Pulmoner ödem
ARDS
Miyokardiyal enfarktüs
Aritmi
Tromboembolizm
Hipotansiyon
Ensefalopati
Ameliyat sonrası enfeksiyonlar (mediastinit)
Yoğun bakım ihtiyacında artma
Ventilatör desteği ihtiyacında artma
Yoğun bakımda kalış süresinde uzama

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

Ameliyat sonrası bakım:

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda operasyon sonrasında rezidüel anestezi ve opioidler önemli hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Solunum komplikasyonlarının insidansı %27 kadar yüksektir [39]. Bunlar sıklıkla ameliyat öncesi PSG bulgularına benzer şekilde tekrarlayan apne, hipopne, oksihemoglobin desatürasyonu ve hiperkarbi epizodları olarak görülür. Hipoksemi ve hiperkapniye karşı anormal ventilasyon yanıtları sıklıkla ameliyat sonrası erken dönemde devam eder. İyileşme ve ameliyat sonrası yatış sırasında pozitif basınçlı ventilasyonun (CPAP ya da BPAP) ameliyat öncesi ayarlarda kullanımı gerekli olabilir [40].

Ameliyat sonrası ağrı yönetimi için gerekli opioid analjezik dozunu ve dolayısıyla opioidle ilişkili solunum komplikasyonları riskini azaltmak için opioid olmayan ve analjezik yardımcı maddelerin (nonsteroid antiinflamatuarlar, asetaminofen, tramadol) ve bölgesel (rejyonel) anestezi gibi tekniklerin kullanımı düşünülmelidir.

Şiddetli OUAS olan ve olası ameliyat sonrası solunum komplikasyonu riski olan hastalar ile şiddeti bilinmeyen OUAS'ı olan yüksek riskli çocuklar (özellikle 3 yaşından küçük olanlar), ameliyat sonrası hastaneye yatış gerekip gerekmediğini belirlemek için ameliyat döneminde değerlendirilmelidir [18]. Ameliyat döneminde önemli hava yolu tıkanıklığı meydana gelirse veya çocuğun önemli komorbiditeleri varsa; ameliyat sonrası yatış ve solunum izlemi, oksijenasyonu değerlendirmek için sürekli nabız

oksimetresi ve solunum hızının sık aralıklarla ölçülmesiyle yakın izlem şiddetle tavsiye edilir. Yüksek riskli çocuklar (özellikle 3 yaşından küçük olanlar) ameliyat sonrası çocuk yoğun bakım ünitesine yatırılmalı ve ameliyattan sonraki ilk 24 saat içinde ödem, sekresyonlar ya da her ikisinin neden olabileceği obstrüktif olaylar ve pulmoner komplikasyonlar açısından izlenmelidir [19-21].

Genel öneriler:

- OUAS tanısı almış, AHİ >10 olan hastalar cerrahiden en az 2 hafta önce CPAP kullanmaya başlamalıdırlar, ameliyat sonrası dönemde de kullanmaya devam etmelidirler. Satürasyon takibi yapılmalı, gerekirse CPAP ile birlikte oksijen verilmelidir [40].
- OUAS şüphesi olanlara operasyon öncesi mümkünse PSG yapılmalı, OUAS saptanırsa operasyon gününe kadar en az 1 hafta CPAP kullanmalıdırlar [40].
- Mümkün olduğunca lokal anestezi yapılmalı, ameliyat sonrası narkotik analjezi gerekmiyorsa hastalar hızlıca taburcu edilmelidir.
- Ameliyat dönemi evrelerinde apnesi gözlenen hastaların ameliyat sonrası yakın izlemi gereklidir. Mümkün olduğunca sırtüstü pozisyondan kaçınılıp non-opioid analjezikler tercih edilmelidir.
- OUAS hastalarında ameliyat öncesi dönemde tedavi başlanması, hipoksemi, yüksek tansiyon gibi ameliyat dönemi risklerinde ciddi anlamda azalma sağlar.
- OUAS şüphesi olan hastalarda tanı konuluncaya kadar operasyonun ertelenmesi yapılacak operasyonun aciliyetine ve OUAS şüphesinin derecesine göre değişir [40].
- Cerrahi uygulanacak hastaların çoğu OUAS'dan habersizdirler. Bu tür hastalar ameliyat dönemi komplikasyonu açısından artmış riske sahiptirler. Ameliyat döneminde sedasyon, anestezi, opioid kullanımı ve REM uyku reboundu olması dolayısıyla ameliyat dönemi komplikasyon oranını arttıracak şekilde uyku apneleri kötüleşmektedir.
- OUAS'lı çoğu çocukta olduğu gibi, ameliyat için başvuran her çocuk horlama öyküsü açısından taranmalıdır; horlamanın olmaması OUAS tanısını daha az olası kılar.
- Çocuklarda OUAS'ın en sık nedeni adenotonsiller hipertrofi olup AT, pediatrik OUAS tedavisinin temel noktasıdır. OUAS'lı çocuk, ameliyat sırasında ve sonrasında potansiyel olarak yaşamı tehdit

eden solunum komplikasyonları için risk altındadır. OUAS'lı çocuğun optimal ameliyat dönemi yönetimi; uygun ameliyat öncesi değerlendirme ve hazırlığı, anestezi ve ağrı yönetimini sağlamak için OUAS semptomlarının şiddetine göre uyarlanmış ve uygun düzeyde izlemeye izin veren bir ortamda operasyonu, iyileşme için yeterli zamanı ve çocuk doktoru, cerrah ve anestezist arasında işbirliğini gerektirir.

- Yüksek riskli hastalar saptanarak işlem sonrası hastaneden taburcu olurlarken obstrüktif uyku apnelerinin uzun süreli tedavileri ve takipleri için uyku merkezlerine yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Chung SA, Yuan H, Chung F. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. Anesth Analg 2008; 107: 1543-63.
2. Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. J Clin Sleep Med 2012; 8: 199-207.
3. Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, Joshi GP. Perioperative management of obstructive sleep apnea. Chest 2010; 138: 1489-98.
4. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology 2014; 120: 268-86.
5. Pang KP, Siow JK, Tseng P. Safety of multilevel surgery in obstructive sleep apnea: a review of 487 cases. Arch Otolaryngoı Head Neck Surg 2012;138:353-7.
6. Seet E, Chung F. Obstructive sleep apnea: preoperative assessment. Anesthesiol Clin 2010;28:199-215.
7. Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, et al. Practice guideli¬nes for the perioperative management of patients with obs¬tructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology 2006;104:1081-93.
8. AminRS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophyand abnormal ventriculargeometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1395–9.

9. Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. J Appl Physiol 2010;108:436–44.

10. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. Paediatr Respir Rev 2010;11:24–30.

11. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentijens D, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: prevalence, characteristics and the role of fat distribution. Arch Dis Child 2007;9:205–8.

12. Wing YK, Hui SH, Pak WM, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. Arch Dis Child 2003;88:1043–7.

13. Mitchell RB, Kelly J. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children. Otolaryngol Head Neck Surg 2004;131:104–8.

14. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, et al. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. Anesthesiology 2005;103: 470–7.

15. Dhonneur G, Combes X, Leroux B, Duvaldestin P. Postoperative obstructive apnea. Anesth Analg 1999; 89: 762–7.

16. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. J Appl Physiol 1979; 46: 772–9.

17. Rosen GM, Muckle RP, Mahowald MW, et al. Postoperative respiratory compromise in children with obstructive sleep apnea syndrome: can it be anticipated? Pediatrics 1994;93:7848.

18. 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.

19. Statham MM, Elluru RG, Buncher R, et al. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in young children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:476-80.

20. Biavati MJ, Manning SC, Phillips DL. Predictive factors for res¬piratory complications tonsillectomy and adenoidectomy in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg1997;123:517-21.

21. McColley SA, April MM, Carroll JL, et al. Respiratory compromi¬se after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1992;118:940-3.

22. Donnelly LF. Obstructive sleep apnea in pediatric patients: evaluation with cine MR sleep studies. Radiology 2005; 236: 768–78.

23. Luscri N, Tobias JD. Monitored anesthesia care with a combination of

ketamine and dexmedetomidine during magnetic resonance imaging in three children with trisomy 21 and obstructive sleep apnea. Paediatr Anaesth 2006;16:782–6.

24. Mahmoud M, Gunter J, Donnelly LF, et al. Acomparison of dexmedetomidine with propofol for magnetic resonance imaging sleep studies in children. Anesth Analg 2009; 109:745–53.

25. Mahmoud M, Gunter J, Sadhasivam S. Cine MRI airway studies in children with sleep apnea: optimal images and anesthetic challenges. Pediatr Radiol 2009; 39: 1034–7.

26. Patino M, Sadhasivam S, Mahmoud M. OSA in children, perioperative considerations. British Journal of Anaesthesia 2013;111(S1):i83–i95.

27. Fernbach SK, Brouillette RT, Riggs TW, Hunt CE. Radiologic evaluation of adenoids and tonsils in children with obstructive sleep apnea: plain films and fluoroscopy. Pediatr Radiol 1983; 13:258–65.

28. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, et al. Recognition of sleep-disordered breathing in children. Pediatrics 1996;98:871-82.

29. Uyan ZS, Ersu R. "Obstructive sleep apnea", PG Textbook of Pediatrics, eds Gupta P, Menon PSN, Ramji S, Lodha R, 1682-1686, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, 2015.

30. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Section on Pediatric Pulmonology. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2002;109:704-12.

31. Jacobs IN, Teague WG, Bland JW, et al. Pulmonary vascular complications of chronic airway obstruction in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:700–4.

32. Andreou G, Galanopoulou C, Gourgoulianis K, et al. Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing defi cits (SDB). Brain Cogn 2002;50:145–9.

33. Carskadon MA, Pueschel SM, Millman RP. Sleep-disordered breathing and behavior in three risk groups: preliminary findings from parental reports. Childs Nerv Syst 1993;9:452–7.

34. Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, Tulloh RM. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. Eur J Pediatr 2011;170:915–21.

35. Levine OR, Simpser M. Alveolar hypoventilation and cor pulmonale associated with chronic airway obstruction in infants with Down syndrome. Clin Pediatr 1982;21: 25–9.

36. Schwengel DA, Sterni LM, Tunkel DE, Heitmiller ES. Perioperative management of children with obstructive sleep apnea. Anesth Analg

2009;109:60–75.

37. Mason KP, O'Mahony E, Zurakowski D, Libenson MH. Effects of dexmedetomidine sedation on the EEG in children. Paediatr Anaesth 2009; 19:1175–83.

38. Pattinson KT, Governo RJ, MacIntosh BJ, et al. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. J Neurosci 2009;29:8177–86.

39. LeongAC, Davis JP. Morbidity after ve adenotonsillectomy for paediatric obstructive sleep apnoea syndrome: waking up to a pragmatic approach. J Laryngol Otol 2007;121:809–17.

40. İtil O. Preoperative Evaluation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Journal of Turkish Sleep Medicine 2015;3:47-52.

Kistik Fibroziste Uyku Bozuklukları

Gizem Özcan, Nazan Çobanoğlu

Kistik Fibrozis (KF), 'Kistik Fibrozis Transmembran Regülatör' (KFTR) isimli gendeki mutasyonlardan kaynaklanan otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. Bu gen tarafından üretilen KFTR proteini; akciğer, pankreas, karaciğer, bağırsaklar, ter bezleri ve epididimi kaplayan epitel hücrelerinin plazma zarında işlev görür [(1)]. KF multiorgan sistem hastalığı olmasına rağmen, solunum sistemi üzerindeki etkileri hasta morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedenidir [(2)]. KF; hava yollarında mukus birikimine, kronik inflamasyona ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarak uykuyu etkileyebilir. Bununla birlikte, KF hastalarında kontrollü uyku çalışmaları sınırlıdır ve farklı sonuçlar bildirilmiştir [(3)]. Uyku bozukluklarının, KF'li çocukların sağlığı ile ilgili çeşitli alanlarda olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Genel olarak, uyku bozukluğu ile kardiyovasküler, metabolik, immün ve nörobilişsel işlev bozuklukları ilişkilendirilmiştir. Bu anormallikler; KF ile ilişkili diyabeti, pulmoner hipertansiyonu, sık sinopulmoner enfeksiyonları ve duygudurum bozukluklarını şiddetlendirebilir. Kötü uyku kalitesi ve gündüz aşırı uyku hali, KF hastaları ve bakım verenleri tarafından yaygın olarak bildirilir ve yaşam kalitesi ölçümleriyle ters orantılıdır. Uyku bozukluklarının tedavisi, yaşam kalitesini iyileştirebilir ve KF'nin uzun vadeli komplikasyonlarını azaltabilir [(4)]. KF'de uyku bozukluğunun gerçek prevalansı belirsizliğini korumaktadır [(5)].

Kistik fibroziste uyku bozuklukları için olası nedenler:

Kistik fibrozis hastalarında uyku; kronik öksürük, kronik hava yolu inflamasyonu ve enfeksiyonu, karın ağrısı, gastroözofageal reflü, sık dışkılama, gece boyu enteral beslenme, ilaç yan etkileri gibi birden fazla faktör tarafından olumsuz etkilenebilir [(4)]. Vendeleur ve arkadaşları 87 KF'li çocuk hasta ile aktigrafi ve uyku anketi kullanarak yaptıkları çalışmalarında; birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) düzeyi %80'in altında olan, gece hipoksemisi, gece boyu perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile beslenen, KF ilişkili diyabeti ve davranışsal bozukluğu olan hastaların toplam uyku sürelerinin bu komorbiditeleri olmayan hastalara

göre daha az olduğunu göstermişlerdir [6]. Aynı zamanda çalışmada astım ve sık gece öksürüğü olan çocukların uyku etkinliklerinin daha düşük olduğu ve uyku başlangıcından sonra uyanıklık süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur.

Kistik fibroziste uyku bozuklukları:

KF'te görülen uyku bozukluklarını dört başlık altında sınıflandırabiliriz [3-5]:

1. Azalmış uyku kalitesi
2. Noktürnal hipoksemi
3. Noktürnal hiperkapni
4. Obstrüktif uyku apnesi

Azalmış uyku kalitesi:

Kistik fibrozisli çocuklarda uykuyu başlatmada güçlük, sık uyanma, horlama ve nefes almada güçlük ile birlikte kötü uyku kalitesini bildiren birçok çalışma bulunmaktadır [7-10]. Ebeveynler KF'li çocuklarının gün içi uykululuk hallerinin sağlıklı çocuklara göre daha fazla olduğunu bildirmektedir [7]. Altı ay ile 5 yaş arasındaki KF tanılı bir grup çocuğu içeren bir çalışmada, hastaların %32'sinde uyku sorunlarının mevcut olduğu bildirilmiştir [8]. KF'li daha büyük çocuk ve ergenlerde (ortalama yaş 14,2 yıl) yapılan bir başka çalışmada ise, hastaların %44'ünün uyku başlangıcında gelişen uykusuzluktan, %39'unun uykuyu sürdürmedeki zorluklardan ve %74'ünün ise gündüz aşırı uykululuktan şikayet ettiği gösterilmiştir [10]. Aktigrafi ve polisomnografi (PSG) çalışmaları da KF'li çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla daha kısa toplam uyku süresine, daha düşük uyku etkinliğine, artmış uyanayazma (arousal) sıklığına ve uyku başladıktan sonra daha uzun uyanık kalma süresine sahip olma eğiliminde olduklarını göstermiştir [10-14].

Noktürnal hipoksemi:

Kistik fibrosizli hastalar, uyku sırasında akciğer hacimlerinde ve ventilasyonda azalma sonucu oksijen satürasyonlarında sıklıkla düşüş yaşarlar [15]. Bu desatürasyon, uykunun hızlı göz hareketli (REM) evresinde diğer evrelere göre daha sıktır [16]. Kronik hipoksemi; pulmoner damar sisteminde vazokonstriksiyona, pulmoner hipertansiyona ve nihayetinde sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açar. Kronik hipoksemi ayrıca metabolik ve nörobilişsel işlevler üzerinde olumsuz etkilere sahiptir [4]. Hem çocuklarda hem de yetişkinlerde bugüne kadar yapılan çalışmalar, çoğunlukla FEV1 ile ifade edilen hastalık şiddeti ile gece hipoksemisi arasında doğrudan

bir ilişki olduğunu bildirmektedir [17]. Orta-şiddetli akciğer hastalığı olan KF'li çocuklarda klinik olarak anlamlı gece hipoksemileri gözlenmiştir [18-21]. Hastada FEV1'in <%64 olmasının, noktürnal hipoksemi olasılığını öngörebildiği gösterilmiştir [18]. Diğer yandan, klinik akciğer hastalığı kanıtı olmayanlar da dahil olmak üzere KF'li çocukların, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, normal gündüz satürasyonlarına sahip olmalarına rağmen, daha düşük gece oksijen satürasyonlarına ve daha sık desatürasyon epizodlarına sahip oldukları gösterilmiştir [10,12,17,20]. Perin ve arkadaşları erişkin KF hastalar ile yaptıkları çalışma sonucunda %94'ün altında uyanık dinlenme oksijen satürasyonunun klinik olarak yararlı olabilecek ölçüde gece hipoksemisi olasılığını öngörebileceğini bildirmiştir [22].

Noktürnal hiperkapni:

Kistik fibroziste solunumun merkezi kontrolü ve solunum kas gücü genellikle normaldir, fakat akciğer hastalığının ilerlemesi ile hava yolu direnci artar ve özellikle uyku, egzersiz veya enfeksiyon sırasında alveolar hipoventilasyon gelişir. Noktürnal hiperkapni varlığını kötü subjektif uyku kalitesi, düşük akciğer fonksiyonu ve düşük gece oksijen satürasyonları ile ilişkilendiren çalışmalar literatürde bulunmaktadır [11,13,22]. Diğer yandan KF'li hastalarda noktürnal hiperkapni, noktürnal hipoksemi veya akciğer fonksiyonunda azalma olmaksızın da mevcut olabilir [4]. Faroux ve arkadaşları FEV1 <%60 olan hastaların hem noktürnal hipoksemi hem de noktürnal hiperkapni açısından risk altında olduğunu savunurken; Silva ve arkadaşları düşük FEV1 düzeyi (z skoru≤-1,64) ile noktürnal hiperkapni arasında ilişki saptamamış ve normal akciğer fonksiyonuna sahip KF'li çocuklarda dahi gece karbondioksit (CO_2) düzeylerinde anormallikler göstermiştir [11,13]. Akciğer fonksiyonu ile gece hiperkapnisi arasındaki ilişkiyi daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Obstrüktif uyku apnesi:

Nazal obstrüksiyon da dahil olmak üzere artan üst hava yolu direnci obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) için risk faktörüdür. KF'li hastaların çoğunda yapışkan mukus, bozulmuş mukosiliyer hareket ve sinonazal kavitenin inflamasyonu/enfeksiyonu ile karakterize kronik rinosinüzit tablosu gelişir. Bilateral nazal obstrüksiyon, nazal polipli hastalarda bildirilen en yaygın sinüs semptomudur ve KF ile ilişkili sinüs hastalığı olan hastaların yaklaşık %80'ini etkiler [23]. Sağlıklı kontrollere kıyasla KF'li çocuklarda OUAS sıklığı daha yüksektir. Aynı zamanda, OUAS olan KF'li çocuklarda, olmayanlara göre gece oksijen satürasyonları daha düşüktür. [14,24,25]. Altı ay ile 11 yaş arasındaki KF'li çocuklarda yapılan PSG çalışmasında hastaların %46'sında orta derecede OUAS (apne-hipopne indeksi >5) olduğu gösterilmiştir [14]. KF'li çocuklarda OUAS için risk faktörleri arasın-

da altı yaşından küçük olmak, siyahi ırk, burun tıkanıklığı (burun mukozası ve sinüslerin iltihaplanmasından veya nazal polip varlığı), ağızdan nefes alma ve tonsil hipertrofisi sayılabilir [14,24]. OUAS olan ile olmayan KF'li çocuklar arasında uyku etkinliği ve uyanayazma sıklığı açısından fark saptanmamıştır [24]. Bu da KF'li çocuklarda sıklığı oldukça fazla olan uykuda solunum bozukluklarının sadece OUAS ile sınırlandırılmasının doğru olmayacağını göstermektedir.

Kistik fibroziste uyku bozukluklarının tedavisi:

Kistik fibroziste uyku bozukluklarının tedavisini oksijen tedavisi ve non-invaziv ventilasyon (NİV) tedavisi olarak iki başlık altında değerlendirebiliriz.

Oksijen tedavisi:

Kronik hipoksemi ile pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi arasındaki güçlü ilişkiler göz önüne alındığında, KF'li hastalarda tedavinin birincil amacı gece hipoksemisini düzeltmektir. Çoğunlukla KF'li erişkinlerde yapılan çalışmalarda, gece oksijen kullanımını takiben uyku sırasında oksijen satürasyonunda iyileşmeler gösterilirken, oksijen desteği ile uyku etkinliğinde artma ya da uyanayazma sıklığında azalma saptanmamıştır. Diğer yandan, gece oksijen kullanımı ile CO_2 seviyelerinde artış ilişkilendirilmiştir. Oksijen tedavisi, hastalarda hipoksik soluk alma dürtüsünü baskılayabilir ve bu nedenle daha fazla hipoventilasyona ve CO_2 yükselmesine yol açabilir. KF'li erişkin hastalar ile yapılmış olan çalışmalarda oksijen desteğinin başlatılmasını takiben noktürnal hiperkapninin geliştiği bildirilmiştir [26-29]. Dobbin ve arkadaşları gündüz veya gece hipoksemisi için oksijen alan 34 KF'li erişkin ile yaptıkları çalışmada, hastaların yaklaşık %35'inin 12 ay içinde NİV'e ihtiyaç duyduğu göstermiştir [29]. Aynı çalışmada başlangıç CO_2 değeri >49 mmHg olan hastaların, bir yıl içinde progresif hiperkapni geliştirme ve oksijen tedavisinin başarısız olma olasılığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Moran ve arkadaşlarının derlemesinde oksijen tedavisine ek olarak kullanılan NİV desteğinin, orta ve şiddetli hastalıkta tek başına oksijen tedavisine göre uyku sırasında gaz değişimini daha büyük ölçüde iyileştirebildiği bildirilmiştir [30]. Ancak bu tedavinin pulmoner alevlenmeler ve hastalığın ilerlemesi üzerindeki etkisinin belirsizliğini koruduğunu, bu nedenle bu konu hakkında uzun dönem, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Non-invaziv ventilasyon (NİV):

Kistik fibrozisli çocuklarda NİV kullanımı tüm dünyada gün geçtikçe yaygınlaşmaktadır. Hastalarda gece hipoksemisi ve hiperkapni, gündüz gaz değişimi anormalliklerinden önce gelebilir. NİV kullanımı bu anor-

malliklerin bazılarını tersine çevirebilir, akciğer fonksiyonunu stabilize edebilir ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir. KF'li hastaların uyku bozuklukları ve gece gaz değişimindeki anormallikler açısından ne zaman ve nasıl taranacağı konusunda kılavuzlara ihtiyaç vardır [5]. Fransa'da yapılan çok merkezli kesitsel bir çalışmada NİV'in KF'li erişkin hastalarının %7,6'sında ve çocuk hastaların %1,2'sinde kullanıldığı, tedavinin pulmoner alevlenme sırasında ya da stabil hastalarda gün içinde tespit edilen hiperkapni nedeniyle başlatıldığı bildirilmiştir [31]. İngiltere ve Avustralya'dan yapılan bir diğer çok merkezli çalışmada 36 merkezden 5954 KF'li çocuk hastanın bilgileri merkezlere gönderilen anketler ile elde edilmiş, sadece 23 hastanın (%0,39) NİV kullandığı ve NİV için en sık tercih edilen modun %75 oranında iki seviyeli pozitif havayolu basıncı (BPAP) olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada merkezlerin NİV tedavi başlama kararında ve izleminde %51'inde sadece oksijen satürasyon monitorizasyonunun ve %22'sinde transkutanöz CO_2 monitorizasyonunun kullanıldığı, PSG'nin ilk tanısal test olarak merkezlerin %16'sında uygulandığı saptanmıştır [32]. Orta-şiddetli akciğer hastalığına sahip KF'li hastalarda dispne için başlanacak olan NİV tedavisini genel uygulaması, 10-12 cm H_2O inspiratuvar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) ve 4-6 cm H_2O ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı (EPAP) ile iki seviyeli ventilasyonu başlatmaktır. Destek seviyeleri, dispne rahatlayana kadar 1 cm H_2O artışlarla IPAP 16-18 cm H_2O ve EPAP 4-8 cm H_2O seviyelerine doğru titre edilir. KF'de solunum dürtüsü normal olduğundan, hastalar tidal hacimlerini ve solunum hızlarını en rahat hissettikleri şekilde ayarlayabildiğinden, başlangıçta spontan basınç destek modu tercih edilebilir. CO_2 yükselmesi aşırı olduğunda veya spontan ventilasyon modu semptomları gidermek için yetersiz olduğunda, *"Timed"* veya *"Assist Control"* modu kullanılarak dakikada 8-12 nefes yedekleme hızıyla ek destek sağlanabilir. NİV'de hipoksemi devam ederse, devreye oksijen eklenebilir [4]. Fauroux ve arkadaşları ilerlemiş akciğer hastalığı olan KF'li çocuklarda optimal NİV basınçlarını belirlemek için invaziv (özofagus basıncı) ile invaziv olmayan (solunum hızı, oksijen satürasyonu, subjektif konfor) iki yöntemi karşılaştırmışlardır. Yöntemler gaz değişimini iyileştirmede ve solunum işini azaltmada eşit derecede etkili bulunmakla birlikte invaziv tekniğin hasta-ventilatör senkronizasyonu ve konforu için biraz daha iyi olduğu belirtilmiştir [33]. Genel olarak, invaziv olmayan teknik ile NİV titrasyonu başlanıp özellikle tolerans sorunları olan hastalarda daha invaziv önlemlerle tedavinin düzenlenmesi yapılmalıdır.

Sonuç olarak, KF hastalarında hem subjektif hem de objektif uyku bozuklukları yaygındır ve bu bozukluklar hastaların yaşam kalitelerini etkiler. Uyku değerlendirmeleri, KF rutin bakımına dahil edilmelidir. Ancak

hangi KF hastalarının uyku bozuklukları açısından risk altında olabileceği, bu bireylerin uyku bozuklukları için ne zaman ve nasıl taranacağı veya bu uyku sorunlarına yönelik optimal tedavi stratejisinin ne olduğu hakkında çok az şey bilinmektedir.

KAYNAKLAR

1. Elborn JS. Cystic Fibrosis. Lancet 2016;388(10059):2519-31.
2. Cohen-Cymberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing cystic fibrosis strategies that increase life expectancy and improve quality of life. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1463-71.
3. Reiter J, Gileles-Hillel A, Cohen-Cymberknoh M, et al. Sleep disorders in cystic fibrosis: A systematic review and metaanalysis. Sleep Med Rev 2020; 51:101279.
4. Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. Clin Chest Med 2014; 35: 495–504.
5. Shakkottai A, O'Brien LM, Nasr SZ, et al. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. Sleep Med Rev 2018;42:100-10.
6. Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, et al. What keeps children with cystic fibrosis awake at night? J Cyst Fibros 2017;16:719-26.
7. Amin R, Bean J, Burklow K, et al. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. Chest 2005;128: 1357-63.
8. Ward C, Massie J, Glazner J, et al. Problem behaviours and parenting in preschool children with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2009; 94: 341-7.
9. Meltzer LJ, Beck SE. Sleep patterns in children with cystic fibrosis. Child Health Care 2012;41:260e8.
10. Naqvi SK, Sotelo C, Murry L, et al. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. Sleep Breath 2008;12: 77-83.
11. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2012;97: 960-6.
12. Vandeleur M, Walter LM, Armstrong DS, et al. How well do children with cystic fibrosis sleep? An actigraphic and questionnaire-based study. J Pediatr 2017; 182:170-6.
13. Silva AM, Descalco A, Salgueiro M, et al. Respiratory sleep disturbance in children and adolescents with cystic fibrosis. Rev Port Pneumol (2006) 2016; 22: 202-8.

14. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S, et al. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166:1165-9.

15. Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. Chest 1983;84:388-93.

16. Muller NL, Francis PW, Gurwitz D, et al. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1980;121:463-9.

17. Reiter J, Gileles-Hillel A, Cohen-Cymberknoh, et al. Sleep disorders in cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev 2020:51;101279.

18. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, et al. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2009;44:1143-50.

19. Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. Chest 1983;84:388-93.

20. Ramos RT, Santana MA, Almeida Pde C, et al. Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis. J Bras Pneumol 2013;39:667-74.

21. Van der Giessen L, Bakker M, Joosten K, et al. Nocturnal oxygen saturation in children with stable cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2012;47:1123-30.

22. Perin C, Fagondes SC, Casarotto FC, et al. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. Sleep Breath 2012;16:1041-8.

23. Le C, McCrary HC, Chang E. Cystic fibrosis sinusitis. Adv Otorhinolaryngol 2016; 79:29-37.

24. Ramos RT, Salles C, Gregorio PB, et al. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:1780-5.

25. Ramos RT, Salles C, Daltro CH, et al. Sleep architecture and polysomnographic respiratory profile of children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr (Rio J) 2011;87:63-9.

26. Milross MA, Piper AJ, Norman M, et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:129-34.

27. Gozal D. Nocturnal ventilatory support in patients with cystic fibrosis: comparison with supplemental oxygen. Eur Respir J 1997;10: 1999-2003.

28. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. Thorax

2008;63:72–7.

29. Dobbin CJ, Milross MA, Piper AJ, et al. Sequential use of oxygen and bi-level ventilation for respiratory failure in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2004;3:237-42.

30. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2017;2:CD002769.

31. Fauroux B, Burgel PR, Boelle PV, et al. Practice of noninvasive ventilation for cystic fibrosis: a nationwide survey in France. Respir Care 2008;53:1482-9.

32. Collins N, Gupta A, Wright S, Gauld L, et al. Survey of the use of non-invasive positive pressure ventilation in U.K. and Australasian children with cystic fibrosis. Thorax 2011;66:538-9.

33. Fauroux B, Nicot F, Essouri S, et al. Setting of noninvasive pressure support in young patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 2004;24:624–30.

Primer Silyer Diskinezide Uyku Bozuklukları

Emine Atağ, Sedat Öktem

Primer silyer diskinezi (PSD), çoğunlukla üst ve alt solunum yolları ve orta kulakta bulunan hareketli silyalı hücrelerdeki yapısal ve fonksiyonel bozukluklar sonucu gelişen nadir bir hastalıktır [(1)]. PSD genel olarak otozomal resesif kalıtım olmakla birlikte, otozomal dominant ve X'e bağlı kalıtım da bildirilmiştir. Prevalans 1/10000-20000 arasında değişmektedir ve akraba evliliği insidansının daha yüksek olduğu topluluklarda daha yaygın olduğu düşünülmektedir [(2)]. Klinik olarak, silya fonksiyonlarının bozulması mukosilyer klirensin azalmasına, tekrarlayan ve kronik solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Günümüzde küratif bir tedavisi olmayıp, mukosilyer klirensin arttırılmasına yönelik göğüs fizyoterapisi ve üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları ve komorbid durumların tedavisi PSD hastalığının tedavisinin temelini oluşturur [(3)].

Uyku ilişkili solunum bozuklukları üst hava yolu direnci ve faringeal kollapsa bağlı üst havayolu disfonksiyonu sonucu gelişir ve primer horlamadan obstrüktif uyku apne sendromuna (OUAS) kadar geniş bir klinik spektrumu tanımlar. Normal uyku paterninin bozulması, birçok kompleks patofizyolojik olayları tetikleyerek kardiyak, metabolik, nörolojik ve davranışsal morbiditelere neden olur [(4,5)]. Uyku ilişkili solunum bozuklukları çocuklarda oldukça sık görülmektedir, primer horlama prevalansı %7.5 iken, OUAS prevalansı %4-6 olarak bildirilmiştir, üst havayolu direnci artışına neden olan bir çok hastalıkta ise daha sık görülmektedir [(4,6,7)].

Primer silyer diskinezide, uyku ilişkili solunum bozuklukları alt solunum yolları ve akciğer parankim tutulumu ile birlikte üst solunum yolu tutulumuna bağlı olarak gelişebilir. Kronik akciğer hastalıklarında akciğer hastalığının ilerlemesi ile birlikte noktürnal hipoksemi ve hipoventilasyon gelişmektedir. Uyku sırasında solunum merkezi ve kemoreseptör duyarlığındaki azalmaya bağlı olarak hipoksi ve hiperkapniye verilen yanıt azalmaktadır. Uyku sırasında yardımcı solunum kaslarının tonusunda da azalma olur. Ayrıca fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması, ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunun artması da noktürnal hipoventilasyon gelişiminde rol oynar [(8)]. Kistik fibrozisli hastalarda yapılan ça-

lışmalarda orta-ağır akciğer hastalığı olan çocukların, sağlıklı çocuklara kıyasla noktürnal oksijen satürasyonlarının daha düşük ve desatürasyon ataklarının daha sık olduğu ve oksijen satürasyon seviyelerindeki bu düşüşün hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [5,9]. PSD'de bu konuda yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte, ilerlemiş akciğer hastalığı olan çocuklarda benzer fizyopatolojik süreçlerin gelişebileceği düşünülebilir

Genel olarak PSD'de üst solunum yollarında oluşan anatomik değişiklikler OUAS en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Azalmış mukosilyer klirens sinüslerin mekanik olarak tıkanmasına, lokal inflamasyona ve enfeksiyona neden olur [10]. Enfeksiyonlara sekonder gelişen adenotonsiller hipertrofi ve bu hastalarda sık görülen nazal polip, konka hipertrofisi de üst hava yolu tıkanıklığına katkıda bulunmaktadır [11]. Son olarak da, kronik burun tıkanıklığına bağlı ağızdan soluma mukazaların nemlenmesini azaltarak, üst hava yolu direncini ve faringeal kollapsı arttırmaktadır [12]. Ancak lokal anatomik faktörler dışında nöromusküler aktivasyon, solunumun santral kontrolü ve uyarılma eşiklerinin de OUAS gelişimden sorumlu olduğu bilinmelidir [13]. Tablo 1'de PSD'de solunum ilişkili uyku bozukluklarına yol açan risk faktörleri gösterilmektedir.

Tablo 1. Primer silyer diskinezide solunum ilişkili uyku bozukluklarına yol açan risk faktörleri.

Adenotonsiller hipertrofi
Nazal polip
Kronik rinosinüzit
Öksürük
Gastroözefageal reflü
İlaçlar
İlerlemiş parankimal hastalığa bağlı noktürnal hipoksemi ve hipoventilasyon
Sigara maruziyeti

Literatürde PSD'li hastalarda uyku ilişkili solunum bozukluklarının araştırıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Öktem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polisomnografi (PSG) ve uyku anketleri ile OUAS sıklığı, uyku kalitesi ve bunların üst solunum yolu bulguları ve hastalığın ağırlığı ile korelasyonu araştırılmıştır [14]. Çalışmaya alınan 29 hastanın 15'inde (%52) PSG'de OUAS saptanmıştır. Anketlerde horlaması olduğu belirtilen hastalarda OUAS oranı daha yüksek bulunurken, PSG'de OUAS gösterilen 15 hastanın da 13'ünde horlama şikayeti olduğu saptanmış, horlama şikayeti olmayan iki hastada ise hafif OUAS varlığı saptanmıştır. PSG bulguları ve uyku anketleri arasında bir ilişki gösterilememiştir. Apne hipopne indeksi, ortalama destürasyon indeksi ile pozitif korelasyon gösterirken, ortalama oksijen satürasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği

bulunmuştur. Ayrıca, sigara maruziyeti olan PSD'li çocuklarda olmayanlara göre OUAS sıklığı daha fazla bulunmuştur. Benzer bir çalışmada ise PSD ve kontrol grubunda PSG yapılarak uyku ilişkili solunum bozuklukları ve PSD'li hastalarda uyku ilişkili solunum bozukluğu ile ilişkili faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmada, uyku ölçek skorları hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuş, ancak PSG'de PSD'li çocukların tamamında çoğu orta-ağır olmak üzere OUAS saptanırken, kontrol grubunda uyku çalışmaları normal bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizlerinde, oksijen desatürasyon indeksi fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer tomografi bulguları ile korele bulunmuş, rinosinüzit ile PSG bulguları arasında ise bir ilişki gösterilememiştir [15].

Yapılan çalışmalarda astım, kistik fibrozis ve kistik fibrozis dışı bronşiektazi tanılı çocuklarda, uykuyu başlatmada zorluk, sık uyanma, horlama, gün içi uykusuzluk gibi uyku sorunlarının sık olduğu ve uyku kalitesinin azaldığı gösterilmiştir [16]. Bu hastalarda gece öksürükleri, başta gastroözefageal reflü olmak üzere gastrointestinal semptomlar, alınması gereken tedaviler uyku kalitesinin azalmasının en önemli nedenlerindendir. Azalmış uyku kalitesi, yaşam kalitesinde de azalmaya neden olmaktadır [17]. Uyku kalitesi, uyku ölçekleri ile subjektif ve PSG ile objektif olarak değerlendirilebilmektedir [9]. Erdem ve arkadaşlarının yaptığı PSD hastalarının da dahil edildiği çalışmada 54 kistik fibroz dışı bronşiektazili çocuklarda Pittsburgh uyku kalite indeksi ve çocuk uyku anketi ile uyku kalitesi, uyku ilişkili solunum bozuklukları ve ilişkili faktörler araştırılmıştır. Bu çalışmada hastaların%37'sinde ise uyku kalitesinin azaldığı ve %22'sinde uyku ilişkili solunum bozukluğunun olduğu saptanmıştır. Balgam ve hırıltı yakınması olanlarda subjektif uyku kalitesi, uyku latansı ve gün içi disfonksiyon skorlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sık alevlenmesi olan, akciğer fonksiyonları kötü ve akciğer tomografi skorları yüksek olan hastalarda da uyku kalitesinin daha kötü olduğu gösterilmiştir [18]. Şişmanlar ve arkadaşlarının uyku bozukluğu ölçeği kullanarak yaptığı güncel bir çalışmada da PSD'li ve kistik fibrozisli hastalarda uykuyu başlatma ve devam ettirme, uyku ilişkili solunum sorunları ve gece terlemesinin sağlam çocuklardan daha sık olduğu saptanmıştır [19]. Öktem ve arkadaşlarının PSD'li hastalarda yaptığı çalışmada uyku anketlerine göre, hastaların %38'i uyku kalitelerinin düşük olduğunu bildirirken, horlama, tanıklı uyku apnesi, uykuda solunum güçlüğünün, PSD hastalarında kontrol gruba göre daha fazla olduğu görülmüştür. Rinosinüziti olan hastalarda uyku kaliteleri daha kötü iken, semptom skorları, üst ve alt solunum sistemi muayene bulguları, akciğer fonksiyon testleri ve akciğer tomografi skorları ile OUAS sıklığı ve uyku kalitesi arasında bir ilişki saptanamamıştır [14].

Uyku ilişkili solunum bozukluklarının bir çok nörodavranışsal, bilişsel ve psikiyatrik sorunlara neden olduğu bilinmektedir. Noktürnal hipoksi ve uyku bölünmesi gibi uyku ilişkili solunum bozukluklarına bağlı gelişen nörotransmitter değişikliklerinin hastalarda gelişen nöropsikiyatrik bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir [20]. PSD'li hastalarda yapılan bir çalışmada ev uyku testleri ve pediyatrik uyku anketi ile hiperaktivite ve dikkat eksikliği ve uyku ilişkili solunum bozuklukları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivitenin PSD tanılı hastalarda kontrol grubundan daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca PSD'li hastaların %60'ında hafif OUAS saptanırken, hasta grubunda pediyatrik uyku anketi skorları ve ebeveyn tanıklı uyku apnesi sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizleri sonucunda ise akciğer fonksiyonları ve noktürnal oksijen satürasyonları düşük olan çocuklarda hiperaktivite ve dikkat eksikliği bulgularının daha ağır olduğu saptanmıştır [21].

Sonuç olarak, PSD hastalarında; azalmış uyku kalitesi ve uyku ilişkili solunum bozuklukları sağlıklı çocuklardan daha sık görülmektedir ve hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Bu nedenle hastalarda uykunun değerlendirilmesi, gerekli tetkik ve tedavilerinin planlanması PSD yönetiminin bir parçası olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Cilia 2015; 22: 4: 2.
2. Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, et al. Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Primers 2020;17; 6:77.
3. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. ERS Task Force on Primary Ciliary Dyskinesia in Children. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. Eur Respir J 2010; 36: 1248-58.
4. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012 130:576–84.
5. Shakkottai A, O'Brien LM, Nasr SZ, Chervin RD. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. Sleep Med Rev 2018; 42: 100-10.
6. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. Eur Respir J 2017; 50: 1700985.
7. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea.

Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 242–52.

8. Atag E, Krivec U, Ersu R. Non-invasive Ventilation for Children With Chronic Lung Disease. Front Pediatr 2020; 11; 8: 561639.
9. Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. Clin Chest Med 2014; 35: 495-504.
10. Bush A, Payne D, Pike S, et al. Mucus properties in children with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. Chest 2006; 129: 118–23.
11. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Bush A, Mackay IS. Treatment of otitis media with effusion in children with primary ciliary dyskinesia. Clin Otolaryngol Allied Sci 1997;22: 302–6.
12. Woodson BT, Franco R. Physiology of sleep disordered breathing. Otolaryngol Clin North Am 2007; 40: 691–711.
13. Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 253–62.
14. Oktem S, Karadag B, Erdem E, et al. Sleep disordered breathing in patients with primary ciliary dyskinesia. Pediatr Pulmonol 2013;48: 897-903.
15. Santamaria F, Esposito M, Montella S, et al. Sleep disordered breathing and airway disease in primary ciliary dyskinesia. Respirology 2014; 19: 570-5.
16. Splaingard ML. Sleep Problems in Children with Respiratory Disorders. Sleep Med Clin 2008; 3: 589–600.
17. Cohen-Cymberknoh M, Atia O, Gileles-Hillel A, et al. Sleep disorders in patients with primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency. Respir Med 2019; 151: 96-101.
18. Erdem E, Ersu R, Karadag B, et al. Effect of night symptoms and disease severity on subjective sleep quality in children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 919-26.
19. Sismanlar TE, Aslan AT, Ramaslı TG, et al. Sleep disturbances in children with cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia and typically developing children during COVID-19 pandemic. J Paediatr Child Health 2021;57:1605-11.
20. O'Brien LM. Sleep-Related Breathing Disorder, Cognitive Functioning, and Behavioral-Psychiatric Syndromes in Children. Sleep Med Clin 2015; 10: 169-79.
21. Şişmanlar TE, Aslan AT, Ceylan, A et al. Neurocognitive disorders and sleep in children with primary ciliary dyskinesia. Pediatr Pulmonol 2018; 53: 1436-41.

Alerjik Hastalıklar ve Uyku Bozuklukları

Merve Öcalan, Hasan Yüksel

Alerjik hastalıklar, yaklaşık her beş çocuktan birini etkileyen multifaktöriyel kronik hastalıklardır. Öksürük, hırıltı gibi solunum sistemi bulguları ve ürtiker, anjioödem, egzema gibi cilt bulguları başta olmak üzere birçok organ ve sistemi etkiler. Başta astım, alerjik rinit gibi üst ve alt solunum yollarını etkileyen; atopik dermatit ve ürtiker gibi şiddetli kaşıntı ile seyreden alerjik hastalıklar çocuklarda uyku kalitesini etkiler. Çocukluk çağında kaliteli bir uyku, büyüme ve gelişmeyi etkileyen önemli bir unsurdur. Çocuklarda uyku kalitesinin bozulması, çeşitli bilişsel, duygu durum ve davranış bozuklukları ve düşük eğitim performansı ile ilişkilidir [(1)]. Bu sebeple alerjik hastalıkların doğru tanınması ve etkin tedavisi, etkilenen çocukların daha sağlıklı büyüme ve gelişimi için önemlidir. Bu bölümde en sık görülen alerjik hastalıklar ve bunların uyku bozuklukları ile ilişkisinden bahsedilecektir.

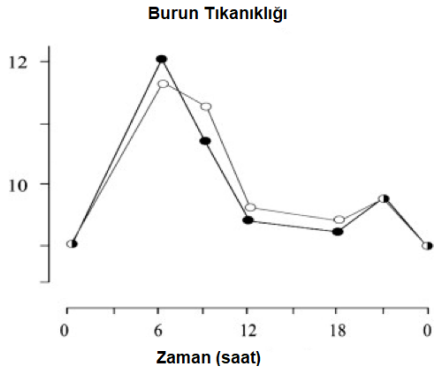
Alerjik rinit ve uyku bozuklukları:

Alerjik rinit, çeşitli alerjenlere karşı burun mukozasında immunglobulin E aracılı inflamasyon ile karakterize kronik bir hastalıktır. Tipik semptomlar, iki veya daha fazla ardışık günlerde günde bir saatten daha uzun süreli burun tıkanıklığı, anterior ve/veya posterior rinore, hapşırık ve kaşıntıdır. Oküler semptomlar da eşlik ediyorsa tabloya alerjik rinokonjonktivit adı verilir. Burun tıkanıklığı en sık görülen ve uyku bozukluğu ile en çok ilişkili semptomdur. Alerjik rinitte uyku ile ilgili en sık görülen sorunlar; uykuda solunum bozukluğu (USB), uyku apnesi ve horlamadır. Alerjik rinitli hastaların semptomlarının kontrol altına alınması uyku kalitesini de aynı doğrultuda iyileştirecektir.

Literatürde birçok çalışmada alerjik rinitli çocuklarda uyku bozukluklarının daha sık olduğu bildirilmiştir. Kore'de ergenlerde yapılan bir çalışmada kısa uyku süresi alerjik rinit ile ilişkili bulunmuştur (<6 saat: OR, 1.20; 95% GA (güven aralığı), 1.12–1.28; 6-7 saat arası: OR, 1.08; 95% GA, 1.02–1.15; $P<.001$, 8 saatten uzun gece uykusu alerjik rinit ile ilişkili bulunmamıştır) [(2)]. Hong Kong'da yapılan başka bir çalışmada ise persistan habitüel horlaması olan ergenlerde doktor tarafından teşhis edilen alerjik

rinit olma olasılığı, kalıcı olmayan horlaması olanlara göre daha fazla bulunmuştur (OR, 2.44; %95 GA, 1.22–5.01; P<.05) [3]. Son 25 yılda çocuklarda alerjik rinit ve USB ilişkisini inceleyen bir sistematik derlemede alerjik rinitli çocuklarda USB'nin daha sık görüldüğü ve habitüel horlamanın USB'nin en sık göstergesi olduğu gösterilmiştir [4]. Çalışma grubumuz tarafından 7-16 yaş arası çimen polenine duyarlı mevsimsel alerjik rinitli 14 çocuk ve sağlıklı 14 çocukta yapılan bir çalışmada uyku kalitesi Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) ve aktigrafi ile değerlendirildi. Alerjik rinit grubunda PUKİ ve aktigrafi skorları kontrol grubuna göre daha kötü saptandı. Toplam PUKİ skoru, PUKİ'nin subjektif uyku, uyku gecikmesi, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğu skorları da alerjik rinitli çocuklarda daha yüksekti (sırasıyla p=0.001, p=0.04, p=0.01, p=0.003 ve p < 0.001). Benzer şekilde aktigrafide uyku gecikmesi alerjik grupta belirgin daha yüksek iken, total uyku süresi ve uyku verimliliği kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0.001, p=0.006, p< 0.001). Alerjik rinitli çocuklara 8 haftalık topikal kortikosteroid ve antihistaminik tedavisi uygulandı. Tedaviden sonra uyku kalitesi düzeldi ve kontrol grubuna göre aktigrafi ve PUKİ skorları arasında anlamlı fark saptanmadı [5]. Tüm yaş gruplarını kapsayan çalışmalarda da benzer ilişki izlenmiştir. 1322 katılımcıyla yapılan bir anket çalışmasında mevsimsel alerjik rinit tanılı hastaların %48'i, perennial alerjik rinitli hastaların %68'i uyku bozukluğu yaşadıklarını belirtmişlerdir [6]. Amerika'da 7024 kişinin katıldığı bir çalışmada alerjik rinit semptomları olan hastalarda olmayanlara göre kalitesiz uyku ve kognitif fonksiyonlarda azalma saptanmıştır [7].

Alerjik hastalıkların uyku bozuklukları üzerine etkisi multifaktöriyeldir. Bu süreçte mekanik sebepler rol aldığı kadar alerjik inflamasyonun hem kendi inflamatuvar etkileri hem de adenoid hipertrofi gibi inflamasyona sekonder etkiler rol alır. Burun tıkanıklığı uyku bozukluğuna neden olan en belirgin mekanik sebeptir. Alerjik rinitte nazal kavitedeki enflamasyona bağlı gelişen nazal konjesyon, internal burun çapını küçültür, havayolu direncini arttırır ve burun tıkanıklığına neden olur. Hastaların çoğunda semptomlar gece kötüleşir ve sabah saatlerinde (sabah saat 06.00'da) en yüksek seviyesine ulaşır (Şekil 1) [8].



Şekil 1. Alerjik rinitli hastalarda semptomların zaman dağılımı.

Semptomlardaki diürinal değişikliklerin nedeninin, gece serum kortizol düzeyindeki düşüş sonucu alerjik inflamasyonun şiddetlenmesi olduğu düşünülmektedir. Burun tıkanıklığı, alerjik rinitli çocuklarda uyku bozukluklarının başlıca sebebi iken, alerjik olmayan rinitlerde benzer nazal semptomlar olmasına rağmen alerjik grupta uyku bozukluklarının daha sık olması alerjik inflamasyon ve ilgili mediatörlerin uyku ritmi üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. Başta histamin olmak üzere inflamatuvar sitokinler merkezi sinir sistemini doğrudan etkileyerek uyku bozukluğuna ve gündüz yorgunluğuna, konsantrasyon güçlüğüne ve daha kötü performansa neden olabilir. Histamin, uyku-uyanıklık döngüsü, uykudan kısa süreli uyanmalar (*arousal*), hafıza ve bilişsel fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar [(9)]. Sisteinil lökotrienler (Cys LT) yavaş dalga uykusunu arttırır, ayrıca eozinofil sayısı ve işlevini arttırarak burun akıntısı ve tıkanıklığa yol açarak uyku bozukluğuna sebep olur [(10,11)]. Krouse ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada alerjik rinitli hastalarda alerjik olmayanlara göre daha yüksek interlökin (IL)-1β, IL-4 ve IL-10 düzeyleri olduğu ve bunun REM (hızlı göz hareketi-*rapid eye movement*) uykusuna geçişin gecikmesi, REM uykusunda geçen sürenin azalması ve uykuya başlamanın gecikmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [(12)]. Hayvan modelli çalışmalarda IL-1β, IL-2, IL-6, IL-18 ve tümör nekrozis faktör- alfa (TNF-a) eksojen uygulamasının non-REM (NREM) uykuyu desteklediği; IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF-β'nın (Transforming Growth Factor) ise NREM uykuyu inhibe ettiği saptanmıştır [(13)]. Treg ve TH17 arasındaki dengenin kontrolünde önemli bir faktör olan IL-6'nın, sirkadiyen ritmi iyileştiren ve uyku-uyanıklık döngüsünü düzenleyen bir uyku faktörü olduğu öne sürülmektedir [(14)]. Yapılan çalışmalarda yüksek TH17/Treg oranı, obstrüktif uyku apne (OUA) hastalarının apne-hipopne indeksi ile pozitif korelasyon göstermektedir [(15)]. Ayrıca IL-6'nın uyku-uyanıklık döngüsünü düzenlemede önemli olabileceği ve serumda çözünür IL-6 reseptörü (sIL-6R) seviyelerinin OUA şiddetini yansıtabileceğine dair kanıtlar vardır [(16)]. Tablo 1'de inflamatuvar sitokinlerin uykuya etkisi özetlenmiştir [(17)].

Alerjik rinitli hastalarda alerjenlere, irritanlara ve diğer inflamatuvar uyarılara karşı gelişen inflamatuvar yanıt tonsiller ve adenoid hipertrofiye yol açar. Bu da nazofaringeal ve orofaringeal pasajın tıkanmasına böylelikle uyku bölünmesi ve aralıklı hipoksemiye neden olur [(26)]. Yapılan bazı klinik çalışmalarda alerjik rinitin adenoidotonsiller hipertrofi için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [(27,28)].

Alerjik rinitte otonomik disfonksiyonun kapsamı da araştırılmaktadır. Alerjik rinitte kolinerjik aktivite artar ve adrenerjik tonus azalır. Bunun uyku bozukluğu ile ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Otonomik bozukluğun hafif OUA ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır [(29)].

Tablo 1. İnflamatuvar mediatörlerin uyku ve burun üzerindeki etkileri.

İnflamatuvar Mediatörler	Uyku Üzerine Etki	Burun Üzerine Etki	Kaynaklar
Histamin	Uyku-uyanıklık döngüsünü ve uyarılmayı düzenler.	Burun tıkanıklığı ve rinoreyi arttırır	9
CysLT	Yavaş dalga uykusunu arttırır.	Eozinofil sayı ve fonksiyonunu, burun tıkanıklığı ve rinoreyi arttırır	10,11
IL-1β	REM'i geciktirir, REM uykusunda geçen süreyi azaltır ve uykuya başlamayı geciktirir.	Alerjik rinitin geç faz yanıtını düzenler ve burun tıkanıklığını artırır	12, 18
IL-4	REM'i geciktirir, REM uykusunda geçen süreyi azaltır ve uykuya başlamayı geciktirir.	Majör TH-2 sitokindir ve burun tıkanıklığını artırır	12, 19
IL-10	REM'i geciktirir, REM uykusunda geçen süreyi azaltır ve uykuya başlamayı geciktirir.	Net bilinmiyor	12
IL-6	Uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler ve "uyku faktörü" olarak yavaş dalga uykusunu artırır. Üst hava yolunun mukozal kalınlaşmasını uyarır ve OUA riskini artırır.	TH-2 hücre fenotiplerini destekler ve burun tıkanıklığını arttırır	14, 20, 21
TNF-α	Üst hava yolunun mukozal kalınlaşmasını uyarır ve OUA riskini artırır.	TH-2 hücre fenotiplerini destekler ve burun tıkanıklığını arttırır	21,22
Prostoglandin D2	Uykuyu düzenler, hem REM hem NREM uykuyu arttırır.	Burun tıkanıklığını arttırır	23,24
Bradikinin	Uyku apnesini arttırır.	Burun tıkanıklığı ve rinoreyi arttırır	24,25
Subtance P	REM gecikmesini ve uyarılmayı artırır.	Burun tıkanıklığını arttırır	24

Astım ve uyku bozuklukları:

Astım, solunum yolu enfeksiyonları, irritan veya alerjen maruziyeti, egzersiz gibi faktörler ile tetiklenebilen geri döndürülebilir ve tekrarlayan bronşiyal hiperaktivite (hava akımı obstrüksiyonu) epizodlarının olduğu kronik bir akciğer hastalığıdır. Dünya çocuklarının yaklaşık %14'ünü etkiler [30]. Astımda hışıltı, hırıltı, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışıklık hissi gibi semptomlar görülür. Bu semptomlar çoğunlukla gece ortaya çıkar. Astım ile uyku bozuklukları arasındaki ilişki çift yönlüdür. Gece artan astım semptomları uyku kalitesini bozarken, kesintiye uğramış ve yetersiz uykunun da gündüz astım semptomlarını arttırdığına dair kanıtlar vardır [31,32].

Astım, özellikle insomnia ve OUA başta olmak üzere uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Astımda hem inflamasyon hem de astıma eşlik eden gastroözefagial reflü (GÖR), obezite gibi komorbid hastalıklar faringeal havayolu açıklığını azaltır ve OUA'ya yatkınlık oluşturur. Özellikle şiddetli astımı olan kişilerde OUA görülme sıklığı artmıştır. Bu birliktelik havayolu inflamasyonu ve remodelinge (havayolu yeniden şekillenmesi) ilave olarak ince retiküler bazal membran, matris metalloproteinaz-9 ve IL-8'in yüksek seviyeleri ile karakterize nötrofilik enflamasyon ile ilişkilidir [33].

Astım ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur. Astımlı hastalarda uyku bozukluğu ve yetersiz uyku, özellikle astım semptomlarının kontrolünün azalmasıyla ilişkilidir. Astımlı kişilerin uykuya başlamada veya sabah erken uyanmada güçlük olasılığının astımı olmayanlara göre iki kat ve gündüz aşırı uykululuk semptomlarına sahip olma olasılığının %50 daha fazla olduğunu bildirilmiştir [34]. Çocukluk yaş grubunda yapılan bir çalışmada ise astımlı olan ve olmayan çocukların polisomnografi (PSG) kayıtları incelenmiş, astımlı kız çocuklarda astımlı olmayanlara göre daha uzun bir uyku gecikmesi ve astımlı erkek çocuklarda astımı olmayan erkeklere göre daha kısa uyku süresi saptanmıştır [35]. Yüksel ve ark. tarafından 7-16 yaş arası 75 astımlı ve 46 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada çocukların ve annelerinin uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirilmiş ve çocuklarda, astım semptom skoru ile uykuyu bozan faktör alt skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($r = 0.34$, $p = 0.01$) [36]. Bu nedenle astımlı hastalar uyku bozukluklarına yönelik uyku kalitesi, uyku süresi ve OUA semptomları açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Parasomniler, uykuya geçiş esnasında, uyku içinde ve uykudan uyanırken ortaya çıkan istenmeyen fiziksel olaylardır. Parasomnilerle de astım arasında ilişki olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bir-4 yaş arası küçük çocuklarda yapılan bir araştırmada kötü kontrol edilen astımlı çocukların neredeyse yarısı ve iyi kontrol edilen astımı olanların yaklaşık %20'sinde uyku terörü rapor edilmiştir [37]. Fagnano ve ark tarafından yapılan bir çalışmada da uyku terörü artışı ile daha şiddetli gece astım semptomları arasında ilişki gösterilmiştir [38].

Astım ve uyku bozuklukları arasındaki ilişkinin güçlenmesinde bazı komorbid durumlar da rol almaktadır. Astımla beraber alerjik rinit varlığı uyku kalitesini daha çok bozar. Yapılan araştırmalarda uzun süreli alerjik rinitin astımda uyku bozuklukları için bağımsız bir risk faktörü olduğu raporlanmıştır. La Grutta ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada astım ve/veya alerjik rinitli çocuklarda uykuya dalmada zorluk, gece uyanma ve kötü uyku kalitesi saptanmıştır (sırasıyla %31.2, %44.3 ve %58.9 oranında) [39].

Ayrıca hem astım hem de OUA için predispozan faktör olan obezite ve GÖR, astımlı hastalarda uyku bozukluklarını arttırır. Obezite mekanik etkilerinin yanı sıra havayollarındaki inflamatuvar etkileri ile de astım kontrolünü güçleştirir ve OUA, USB gibi uyku bozuklukları riskini arttırır. GÖR ile astımın ilişkisi bilinen bir gerçekliktir. Uyku ilişkili GÖR, uykuda da laringospazma neden olabilir ve OUA'lı hastalarda %62 oranında görülür [40]. OUA'nın da artmış karın içi basıncına yol açarak GÖR bulgularını arttırdığı, aynı zamanda tekrarlayan negatif intratorasik basınca bağlı aralıklı alt özofagus sfinkter tonus kaybına ve gece GÖR'ün kötüleşmesine yol açtığı gösterilmiştir [41]. Bu durum GÖR'ün hem bir astım tetikleyicisi hem de uyku bozuklukları ile ilişkili olduğunu gösterir.

Atopik dermatit ve uyku bozuklukları:

Atopik dermatit (AD), kaşıntının en belirleyici semptom olduğu alevlenmelerle seyreden kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Çocukluk çağında sık görülen (yaklaşık %15-30) alerjik hastalıklardan biridir. AD'li çocuklarda uyku bozuklukları sık görülür ve yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar. Uyku bozuklukları genellikle AD'nin bir semptomu ve hastalık şiddetinin ölçülerinden biri olarak kabul edilir. AD'de tedaviye yanıt değerlendirilirken uykunun iyileşip iyileşmediği de bir kriter olarak değerlendirilir.

Atopik dermatitli çocukların %47-80'inde uyku bozukluğu bildirilmiştir [42-44]. En sık bildirilen uyku sorunları uykuya dalma güçlüğü, gece sık uyanma ve gündüz aşırı uyku halidir [43,44]. Ayrıca uyku başladıktan sonra daha fazla uyanma ve sabah uyanma güçlüğü görülür. 13.988 çocukla yapılan bir kohort çalışmada AD, uyku kalitesi ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili saptanmış; uyku bozukluğu, daha şiddetli hastalığı olan ve eşlik eden astımı veya alerjik riniti olan çocuklarda daha yaygın bulunmuştur. Aktif AD'li ve AD'siz çocuklar arasında toplam uyku süresi her yaşta benzer fakat aktif AD'li çocuklarda %50 daha fazla kötü uyku kalitesi saptanmıştır [45].

Atopik dermatitli hastalarda uykunun objektif ölçümlerini alan araştırmalara bakıldığında uyku için altın standart yöntem olan PSG ile yapılan çalışmalarda; Hon ve ark. AD'li çocuklarda uyku verimliliğinin (yatakta uykuda geçirilen zaman) kontrol grubuna kıyasla azaldığını bulmuştur (%72'ye karşın %88, p=0.04) [46]. Chang ve ark. da AD'li çocuklarda daha düşük uyku verimliliği (%71.2'ye karşın %76.2 p=.004) ve daha kısa NREM uyku bulguları saptamıştır [47]. Ülkemizde yakın zamanda ilk 3 yaş içindeki çocuklarda yapılan bir çalışmada AD'li çocukların %50'sinde uyku sorunu olduğu; erkek cinsiyet (OR: 3.78, %95 GA, 0.083-0.837, p=0.024), tanıdan sonraki ilk 3 ayda AD olan hastalar (OR: 3.56; %95 GA, 1.220–10.43,

p=0.020), ve orta-ağır AD varlığı (OR: 5.09; %95 GA, 1.649–15.748, p=0.005) uyku sorunları için risk faktörleri olarak bildirilmiştir [48].

Atopik dermatitte uyku bozukluklarının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak multifaktöriyel olduğu kabul edilir. Geceleri artan ve uykunun bölünmesine sebep olan kaşıntı, uyku bozukluğuna sebep olan birincil neden gibi görünmektedir. Nöropeptid aracılı vazodilatasyon, cilt sıcaklığındaki değişiklikler, eozinofil kaynaklı kutanöz sinir büyümesinin neden olduğu duyusal hipersensitivite ve artan kutanöz sinir büyüme faktörlerinin kaşıntı nedeni olabildiği ileri sürülmüştür. Ek olarak IL-31 ve subtance P'nin kaşıntının artmasında rolü olabilir [49]. Ayrıca AD'li çocuklarda görülen kısa süreli uyanma ve uyku bölünmesinin sadece %15'inde kaşıntının sorumlu olduğu gösterilmiştir [50]. Bu da tek başına kaşıntının uyku bozukluğunu açıklamadığını düşündürür. Fishbein ve ark, AD'de uyku problemlerinin cilt hasarına bağlı olarak geceleri duyusal stimülasyona karşı artan hassasiyet ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir [51]. Chang ve ark. ise rol alan diğer faktörler arasında derinin bozulmuş sirkadiyen ritmi ve buna bağlı olarak inflamatuvar sitokinler ve melatonin disregülasyonu olduğunu belirtmişlerdir [52]. Sirkadiyen ritm, bağışıklık fonksiyonunu ve sitokin üretimini, kortizol salgısını ve cildin bariyer işlevini düzenler. IL-1β, IL-2, TNF-α, interferon gama (IFN-y) ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler gece artar ve genellikle uykuyu desteklerken, IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinler, uyandıktan sonra artar ve uykuyu inhibe eder [53]. AD akut lezyonlarında TH2 ve TH22 yanıtlarında artış gösterilmiştir. IL-4 ve IL-13 bu yanıtta önemli rol oynar. IL-17A, peptidaz inhibitörü 3/elafin ve kemokin C-C motif ligandı 20 (CCL20) gibi TH17 ile ilişkili moleküller ise hem akut hem de kronik AD'li hastalarda artar. Kronik AD'de artan TH2 ve TH22 yanıtlarına ek olarak, IFN-y, kemokin C-X-C motif ligandı 9 (CXCL9) ve CXCL10 seviyelerinde artış ile TH1 aktivasyonu da gösterilmiştir. Ayrıca serum IL-31, CCL17, CCL22 ve CCL27 seviyelerinin AD hastalık aktivitesi ile korele olduğu bulunmuştur [54]. Cildin bariyer işlevi sirkadiyen ritm tarafından düzenlenir. Cilt kan akış hızı öğleden sonra ve akşamın erken saatlerinde daha fazla iken, akşam geç saatlerde ikinci bir zirve yapar. Ayrıca akşam saatlerinde transepidermal su kaybının artması ve gece uykudan sonra kortizol seviyelerinin düşmesi gece kaşıntının artmasına katkıda bulunur [55]. Melatonin, uykuyu ve sirkadiyen ritmi düzenleyen bir hormondur. İmmünomodülatör ve antioksidan etki de gösterir. Literatürde AD'li hastalarda melatonin ritminin azaldığı ve melatonin tedavisi sonrası uykuya geçiş gecikmesinde azalma olduğunu gösteren yayınlar vardır [56,57].

Sonuç olarak; alerjik hastalıklar çocuklarda uyku kalitesini etkileyen ve

uyku bozuklukları ile ilişkili olan hastalıklardır. Alerjik hastalıkların erken tanınması, etkin bir şekilde tedavi edilmesi ilişkili uyku bozukluklarının da giderilmesini sağlayacaktır. Diğer bir yönden alerjik hastalıkların izleminde uyku kalitesi, uyku süresi ve uyku bozukluğu semptomlarının sorgulanması hastalık aktivitesi ve kontrolü hakkında bilgi verebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Vriend J, Davidson F, Rusak B, Corkum P. Emotional and cognitive impact of sleep restriction in children. Sleep Med Clin 2015; 10: 107-15.
2. Lim MS, Lee CH, Sim S, et al. Physical activity, sedentary habits, sleep, and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in Korean adolescents. Yonsei Med J 2017; 58: 1040-6.
3. Ng DK, Chan CH, Ng EP. Natural history of snoring in Hong Kong adolescents. J Pediatr Child Health 2014; 50: 596-604.
4. Lin S, Melvin T, Boss E, Ishman S. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2013; 3: 5049.
5. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz H, et al. Sleep actigraphy evidence of improved sleep after treatment of allergic rhinitis. Allergy Asthma Immunol 2009; 103: 290-4.
6. Blaiss M, Reigel T, Philpot E. A study to determine the impact of rhinitis on sufferers' sleep and daily routine. J Allergy Clin Immunol 2005;115:S197.
7. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J, et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: Findings from the Burden of Rhinitis in America survey. Allergy Asthma Proc 2009; 30: 244-54.
8. Reinberg A, Gervais P, Levi F, et al. Circadian and circannual rhythms of allergic rhinitis: An epidemiologic study involving chronobiologic methods. J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 51-62.
9. Tashiro M, Mochizuki H, Iwabuchi K, et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. Life Sci 2002; 72: 409-14.
10. Sri Kantha S, Matsumura H, Kubo E, et al. Effects of prostaglandin D2, lipoxins and leukotrienes on sleep and brain temperature of rats. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1994; 51: 87–93.
11. Badorrek P, Muller M, Koch W, et al. Specificity and reproducibility of nasal biomarkers in patients with allergic rhinitis after allergen challenge chamber exposure. Ann Allergy Asthma Immunol 2017; 118:290–7.

12. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 126: 607-13.

13. Kapsimalis F, Richardson G, Opp MR, Kryger M. Cytokines and normal sleep. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 481–4.

14. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. Ann NY Acad Sci 2012; 1261: 88–96.

15. Ye J, Liu H, Zhang G, et al. The Treg/Th17 imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Mediators Inflamm 2012; 2012: 815308.

16. Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Soluble interleukin 6 receptor: a novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. Arch Intern Med 2006; 166: 1725–31.

17. Zheng M, Wang X, Zhang L. Association between allergic and nonallergic rhinitis and obstructive sleep apnea. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2018; 18: 16-25.

18. Wagenmann M, Schumacher L, Bachert C. The time course of the bilateral release of cytokines and mediators after unilateral nasal allergen challenge. Allergy 2005; 60: 1132–8.

19. Uthgenannt D, Schoolmann D, Pietrowsky R, et al. Effects of sleep on the production of cytokines in humans. Psychosom Med 1995; 57: 97–104.

20. Crofford LJ, Kalogeras KT, Mastorakos G, et al. Circadian relationships between interleukin (IL)-6 and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones: failure of IL-6 to cause sustained hypercortisolism in patients with early untreated rheumatoid arthritis. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1279–83.

21. Lunn M, Craig T. Rhinits and sleep. Sleep Med Rev 2011; 15: 293–9.

22. Calais CJ, Robertson BD, Beakes DE. Association of allergy/immunology and obstructive sleep apnea. Allergy Asthma Proc 2016; 37: 443–9.

23. Obal FJ, Krueger JM. Biochemical regulation of nonrapid- eye-movement sleep. Front Biosci 2003; 8: D520–D550.

24. Ferguson BJ. Influences of allergic rhinitis on sleep. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 617–29.

25. Craig TJ, Sherkat A, Safaee S. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. Curr Allergy Asthma Rep 2010; 10: 113–21.

26. Tapia IE, Marcus CL, McDonough JM, et al. Airway resistance in children with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep 2016; 39: 793–9.

27. Scadding G. Nonsurgical treatment of adenoidal hypertrophy: the role of

treating IgE-mediated inflammation. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21: 1095–106.

28. Sadeghi-Shabestari M, Jabbari Moghaddam Y, Ghaharri H. Is there any correlation between allergy and adenotonsillar tissue hypertrophy? Int Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75: 589–91.

29. Woodson BT, Brusky LT, Saurajen A, Jaradeh S. Association of autonomic dysfunction and mild obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 643-8.

30. Azmeh R, Greydanus DE, Agana MG, et al. Update in Pediatric Asthma: Selected Issues. Dis Mon 2020; 66: 100886.

31. Hanson MD, Chen E. Brief report: the temporal relationships between sleep, cortisol, and lung functioning in youth with asthma. J Pediatr Psychol 2008; 33: 312–6.

32. Meltzer LJ, Faino A, Szefler SJ. Experimentally manipulated sleep duration in adolescents with asthma: feasibility and preliminary findings. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 1360–7.

33. Taillé C, Rouvel-Tallec A, Stoica M, et al. Obstructive sleep apnoea modulates airway inflammation and remodelling in severe asthma. PLoS One 2016; 11: e0150042.

34. Janson C, De Backer W, Gislason T, et al. Increased prevalence of sleep disturbances and daytime sleepiness in subjects with bronchial asthma: a population study of young adults in three European countries. Eur Respir J 1996; 9: 2132-8.

35. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, et al. Increased sleep latency and reduced sleep duration in children with asthma. Sleep Breath 2013; 17: 281-7.

36. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, et al. Evaluation of sleep quality and anxiety-depression parameters in asthmatic children and their mothers. Respir Med 2007; 101: 2550-4.

37. Meltzer LJ, Pugliese CE. Sleep in young children with asthma and their parents. J Child Health Care 2017; 21: 301-11.

38. Fagnano M, Bayer AL, Isensee BA. Nocturnal asthma symptoms and poor sleep quality among urban school children with asthma. Academic Pediatrics 2011; 11: 493–9.

39. La Grutta S, Landi M, Braido F, et al. RHINASTHMA-Adolescents: a new quality of life tool for patients with respiratory allergy. Pediatr Allergy Immunol 2014; 25: 450–5.

40. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

41. Emilsson OI, Bengtsson A, Franklin KA, et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. Eur Respir J 2013; 41: 1347-54.

42. Chang YS, Chiang BL. Sleep disorders and atopic dermatitis: A 2-way street? J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 1033-40.

43. Ricci G, Bendandi B, Bellini F, et al. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 245-9.

44. Dogan DG, Canaloglu SK, Kivilcim M, et al. Sleep patterns of young children with newly diagnosed atopic dermatitis. Postepy Dermatol Alergol 2017; 34: 143-7.

45. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. JAMA Pediatr 2019; 173: e190025.

46. Hon KL, Leung TF, Ma KC, et al. Resting energy expenditure, oxygen consumption and carbon dioxide production during sleep in children with atopic dermatitis. J Dermatolog Treat 2005; 16: 22-5.

47. Chang YS, Chou YT, Lee JH, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. Pediatrics 2014; 134: e397-e405.

48. Torun EG, Ertugrul A, Tekguc DC, Bostanci I. Sleep patterns and development of children with atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol 2020; 181: 871-8.

49. Hon KL, Lam MC, Wong KY, et al. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. Br J Dermatol 2007; 157: 922-5.

50. Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med 1999; 153: 249-53.

51. Fishbein AB, Vitaterna O, Haugh IM, et al. Nocturnal eczema: review of sleep and circadian rhythms in children with atopic dermatitis and future research directions. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1170-7.

52. Chang YS, Chiang BL. Mechanism of sleep disturbance in children with atopic dermatitis and the role of the circadian rhythm and melatonin. Int J Mol Sci 2016; 17: 462.

53. Opp MR. Cytokines and sleep. Sleep Med Rev 2005; 9: 355-64.

54. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: S65-S76.

55. Vaughn AR, Clark AK, Sivamani RK, Shi VY. Circadian rhythm in atopic

dermatitis-Pathophysiology and implications for chronotherapy. Pediatr Dermatol 2018; 35: 152-7.

56. Schwarz W, Birau N, Hornstein OP, et al. Alterations of melatonin secretion in atopic eczema. Acta Derm Venereol 1988; 68: 224-9.

57. Chang YS, Lin MH, Lee JH, et al. Melatonin supplementation for children with atopic dermatitis and sleep disturbance: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2016; 170: 35-42.

Nöromusküler Hastalıklarda Uyku Bozuklukları

Zeynep Reyhan Onay, Göknur Haliloğlu

Nöromusküler hastalıklar (NMH) motor ünitenin herhangi bir lokalizasyonunu etkileyen, kalıtsal veya edinsel olarak ortaya çıkabilen ve sıklıkla kas kuvvetsizliği ile bulgu veren oldukça geniş bir hastalık grubudur. Ayrıntılı öykü ve muayene bulguları eşliğinde, anatomik lokalizasyon dikkate alınarak etiyolojik sınıflama yapılabilir. Beyin sapı kraniyal sinir motor çekirdekleri ve spinal kord ön boynuz motor nöron, periferik sinir, kas-sinir kavşağı ve kas tutulumunun belirlenmesi, laboratuvar ve tanısal incelemelerin planlanmasında önemlidir. Klinik, etiyolojik ve genetik açıdan oldukça heterojen olan bu hastalıklarda, prognoz açısından solunum sistemi tutulumunun patofizyolojisinin bilinmesi önemlidir. Solunum yetmezliği gelişimi açısından doğal gidişin ve risk faktörlerinin belirlenmesi, özellikle hastalıklara özel bireysel tedavi seçeneklerinin artması nedeniyle, hasta yönetimi ve proaktif yaklaşımlar açısından büyük önem taşımaktadır. Yeni gelişmeler ile hastaların solunum sistemi tutulumu tedavi edilmeye çalışılsa da en önemli morbidite ve mortalite nedeni halen solunum sistemi tutulumudur [1,2]. Bu bölümde çocuklarda NMH ile birlikte görülebilen uykuda solunum bozukluğu (USB) ele alınacaktır.

Nöromusküler hastalıklardaki ilerleyici kas güçsüzlüğü ile birlikte, hastalık evresi, eşlik eden göğüs duvarı ve spinal deformiteler, kardiyak tutulum da dahil olmak üzere pek çok durum, solunum sisteminin etkilenmesine ve bunun sonucunda alveolar hipoventilasyon ve solunum yetmezliği gelişimine katkıda bulunmaktadır. NMH'lerde alveolar hipoventilasyon ve solunum yetmezliği nedenleri Tablo 1'de sunulmuştur [3].

Nöromusküler hastalığı olan bireylerde USB'ye yatkınlık bulunur [1]. USB etiyolojisinde pek çok farklı durum etken olmakla birlikte temel olarak, azalmış diyaframgücü ve üst solunum yolu açıklığını sağlayan kaslarda [muskulus geniyoglossus ve geniyohyoid gibi] nöromusküler zayıflık rol oynamaktadır [2,4]. Altta yatan NMH'nin tipine göre farklılıklar olsa da temel problem özellikle REM (rapid eye movement) uykusu sırasında görülebilen noktürnal hipoksidir. Bunun dışında obstrüktif ve

Tablo 1. Nöromusküler hastalıklarda alveolar hipoventilasyon ve solunum yetmezliği nedenleri.
İlerleyici kas güçsüzlüğü Zayıf öksürük Zayıf sekresyon temizliği Restriktif akciğer hastalığı Disfaji Aspirasyon Tekrarlayan akciğer enfeksiyonları İlerleyici hava yolu obstrüksiyonu Solunumsal uyku bozuklukları

Tablo 2. Nöromusküler hastalıklarda uykuda solunum bozukluklarına yatkınlık yaratan durumlar.	
Pulmoner restriksiyon	Altta yatan hastalığa bağlı olarak göğüs duvarı kompliyansının azalması, pozisyona bağlı akciğer hacminde azalma, inspiratuar kaslarda zayıflık
Uykuda artmış üst hava yolu direnci	Bulber tutulum ve kas tonusunda azalma nedeni ile hava yolunun daralması
Hipoventilasyon	Özellikle REM uykusunda daha belirgindir
Kan gazındaki değişimlere azalmış kemosensitivite	Hiperkapni ve hipoksemiye azalmış yanıt
Santral sinir sistemi ile ilişkili olaylar ve sekonder periyodik solunum	Cheyne-Stokes solunumu gibi

santral apne, hipopne, periyodik bacak hareketleri görülebilir. NMH'lerde uyku bozukluklarına yatkınlık yaratan durumlar Tablo 2'de sunulmuştur [5]. Etkilenme derecesi zamanla daha belirgin olmakla birlikte, NMH'nin tipine, doğal gidişine, hastanın yaşına, eşlik eden kardiyak tutulum ve/veya spinal deformitenin şiddetine göre değişkenlik gösterebilir [1].

Patofizyoloji:

Ventilasyonda rol oynayan temel kas diyaframdır ve inspiratuar tidal volümün yaklaşık %70'inin gerçekleşmesini sağlar. Eksternal interkostal ve yardımcı solunum kasları ise derin inspirasyonda, egzersiz sırasında veya obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı olanlarda istirahat sırasında artmış solunum iş yükü durumunda görev alır. İnternal interkostal ve abdominal kaslar ise ekspiryum ve öksürük sırasında görev alırlar. Üst hava yolu açıklığı ise bulber kaslar ile korunmaktadır [1].

Nöromusküler hastalığı olan hastalarda solunum kasları hemen her zaman etkilenmektedir. Solunum kas güçsüzlüğü ile birlikte NMH'de artmış solunum iş yükü bulunmaktadır. Solunum iş yükündeki artış nedenleri şunlardır [6-8];

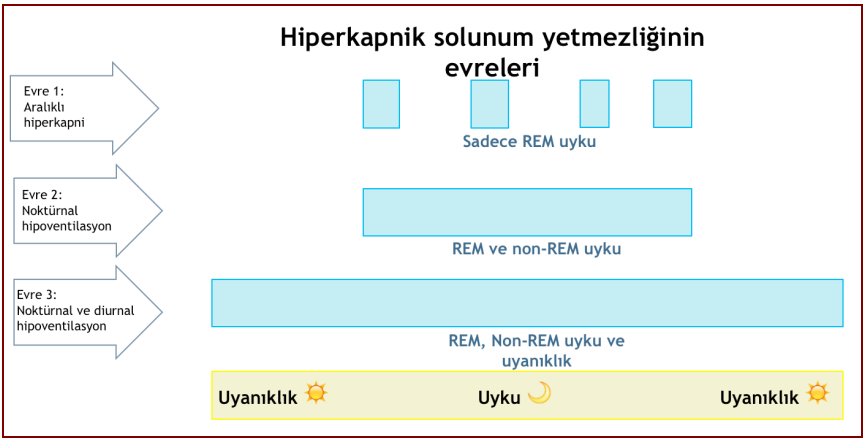
1-Nöromusküler hastalıklarda derin nefes alma zorlaşır ve bu durum akciğer ekspansiyonunu belirgin kısıtlayarak mikroatelektazi gelişmesine ve akciğer kompliyansının azalmasına neden olur.

2-Kas atrofisi, eklem dışında kontraktürler ve eklem içinde yapışıklıklar gelişmesi sonucunda göğüs kafesinde geri dönüşümsüz dejenerasyon ve sonucunda göğüs duvarı kompliyansında azalma meydana gelir.

3-Nöromusküler hastalıklarda skolyoz gibi spinal deformiteler nedeni ile solunum kaslarının kasılması bozulur.

Solunum kas güçsüzlüğünün artması ve akciğer ve göğüs duvarı kompliyansının azalması hastaların etkin iç çekme ve derin nefes alma yetilerini engeller [1]. Mikroatelektazilerin ve fizyolojik sağdan sola şantların gelişmesine zemin hazırlanmış olur ve hastalardasolunum iş yükü artar [1]. Solunum kas güçsüzlüğünün daha da ilerlemesi ile hava akımı azalır, vital kapasitede belirgin azalma ve sonucunda alveolar hipoventilasyon meydana gelir. Diyafram zayıflığının artması ve vital kapasitede azalmanın sonucunda ise hastalar USB'ye daha yatkın hale gelirler [1].

Alveolar hipoventilasyon ilk olarak uykunun REM evresinde ortaya çıkar. NMH'lerde süregelen noktürnal hipoventilasyon ve solunum kontrolünün bozulması ile ilerleyici diurnal hipoventilasyon meydana gelebilir (Şekil 1) [1,3].



Şekil 1. Nöromusküler hastalıklarda hiperkapnik solunum yetmezliğinin evreleri (REM: rapid-eye movement (Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. Indian J Pediatr 2015; 82: 841-51 makalesinden uyarlanmıştır) [3].

Nöromusküler hastalıklardaki solunum sistemi tutulumu önce vital kapasitede sonra da total akciğer kapasitesinde azalmayla birlikte restriktif akciğer hastalığı gelişimine neden olur [1]. Erken dönemde vital kapasi-

tenin azalması, ekspiratuar kas güçsüzlüğü nedeniyle rezidüel volümün artmasına bağlı olarak ortaya çıkar ve özellikle yatar pozisyonda daha belirgindir. Sırtüstü yatar pozisyonda, oturur pozisyona göre vital kapasitede %25 ve daha fazla azalma diyafram zayıflığına işaret eder [2,9]. Bilateral diyafram paralizisinde ise vital kapasitede %40-50 düşüş görülmektedir [2]. Erken dönemde ortopne ve uyku bölünmeleri ile bulgu verebilir [2]. Uyku sırasında tidal volümde de %10'luk bir azalma görülür. Göreceli olarak korunmuş veya azalmış fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve artmış rezidüel volüm, NMH'lerde ekspiratuar rezerv volümün (ERV) de azalması ile sonuçlanır. Düşük akciğer hacimleri, özellikle ERV'deki azalma; üst hava yolu stabilitesinin korunmasında azalmaya bağlı olarak obstrüktif uyku apnesi gelişimine neden olabilir. Düşük akciğer volümlerinde solunumsal uyku bozuklukları ile birlikte oksijen satürasyonunda düşüş daha belirgin olmaktadır [2].

Uyku apnesi (obstrüktif ve santral) NMH'lere sık eşlik eden uyku bozukluklarıdır. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) varlığında daha belirginleşebilir. NMH'lerde santral nöronal uyarılabilirlik azalmıştır ve bu durumda uyku ile ilişkili hipoksemi daha da ağırlaşabilir [10].

Klinik:

Nöromüsküler hastalıklarda uyku disfonksiyonu her zaman belirgin olmayabilir. Solunum yetmezliğinin erken dönemde tanınması açısından klinisyen, Pediatrik Nöroloji ve Pediatrik Göğüs Hastalıkları uzmanları etkileşim içinde olmalıdır. Dispne gibi solunumsal semptomlar mobilitenin azaldığı ileri dönem hastalık evresinde gelişebilir [1]. Hastalığın doğal gidişi ve ekstremite kuvvetsizliğinden bağımsız aksiyal miyopatinin temel fenotipi oluşturduğu kas hastalıklarında USB açısından ayrıntılı sorgulama önemlidir NMH'lerde solunum kasları etkilenmesi sonucu öksürme gücü azalması ile tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına ve solunum yetmezliğine yatkınlık görülebilir. Üst hava yolu ve bu bölgenin kompleks kas grupları fonasyon, yutma ve solunum gibi pek çok önemli görevi üstlenmektedir. Bu bölgenin etkilenmesi ile tüm bu fonksiyonlarda bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Diyafram tutulumu ile ortopne ve dispne; internal interkostal kasların etkilenmesi ile oturur pozisyonda bile dispne görülebilir [1].

Hastalarda görülen faringeal kas güçsüzlüğü ile birlikte eşlik eden adenotonsiller hipertrofi, obezite, makroglossi ve kraniyofasiyal anomali varlığında horlama, tanıklı apne, ağız solunumu, nazone konuşma, burun tıkanıklığı gibi OUAS kliniği görülebilir [11].

Hastalarda hipoventilasyon veya USB geliştiğinde; huzursuz uyku,

konsantrasyon güçlüğü, kabus görme, gündüz uyku hali, dikkat eksikliği, davranış değişiklikleri, halsizlik, gelişme geriliği, hipoksi ile tetiklenen noktürnal nöbetler görülebilir. Hiperkapni varlığında ise; sabahları olan baş ağrısı, uyuşukluk, konfüzyon, iştahsızlık, noktüri ortaya çıkabilir [10]. Hastalarda dispne, ortopne, tanıklı horlama veya apne görülebilir [5]. Uyku sırasında sık solunumsal olay yaşayan hastalarda gece boyunca tetiklenen uyanayazmalar (arousal) nedeni ile bölünmüş uyku ve uzamış uyku süresi USB'yi akla getirmelidir [10].

Nöromusküler hastalığı olan çocuklarda uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi gelişimi hastalarda ilerleyen dönemlerde polisitemi, hipertansiyon, kalp yetmezliği geliştirebileceği gibi pulmoner arteriyel hipertansiyon, kor pulmonale ve nörobilişsel fonksiyonların etkilenmesine ve hipoksemiye bağlı komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir [10]. Bu komplikasyonların önlenebilmesi için hava açlığı, aralıklı horlama, ortopne, siyanoz, huzursuz uyku, insomnia gibi bulgular erken değerlendirilerek tanı ve tedavi sağlanmalıdır [10].

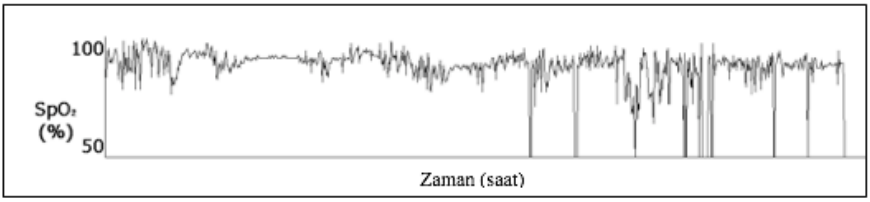
Nöromuskuler hastalıklarda uykuda solunum bozukluklarının tanısı ve polisomnografi bulguları:

Çocuklarda USB tanısı için öncelikli olarak ayrıntılı muayene ve nabız oksimetre dahil tüm vital bulguların değerlendirilmesi önemlidir. Hipoventilasyonun tanısı için kan gazı değerlendirmesi (serum HCO_3 ve CO_2 düzeylerinin yükselmesi) önemlidir. Ancak gündüz hiperkapni saptanmazken, hastalarda noktürnal hipoventilasyon ve hiperkarbi bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Hipoventilasyon; toplam uyku süresinin %25'i veya daha fazlasında CO_2 düzeyinin 50 mmHg ve üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır [11]. Hastaların değerlendirilmesinde respiratuar kas gücü ölçümü dahil yapılabilecek tüm solunum fonksiyon testleri uygulanmalıdır. USB varlığında direkt tanı koydurucu olmasa da solunumsal problemlerin varlığı açısından ileri araştırma yapılması önemlidir. Bu açıdan birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün (FEV_1) beklenen değerinin %40 ve altında olması, zorlu vital kapasitenin (FVC) 1-1,5 litre ve altında olması veya %60'ın altına düşmesi, sırtüstü pozisyonda iken oturur pozisyona göre vital kapasitede %25 ve üzerinde azalma olması, maksimum inspiratuar basınç (MIP) veya sniff nazal inspiratuar basınçta (SNIP) görülen belirgin azalma yol gösterici olabilir [5]. MIP ve maksimum ekspiratuar basınç (MEP) oranı, MIP in azalıp, MEP değerinin kısmen korunduğu diyaframın tutulduğu hastalıklarda sırtüstü pozisyondaki testleri tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak uygulanabilir [5].

Uykuda solunum bozuklukları tanısında altın standart tanı yöntemi polisomnografidir (PSG) [12]. Ancak hem pahalı olması hem de her mer-

kezde bulunmaması gibi dezavantajları nedeni ile yaygın olarak kullanılamayabilir. Saptanan solunumsal olayların doğru şekilde sınıflandırılması, uyku evresinin belirlenmesi, uyanayazma etiyolojilerinin ve ekstremite hareketlerinin belirlenmesi ve tedavinin düzenlenmesinde titrasyon çalışmalarının yapılması ile tüm gece PSG kaydı hastaların ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır [5]. Yapılan PSG'de NMH grubunda sık karşılaşılan USB bulguları olarak; hipoventilasyon, obstrüktif apne, santral apne, hipopne, testere dişi paterninde oksijen desatürasyonları ve periyodik bacak hareketleri görülebilir [11].

Nöromusküler hastalıklarda USB'nin araştırılmasında en basit yöntem olarak gece boyu oksijen monitörizasyonu kullanılabilir [1]. Oksijen desatürasyonu OUAS, hipoventilasyon veya diğer kardiyovasküler ve solunumsal hastalıklardan dolayı gelişebilir. OUAS'de oksimetre traseleri tekrarlayan desatürasyonlar nedeni ile tipik 'testere dişi paterni' şeklinde görülmektedir (Şekil 2). Hipoventilasyonda ise oksimetre traselerinde sürekli oksijen desatürasyonlarının izlendiği periyodlar saptanabilir. Ancak her hastada bu desatürasyon paternleri görülemeyeceğinden OUAS ve hipoventilasyon belirlenmesinde tek başına oksimetre yeterli değildir [12]. Ayrıca, obstrüktif akciğer hastalığı da olan hastalarda oksijen desatürasyonundan önce hiperkapni ortaya çıkabilir. Yalnızca oksimetre kayıtları ile REM bağımlı desatürasyonların da saptanamayabileceği akılda tutulmalıdır [5].



Şekil 2. Sekiz aylık hipotonik bebekte oksikapnografi tetkikinde izlenen 'testere dişi desatürasyon' paterni (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı arşivinden).

Oksikapnografi yöntemi ile taşınabilir cihaz aracılığı ile hastanın oksijen ve karbondioksit düzeyleri uyku süresince monitörize edilebilir. REM uykusu sırasında sürekli desatürasyon ve eşlik eden hiperkapni durumunda hipoventilasyon varlığı düşünülmelidir [1].

Nöromusküler hastalıklarsa USB tanısını koymada yardımcı testler Tablo 3'te sunulmuştur [5].

Tablo 3. Nöromusküler hastalık grubunda 'uykuda solunum bozuklukları' tanısında kullanılan testler [5].

Gündüz yapılan testler • Solunum fonksiyon testleri o FEV1 değerinde %40 ve üzerinde azalma o FVC değerinin 1-1,5 litre ve altında olması o Sırtüstü pozisyonda vital kapasitede %25 ve üzerinde azalma • MIP veya SNIP değerlerinde belirgin düşüklük *[MIP değeri 4,5kPa (46 cmH_2O) altındaki değerlerde %82 duyarlılık ve %89 özgüllük ile USB ile ilişkilidir. MIP değeri 4 kPa (41 cmH_2O) altında olan hastalarda %95 duyarlılık ve %65 özgüllük ile sürekli hipoventilasyon ve 3,5 kPa (36cmH_2O) altında değerlerde ise %92 duyarlılık ve %55 özgüllük ile diurnal solunum yetmezliği ile bağlantılı olduğu görülmüştür (13)]* • Kan gazı anormallikleri (hipoksemi, hiperkarbi, bikarbonat yüksekliği)
Gece yapılan testler • Gece boyu nabız oksmetri takibinde hipoksemi (uyku sırasında 5 dakikadan uzun SPO_2'nin %88'in altında olması) • Polisomnografi • Noninvaziv CO_2 ölçümünde yükseklik (ET veya TC pCO_2)
ET: end tidal, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, kPa: kilopaskal, MIP: maksimum inspiratuar basınç, pCO_2: karsiyel karbondioksit basıncı, SNIP: sniff nazal inspiratuar basınç, TC: transkutanöz, USB: uykuda solunum bozuklukları.

Çocuklarda sık görülen nöromuskuler hastalıklarda uykuda solunum bozuklukları ve yönetimi:

Konjenital musküler distrofiler (KMD):

Farklı genetik nedenlerle ortaya çıkan heterojen bir hastalık grubudur. Bu grup hastalığa yönelik olarak hazırlanmış 'Solunum Rehberi' ilgili uzmanlara ve ailelere hasta izlemi ve yönetimi açısından yol gösterebilir [14]. KMD'de görülen bozulmuş göğüs duvarı kompliyansı ve omurga desteği sonucu göğüs duvarı deformiteleri, skolyoz, restriktif solunum paterni ve ilerleyen dönemde solunum yetmezliğine neden olabilir. Hastalardaki inspiratuar kas zayıflığı ve etkin olmayan öksürük nedeni ile tekrarlayan akciğer enfeksiyonları görülebilmektedir [14]. KMD hastalarındaki kas güçsüzlüğü doğrudan USB gelişimine neden olabilir. Azalmış göğüs duvarı kompliyansı ve artmış solunum iş yükü, KMD hastalarında özellikle REM uykusu sırasında artan kas gevşemesi sonucu uykuda solunum problemlerine neden olabilir. Hastalarda sık uyanma, uyku kalitesinin bozulması, daha iyi ventilasyon sağlamak ve artan CO_2 seviyelerini normal sınırlarda tutmak için solunum hızında ilerleyici artış görülebilir. Yapılan uyku çalışmalarında ise; yüzeyel solunum, hipopneler, obstrüktif olaylar ve hipoventilasyon görülebilir [14]. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından hastaların rutin PSG ile tetkik edilmesi ve mevcut USB'nin erken teşhisi ile pozitif hava yolu basınç desteğinin başlatılmasını önermektedir [14,15].

Konjenital musküler distrofi'li hastalarda solunum yetmezliği gelişme-

den önce başlatılan 'proaktif' solunum desteğinin yararları gün geçtikçe önem kazanmaktadır [14]. Hastalara non-invaziv ventilasyon (NIV) desteği başlanırken yüze tam uyan maskenin seçilmesi, uygun ventilatör devreleri ve NMH'lerde ilk tercih olan iki kademeli pozitif hava yolu basınç desteği (BPAP) ayarlarının yapılması gerekmektedir [14]. Ayarlar kişinin ihtiyacına göre titre edilerek normal gaz değişiminin sağlanması ve solunum iş yükünün azaltılması hedeflenir [14]. NIV'ın başarısızlığı durumunda ise trakeostomi açılması düşünülmelidir [14].

Duchenne Musküler Distrofi (DMD):

Duchenne Musküler Distrofi, X'e bağlı genetik geçiş gösteren distrofin gen mutasyonunun sorumlu olduğu, kasların ilerleyici dejenerasyonu ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır [10]. Klinik bulguları 3-4 yaşlarında belirginleşen hastalar yaklaşık 12 yaş civarında tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmektedirler. Hastalık prognozunda en önemli etken solunum sistemi tutulumudur. DMD'li hastalar üst hava yolu darlığı açısından riskli hastalardır, ancak bu hastalarda horlama semptomunun belirgin olamayabileceği akılda tutulmalıdır. Hastalarda diyafram, interkostal, faringeal kasların tutulumuna bağlı ilerleyici solunum yetmezliği görülebilir [16]. Solunum sistemi tutulumu erken dönemde uyku sırasında belirlenebilir. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon açısından DMD'li hastaların izleminde PSG'nin yeri önemlidir [17].

Vital kapasitenin %65'in altına düştüğü hastalarda USB'nin yıllık takibi yapılması çoğu yazar tarafından önerilmekle birlikte, DMD'li hastaların takibinde en uygun PSG zamanı ve metodolojisi net değildir. Amerikan Toraks Derneği (ATS) her DMD'li hastanın uyku kalitesi ve USB semptomları açısından sorgulanmasını, ambülasyon kaybından sonra senelik veya klinik şüphe anında CO_2 monitörizasyonu ile PSG yapılmasını, PSG yapılamadığı durumlarda ise gece boyu nabız oksimetri ve CO_2 monitörizasyonunun uygulanabileceğini önermektedir [16]. DMD'li hastaların solunumsal açıdan takiplerinde ambülasyon kaybından önce yıllık FVC takibi, uyku ile ilişkili semptom varlığında uyku çalışmalarının yapılması önerilmektedir. Ambülasyon kaybından sonra ise hastaların FVC, MIP, MEP, öksürük tepe akım hızı, oksijen satürasyonu ve kan gazı takiplerinin yılda iki kere yapılması önerilmektedir. FVC %60'ın altına indiğinde akciğer kapasitelerini arttırmaya yönelik fizyoterapi sıklığı arttırılır, FVC %50'nin, MEP değeri 60 cmH_2O ve öksürük tepe akım hızı 270 litre/dakika altına indiğinde mekanik insuflatör/ eksuflatör gibi öksürük destekleyici cihazların kullanılması gerekebilir. Hastaların izleminde uyku çalışmalarında patoloji saptanması, uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulgularının varlığında, FVC <%50, MIP <60 cmH_2O ve gündüz ölçümlerinde SpO_2 <%95

veya CO_2 değeri 45 mm Hg üzerinde saptanması durumunda NIV desteği başlanmalıdır. Mevcut bulgulara gündüz dispnenin eklenmesi ile de noktürnal solunum desteği yanı sıra gündüz de ventilasyon desteği gerekebileceği akılda tutulmalıdır [18].

Duchenne musküler distrofi'li hastalarda başlangıçta obstrüktif tipte solunum olayları görülürken, ilerleyen yaşlarda hipoventilasyon görülebilir [5]. DMD'li hastalarda hipoventilasyon saptanırsa NIV desteği açısından değerlendirilmelidir. Uyanıkken bakılan kan gazında CO_2 düzeyi 50 mmHg üzerinde veya oksijen satürasyonu %92'nin altında olan hastalarda gündüz de oksijen desteği verilmesi gerekebilir [10]. Gece ve gündüz hipoventilasyonu bulunan hastalarda trakeostomi açılması gerekebilir [16].

Spinal Musküler Atrofi (SMA):

Spinal musküler atrofi survival motor nöron gen 1 (*SMN1*) delesyonuna bağlı, ön boynuz alfa motor nöron dejenerasyonu ile giden otozomal resesif bir hastalıktır [19]. Simetrik kas güçsüzlüğü ve atrofisi olan SMA'lı hastalarda en önemli prognostik faktör solunum sistemi tutulumudur [10].

Spinal musküler atrofide noktürnal hipoventilasyon, ilerleyen solunum yetmezliğinin ilk bulgusu olabilir. USB ilk olarak kas tonusunun en çok azaldığı uykunun REM döneminde ortaya çıkar ve sırasıyla REM ile ilişkili hipoventilasyon, noktürnal hipoventilasyon ve solunum yetmezliğine doğru ilerler [10]. Hipoventilasyon varlığı NIV desteği ile etkin bir şekilde tedavi edilebilen ve tedavi edilmediğinde solunumsal morbidite ve mortaliteye yol açabilen klinik tablodur. Güncel yaklaşım olarak; oturabilen ve oturamayan SMA'lı hastalarda gün içinde kısa süreli de olsa palyatif NIV desteği verilmesi ile solunum iş yükünün azaltılması, pulmoner fonksiyonların iyileştirilmesi, göğüs kafesi ve sternum malformasyonlarının önlenmesi hedeflenmektedir. Yürüyemeyen SMA hastalarında ve semptomatik olan bebeklerde tüm gün NIV desteği verilmesi önerilmektedir [20]. Yürüyebilen SMA hastalarında ise her kontrolde etkin öksürük ve noktürnal hipoventilasyon belirti ve bulguları ayrıntılı değerlendirilmeli, solunum sistemi enfeksiyonu veya uyku sırasında uzun dönem NIV desteği gerekliliği araştırılmalıdır [10,20].

Spinal musküler atrofili çocuklarda oturamayan hastaların takibinde hipoventilasyonun araştırılmasında end-tidal CO_2, oksikapnografi gibi yöntemler kullanılabilir. Ayrıca hastaların eşlik edebilecek gastroözefageal reflü semptomları değerlendirilmelidir. Uyku çalışmaları ile NIV destek ihtiyacı belirlenmelidir [20]. Hastaların hava yolu temizliği, öksürüğün mekanik olarak desteklenmesi, göğüs fizyoterapileri gibi müdahaleler gelişebilecek solunumsal komplikasyonları azaltabilir [20]. Hastaların başlangıçta

3 ay ara ile ve sonraki takiplerinde 6 ayda bir olacak şekilde yakın izlenmeleri önerilmektedir [20].

Oturabilen SMA'lı hastalarda hastanın yaşı ve kooperasyon durumuna göre spirometrik değerlendirilmeler yapılmalıdır. Oturamayan hastalarda olduğu gibi sekresyonların temizliği için gerekli müdahaleler ve gastroözefageal reflü hastalığı her 6 ayda bir yapılması önerilen kontrollerde değerlendirilmelidir. Hipoventilasyonu semptom ve bulguları olan hastalarda uyku çalışmaları planlanmalı ve NIV destek ihtiyacı değerlendirilmelidir [20].

Yürüyebilen SMA'lı hastalarda ise yine hastanın yaşı ve kooperasyon durumuna göre spirometrik değerlendirmeler yapılmalı, etkin olmayan öksürük varlığı ve tekrarlayan akciğer enfeksiyonları öyküsü olması durumunda ileri incelemeler için Çocuk Göğüs Hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir [20]. Yapılan spirometrik değerlendirmelerde FVC değerinin %60'ın altında olması durumunda REM ilişkili USB, %40'ın altında olması durumunda hem non-REM hem de REM döneminde USB, %20'nin altında olması durumunda ise gün boyu ventilasyon destek ihtiyacı olabileceği akılda tutulmalıdır [19]. Tüm hastalar eşlik edebilecek yutma problemleri, göğüs deformiteleri, tekrarlayan akciğer enfeksiyonları açısından değerlendirilmelidir [20]. Sekresyon kontrolünü sağlayamayan hastalarda glikopirolat gibi antikolinerjik ajanlar, bronkokonstrüksiyonu olan hastalarda bronkodilatör tedaviler, etkin öksürük refleksi olmayan hastalarda mekanik öksürük destekleme yöntemleri (mekanik insuflatör/eksuflatör kullanım endikasyonları: FVC <%50, MEP<60 cmH_2O, öksürük tepe akım hızı <270 litre/dakika olması), göğüs fizyoterapisi ve gastroözefageal reflü varlığında anti-reflü tedavi seçenekleri kronik ventilasyon desteğinin yanında planlanmalıdır [14,20].

Spinal musküler atrofili çocuklarda USB varlığı iyilik halinin bozulmasına neden olur. Çalışmalarda apne-hipopne indeksi SMA tip 1 ve tip 2 hastalarında normal çocuklardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur [21]. Ayrıca uyku sırasında inspiratuar ve ekspiratuar fazlar sırasında torakoabdominal asenkroni görülür. Bu hastalarda göğüs duvarı kaslarında zayıflığa karşın korunmuş diyafram fonksiyonları sonucunda gelişen asenkron göğüs hareketleri göğüs deformitelerine neden olur [22]. Torakoabdominal koordinasyonun izlemi SMA hastalarında uygulanacak tedavi yöntemlerinin başlanması ve takibinde yol gösterici olabilir [10]. Erken dönemde başlanan paliyatif NIV desteği ile göğüs deformiteleri de önlenebilir [22].

Non-invaziv pozitif hava yolu basınç desteği uygulaması sırasında, bulber disfonksiyon sonucu gelişebilecek artmış sekresyon ve gastrik içeri-

ğin aspirasyonu gibi sorunlar nedeni ile nazal maske tercih edilebilir. Hastalarda kas gücünün çok zayıf olması nedeni ile uygulanan pozitif basınç desteğine karşı ekspiryum yapmak zor ve konforsuz olacağından, BPAP modu tercih edilmelidir. Çok erken yaşta uzun süreli NIV desteği alan SMA'lı hastalarda orta yüz hipoplazisi gelişebileceği için aralıklı maske ve basınç değişiklikleri uygulanabilir [19].

Konjenital miyopatiler:

Konjenital miyopatiler klinik ve genetik olarak heterojen bir hastalık grubudur. Konjenital yapısal miyopatisi olan hastalarda kas güçsüzlüğü, fasiyal, bulber ve solunum kaslarının tutulumu, fasiyal dismorfizm ve skolyoz varlığı gibi nedenlerle USB'ye daha yatkındır [10]. Metabolik miyopatiler grubunda asit maltaz eksikliği sonucu oluşan Pompe hastalığında diğer miyopatilerin tersine hastalığın erken dönemlerinde diyafram tutulumu ve bunun sonucunda noktürnal hipoventilasyon görülebilir [23]. Pompe hastalığı açısından klinisyenlerin hipoventilasyonun yanı sıra gelişebilecek ağır santral uyku apnesi açısından dikkatli olması gerekmektedir [10]. Artan lizozomal glikojenin solunum kaslarında ve motor nöronlarda birikerek ilerleyici solunum kas güçsüzlüğüne ve solunum yetmezliğine neden olabildiği bilinmektedir. Ayrıca hastalarda makroglossi, dilin aşağı yerleşimli olması, gevşek ve güçsüz üst solunum yolu varlığı başlangıçta obstrüktif olaylara yatkınlık oluştururken, yaş ilerledikçe hipoventilasyon ve santral olaylar daha çok görülmektedir [5,24].

Miyopatilerde solunum sistemi tutulumunun erken dönemlerinde REM ile ilişkili alveolar hipoventilasyon görülürken, hastalığın ilerleyen dönemlerinde non-REM uyku ve uyanıklıkta hipoventilasyon görülebilir. Üst hava yolu kaslarında güçsüzlük sonucu OUAS da tabloya eklenebilir. Miyopatili hastaların büyük kısmında alveolar hipoventilasyonun henüz ortaya çıkmadığı dönemde REM ile ilişkili hipopneler, apneler ve paradoksik solunum görülebilir [23].

Konjenital miyastenik sendromlar:

Konjenital miyastenik sendromlar; iletim defektinin yerine bağlı olarak presinaptik, sinaptik ve postsinaptik olarak sınıflandırılan heterojen bir grup hastalıktır. Doğumdan itibaren zayıf ağlama, hipotoni, jeneralize güçsüzlük, zayıf emmenin görüldüğü ağır formlarla; değişik derecelerde pitozis, oftalmopati, çabuk yorulma, proksimal kas güçsüzlüğü gibi daha hafif bulgular görülebilir [25]. Bu hastalarda kas gücünde ve akciğer fonksiyonlarında belirgin azalmanın saptanmadığı dönemlerde de uykuda hipoventilasyon görülebilir ve PSG yapılarak kas fonksiyonları normal olsa bile NIV endikasyonu konulabilir [10].

Miyotonik distrofiler:

Miyotonik distrofi tip 1 (DM1); kas güçsüzlüğü, miyotoni, katarakt, kardiyak iletim defekti, frontal saç dökülmesi ve endokrin anomalilerle seyreden ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır [23]. DM1'de hastaların yarısından fazlasında gündüz aşırı uyku hali ve yaklaşık 2/3'ünde yorgunluk bildirilmiştir [26]. Bu hastalarda OUAS, santral apne, periyodik solunum ve noktürnal hipoventilasyon gibi solunumsal olayların kombinasyonları sık görülmektedir [5]. Yapılan çalışmalarda DM1 hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha uzun uyku süresi, daha az dinlendirici uyku, sabahları daha zor uyanma, özellikle yemeklerden sonra uyanık kalmada daha çok zorlanma, uyku etkinliğinde azalma, REM uykusunun yoğunluğunda azalma ve yavaş dalga uykusunun görece daha fazla olduğu görülmüştür [27, 28]. DM2'de ise artmış uyanayazma, uyku etkinliğinde azalma, obstrüktif apne ve REM uykusunda paradoksik solunum görülebilir [23]. İlerleyen dönemlerde gündüz hipersomni ve REM başlangıçlı uyku gelişebilir [5].

Nöropatiler:

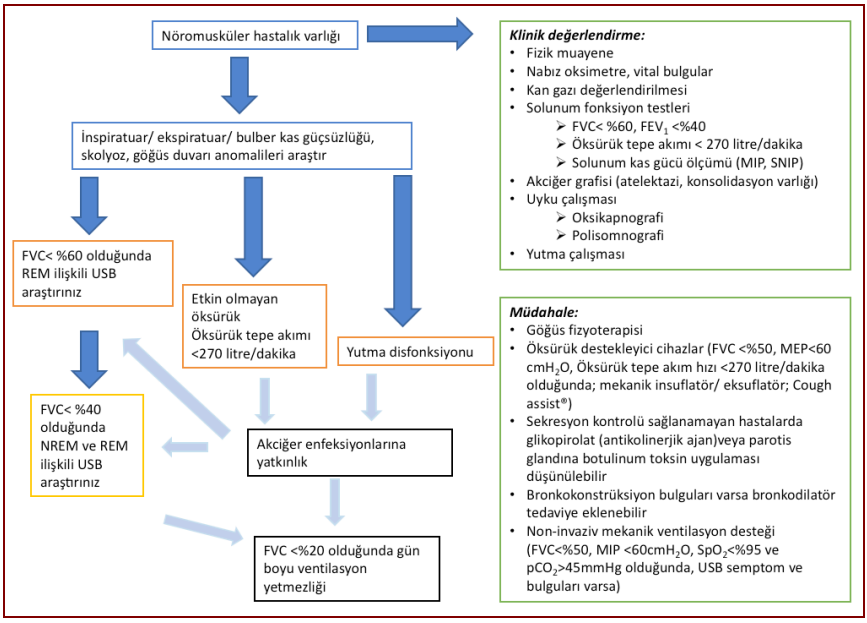
Polinöropatiler periferik nöronları simetrik olarak tutarak parestezi, duyu kaybı, arefleksi ve kas gücü kaybı ile seyreden ve semptomların distale doğru artış gösterdiği hastalık grubudur [23]. Diyabet, otoimmün hastalıklar, HIV enfeksiyonu, alkol, ağır metal, kemoterapötik kullanımı gibi toksik nedenlerle ortaya çıkabilen edinsel polinöropatiler veya kalıtsal polinöropatiler olarak sınıflandırılabilirler [29]. Erişkin dönemde çoğu nöropati türü, diyabet, B12 vitamin eksikliği, folik asit eksikliği, hipotiroidizm gibi metabolik bozukluklara sekonder gelişir. En sık görülen kalıtsal polinöropati türü Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastalığıdır. Çoğu hasta ileri yaşlara kadar bağımsız yaşayabilse de bazı hastalar bir süre sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler. Solunum sistemi tutulumu edinsel nöropatilerin bir bulgusu olabildiği gibi kalıtsal nöropatilerde de görülebilir [23,30]. Guillain-Barre Sendromunda diyafram etkilenerek mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliği görülebilir. Uyku bozuklukları sıklıkla akut dönemde özellikle hastaneye yatışların ilk haftasında görülmektedir [23]. En sık uzamış uyku latansı, uyku bölünmeleri ve uyku periyodlarında azalma saptanmaktadır [31]. Hastalığın akut fazında REM başlangıçlı uyku gibi narkolepsi benzeri semptomlar, atonisiz REM uykusu, hipnogojik halüsinasyonlar ve serebrospinal sıvıda azalmış hipokretin-1 düzeyi saptanabilir [32,33].

Charcot-Marie-Tooth hastalığı demiyelinizan ve aksonal pek çok alt grubu içeren heterojen bir hastalık grubudur. Başlama yaşı ve genetik alt tipe bağlı olarak solunum yetmezliği ve USB bir bulgu olabilir. CMT olan

hastalarda uyku kalitesinde azalma ve huzursuz bacak sendromu görülebilir [23].

Diyafram paralizisi:

Nöromusküler hastalıklarda diyafram zayıflığı veya paralizisi sık görülür. Diyafram paralizisi varlığında hastaların uyku sırasında yatış pozisyonu önemlidir. Tek taraflı diyafram paralizisinde, supin pozisyonda vital kapasitede %15 azalma görülürken, bilateral diyafram paralizisi olan olgularında bu oran %40'a çıkmaktadır [5]. Alt motor nöron hastalıklarında, örneğin Amyotrofik lateral skleroz'da frenik sinir tutulumuna bağlı diyafram zayıflığı sonucu hipoventilasyon ve nokturnal hiperkarbi sıktır. DMD'de diyafram tutulumunun derecesine göre uyku sırasında hipoventilasyon görülebilir. Pompe hastalığında ise diyafram etkilenimine bağlı özellikle REM uykusunda belirgin ağır hipoventilasyon ve oksijenizasyon defekti saptandığı bilinmektedir [23].



Şekil 3. Nöromusküler hastalıklarda solunum problemleri ve uykuda solunum bozuklukları yönetimi ve müdahaleler (Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord 2018;28:197-207 makalesinden uyarlanmıştır) [20].
FVC: Fonksiyonel vital kapasite, FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar akım, MIP: Maksimum inspiratuar basınç, USB: uykuda solunum bozuklukları, SNIP: Sniff nazal inspiratuar basınç, MEP: Maksimum ekspiratuar basınç, REM: Rapid eye movement, SpO_2: Oksijen satürasyonu, pCO_2: Parsiyel karbondioksit basıncı.

Nöromusküler hastalık varlığında hastaların solunumsal problemleri ve USB açısından yönetimi ve müdahaleler algoritması Şekil 3'te sunulmuştur [20].

Tedavi:

Nöromusküler hastalık grubundaki hastalarda, faringeal kas güçsüzlüğü, adenotonsiller hipertrofi, obezite, makroglossi ve kraniyofasiyal anomaliler yüksek oranda eşlik eden bulgular olduğundan, OUAS tedavisinde adenotonsillektomi bulguları azaltabilir [12]. OUAS tedavisinde en yaygın olarak kullanılan yöntem devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) iken, NMH grubunda saptanan OUAS'da santral olayların ve hipoventilasyonun daha sık görülmesi nedeni ile tek başına CPAP kullanılması yeterli değildir ve önerilmez [5]. NMH'lerde ilk tercih NIV modu olarak BPAP önerilmektedir. NMH'lerde görülen belirgin noktürnal hipoksi sıklıkla hipoventilasyona sekonder gelişir ve basit oksijen tedavisinin tek başına kullanılması önerilmemektedir [34]. Birçok çalışmada BPAP tedavisinin kan gazı anormalliklerini düzelttiği, yaşam süresini uzattığı, yaşam kalitesini arttırdığı ve nörobilişsel fonksiyonları ve bulguları iyileştirdiği kanıtlanmıştır [35-37]. NIV tedavi endikasyonları Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Nöromusküler hastalıklarda uykuda solunum bozuklukları tedavisinde non-invaziv ventilasyon (BPAP) endikasyonları [5].

- Tahmini vital kapasitesi %50'nin altında olan hastalar
- MIP/ SNIP <60 cm H_2O
- Nokturnal hipoksemi varlığı
- Gündüz kan gazında PCO_2 >45 mmHg
- Dispne, takipne, ortopne, uykuda sık uyanayazma görülmesi, sabah baş ağrısı, gündüz aşırı uyku hali

BPAP: İki kademeli pozitif hava yolu basıncı, MIP: Maksimum inspiratuar basınç, SNIP: Sniff nazal inspiratuar basınç.

İki kademeli pozitif hava yolu basınç desteği uygulaması sırasında hastalara hem inspiratuar (İPAP) hem de ekspiratuar (EPAP) basınç desteği verilir. EPAP; verilen en düşük basınç desteği ile üst hava yollarının açık tutulması sağlayarak var olan obstrüktif olayları da engellemeye çalışır [38]. Kronik solunum yetmezliği olan NMH grubunda ilk tercih BPAP S/T (spontan/timed) modudur. Yeterli tidal volümün sağlanamadığı, santral apne ve noktürnal hipoventilasyonu olan hastalarda kullanımı uygundur [39].

Son yıllarda standart NIV tedavisinin değişik modları geliştirilmiştir. Ortalama volüm garantili basınç desteği (AVAPS) ve akıllı volüm garantili basınç desteği (İVAPS); tidal hacim (AVAPS modunda) veya alveolar ventilasyon (İVAPS modunda) gibi özellikli hedeflere yönelik kullanılan

modlardır. Bu modlar; uyku evreleri ve vücut pozisyonundaki değişikliklerle veya zaman içinde hastalığın ilerlemesi nedeniyle solunum çabasında önemli ölçüde değişiklik görülebilen NMH'ler için uygundur. Santral apnesi olan, Cheyne-Stokes solunumu izlenen ve ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olup kalp yetmezliğinin eşlik ettiği NMH'lerde ASV (adaptif servo ventilasyon) modu kullanılabilir [39].

Çok erken yaşta uzun süreli NIV desteği gerekebilen NMH grubunda tedavi yan etkileri açısında da dikkatli olunmalıdır. Uzun süreli NIV desteği alan hastalarda orta yüz hipoplazisi görülebilir. Bu komplikasyonu önlemek için aralıklı maske ve basınç değişiklikleri faydalı olabilir. Altta yatan hastalık nedeni ile artmış sekresyonu olan, sık aspirasyon ihtiyacı olan hastalarda yan yatış, glikopironyum bromid gibi antikolinerjik sekresyon azaltıcı ilaçlar, bazı seçilmiş hastalarda parotis bezi içerisine botulinum toksin enjeksiyonu ve olası aspirasyonları önlemek için oro-nazal maske yerine nazal maske kullanımı önerilebilir. Beslenme problemlerinin eşlik ettiği ve NIV desteği ile aerofaji sorunu yaşayan hastalarda gastrostomi veya nazogastrik tüp önerilebilir. NIV desteğini tolere edemeyen, ciddi yutma problemi olan ve günde 24 saate yakın NIV destek ihtiyacı olan hastalarda trakeostomi açılması düşünülmelidir [19].

Majör inspiratuar kasların ve diyaframın sağlam olduğu yüksek servikal omurilik yaralanması veya santral sinir sistemi bozukluklarına bağlı ventilasyon sorunu olan hastalarda 'diyafram pili' uygulanabilir. Seçilmiş hastalarda uygulanabilen bu yöntemle frenik sinir veya diyaframın elektriksel uyarımı ile diyafram kasılması uyarılır [5].

İzlem:

Nöromusküler hastalıklar; USB'nin ve buna bağlı evde NIV uygulamalarının yaygın olarak gerekli olduğu bir gruptur. Hastaların tanıları konup, tedavileri düzenlendikten sonra uzun dönem izlemleri önemlidir. Hava kaçağı, etkin olmayan nefes, asenkroni, santral olaylar gibi problemler görülebilir. Hava kaçağı saptandığında hastaların maske uygunluğu kontrol edilmelidir ve gerekirse çene bandı uygulanabilir. Etkin olmayan nefes veya asenkroni görülen hastalarda basınç desteği azaltılması, tetikleme (trigger) özelliğinin ve EPAP'ın arttırılması yararlı olabilir. Hipokapni eşiğinin altında CO_2 değerleri olduğunda ortaya çıkan santral apne varlığında basınç desteği azaltılabilir [2].

Evde uzun süreli NIV tedavisi başlanan hastalarda ilk kontrol tedavi başlandıktan bir-iki ay sonra yapılmalı ve daha sonra iki-üç ay aralar ile hastalar düzenli kontrole çağırılmalıdır. Hastaların kontrollerine cihazları ile gelmeleri önerilmelidir. Cihaz kartı incelenerek hastaların cihazı kulla-

nım süreleri ve hava kaçakları gibi durumlar değerlendirilebilir. Her kontrolde uyum sorunu, uyku düzeni, USB bulguları sorgulanmalıdır [39].

Bazal PSG, NMH olan tüm hastalara mümkün olan en erken zamanda yapılmalıdır ve gerekli hastalara tedavi verildikten sonra düzenli aralıklarla tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için tekrar edilmelidir. NMH olan çocuklarda USB araştırılırken yapılan bazal PSG normal sınırlarda olsa bile, hastaların yıllık PSG ile yakın takipleri önerilmektedir [10].

KAYNAKLAR

1. Albdewi MA, Liistro G, El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. Sleep Breath 2018; 22: 277-86.
2. Aboussouan LS. Sleep-disordered Breathing in Neuromuscular Disease. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 979-89.
3. Khatwa UA, Dy FJ. Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases. Indian J Pediatr 2015; 82: 841-51.
4. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. Sleep Med Rev 2003; 7: 9-33.
5. Gartman EJ. Sleep Disorders in Neuromuscular Diseases. Respiratory & Pulmonary Diseases 2018; 3:27-32.
6. Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Pediatr Pulmonol 2000; 29:141-50.
7. Papastamelos C, Panitch HB, Allen JL. Chest wall compliance in infants and children with neuromuscular disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1045-8.
8. Bergofsky EH. Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. Am Rev Respir Dis 1979; 119:643-69.
9. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, et al. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82:123-8.
10. Alves RS, Resende MB, Skomro RP, et al. Sleep and neuromuscular disorders in children. Sleep Med Rev 2009; 13:133-48.
11. Berry RB, Quan SF, Abreu AR, et al, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specisications. Version 2.6. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2020.
12. Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. British Thoracic Society guideline for

respiratory management of children with neuromuscular weakness. Thorax 2012; 67:i1-40.

13. Ragette R, Mellies U, Schwake C, et al. Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. Thorax 2002; 57: 724-8.
14. Konjenital Musküler Distrofi Solunum Rehberi. Erişim için:_https://cmdtr.org/solunum-rehberi/ Son erişim tarihi: 28 Temmuz 2021.
15. Series F, Cormier Y, La Forge J. Role of lung volumes in sleep apnea related oxygen desaturation. Eur Respir J 1989; 2: 26-30.
16. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:456-65.
17. Suresh S, Wales P, Dakin C, et al. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. J Paediatr Child Health 2005; 41:500-3.
18. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol 2018;17:347-61.
19. Grychol R, Abel F, Fitzgerald DA. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy. Paediatr Resp Rev 2018; 28:18-25.
20. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. SMA Care group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscul Disord 2018;28:197-207.
21. Testa MB, Pavone M, Bertini E, et al. Sleep-disordered breathing in spinal muscular atrophy types 1 and 2. Am J Phys Med Rehabil 2005;84:666-70.
22. Atağ E. Gökdemir Y. Nöromusküler Hastalığı Olan Çocukta Solunum Sıkıntısı. İç: Karakoç F, Uyan ZS, Kut A. ed. Çocuk Göğüs Hastalıklarında Aciller. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2021: 407-18.
23. Bhat S, Gupta D, Chokroverty S. Sleep disorders in neuromuscular diseases. Neurol Clin 2012; 30: 1359-87.
24. Mai El Mallah, Bailey E, Trivedi M, et al. Pediatric Obstructive Sleep Apnea in High-Risk Populations: Clinical Implications. Pediatr Ann 2017; 46: e336-e339.
25. Hantaï D, Richard P, Koenig J, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes. Curr Opin Neurol 2004;17:539-51.
26. Quera Salva MA, Blumen M, Jacquette A, et al. Sleep disorders in childhood

onset myotonic dystrophy type 1. Neuromuscul Disord 2006;16: 564-70.

27. Romigi A, Izzi F, Pisani V, et al. Sleep disorders in adult-onset myotonic dystrophy type 1: a controlled polysomnographic study. Eur J Neurol 2011; 18:1139-45.

28. Yu H, Laberge L, Jaussent I, et al. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study. Sleep 2011; 34:165-70.

29. Hughes R. Investigation of peripheral neuropathy. BMJ 2010; 341:c6100.

30. Aboussouan LS, Lewis RA, Shy ME. Disorders of pulmonary function, sleep, and the upper airway in Charcot-Marie-Tooth disease. Lung 2007; 185:1-7.

31. Karkare K, Sinha S, Taly AB, Rao S. Prevalence and profile of sleep disturbances in Guillain-Barre Syndrome: a prospective questionnaire-based study during 10 days of hospitalization. Acta Neurol Scand 2013; 127:116-23.

32. Cochen V, Arnulf I, Demeret S, et al. Vivid dreams, hallucinations, psychosis and REM sleep in Guillain-Barre´ syndrome. Brain 2005; 128:2535-45.

33. Nishino S, Kanbayashi T, Fujiki N, et al. CSF hypocretin levels in Guillain-Barre´ syndrome and other inflammatory neuropathies. Neurology 2003; 61:823-5.

34. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. Eur Respir J 2002; 20:480-7.

35. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of noninvasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2006; 5:140-7.

36. Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, et al. The effect of noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71:482-7.

37. Mellies U, Ragette R, Dohna Schwake C, et al. Long-term noninvasive ventilation in children and adolescents with neuromuscular disorders. Eur Respir J 2003; 22:631-6.

38. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. Eur Respir J 2017; 18; 49:1600959.

39. Aydoğdu, M. Ev tipi BiPAP endikasyonları, ayarları ve hasta takibi. İç: Öcal S. Noninvaziv mekanik ventilasyon uygulamaları, TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi. 2017; 189-99.

Depo Hastalıklarında Uykuda Solunum Bozuklukları

Dilber Ademhan Tural, Uğur Özçelik

Depo hastalıkları, glikojen depo ve lizozomal depo hastalıkları olmak üzere iki ana gruptan oluşan doğumsal metabolizma hastalıklarıdır. Glikojen depo hastalıkları, glikojen sentezinde ve yıkımında görev alan enzimlerde bozukluklar sonucu ortaya çıkan nadir hastalıklardır. Lizozomal depo hastalıkları kompleks moleküllerin hücre içi sentez ve katabolizmasında bozukluklar nedeniyle gelişen nadir görülen hastalıklardır. Klinik, eksik enzim türüne ve enzimin sıklıkla bulunduğu bölgeye göre değişmektedir.

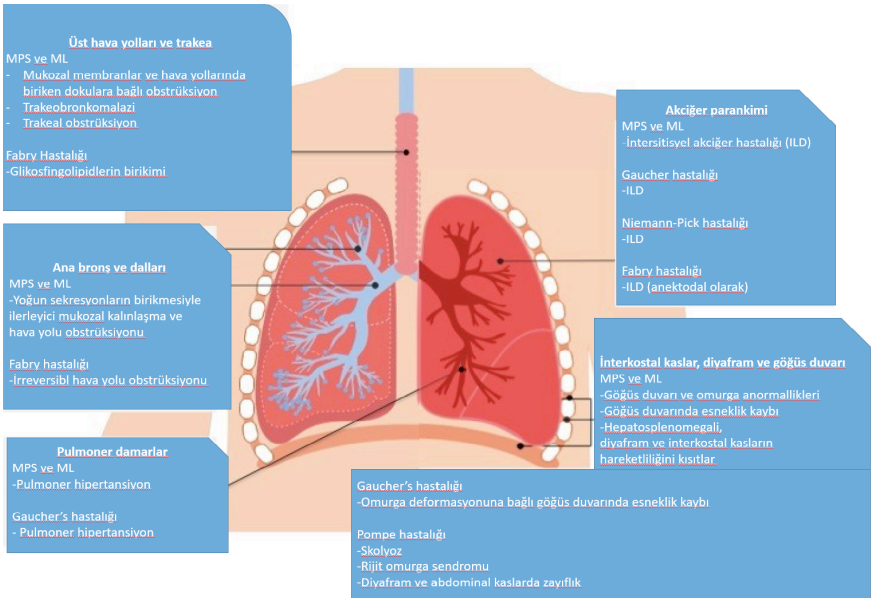
Lizozomal depo hastalıkları, uykuda solunum bozukluğu için zemin hazırlayan hastalıkların başında yer almaktadır. Depo hastalıklarına bağlı ortaya çıkabilen üst ve alt solunum yolu obstrüksiyonu, azalmış nöromotor tonus ve göğüs duvarında restriksiyon nedenleriyle uykuda solunum bozuklukları görülmektedir. Lizozomal depo hastalıklarının uykuda solunum bozuklukları ve solunum sistemi tutulumlarının mekanizmaları Şekil 1'de özetlenmiştir.

Her yaş ve hastalık grubunda olduğu gibi depo hastalıklarında da uykuda solunum bozukluğu tanısı için altın standart yöntem polisomnografidir (PSG).

Mukopolisakkaridozlar:

Mukopolisakkaridoz (MPS), en sık görülen lizozomal depo hastalığıdır. MPS, glikosaminoglikan (GAG) katabolizmasında yer alan enzimlerin eksikliği ile ilişkili, kalıtsal geçiş gösteren, heterojen bir hastalık grubudur [(1)]. GAG'lar, zamanla hücrelerde ve dokularda birikerek birçok organı ilgilendiren ilerleyici hasara ve erken yaşlarda ölüme neden olmaktadır [(2)]. Tanımlanmış 11 enzim eksikliği ile ilişkili 7 farklı MPS tipi (I, II, III, IV, VI, VII ve IX) bulunmaktadır [(3)]. Hastalık insidansı 100.000 canlı doğumda 1,9-4,5 olarak bildirilmektedir [(4)].

Kısa boy, kas-iskelet sistemi anormallikleri, görme bozukluğu, işitme kaybı, hepatosplenomegali, kardiyovasküler hastalıklar (özellikle kapak



Şekil 1. Lizozomal depo hastalarında solunum sistemi tutulumu ve uykuda solunum bozukluğu mekanizmaları.

MPS: Mukopolisakkaridoz, ML: Mukolipidoz
Paola Faverio'nın izni ile "Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, Gasperini S, Motta S, Canonico F, Pieruzzi F, Monzani A, Pesci A, Biondi A. Molecular Pathways and Respiratory Involvement in Lysosomal Storage Diseases. Int J Mol Sci 2019;20(2):327." makalesinden alınmıştır.

yetmezlikleri) ve solunum problemleri MPS hastalarının tipik özellikleridir. Hastalığın şiddeti ve ana belirtileri MPS tiplerine göre farklılık göstermektedir [5].

İlk kez 1980 yılında MPS IS (Scheie) olan bir yetişkin hastada obstrüktif uyku apne (OUA) tanımlanmış olup günümüzde tüm MPS tiplerinde uyku-apne sıklığının %80 civarında olduğu bilinmektedir [6-8]. MPS hastalarında çoğunlukla OUA görülmek ile birlikte, özellikle nörolojik tutulumun ön planda olduğu MPS tiplerinde santral uyku apne (SUA) de görülebilmektedir [9].

Mukopolisakkaridoz hastalarında uyku-apne patofizyolojisi: Üst solunum yolu obstrüksiyonu; dil, adenoid, tonsiller ve faringolaringeal duvarda GAG birikimine bağlı bu yapılardaki büyümeden kaynaklanmaktadır. Servikal vertebrada kifoz, anormal sinüs yapısı, kronik rinosinüzit üst hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunmaktadır.

Üst hava yolu direnci; burun kökü basıklığı, yüksek epiglot ve çene açıklığını sınırlayan mandibular anormallikler ile artmaktadır. Alt solu-

num yolu obstrüksiyonu; trakeo-bronşiyal kıkırdakta GAG birikimi ve azalmış trakeal traksiyona sekonder trakeobronkomalaziden kaynaklanmaktadır. Torasik giriş anatomik olarak dardır. Üst ve alt solunum yollarındaki yoğunlaşmış sekresyonlar da alt solunum yolu obstrüksiyonuna katkı sağlamaktadır. MPS IVA'da olduğu gibi brakiyosefalik arter basısı trakeal daralmaya sebep olabilmektedir.

Akciğer hasarı ve restriksiyon; sık akciğer enfeksiyonları ve kronik aspirasyonların akciğer parankiminde hasara yol açması ve gaz değişimini bozarak hipoksiye neden olması sonucu ortaya çıkar. Kifoskolyoz, pektus karinatum, kısa boy ve kısa gövde hastalarda anormal göğüs duvarına yol açar ve bu da hastalarda restriksiyon ile sonuçlanmaktadır.

Diyaframda yükselme ve zayıflama; hepatomegali ve spinal kord basısına bağlı olarak ortaya çıkmakta ve akciğerde restriksiyona katkı sağlamaktadır.

Mukopolisakkaridoz hastalarında, uyku kaynaklı hava yolu kas tonusu kaybı, hava yolu kollapsına neden olarak yüksek sesli ve rahatsız edici horlama ile sonuçlanır. Erken dönemde üst hava yollarının obstrüksiyonu sonucu kısa süreli olarak ventilasyonda azalma dönemleri olur. Bu obstrüksiyon dönemlerini, artmış ventilasyon dönemleri izler. Daha sonraki aşamalarda, göğüs duvarı anormalliklerinin neden olduğu zayıflık nedeniyle obstrüksiyona yeterli kompansasyon sağlanamaz ve noktürnal hipoventilasyon ortaya çıkar. Bu da gece boyu artan CO_2 retansiyonuna neden olur. Restriksiyon ve diyaframdaki güçsüzlük, üst hava yolu obstrüksiyon yokluğunda bile uyku sırasında arteriyel O_2 desatürasyona ve hipoventilasyona neden olabilir. Hipoventilasyon önce REM uykusu sırasında, daha sonra uyku boyunca ve en sonunda uyanıklıkta görülür [10-12].

Yalnızca OUA düşünülen vakalarda poligrafi yeterli olmak ile birlikte, hipoventilasyonun ve SUA'nın da değerlendirilebilmesi için PSG, MPS hastalarında uykuda solunum bozukluklarının değerlendirilmesinde altın standarttır.

Mukopolisakkaridoz hastalarında uykuda solunum bozukluklarının yönetimi: Mevcut tedavi stratejilerinden MPS I için hematopoetik kök hücre naklinin (HKHN); MPS I, II, IVA ve VI hastaları için enzim replasman tedavilerinin (ERT) hastaların uyku apneleri üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmaların örneklem sayılarının küçüklüğü ve yeterli çalışmanın olmaması ERT ve HKHN tedavilerinin MPS hastalarında solunumsal uyku bozuklukları açısından net bir sonuca ulaşılmasını engellemektedir [13-15].

Mukopolisakkaridoz hastalarında saptanan OUA'sinin yönetiminde

adenoidektomi, adenotonsillektomi gibi üst hava yolu cerrahisi sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Ancak OUA sıklığının üst hava yolu cerrahisi olmuş MPS hastalarında bile yüksek olduğu gösterilmiştir [11,16,17].

Trakeovasküler rekonstrüksiyonun, dar torasik giriş ve vasküler kompresyona bağlı alt hava yolu obstrüksiyonunun tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [18].

Maske ile sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanması, uykuda inspirasyon sırasında fonksiyonel hava yolu kollapsını önleyerek hem OUA'yı hem de OUA'ya bağlı gelişebilen pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve solunum yetmezliğinin gelişimini engellemektedir.

Hipoventilasyon, OUA yokluğunda veya CPAP desteği altında bile gece boyu görülebilir. Bu durumda, iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BPAP) gibi noninvaziv ventilator destek sistemleri uygulanabilir [19-21]. Arteriyel O_2 desatürasyonu ventilasyon desteği ile devam ederse, O_2 takviyesi eklenebilir. Ancak ventilasyon desteği olmadan sadece O_2 desteğinden, hem ventilasyonu hem de uyanayazmaları (arousalları) baskılayarak CO_2 retansiyonunu derinleştireceğinden dolayı kaçınılmalıdır [10,22].

CPAP ve diğer noninvaziv ventilator destek sistemleri MPS hastalarında uykuyu önemli ölçüde iyileştirir ve gündüz yorgunluğunu azaltır. Ancak kraniyofasiyal anormallikleri olan hastalarda maskenin yüze tam oturmaması ve genel olarak hastaların tedaviye uyumsuzluğu bu destek tedavilerin etkinliklerini azaltabilmektedir [10].

CPAP veya diğer noninvaziv ventilasyon tekniklerinin etkisiz olduğu durumlarda ya da üst hava yolu obstrüksiyonunun ve ağır trakeomalazinin uyanıklıkta bile devam etmesi durumunda trakeostomi gerekebilir [23].

Uyku apnesinin erken saptanması, solunum sorunlarının erken dönemde tedavi edilmesini sağlayarak, hastaların gelişimlerine katkı sağlar. Böylece pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği ve solunum yetmezliği gibi uyku apnesine bağlı ortaya çıkacak veya şiddetlenecek ikincil problemlerin gelişimi de engellenebilir. Bu nedenle, tüm MPS hastalarında, erken dönemde ve izlemlerinde uyku çalışması yapılmalıdır.

Mukolipidozlar:

Mukolipidozlar (ML) nadir görülen kalıtsal geçişli lizozomal depo bozukluklarıdır. Bu gruptaki hastalıklar, lizozomal hidrolazların sentezleri sonrasında lizozomlara ulaşmalarındaki sorunlardan kaynaklanır. Dört farklı tipi (ML I, II, III, IV) vardır. Semptomların başlama yaşı ve klinik seyir ML tipine göre farklılık göstermektedir [24,25].

Mukopolisakkaridoz hastalarına benzer şekilde, ML'li hastalarda da, dil, epiglot, trakea gibi dokularda madde birikimine bağlı olarak üst ve alt solunum yollarında obstrüksiyon görülebilir. Basık yüz ve basık burun kökü hava yolu direncini arttırabilir. Skolyoz, restriktif akciğer hastalığına yol açabilir. Üst ve alt hava yollarındaki obstrüksiyon, artmış hava yolu direnci ve restriktif akciğer hastalığı bu hastalarda uykuda solunum bozukluğuna ve alveolar hipoventilasyona neden olabilir [26]. Ancak bu hasta grubunda yapılan çalışmalar kısıtlıdır [27,28].

Mukolipidoz hastalarında, en sık OUA görülmekle birlikte SUA görülen vakalar da bildirilmiştir. Hastaların nörobilişsel bozukluk ve davranış problemleri nedenleri ile CPAP veya diğer noninvaziv ventilasyon tekniklerine uyumu zordur. Ancak ventilasyon destek tedavilerinin bu hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Özellikle ML II (I-cell hastalığı) hastalarında kalp veya solunum yetmezliğine bağlı erken bebeklik döneminde bile ölümler görülebilmektedir. Bu hastalarda OUA'nın erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir [12,29].

Sfingolipidozlar:

Sfingolipidozlar seramid içeren membran lipitlerinin katabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklanan lizozomal depo hastalıklarıdır. Sfingolipidlerin lizozomlarda birikmesi sonucu oküler, hematolojik ve nörolojik sistemlerde, kas-iskelet sisteminde ve iç organlarda tutulum görülebilir. Hastalarda, ataksi, göz hareket bozuklukları, nöbet, inme, bilişsel bozukluk, kognitif yıkım, yutma ve konuşma bozukları, spastisite, kas tonusu kaybı, hepatosplenomegali ve iskelet deformiteleri görülebilir. Sfingolipidozlar, dokuz ana alt gruptan oluşmaktadır [30,31].

Fabry hastalığı: Hastalık, alfa-galaktozidaz A enzim eksikliğine bağlı gelişen X'e bağlı geçiş gösteren lizozomal depo hastalığıdır. Avrupa'da prevalansı 1/360.000 ile 1/476.000 arasında değişmektedir. Erkekler kadınlardan daha ciddi şekilde etkilenmektedir [31]. Esas olarak böbrekler, kalp, deri, endotel, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi etkilenmektedir [24,31]. Kronik yorgunluk ve aşırı gündüz uykululuğu sıklıkla görülen semptomlardır. Bu semptomlar, kalp ve böbrek yetmezliği durumlarında da görülmekle birlikte, uykuda solunum bozukluklarına da işaret edebildikleri akılda tutulmalıdır.

Yetişkin çalışmalarında OUA sıklığı %17-50 oranında bildirilmiştir [32-34]. Fabry hastalarında SUA sıklığı değişmekle birlikte %23'lere varan oranlarda görüldüğü bildirilmiştir [32-34]. Fabry hastalığında uyku-apne patogenezi tam bilinmemekle birlikte, glikosifingolipitlerin hava yollarında birikiminin OUA'ya, serebral vaskülopatinin ise SUA'ya neden olduğu düşünül-

mektedir [35].

Polisomnografik değerlendirmenin uyku-apnesinden şüphelenilen durumlarda yapılması önerilmektedir [12].

Niemann-Pick hastalığı: Otozomal resesif geçiş gösteren, sfingomiyelinaz enzim eksikliğine bağlı sfingomiyelin ve kolesterol dâhil olmak üzere lipidlerin lizozomlarda birikimi ile ilişkili bir hastalık grubudur [36]. Tahmini insidansı 0,4-1/100.000 olan nadir bir hastalıktır [37]. Niemann-Pick A, B, C olmak üzere üç tipi bulunmaktadır. Splenomegali ve değişken derecede nörolojik tutulum ile karakterizedir. Alveolar makrofajlardaki lipit sfingolipit birikimine bağlı olarak interstisyel akciğer tutulumu her 3 tipinde de görülmektedir [36,37].

Jelastik katapleksi (gülerken ani tonus kaybı), Niemann-Pick hastalarının yaklaşık %16'sında görülmekle birlikte hastalık için oldukça özgündür. Niemann-Pick C hastalarında kronik insomina sık rastlanmaktadır.

Niemann-Pick hastalarında yapılan küçük örneklemli, az sayıda uyku çalışmasında, hastalarda uyku-apnesi gibi uykuda solunum bozuklukları saptanmamakla birlikte, uyku etkinliğinin ve REM uykusunun normal topluma göre daha düşük olduğu gösterilmiştir [38,39].

Pompe Hastalığı:

Pompe hastalığı, asit alfa-glukosidaz (GAA) veya asit maltaz eksikliği veya glikojen depo hastalığı tip II (GSD II) olarak da bilinmektedir. Bu hastalık, tüm dokularda ve lizozomlarda glikojen birikimi ile karakterize olup otozomal resesif bir kalıtım göstermektedir. Prevalansı, popülasyonlara göre 1/40.000 ile 1/146.000 arasında değişmektedir. Genellikle erken (klasik) veya geç başlangıçlı (klasik olmayan) olarak sınıflandırılır. Klinik spektrum, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın ilerleme hızı ve klinik fenotipe göre değişmektedir [40].

Klasik, bebeklik başlangıçlı Pompe hastalığı, GAA aktivitesinin olmadığı veya belirgin şekilde azaldığı, genellikle yaşamın ilk yılında ölüme yol açan ciddi bir hastalıktır [41].

Geç başlangıçlı Pompe hastalığı, daha yüksek GAA aktivitesi nedeniyle tipik olarak yetişkinlik döneminde ortaya çıkarak, daha geç bir başlangıç gösterir. Hastalık, bulbar kas tutulumu, osteoporoz, skolyoz, rijit omurga sendromu, küçük lif nöropatisi, sensörinöral işitme kaybı, serebral ve intrakraniyal anevrizmalar, kardiyak hipertrofi, anormal kardiyak ritim, bozulmuş gastrointestinal motilite, alt üriner sistem ve anal sfinkter tutulumu, ağrı ve yorgunluk dahil olmak üzere geniş bir semptom yelpazesine sahiptir. Genellikle proksimal uzuv-kuşak miyopatisi ve solunum sistemi

tutulumuna bağlı zorluklarla kendini gösterir [42].

Solunum kas zayıflığına bağlı olarak hastalarda önce noktürnal hipoventilasyon, CO_2 retansiyonu, sonrasında ise ilerleyici solunum yetmezliği görülmektedir [12]. Klasik Pompe hastalarında hipotoni, fasiyal miyopati, dildeki güçsüzlük ve makroglossi uyku sırasında hava yolu obstrüksiyonuna yol açmaktadır [43]. Geç başlangıçlı Pompe hastalarında ise diyafram ve diğer solunum kaslarındaki zayıflık, uykuda solunum bozukluklarına yol açmaktadır [42].

Klasik Pompe hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada zamanla uykuda solunum bozukluklarında iyileşme gösterilmiştir. Bunda hava yolunun zaman içerisinde büyümesi, tonsil ve adenoid dokularında involüsyon ve ERT'ye bağlı kas fonksiyonlarında iyileşmenin rol aldığı düşünülmektedir. SUA'de gerilemenin santral uyku kontrol mekanizmalarının matürasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir [44].

Noninvaziv ventilasyon desteğinin hem erken hem de geç başlangıçlı Pompe hastalarında alveolar hipoventilasyonu düzelttiği ve uyku ile ilgili semptomları hafiflettiği gösterilmiştir [45].

Diğer lizozomal hastalıklarda uyku bozuklukları:

Karnitin, açil-koenzim A dehidrojenaz, koenzim Q gibi enzim eksiklikleri miyopati ile giden lizozomal hastalıklardandır. OUA sıklığının %80 oranında görüldüğü ve tüm hastalarda REM uykusunun azaldığı gösterilmiştir [46].

KAYNAKLAR

1. Lakhotia S, Sharma A, Shrivastava G, Jain S. Maroteaux-Lamy syndrome. Indian J Pediatr 2004; 71:933–5.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidosis: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. J Pediatr 2004; 144:S27–S34.
3. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York, McGraw-Hill, 2001; 3421–2.
4. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Incidence of the mucopolysaccharidosis in Taiwan, 1984–2004. Am J Med Genet 2009; 149:960–4.
5. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidosis. Rheumatology (Oxford) 2011; 50: 4–12.
6. Perks WH, Cooper RA, Bradbury S, et al. Sleep apnoea in Scheie's syndrome. Thorax 1980; 35:85–91.

7. Leighton SEJ, Papsin B, Vellodi A, et al. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 58:127–38.

8. Moreira GA, Kyosen SO, Patti CL, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. Sleep Breath 2014; 18:791–7.

9. Kurihara M, Kumagai K, Goto K, et al. Severe type Hunter's syndrome. Polysomnographic and neuropathological study. Neuropediatrics 1992; 23:248–56.

10. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J Inherit Metab Dis 2013; 36:201–10.

11. Rapoport DM, Mitchell JJ. Pathophysiology, evaluation, and management of sleep disorders in the mucopolysaccharidosis. Mol Genet Metab 2017; 122S:49-54.

12. Faverio P, Stainer A, De Giacomi F, et al. Molecular pathways and respiratory involvement in lysosomal storage diseases. Int J Mol Sci 2019; 20:327.

13. Malone BN, Whitley CB, Duvall AJ, et al. Resolution of obstructive sleep apnea in Hurler syndrome after bone marrow transplantation. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1988; 15:23–31.

14. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. Pediatrics 2009; 123:229–40.

15. Lin HY, Chen MR, Chuang CK, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI-experience in Taiwan. J Inherit Metab Dis 2010; 33:421–7.

16. Ademhan DT, Emiralioglu N, Dogru D, et al. Evaluation of sleep-disordered breathing and its relationship with respiratory parameters in children with mucopolysaccharidosis Type IVA and VI. Am J Med Genet A 2021; 185:2306-14.

17. Gönüldas B, Yılmaz T, Sivri HS, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2014; 78:944–8.

18. Pizarro C, Davies RR, Theroux M, et al. Surgical reconstruction for severe tracheal obstruction in Morquio A syndrome. Ann Thorac Surg 2016; 102:329–31.

19. Ginzburg AS, Önal E, Aronson RM, et al. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. Chest 1990; 97: 1496–8.

20. Orliaguet O, Pépin JL, Veale D, et al. Hunter's syndrome and associated sleep apnoea cured by CPAP and surgery. Eur Respir J 1999; 13:1195–7.

21. Chan D, Li AM, Yam MC, et al. Hurler's syndrome with cor pulmonale secondary to obstructive sleep apnoea treated by continuous positive airway pressure. J Paediatr Child Health 2003; 39:558–9.

22. Muhlebach MS, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidosis. Paediatr Respir Rev 2011; 12:133–8.

23. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. Pediatrics 2009; 123:19–29.

24. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281:249–54.

25. Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucolipidosis II. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, Amemiya A. Gene Reviews. Seattle. 1993 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/.

26. Mallen J, Highstein M, Smith L, Cheng J. Airway management considerations in children with I-cell disease. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015; 79:760–2.

27. Sheikh S, Madiraju K, Qazi Q, Rao M. Improved morbidity with the use of nasal continuous positive airway pressure in I-cell disease. Pediatr Pulmonol 1998; 25:128–9.

28. Wooten WI 3rd, Muenzer J, Vaughn BV, Muhlebach MS. Relationship of sleep to pulmonary function in mucopolysaccharidosis II. J Pediatr 2013; 162:1210–5.

29. Tabone L, Caillaud C, Amaddeo A, et al. Sleep-disordered breathing in children with mucolipidosis. Am J Med Genet A 2019; 179A:1196–204.

30. Ballabio A, Gieselmann V. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. Biochim Biophys Acta 2009; 1793:684–96.

31. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: An overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford: Oxford Pharma Genesis, 2006.

32. Duning T, Deppe M, Brand E, et al. Brainstem involvement as a cause of central sleep apnea: pattern of microstructural cerebral damage in patients with cerebral microangiopathy. PLoS One 2013; 8:e60304.

33. Franzen D, Gerard N, Bratton DJ, et al. Prevalence and risk factors of sleep disordered breathing in Fabry disease: a prospective cohort study. Medicine (Baltimore) 2015; 94:e2413.

34. Talbot A, Hammerschlag G, Goldin J, Nicholls K. Sleep disturbance, obstructive sleep apnoea and abnormal periodic leg movements: Very common problems in Fabry disease. JIMD Rep 2017; 31:37-44.

35. Gaisl T, Nowak A, Sievi NA, et al. Obstructive sleep apnea and quality of life in Fabry disease: a prospective parallel cohort study. Sleep Breath 2020; 24:95-101.

36. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:16.

37. Von Ranke FM, Pereira Freitas HM, Mançano AD, et al. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: A state-of-the-art review. Lung 2016; 194:511–8.

38. Vankova J, Stepanova I, Jech R, et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. Sleep 2003; 26:427e30.

39. Rangel DM, Sobreira-Neto MA, Nepomuceno CR, et al. Sleep disorders in Niemann-Pick disease type C, beyond cataplexy. Sleep Med 2019; 57:122-7.

40. G Remiche, D Ronchi, F Magri, et al. Extended phenotype description and new molecular findings in late onset glycogen storage disease type II: A Northern Italy population study and review of the literature. J Neurol 2014; 261:83–97.

41. Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, et al. Recombinant human acid [alpha]-glucosidase: Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. Neurology 2007; 68:99–109.

42. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, et al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. Mol Genet Metab 2017; 120:163–72.

43. Jones HN, Muller CW, Lin M, et al. Oropharyngeal dysphagia in infants and children with infantile Pompe disease. Dysphagia 2010; 25:277–83.

44. Kansagra S, Austin S, DeArmey S, et al. Longitudinal polysomnographic findings in infantile Pompe disease. Am J Med Genet A 2015; 167A:858–61.

45. Boentert M, Prigent H, Várdi K, et al. Practical recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease. Int J Mol Sci 2016; 17:1735.

46. Bingöl Z, Tekce HD, Sağcan G, et al. Pulmonary functions and sleep-related breathing disorders in lipid storage disease. Sleep Breath 2018; 22:1137-42.

Prader Willi Sendromunda Uyku Bozuklukları

Beste Özsezen, Nagehan Emiralioğlu

Prader Willi Sendromu (PWS) bebeklik döneminde düşük doğum ağırlığı, hipotoni, beslenme bozukluğu ve malnutrisyon; çocukluk ve ergenlik döneminde hiperfaji, obezite, boy kısalığı, hipogonadizm, genital hipoplazi, psikomotor gerilik; tüm yaş gruplarında ise anormal vücut kompozisyonu (artmış yağ kütlesi, azalmış yağsız vücut kütlesi), dismorfik bulgular ve uykuda solunum bozuklukları ile karakterizedir. Tüm bireylerde bilişsel fonksiyonlarda bir miktar etkilenme mevcuttur. Motor gelişim basamakları ve dil gelişiminde gecikme sıklıkla eşlik eder. Hastalar öfke nöbetleri, inatçılık, obsesif-kompulsif bulgular gibi ayırt edici davranış özelliklerine sahiptir. Boy kısalığı, şaşılık ve skolyoz sıktır. PWS tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir. PWS insidansı 1/10.000-1/25.000 arasında değişmektedir [(1)]. Genetik olarak en sık paternal aktarılan 15. kromozomun q11.2-q13 bölgesinde delesyon (%65-75), bunu takiben maternal kaynaklı uniparental dizomi (%24) ve %1 hastada "imprinting defektleri" saptanmaktadır.

Prader Willi sendromunda 4 ana beslenme fazı mevcuttur. Birinci faz bebeklik döneminde ortaya çıkan beslenme bozuklukları ile karakterizedir. 18-36. aylarda ortaya çıkan ikinci fazda hastaların kilosu artmaya başlar. 3-15 yaş arasında ortaya çıkan üçüncü fazda hastaların aşırı bir gıda arama davranışı mevcuttur. Dördüncü fazda ise aşırı gıda arama davranışı üçüncü fazdaki kadar belirgin olmamakla birlikte hastaların iştahı fazladır. Tüm hastalar bu fazlardan geçmemektedir. Özellikle uygun diyet önerileri ve erken dönemde büyüme hormonu (BH) tedavisi ile bu durum kontrol altına alınabilir.

Prader Willi sendromunda mortalite hızı; entelektüel gerilik, obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonları olan hastalarda daha yüksektir [(2)]. 2015 yılında Whittington ve ark.'nın yayınladıkları çalışmada hastaların ani ölüm riski yılda %1,25 olarak raporlanmıştır [(3)]. 2008 yılında Tauber ve ark. tarafından yapılan PWS tanısıyla izlenen ve ölen hastaların değerlendirildiği çalışmada çocuk hastalarda en sık ölüm nedenleri solunum problemleri ve ateşli hastalıklar; erişkinlerde ise obezite ilişkili kardiyovasküler

Tablo 1. Prader Willi sendromu tanı kriterleri.

Major kriterler
- Bebeklikte hipotoni ve zayıf emme (yaşla düzelir)
- Beslenme problemleri ve kilo alamama
- 12 aydan sonra, 6 yaştan önce başlayan aşırı kilo alımı
- Karakteristik yüz bulguları: dolikosefali, dar yüz, badem şeklinde gözler, üst dudağın ince olduğuküçük ağız
- Hipogonadizm
- Global gelişme geriliği
- Hiperfaji
- Genetik kriterler

Minör kriterler
- Azalmış fetal hareket/ bebeklik döneminde zayıf ağlama
- Davranış problemleri: öfke nöbetleri, obsesif kompulsif davranış, inatçılık
- Uyku bozukluğu ve uyku apnesi
- Aileye kıyasla açık renkli cilt, saç
- Küçük eller
- Göz anormallikleri: ezotropi, miyopi
- Kalın visköz salya
- Konuşma artikulasyon bozukluğu

Destekleyici Bulgular
- Ağrı eşiğinin yüksek olması
- Vücut sıcaklığı instabilitesi
- Skolyoz/ kifoz
- Erken adrenarş
- Osteoporoz
- Yap-boz yapma kabiliyeti
- Nörolojik değerlendirmenin normal saptanması

problemler, gastrik nedenler ve uyku apnesi olarak sıralanmıştır. Diğer ölüm nedenleri ise diyabetes mellitus, tromboflebit ve cilt problemleridir [(4)].

Prader Willi sendromunda görülen uyku bozuklukları:

Prader Willi sendromunda uykuda solunum bozuklukları %57-100 arasında görülmektedir. PWS'de görülen uykuda solunum bozuklukları obstrüktif uyku apnesi (OUA), santral uyku apnesi, nokturnal hipoventilasyon, hipersomnolans katapleksi olarak sıralanmaktadır. Genel olarak çocuklarda %1,2 olarak belirtilen uykuda solunum bozukluğu prevelansı PWS'de %89'a kadar yükselmektedir. Hastalıkta uykuda solunum bozukluklarından sorumlu olası genler araştırılmaktadır. Buna örnek olarak paternal olarak eksprese olan Snord 116 geni gösterilebilir [(5)]. Hastalarda sıklıkla kötü uyku kalitesi, gündüz uykululuğu gibi uyku apnesini düşündürecek belirtiler mevcuttur. Özellikle küçük yaşlarda santral apne ve hipopneler ön planda iken; ilerleyen yaşla birlikte santral apne sıklığı azalır ve artan vücut kitle indeksi ve adenotonsiller hipertrofi ile ilişkili olarak OUA sıklığı artar [(6-10)]. Kliniğimizden yapılan bir çalışmada delesyonu olan PWS hastalarının uniparental dizomiye sahip olan hastalara göre daha

düşük oksijen satürasyonu ve daha yüksek apne hipopne indeksi (AHİ) skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir [11].

Tüm PWS hastalarında bebeklik ve erken çocukluk döneminden itibaren tarama amaçlı bazal polisomnografi (PSG) önerilmektedir. Ancak altta yatan obezite, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, astım, horlama, tanıklı apne, aşırı gündüz uykululuğu olan, sedasyon gerektiren cerrahi girişim, BH başlanması planlanan hastalarda PSG hızlandırılmalıdır [12].

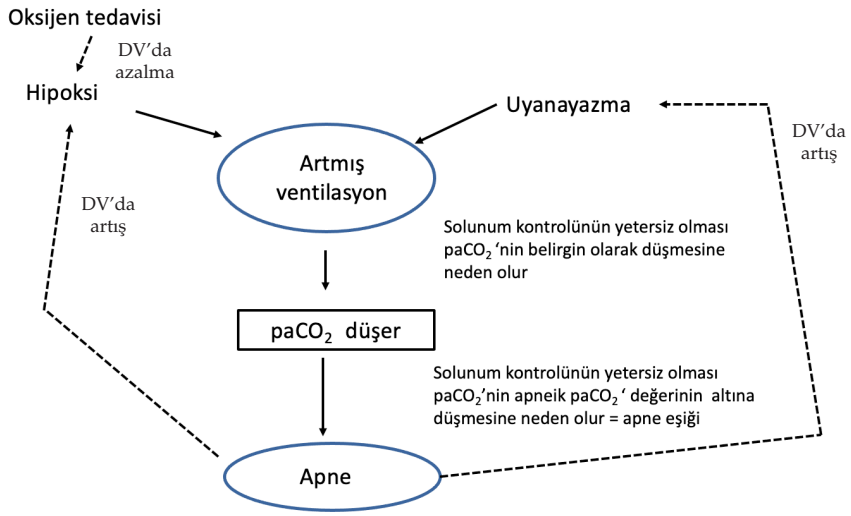
Obstrüktif uyku apnesi:

Prader Willi sendromunda OUA sıklığı %44-100 arasında görülmektedir. Yaşla birlikte sıklığı artar. Genel olarak çocuklarda adenotonsiller hipertrofi OUA için en sık etiyolojik faktör iken; PWS'de OUA gelişmesinde rol oynayan faktörler obezite, faringeal hipotoni, mikrognati, adenotonsiller hipertrofi, küçük burun ve orofarinks, boyun etrafında biriken yağ dokusu ve visköz sekresyonlar nöromusküler kas zayıflığı olarak sayılabilir. Lin ve ark. 2007 yılında 30 PWS hastasını değerlendirmiş; hastalarda uykuda solunum bozukluğu sıklığı %93 iken, hastaların %47,4'ünde santral uyku apnesi, %52,6'sında OUA olduğunu göstermiştir [10]. Farklı olarak Pavone ve ark. tarafından 2016 yılında 88 PWS hastasının değerlendirildiği kohortta ortanca 5,1 yaşındaki hastaların 2-10 yaş arasında %52'sinin,10 yaş üstünde %80'inin, erişkin grupta ise %88'inin obez olduğu belirtilmiştir. Obezitenin yüksek oranda olduğu kohortta ortalama miks ve obstrüktif AHİ 1.8, santral apne indeksi (SAİ) 0.1 saptanmıştır. Bu nedenle OUA etiyolojisinde obeziteden daha çok hipotoni ve yüz anomalilerinin daha önemli rolünün olduğu düşünülmüştür [9].

Prader Willi sendromu hastalarını değerlendirirken bir diğer önemli nokta, PSG ile kanıtlanmış OUA olan hastaların birçoğunda OUA ile ilişkili semptomların olmamasıdır. Bu nedenle hastalar uyku apnesine yönelik sorgulanırken yüksek hassasiyet ile değerlendirilmelidir. OUA derecesinde artış, artmış gündüz uykululuk hali, otizm benzeri davranışlar ve dürtüsellik ile ilişkilidir. Ayrıca OUA varlığı hastaların psikomotor gelişimini de olumsuz etkilemektedir [7].

Santral apne:

Prader Willi sendromunda santral apne patofizyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen mekanizmalar "Pre-Bötzinger" kompleksin fonksiyon gösterememesi, hipoksi ve hiperkarbiye anormal solunumsal yanıt, hipoksiye anormal uyanayazma ve kardiyovasküler yanıt, beyin sapı ve hipotalamusta matürasyon bozukluğu ve hipotoni olarak sıralanabilir (Şekil 1) [13]. Solunum ritminden sorumlu nöronlar santral sinir sisteminde dorsal respiratuar ve ventral respiratuar grup nöronlar olmak



Şekil 1. Prader Willi sendromunda solunum kontrolündeki anormalliklerin santral apneye neden olduğunu iddia eden mekanizma [13].

DV: Dakika ventilasyon

üzere iki belirli medullar bölgede yoğunlaşmıştır. Dorsal respiratuar grup nöronlar inspiratuvar nöronlar üzerine inhibitör etki, ventral respiratuvar grup nöronlar ise ekspiratuvar nöronlar üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. "PreBötzinger" kompleksi ventral respiratuvar grup nöronlar içinde bulunur ve solunum ritminin oluşmasında etken oldukları düşünülmektedir. PWS'de "PreBötzinger" kompleksinin fonksiyon göstermesi için gerekli nöromodülatör tetikleyicinin olmadığı gösterilmiştir. Bunun PWS'deki delesyona uğramış gen kümesine dahil olan Necdin ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. "Ndnt2Stw" mutant farelerde anormal solunum ritmogenezi olduğu ve doğduktan kısa süre sonra kaybedildiği gösterilmiştir [14].

Prader Willi sendromunda yapılan farklı testler periferik kemoreseptör yanıtının bozuk olduğunu düşündürmektedir. Hastalara 3 dakikalık hiperoksi testi uygulandığında sağlıklı bireylerde dakika ventilasyonunun azaldığı; PWS'de paradoksik olarak dakika ventilasyonunun arttığı görülmüştür. Yine hastalara %100 nitrojen 5 tidal solukta solutulduğunda kontrol grubunda ventilasyonun arttığı, PWS'de değişiklik olmadığı belirtilmiştir. Hastalara %15 CO_2 solutulduğunda ise kontrol grubunda ventilasyon artarken, PWS hastalarında değişiklik olmamaktadır. Ayrıca PWS hastalarına non-REM uykuda hipoksi testi uygulandığında hastaların %92'sinde uyanayazmanın olmadığı, bu oranın kontrol grubunda %36 olduğu görülmüştür [15].

Primer hipotalamik disfonksiyonun uyku mikro yapısındaki değişiklikler ve uyku sırasındaki ventilasyon anormallikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Farklı çalışmalarda beyin omurilik sıvısında oreksin ve hipokretin seviyelerinin ve pedunculopontin tegmantal nukleusdaki asetilkolinerjik nöronların azalmış düzeylerinin uyku mikro yapısındaki değişiklikler ve uyku sırasındaki ventilasyon anormallikleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu durumun da primer hipotalamik disfonksiyona yol açtığı düşünülmektedir [16-19].

Santral uyku apnesi PWS'de özellikle bebeklik döneminde daha sık görülür, sıklığı %53'tür. Yaşla birlikte santral apne sıklığı azalır. Santral apne REM döneminde daha belirgindir. Santral apnenin yaşla birlikte azalması solunum merkezlerinin yaşla birlikte stabilizasyonuna ve düzenlenmesine yol açan beyin sapının fizyolojik olgunlaşması ve fonksiyonel rezidüel kapasitede artışa yol açan vücut kütlesindeki gelişmeler ile ilişkilendirilmiştir [13].

Nokturnal hipoventilasyon:

Solunum kaslarının zayıf olması, obezite, skolyoz gibi eşlik eden ağır omurga anormallikleri noktürnal hipoventilasyon için risk faktörleridir. Hipoksi ve hiperkarbiye anormal ventilasyon yanıtı hipoventilasyona katkıda bulunur [16].

Hipersomnolans katapleksi:

Prader Willi sendromu hastalarında sık görülen bir semptom, erken çocukluk döneminde başlayan ve hastaların günlük yaşamını olumsuz etkileyen aşırı uykululuktur. PWS hastalarında uyku apnesi tedavisi sonrasında bazı hastalarda aşırı uykululuğun devam edebileceği ve uykuda solunum bozukluğu saptanmamış PWS hastalarında da bu durumun olabileceği unutulmamalıdır. Özellikle cerrahi ya da devamlı pozitif hava yolu basıncı uygulaması (continous positive pressure ventilation-CPAP) tedavisine yanıt vermeyen ve persistan gündüz uykululuğu devam eden hastalarda santral hipersomnolans düşünülmelidir [20-22]. PWS hastalarında aşırı gündüz uykululuğu vücut kitle indeksi ve gece uyku durumundan bağımsız olarak görülebilir. Farklı çalışmalarda prevelansı %52-100 arasında değişmektedir. Artan şekerleme ve azalan gündüz aktivitesi ile aşırı uyku halinin PWS'li çocukların ve ailelerinin günlük rutinlerini ve yaşam kalitelerini bozduğu gösterilmiştir. Hastaların öğrenme yeteneklerini, psikolojik durumunu ve davranış bozukluklarını olumsuz etkileyebilir [20].

Prader Willi sendromunda uykululuk halinin santral kökenli olduğu ve primer hipotalamik disfonksiyon ve oreksin eksikliği ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. 42 hastanın değerlendirildiği altı çalışmada narkolepsi sıklığı %35 saptanmıştır [21]. Aşırı gündüz uykululuğu nedeniyle hastaların

incelendiği sekiz çalışmanın sonuçları toplu olarak incelendiğinde objektif uykululuk hali için çoklu uyku latans testi <5 dakika kriteri alındığında hastaların %40'ında objektif uykululuk hali olduğu gösterilmiştir [23].

Gece uyku çalışmasını takiben uygulanan çoklu uyku latans testinde gündüz uykululuğunun narkolepsiye bağlı olup olmadığı belirlenir. Kişinin uykuya dalmasına ve REM uykusunun kaydedilmesine kadar geçen süreyi değerlendirmek için gün içine 2 saat aralarla ayarlanmış 20 dakikalık birkaç şekerlemenin değerlendirilmesi esasına dayanır. Uyku latansının 10 dakikadan kısa olması anormal ve REM uykusunun kaydedilmesi ile birlikte 8 dakikadan kısa olması narkolepsi göstergesidir. Genel popülasyonda narkolepsi tip 1 ile ilişkili olan HLA DQB1*0602 genotipinin narkolepsi olan PWS hastalarında çoğunlukla saptanmadığı bildirilmiştir [23].

Prader Willi sendromu hastalarında olgu serilerinde katapleksi tanımlanmıştır [24]. Genel toplumla benzer olarak en sık kahkaha atmak olmak üzere duygular ile tetiklenen ani atoni/hipotoni atakları ile katapleksi semptomları ortaya çıkmaktadır.

Prader Willi sendromunda görülen uyku bozukluklarında tedavi:

Obstrüktif uyku apnesi tedavisi:

Sendromik olmayan hastalarda OUA tedavisinde adenotonsillektomi (AT) başarısı %66-83 oranında değişmektedir [25,26]. OUA saptanan PWS hastalarında adenotonsiller hipertrofi saptanırsa, AT uygulanabilir. AT sonrası AHİ'nin ve oksijen desatürasyon indeksinin düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Clements ve ark. tarafından yapılan çalışmada operasyon öncesi AHİ 10.7 iken, operasyon sonrası dönemde 3.8'e gerilediği, hastaların %67'sinde orta-ağır OUA'nin, hafif OUA'ya gerilediği veya düzeldiği gösterilmiştir [27]. Lee ve ark. tarafından yayınlanan meta-analizde 41 PWS hastası incelenmiştir. Cerrahi öncesinde AHİ 13.1 iken; AT sonrasında AHİ'nin 4.6'ya gerilediği gösterilmiştir. AHİ'nin 5'in altında olması cerrahi başarı oranı olarak alındığında hastalarda cerrahi başarı oranı %71; başarı oranı AHİ'nin 1'in altında olması olarak değerlendirildiğinde ise cerrahi başarı oranı %21 saptanmıştır [28]. Hastalarda eşlik eden üst hava yolu hipotonisi nedeniyle AT sonrası velofaringeal yetmezlik riski artmaktadır. Velofaringeal yetmezlik sıklığı %14 olarak belirtilmiştir [27]. AT sonrasında hastaların 4/5'inde ameliyat sonrası en az bir komplikasyon geliştiği gösterilmiştir. Bu komplikasyonlar anesteziden geç ayılma, kanama, tekrar entübasyon gerektiren solunum komplikasyonları ve ek oksijen destek ihtiyacı olarak sıralanabilir [9].

Prader Willi sendromunda hipotoni, obezite, skolyoza bağlı akciğer restriksiyonu, hipoksi ve hiperkarbiye anormal solunum yanıtı ve hipo-

talamik disfonksiyona bağlı santral apne gibi durumların hepsi AT sonrasında kötüleşen uykuda solunum bozuklukları veya komplikasyonlara neden olabilir. AT sonrasında aşağıdaki durumlar varsa hastalara 6-8 hafta sonra kontrol PSG önerilmelidir:

- Operasyon öncesi orta veya ağır OUA varlığı
- OUA ilişkili komplikasyonlar (pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale)
- Obezite
- Persistan OUA bulguları

Ancak PWS hastalarının önemli bir kısmında AT sonrasında obezite gibi risk faktörleri nedeniyle rezidüel OUA devam etmekte, bu yüzden AT sonrası kontrol PSG önerilmektedir. Takip PSG'de belirgin rezidüel apnesi olan veya cerrahi için uygun olmayan hastalar CPAP tedavisi açısından değerlendirilmelidir. CPAP tedavisi altında tip 2 solunum yetmezliği düzelen ve OUA'si düzelen hastalarla ilgili vaka serileri literatürde bulunmaktadır. Ayrıca başka bir çalışmada nazal CPAP tedavisi ile REM evresi dışında uykunun diğer evrelerindeki solunum paterni ve uyku yapısının normale döndüğü gösterilmiştir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu ve obezite gibi nedenlerle ortaya çıkan OUA'de CPAP tedavisi ile solunum bozuklukları düzelirken, mevcut hipotalamik disfonksiyon nedeniyle nREM ve REM uyku evrelerindeki düzensizliğin devam edebileceği unutulmamalıdır [29]. Ancak PWS hastalarında OUA tedavisi için CPAP kullanımı ve kilo vermeye rağmen gündüz uykululuk hali devam edebilir [30-32].

LeFort osteotomi, dil küçültme veya ortodontik tedaviler gibi ortognatik tedaviler uygun hastalarda uygulanabilir [33,34]. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi bu cerrahi yaklaşımlarla karşılaştırıldığında uygun bir seçenek olarak görünmekle birlikte hastalarda PAP tedavisine uyum sorunları yaşanabilir.

Santral uyku apnesinin tedavisi:

Santral uyku apnesinin tedavisi hastaların izlemi, oksijen tedavisi ve PAP uygulaması olarak sıralanabilir. Çocuklarda santral uyku apnesinin tedavisinde ilk seçenek iki basınçlı pozitif basınç uygulaması (*bilevel positive pressure ventilation* -BPAP) iken, PWS hastalarında mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte sadece oksijen tedavisi ile basınç ihtiyacı ortadan kalkmaktadır. Santral uyku apnesinde oksijen tedavisi verildiğinde AHİ'nin 4.7'den 2.5'a düştüğü gösterilmiştir. Bu sebeple hastalarda ilk tedavi seçeneği oksijendir [6]. Özellikle oksijen tedavisinden en çok fayda gören grup süt çocuğu yaş grubudur ancak bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [13].

Hipersomnolans katapleksi tedavisi:

Hipersomnolans katapleksi tedavisinde santral alfa adrenerjik reseptör stimulanı modafinil kullanılabilir. Modafinil hastaların 2/3'ünde iyi tolere edilmektedir [35].

Büyüme hormonu uygulaması ve Prader Willi sendromu:

Prader Willi sendromu hastalarında BH kullanımına yönelik 2013 yılında yayınlanan uzlaşı raporunda PWS'de BH replasman tedavisinin büyüme, yağsız vücut kütlesinin artışı ve yağ kütlesinin azalması ile vücut kompozisyonunun düzenlenmesi, kas gücü, egzersiz toleransı ve kemik sağlığı üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Ciddi obezite, tedavi verilmeyen ciddi OUA, kontrolsüz diyabet ve kanser gibi durumlarda BH kullanılması kontrendikedir [36].

Prader Willi sendromu hastalarında 2005 yılında BH tedavisini takiben nedeni bilinmeyen ölümlerin saptanması BH kullanımı ile ilgili kaygı uyandırmıştır [37,38]. Ölen hastaların çoğunluğunun obez bireyler olduğu ve hastalarda altta yatan solunum ve kardiyak problemler ve üst havayolu obstrüksiyonu ve tedavi edilmemiş adenotonsiller hipertrofi kanıtları olduğu saptanmıştır. Farklı bir çalışmada BH kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ölüm hızı arasında bir fark gösterilememiştir [39]. BH ile ilgili ölümleri açıklamak için birçok teori olmakla birlikte insüline benzer büyüme faktörü-1 (IGF-1) aşırı hızlı artışı ile ilişkili tonsiller ve yumuşak doku hipertrofisi, artmış sıvı retansiyonu ve yumuşak doku ödeminin ölümcül OUA'dan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tauber ve ark. PWS olan ve ölen 64 hastayı BH kullanan ve kullanmayanlar olarak iki grupta incelemiştir. Tüm hastalar içinde ölüm nedenleri incelendiğinde solunum yolu enfeksiyonları veya solunum yetmezliği en sık ölüm nedenidir. İki grup arasında ölüm nedeni, obezite ve uyku apne prevelansı açısından istatistiksel fark saptanmamıştır. BH alan grupta hastaların %75'i tedavi başlandıktan sonraki ilk 9 ay içinde kaybedilmiştir [4].

Büyüme hormonu başlandıktan sonra daha geç dönemde de OUA ortaya çıkabilmektedir. Nixon ve ark. BH başlanmasından önce normal uyku çalışması olan bir kız olguda tedavinin 7. haftasında uyku çalışmasının normal olduğunu, 6 ayın sonunda BH dozu arttırıldıktan sonra OUA geliştiğini, BH kesilince OUA düzeldiğini raporlamıştır. İki yıl sonra tekrar BH başlandığında tekrar OUA geliştiği için kesilmek zorunda kalınmıştır [40]. Berini ve ark. 50 hastadan oluşan kohortlarında 3 hastada 6. hafta, 2. yıl ve 3. yılda ağır OUA geliştiği için BH tedavisini kesmek zorunda kalmıştır [41].

Prader Willi sendromu hastalarında BH tedavisinin uyku apnesi üzerine olumlu etkilerini gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Kuppens

ve ark. 35 prepubertal PWS tanılı çocukta 6 aylık BH tedavi sonrasında AHİ'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş saptamıştır. Uykuda solunum bozuklukları açısından hastaların uygun şekilde izlenmesi ve tedavi ile BH'nun güvenli kullanılabileceği belirtilmiştir [42]. Khayat ve ark. benzer olarak BH tedavisi alan 15 PWS hastasının iki yıllık izleminde obstrüktif AHİ ve SAİ'de bir değişiklik olmadığını belirtmiştir [43]. Al Saleh ve ark. 28 PWS hastasında obstrüktif AHİ ve SAİ incelemiş, bazal ve takip PSG'lerinde BH tedavisinden bağımsız olarak SAİ'de iyileşme saptarken obstrüktif AHİ'de değişiklik olmamıştır [44]. Carrel ve ark.'nın 48 hastayı uzun dönem izledikleri çalışmada BH kullanımının risklerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir [45]. Kanada'da yapılan 15 PWS tanılı hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, BH başlandıktan 6 hafta sonra 2 hastada ağır OUA geliştiği için BH tedavisi kesilmiştir. Kalan 13 hasta 2 yıl boyunca izlenmiş ve obstrüktif AHİ'de bir değişiklik saptanmamıştır [44].

Prader Willi sendromu hastalarında BH tedavisinin istirahat ventilasyonunu ve karbondioksite ventilatör yanıtı iyileştirdiği bildirilmiştir [46]. Başka bir çalışmada ise BH'nun vücut kompozisyonunu ve dinlenme esnasındaki enerji harcamasını iyileştirdiği ve uyku kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Böylece BH tedavisinin PWS'li bebeklerde santral uyku apnesini iyileştirebileceği düşünülmektedir [47,48].

Sonuç olarak PWS hastaları ciddi solunum problemleri açısından risk altındadır. Hastaların multidisipliner olarak değerlendirilmesi gereklidir. PWS hastaları düzenli ve sistematik olarak uyku ve uykululuk şikayetleri açısından sorgulanmalı ve uygun uyku testleri ile şikayetlerine yönelik taranmalıdır. Yaşla birlikte hastaların uykuda solunum bozukluğu paterni değişiklik gösterir. BH kullanımının üst solunum yolu enfeksiyonlarına ve OUA'sinde artışa yol açacağı akılda tutulmalıdır. BH başlanması planlanan hastalara BH kullanımıyla ilişkili ölüm riski ile ilgili bilgi verilmesi önerilir. Son dönemde yapılan çalışmalar BH tedavisinin AHİ'yi olumsuz yönde etkilemediğini belirtmekle birlikte, BH tedavisi başlanmadan önce, PSG yapılması tedavinin 3-6. ayında hastalara tekrar PSG yapılması önerilmektedir. BH başlanmadan önce PAP tedavisi alan hastalarda kontrol PSG'de basınç artış ihtiyacı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. PSG'de OUA saptanması durumunda kulak burun boğaz hekimine yönlendirilmelidir. Ayrıca skolyoz cerrahisi planlanan veya aşırı gündüz uykululuğu olan hastalar da PSG ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Donaldson MDC, Chu CE, Cooke A, et al. The Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 1994;70:58–63.
2. Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, et al. Mortality in Prader-Willi syndrome. Am J Ment Retard 2006;111:193-8.
3. Whittington JE, Holland AJ, Webb T. Ageing in people with Prader-Willi syndrome: mortality in the UK population cohort and morbidity in an older sample of adults. Psychol Med 2015;45:615-21.
4. Tauber M, Diene G, Molinas C, Hébert M. Review of 64 cases of death in children with Prader-Willi syndrome (PWS). Am J Med Genet A 2008;146A:881-7.
5. Lassi G, Priano L, Maggi S, et al. Deletion of the Snord116/SNORD116 Alters sleep in mice and patients with Prader-Willi Syndrome. Sleep 2016; 39: 637–44.
6. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi syndrome. PLoS One 2014; 9: e101012.
7. Festen DA, Wevers M, de Weerd AW, et al. Cognition and behavior in pre-pubertal children with Prader-Willi syndrome and associations with sleep-related breathing disorders. Am J Med Genet A 2008;146A:3018-25.
8. Helbing-Zwanenburg B, Kamphuisen H, Mourtazaev M. The origin of excessive daytime sleepiness in the Prader-Willi syndrome. J Intel Disabil Res 1993;37: 533-41.
9. Pavone M, Caldarelli V, Khirani S, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome: A multicenter study. Pediatr Pulmonol 2015;50:1354-9.
10. Lin HY, Lin SP, Yen JL, et al. Prader-Willi syndrome in Taiwan. Pediatr Int 2007;49:375-9.
11. Ozsezen B, Emiralioğlu N, Özön A, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader willi syndrome: Impact of underlying genetic mechanism. Respir Med 2021;187:106567.
12. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. Eur Respir J 2017;50:1700985.
13. Urquhart DS, Gulliver T, Williams G, et al. Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 2013; 98:592-5.

14. Zanella S, Barthelemy M, Muscatelli F, Hilaire G. Necdin Gene, Respiratory Disturbances and Prader-Willi Syndrome. In: Poulin Mj, Wilson RJA. Integration in Respiratory Control. Advances in Experimental Medicine and Biology. New York: Springer, 2008.

15. Gozal D, Arens R, Omlin KJ, et al. Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. J Appl Physiol 1994;77:2231-6.

16. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003:74:1667-73.

17. Nevsimalova S, Vankova J, Stepanova I, et al. Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome. Eur J Neurol 2005;12:70-2.

18. Bruni O, Verrillo E, Novelli L, Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. Curr Opin Pulm Med 2010; 16:568-73.

19. Hayashi M, Miyata R, Tanuma N. Decrease in acetylcholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus in a patient with Prader-Willi syndrome. Neuropathology 2011;31:280-5.

20. Ghergan A, Coupaye M, Leu-Semenescu S, et al. Prevalence and phenotype of sleep disorders in 60 adults with Prader-Willi Syndrome. Sleep 2017; 1;40(12).

21. Manni R, Politini L, Nobili L, et al. Hypersomnia in the Prader Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. Clin Neurophysiol 2001; 112:800-5.

22. Hertz G, Cataletto M, Feinsilver SH, Angulo M. Sleep and breathing patterns in patients with Prader Willi syndrome (PWS): effects of age and gender. Sleep 1993;16: 366–71.

23. Camfferman D, McEvoy RD, O'Donoghue F, Lushington K. Prader Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness. Sleep Med Rev 2008; 12: 65–75.

24. Tobias ES, Tolmie JL, Stephenson JB. Cataplexy in the Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 2002;87:170.

25. Friedman M, Wilson M, Lin H-C, Chang H-W. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg 2009;140:800–8.

26. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:979–84.

27. Clements AC, Dai X, Walsh JM, et al. Outcomes of adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in Prader-Willi Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. Laryngoscope 2021;131:898-906.

28. Lee CH, Hsu WC, Ko JY, et al. Adenotonsillectomy for the treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children with Prader-Willi Syndrome: A Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2020;162:168-76.

29. Sforza E, Krieger J, Geisert J, Kurtz D. Sleep and breathing abnormalities in a case of Prader-Willi syndrome. The effects of acute continuous positive airway pressure treatment. Acta Paediatr Scand 1991;80:80-5.

30. Clift S, Dahlitz M, Parkes JD. Sleep apnoea in the Prader–Willi syndrome. J Sleep Res 1994; 3: 121–6.

31. Sforza E, Krieger J, Geisert J, Kurtz D. Sleep and breathing abnormalities in a case of Prader–Willi syndrome. The effects of acute continuous positive airway pressure treatment. Acta Paediatr Scand 1991; 80: 80–5.

32. Harris JC, Allen RP. Is excessive daytime sleepiness characteristic of Prader–Willi syndrome? The effects of weight change. Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1288–93.

33. Xiao KK, Tomur S, Beckerman R, et al. Orthognathic correction in Prader-Willi syndrome: occlusion and sleep restored. Cleft Palate Craniofac J 2019;56:415–8.

34. Ishihara Y, Sugawara Y, Ei Hsu Hlaing E, et al. Orthodontic correction of severe class II malocclusion in a patient with Prader-Willi syndrome. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2018;154:718–32.

35. De Cock VC, Diene G, Molinas C, , et al. Efficacy of modafinil on excessive daytime sleepiness in Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 2011;155A:1552-7.

36. Deal CL, Tony M, Hoybye C, et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E1072–87.

37. Eiholzer U. Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. Horm Res 2005;63:33-9.

38. Sacco M, Di Giorgio G. Sudden death in Prader-Willi syndrome during growth hormone therapy. Horm Res 2005;63:29-32.

39. Nagai T, Obata K, Tonoki H, et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. Am J Med Genet A 2005;136:45-8.

40. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome.

Pediatr Pulmonol 2002;34:209-17.

41. Berini J, Spica Russotto V, Castelnuovo P, et al; Genetic Obesity Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology (ISPED). Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:E1516-23.

42. Kuppens RJ, Mahabier EF, Bakker NE, et al. Effect of cessation of GH treatment on cognition during transition phase in Prader-Willi syndrome: results of a 2-year crossover GH trial. Orphanet J Rare Dis 2016;11:153.

43. Khayat A, Narang I, Bin-Hasan S, et al. Longitudinal evaluation of sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome. Arch Dis Child 2017 ;102:634-8.

44. Al-Saleh S, Al-Naimi A, Hamilton J, et al. Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing in children with Prader-Willi syndrome during 2 years of growth hormone therapy. J Pediatr 2013;162:263–8 e1.

45. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, et al. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with prader-willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:1131-6.

46. Talebizadeh, Z, Butler MG. Insulin resistance and obesity- related factors in Prader-Willi syndrome: comparison with obese subjects. Clin Genet 2005;67:230-9.

47. Lindgren AC, Hellstrom LG, Ritzen EM, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO(2) response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. Eur J Pediatr 1999;158:936-40.

48. Haqq AM, Stadler DD, Jackson RH, et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader-Willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2206-12.

Down Sendromunda Uyku Bozuklukları

Mina Hızal

Down Sendromu (DS), 21. kromozom çiftine fazladan bir kromozom eklenmesi (Trizomi 21) sonucunda ortaya çıkan, mental motor gelişimi etkileyen ve oldukça yaygın izlenen kromozom anomalilerinden biridir [1,2]. Yaşam kalitesini etkileyen birçok tıbbi duruma neden olmaktadır [3]. İlk olarak 1866 yılında Dr. John Langdon Down tarafından tanımlanmıştır. Kısmi veya tam trizomi 21, DS'nin genomik nedeni olarak belirtilmektedir. Dünya nüfusunun artması ile birlikte DS'nin yaşam boyu yaygınlığı giderek artmaktadır [4]. Hastalık tüm toplumlarda görülmektedir ancak toplumdaki ileri anne yaşı hastalığın sıklığını etkileyen en önemli nedenler arasındadır [4]. Prevalansı toplumlara göre değişmekle birlikte genel görülme sıklığı yaklaşık 1/700'dür [5]. Türkiye'de yapılan çalışmalara göre DS'li doğan canlı bebek oranının ortalama 8-10/100.000 olduğu belirtilmektedir [6]. DS'lu bireylerin son yıllarda beklenen yaşam süreleri giderek artmaktadır [4]. Bu durum hastaların yaşam kalitesine daha çok odaklanılması ve ikincil komplikasyonlara yol açabilecek durumların mümkün olduğunca erken engellenmesini önemli kılmaktadır [7,8].

Down sendromlu hastalarda birçok dismorfik özellik izlenebilmektedir. Özellikle nörolojik, kas-iskelet, kardiyovasküler ve pulmoner sistemler etkilenebilmektedir [4]. Hastalarda değişken derecelerde zihinsel gerilik, büyüme gelişme geriliği, nörolojik problemler, doğuştan kalp defektleri, pulmoner hastalıklar, kas hipotonisi, atlantoaksiyal instabilite, endokrin sorunlar, ortopedik problemler, obezite, gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, immün yetmezlik, görme ve işitme defektleri, otoimmün hastalıklar, tekrarlayan enfeksiyonlar, hematolojik bozukluklar, üriner sistem hastalıkları, anksiyete bozuklukları ve erken başlangıçlı Alzheimer hastalığı gibi birçok sağlık sorunu gelişebilmektedir [4,9].

Ensede yelelenme olarak ifade edilen gevşek deri kıvrımı, hipotoni, epikantal katlantı, tek enine palmar kıvrım, brakisefali, düz burun köprüsü, küçük göz ve kulaklar, yukarıya eğik palpebral fissürler, Brushfield lekeleri ve ayak 1. ve 2. parmaklar arasında derin bir plantar oluk ayırt edici özellikleri arasındadır [3].

Down sendromlu hastalarda, üst ve alt solunum yolları çeşitli şekilde etkilenebilmektedir. Konjenital hava yolu anomalileri, tekrarlayıcı ağır solunum yolu enfeksiyonları, pulmoner vasküler hastalık, kistik akciğer hastalığı ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları bunlardan bazılarıdır [1]. Hava yolları haricindeki anormallikler de ikincil olarak respiratuvar etkilenmeye katkıda bulunabilmektedir [10]. Solunum sistemi hastalıkları DS'li çocuklarda hastaneye yatış ve mortalitenin önemli nedenleri arasındadır [1].

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları çocukluk döneminde sık olarak izlenmektedir ve önemli morbiditelere neden olabilmektedir. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ve izole semptomlar ile giden durumları kapsamaktadır ve bunların arasında en sık izlenen OUAS'dır [11]. Tedavisiz OUAS'ın gündüz aşırı uykululuk durumundan ağır bilişsel etkilenmelere kadar değişen ciddiyette birçok sonucu olabilmektedir [12].

Down sendromu ve obstrüktif uyku apnesi:

Obstrüktif uyku apne sendromu, hava yollarının kollapsı sonucu tekrarlayan kısmi veya tam obstrüksiyonuna yol açan bir durumdur [13]. DS'li çocuklarda uykuda solunum bozukluğuna yatkınlık bulunmaktadır [10]. DS'de özellikle OUAS sık görülür ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [14,15]. OUAS'un çocukluk yaş grubunda sıklığı %1-4 arasında değişirken, DS'li çocuklarda bu oran %30 ile %75 arasında, yetişkinlerde ise %90'a kadar yükselebilmektedir [5,9,16]. Ayrıca DS'li kişilerde OUAS ağırlığı ve seyri DS'li olmayan hastalara göre daha şiddetli olabilmektedir [9,17]. Maris ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, rastgele seçilmiş DS'li hasta grubunda, OUAS saptanan hastaların yaklaşık yarısında hastalığın şiddetli olduğu tespit edilmiştir [5].

Down sendromlu çocuklarda hastalığa eşlik eden bir çok doğumsal defekt ve komorbiditeler uykuda solunum bozukluklarına yatkınlık yaratabilmektedir [18]. Bu hastalarda birden fazla faktör üst hava yolu obstrüksiyonunu kolaylaştırmaktadır (Tablo 1) [7,9]. Midfasiyel ve mandibular hipoplazi gibi kraniyofasiyal defektler, rölatif makroglossi, faringeal hipotoni, glossopitozis, adenotonsiller hipertrofi, jeneralize kas hipotonisi, laringomalazi ve trakeal stenoz gibi durumlar bu yatkınlığın altında yatabilecek bazı nedenlerdir [9,19]. Ayrıca DS'li bireylerde sıklığı daha yüksek olan obezite, reflü, hipotiroidi, tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, astım, alerjik rinit ve pulmoner vasküler hastalık gibi faktörler uyku bozukluklarının gelişimine katkıda bulunan komorbid durumlar arasında sayılmaktadır [19,20].

Tablo 1. Down sendromlu hastalarda üst solunum yolu patolojileri aracılığı ile obstrüktif uyku apne sendromu'na yatkınlık yaratan durumlar [9].

Midfasiyel hipoplazi
Mandibular hipoplazi
Adenoid hipertrofi
Rölatif makroglossi
Glossopitozis
Tonsiller hipertrofi
Laringomalazi
Faringomalazi
Subglottik stenoz
Trakeal stenoz
Lingual tonsil hipertrofi
Hipotiroidizm

Down sendromlu bireylerde obezite daha sıktır ve obezite ile OUAS'ın ilişkili olabileceği birçok çalışmada vurgulanmaktadır [21, 22]. Bu hastalarda hem santral obezite varlığının OUAS ile ilişkili olduğu hem de farinksin yan duvarında gelişen yağ birikimlerinin solunum yollarında darlığı artırdığı düşünülmektedir [9]. Chamseddin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, obez olan DS'li çocuklarda ağır OUAS'ın daha sık olduğu belirtilmiştir [23]. Yaygın hipotoni ise hava yolu kollaps olasılığının artmasına neden olmaktadır ve hipoventilasyona katkı sağlayabilmektedir [7,24]. Ek olarak DS'de sıklığı artmış olan hipotiroidinin ise obezite, hava yollarında mukoprotein birikimi, solunum kaslarının nöronal etkilenmesi ve solunum kontrolünde bozukluklar aracılığı ile OUAS gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünülmektedir [9,25]. Gastroözofageal reflü hastalığı ise üst hava yollarında inflamasyon artışına neden olarak hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunabilmektedir [9].

Obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve yönetimi:

Nörogelişimsel olarak etkilenmiş ve birçok sistemik hastalığı olan DS'li bireylerde, OUAS ile ilgili farkındalık ile erken tanı ve yönetim, gelişebilecek önemli morbiditelerin önlenmesi ve hastaların hayat kalitelerinin artması açısından oldukça önemlidir [7,9]. Ancak OUAS'da izlenebilen bulguların bazılarının, DS'li bireylerde hastalığın seyri boyunca izlenebilmesi, bu hastalarda uykuda solunum bozukluğu tespitini güçleştirebilmektedir. Bu nedenle klinisyenlerin uykuda solunum bozuklukları varlığı açısından yüksek şüphe düzeyine sahip olmaları oldukça önemlidir [7,9].

Horlama, ağzı açık uyuma, nefes nefese kalma, tanıklı apne, anormal uyku pozisyonları, huzursuz uyku, davranışsal bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, gelişme geriliği, okul performansında azalma ve gece enürezisi izlenebilecek bulgulardan bazılarıdır [26-28]. Çalışmalar DS'li çocukların ebeveynlerinin uyku bozukluğuna dair semptomları hafife aldıkları veya gözden kaçırabildiğine işaret etmektedir [29,30]. Araştırmalar

aileler tarafından bildirilen uykuda solunum bozukluğu semptomları ve polisomnografi (PSG) sonuçları arasındaki ilişkinin zayıf olduğuna göstermektedir [29]. Shott ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ebeveynleri uyku sorunu bildirmeyen hastaların yaklaşık yarısından fazlasında anormal PSG bulguları saptandığı belirtilmektedir [29].

Her ne kadar klinik bulgular uyku bozukluklarının tanısı için çok önemli olsa da, DS'li bireylerde OUAS'ın sık izlenmesi ve klinik olarak saptanmasındaki güçlüklerden dolayı Amerikan Pediatri Akademisi DS'li hastalara 4 yaşına kadar, semptomatik DS'li hastalara ise daha erken dönemde uyku taraması önermektedir [3]. Ayrıca DS'li çocukların yaşamın ilk 6 ayı boyunca en az bir kez horlama, tanıklı apne, anormal uyku pozisyonları, gece sık uyanma, gündüz uykululuk durumu ve davranışsal problemler gibi OUAS'ın belirtisi olabilecek bulgular açısından sorgulanması ve semptom varlığında pediatrik uyku bozukluklarında uzman bir doktora sevk edilmesi ve bu sorgulamanın her sağlıklı çocuk değerlendirilmesinde gözden geçirilmesi önerilmektedir [3].

Tüm hastaların obezite, hipotoni ve adenotonsiller hipertrofi gibi otorinolaringolojik problemler açısından incelenmesi tavsiye edilmektedir. [7]. Ek olarak obezitenin uyku apnesi için bir risk faktörü olabileceğinin aileler ile tartışılmasının faydalı olacağı vurgulanmaktadır [3]. Uyku ile ilişkili solunum bozukluğu şüphesi bulunan DS'li hastaların kraniyofasiyal anomaliler yönünden detaylı değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Oral kavite, dişler, adenotonsiller yapı ve uvulanın incelenmesi oldukça önemlidir. Hastalarda gelişme geriliği, obezite, pektus deformitesi varlığına dikkat edilmelidir [10].

Polisomnografi, OUAS tanısında yenidoğan döneminden itibaren uygulanabilen altın standart tetkiktir. Genel hasta grubunda olduğu gibi DS'li bireylerde de Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) puanlama kriterleri kullanılmaktadır [31]. Alternatif olarak kullanılabilecek tüm gece pulse oksimetre monitorizasyonu, kapnografi, kardiyorespiratuar poligrafi gibi yöntemlerin etkinliği DS'li bireylerde gösterilememiştir [9]. Mevcut kılavuzlar DS'li hastalarda ilk PSG sonrası takip döneminde uyku çalışması endikasyonu ile ilgili bilgi içermemektedirler. Bu konuda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [13]. Bu hasta grubunda OUAS ile ilişkili olabilecek durumların aydınlatılabilmesi için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır [13,18,20]. Ayrıca DS'li bireylerde OUAS'ı öngörebilecek klinik ve biyobelirteçler üzerine modeller geliştirilmeye çalışılmaktadır [32,33].

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavi ve komplikasyonları:

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde altta yatan nedenlerin yönetimi, kilo verme programları, tonsillektomi, ağız içi aparatlar, non-invaziv mekanik ventilasyon, trakeostomi ve invaziv mekanik ventilasyon, kraniofasiyal cerrahi altta yatan hastalığa ve duruma göre basamaklı olarak seçilebilmektedir. Fakat hastalarda hem hipoventilasyona katkı sağlayabilecek hipotoni ve obezite gibi komorbiditelerin sıklığının fazla olması ve hem de hava yolu obstrüksiyonunun birden fazla nedene bağlı olması nedeni ile OUAS tedavisi daha karmaşıktır [9]. Nazal steroid ve montelukast gibi oral lökotrien inhibitörleri, hafif OUAS hastalarında faydalı olabilmektedir [34]. Ayrıca tüm hastalarda OUAS varlığında tiroid fonksiyonu kontrol edilmeli ve hipotiroidi tedavi edilmelidir [9]. Çalışmalar hipotiroidizmin uygun tedavisinin OUAS iyileşmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir [35].

Adenotonsillektomi (AT), çocuklarda OUAS yönetiminde birinci basamak cerrahi tedavi yöntemidir. Ancak DS'li bireylerde tedavi başarısı diğer hasta gruplarına göre daha düşük olup, AT'ye rağmen hastaların %30-50'sinde kalıcı ve/veya tekrarlayan OUAS görülebilmektedir ve sürekli pozitif basınçlı hava yolu desteği ihtiyacı olabilmektedir [36]. DS'li 27 hastanın AT sonrası devam eden OUAS nedeninin sine-MRG ile araştırıldığı çalışmada hastaların %74'ünde makroglosi, %63'ünde adenotonsiller dokunun tekrar büyümesi, %63'ünde glossopitoz, %30'unda genişlemiş lingual bademcikler ve %22 hipofaringeal kollaps olduğu saptanmıştır [37]. Her ne kadar AT sonrası tam iyileşme oranları düşük olsa da çalışmalar, DS'li bireylerde AT sonrasında apne hipopne indeksinde belirgin düşme olduğunu göstermektedir [38]. Adenotonsillektomi ve cerrahi yöntemler DS'li bireylerde OUAS tedavisinde rutin bir seçenek olarak sunulması önerilmektedir ancak hastaların ailelerine AT sonrası rezidüel OUAS olasılığının yüksek olduğu ile ilgili bilgi verilmesi önemlidir [7].

Hastalarda AT'nin riskleri ve komplikasyonlar ile ilgili değişken sonuçlar vardır. Hastalığın karmaşık patofizyolojisi göz önünde bulundurularak hastalar bu konuda deneyimli olan merkezlere yönlendirilmeli, AT öncesi uyku çalışması ve detaylı hava yolu değerlendirmesi yapılması önerilmektedir [9,39]. Adenotonsillektomi sonrası rezidüel hastalık olasılığının yüksek olması nedeniyle AT'den 2-3 ay sonra post-operatif uyku çalışması önerilmektedir [9].

Adenotonsillektomi sonrası rezidüel OUAS nedeni ile non-invaziv ventilasyon desteği gerekebilmektedir [7]. Non-invaziv ventilasyon için sıklıkla sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP), inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçlar veren iki seviyeli

pozitif havayolu basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure, BPAP) uygulanabilmektedir [36,40]. Ancak hastalarda nörobilişsel bozukluklardan ötürü non-invaziv tedavilere uyum zorlaşabilir. Bu hastalarda CPAP ve BPAP uyumuyla ilgili yapılmış çalışmalar sınırlıdır. DS'li hastalarda non-invaziv ventilasyon uyumunu iyileştirmek için çeşitli destekleyici yaklaşımlar önerilmektedir [9,41]. Dental aparatlar hafif-orta dereceli OUAS tedavisinde kullanılmaktadır ancak DS'li hastalarda bu alanda yapılmış çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Down sendromlu hastalarda üst hava yolu obstrüksiyonunun multifaktöryel olduğu düşünüldüğünde, bu hasta grubunda dental aparatların etkisinin daha az olabileceğine inanılmaktadır [9].

Down sendromlu bireylerde birden fazla düzeyde görülebilen üst hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle ileri cerrahi müdahaleler faydalı olabilmektedir, ancak bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar çok sınırlıdır. Lingual tonsillektomi, dil tabanı redüksiyonu, konka küçültme, septoplasti, uvulopalatofaringoplasti, supraglottoplasti, maksiller veya mandibuler cerrahiler, subglottik ve trakeal stenoza yönelik girişimler uygun bireylerde seçilebilecek yöntemlerdendir. Adenotonsillektomiye rağmen OUAS devam eden hastalarda uygun yaklaşımın belirlenmesi amacı ile uyku endoskopisi ve sine-MRG gibi ileri hava yolu görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Tüm yaklaşımlara rağmen kalıcı ve şiddetli OUAS varlığında trakeostomi gerekli olabilmektedir [7,9]. Seçilmiş hasta grubunda hızlı maksiller genişletme ve mandibular distraksiyonun fayda sağlayabileceğine dair veriler bulunmaktadır [42,43]. Tedaviye dirençli OUAS'da yeni tedavi modalitelerinden hipoglossal sinir stimülasyonun olumlu sonuçları olabileceğine dair veriler bulunmaktadır [44].

Tedavi edilmemiş OUAS büyüme gelişme geriliği, kardiyovasküler problem, dil ve nörobilişsel bozukluk, metabolik disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon gibi oldukça önemli komplikasyonlara neden olabilmektedir [45]. Gece uykusunun bölünmesi ile dikkat eksikliği ve hiperaktivite, okul performansında azalma, gündüz aşırı uyku hali, IQ düşüklüğü gibi gündüz izlenen davranışsal bozukluklar arasında ilişki olduğu birçok çalışmada vurgulanmıştır [38]. Araştırmalar OUAS bulunan DS'li ergenlerde ve çocuklarda yavaş dalga uykusunda azalma olabileceği ve sonuç olarak bazı nörobilişsel fonksiyonların etkilenebileceğini öne sürmektedir [9]. OUAS'ın neden olabileceği sonuçların çoğunun zaten DS'li bireylerde hastalık sürecinde izlenebileceği düşünüldüğünde, oldukça hassas olan bu topluluğun uyku bozuklukları ile ilişkili komplikasyonlardan korunmaları oldukça önemlidir [13].

Santral apne ve diğer uyku bozuklukları:

Down sendromlu bireylerde çeşitli uyku problemleri görülebilmek-

tedir. Çocuklarda uykuyu başlatma, uykuyu sürdürme ve gündüz aşırı uyku hali gibi sorunlar diğer çocuklara göre daha sık izlenmektedir [8]. DS'li hastalarda santral apne sıklığının da daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Santral apne sıklığının artışının altında yatan neden tam olarak açıklanamamış olsa da, hipotoni ve solunum sistemi kontrolünde bozukluk ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [7]. Konjenital santral hipoventilasyon sendromu, DS ve Hirschsprung hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (PHOX2B geninin varlığı ile karakterize) [46]. Ayrıca hipoventilasyon sıklığı da DS'li hastalarında daha yüksektir [7].

KAYNAKLAR

1. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. J Pediatr 2011; 158: 319-25.
2. Churchill SS, Kieckhefer GM, Landis CA, Ward TM. Sleep measurement and monitoring in children with Down syndrome: a review of the literature, 1960-2010. Sleep Med Rev 2012; 16: 477-88.
3. Bull MJ, Committee on G. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 2011; 128: 393-406.
4. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 9-29.
5. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. Sleep 2016; 39: 699-704.
6. Durhan MA, Tanboğa I. Obstructive sleep apnea and oral health in children with Down syndrome. J Dent Fac Atatürk Uni 2016; 26: 511-6.
7. Simpson R, Oyekan AA, Ehsan Z, Ingram DG. Obstructive sleep apnea in patients with Down syndrome: current perspectives. Nat Sci Sleep 2018; 10: 287-93.
8. Horne RS, Wijayaratne P, Nixon GM, Walter LM. Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. Sleep Med Rev 2019; 44: 1-11.
9. Lal C, White DR, Joseph JE, et al. Sleep-disordered breathing in Down syndrome. Chest 2015; 147: 570-9.
10. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome (DS). Paediatr Respir Rev 2018; 26: 49-54.
11. Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013; 177: 1006-14.

12. Knauert M, Naik S, Gillespie MB, Kryger M. Clinical consequences and economic costs of untreated obstructive sleep apnea syndrome. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg 2015; 1: 17-27.

13. Hsieh A, Gilad A, Wong K, et al.Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: Screening and Effect of Guidelines. Clin Pediatr (Phila) 2019; 58: 993-9.

14. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. Am J Med Genet A 2015; 167A: 756-67.

15. Waters KA, Castro C, Chawla J. The spectrum of obstructive sleep apnea in infants and children with Down Syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2020; 129: 109763.

16. Brockmann PE, Damiani F, Nunez F, et al. Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 83: 47-50.

17. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, et al. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. J Clin Sleep Med 2009; 5: 317-23.

18. de Miguel-Diez J, Villa-Asensi JR, Alvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. Sleep 2003; 26: 1006-9.

19. Howard JJM, Sarber KM, Yu W, et al. Outcomes in children with down syndrome and mild obstructive sleep apnea treated non-surgically. Laryngoscope 2020; 130: 1828-35.

20. Goffinski A, Stanley MA, Shepherd N, et al. Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome evaluated in a Down syndrome specialty clinic. Am J Med Genet A 2015; 167A: 324-30.

21. van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Schonbeck Y,et al. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. Pediatrics 2012; 130 :e1520-6.

22. Basil JS, Santoro SL, Martin LJ, et al. Retrospective Study of Obesity in Children with Down Syndrome. J Pediatr 2016; 173: 143-8.

23. Chamseddin BH, Johnson RF, Mitchell RB. Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome: Demographic, Clinical, and Polysomnographic Features. Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 160: 150-7.

24. Hill EA. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults with Down syndrome. Breathe (Sheff) 2016; 12: e91-e6.

25. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, et al.. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1379-83.

26. Goldstein NA, Fatima M, Campbell TF, Rosenfeld RM. Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128 : 770-5.

27. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. Pediatrics 1998; 102: 616-20.

28. Eipe N, Lai L, Doherty DR. Severe pulmonary hypertension and adenotonsillectomy in a child with Trisomy-21 and obstructive sleep apnea. Paediatr Anaesth 2009; 19: 548-9.

29. Shott SR, Amin R, Chini B, et al. Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006; 132 : 432-6.

30. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, et al. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. Pediatrics 1991; 88: 132-9.

31. Hurvitz MS, Lesser DJ, Dever G, et al. Findings of routine nocturnal polysomnography in children with Down syndrome: a retrospective cohort study. Sleep Med 2020; 76: 58-64.

32. Skotko BG, Macklin EA, Muselli M, et al. A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. Am J Med Genet A 2017; 173: 889-96.

33. Elsharkawi I, Gozal D, Macklin EA, et al. Urinary biomarkers and obstructive sleep apnea in patients with Down syndrome. Sleep Med 2017; 34: 84-9.

34. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 364-70.

35. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 483-95.

36. Shete MM, Stocks RM, Sebelik ME, Schoumacher RA. Effects of adeno-tonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010; 74: 241-4.

37. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, et al. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. Am J Roentgenol 2004; 183: 175-81.

38. Nation J, Brigger M. The Efficacy of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome: A Systematic Review. Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 157: 401-8.

39. Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, et al. Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 145: S1-15.

40. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, et al. Outcome of adenotonsillectomy in children with Down syndrome and obstructive sleep apnoea. Arch Dis Child 2017; 102: 331-6.

41. Trucco F, Chatwin M, Semple T, et al. Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome. Pediatr Pulmonol 2018; 53: 1414-21.

42. Miloro M. Mandibular distraction osteogenesis for pediatric airway management. J Oral Maxillofac Surg 2010; 68: 1512-23.

43. de Moura CP, Andrade D, Cunha LM, et al. Down syndrome: otolaryngological effects of rapid maxillary expansion. J Laryngol Otol 2008; 122: 1318-24.

44. Bowe SN, Diercks GR, Hartnick CJ. Modified surgical approach to hypoglossal nerve stimulator implantation in the pediatric population. Laryngoscope 2018; 128: 1490-2.

45. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 274-82.

46. Jones KL, Pivnick EK, Hines-Dowell S, et al. A triple threat: Down syndrome, congenital central hypoventilation syndrome, and Hirschsprung disease. Pediatrics 2012; 130: 1382-4.

Trakeostomili Hastalarda Uykunun Değerlendirilmesi

Fazılcan Zirek, Nazan Çobanoğlu

Günümüzde, tıbbi bakım ve teknolojideki gelişmeler ile eskiden ölümcül kabul edilen ve/veya kür şansı olmayan hastalıkların yaşam süreleri çarpıcı şekilde uzamış ve bu durum trakeostomili çocuk hastalar gibi karmaşık bakım gereksinimleri ve teknoloji bağımlılıkları olan hastaların sayısında artışa neden olmuştur. Üst hava yolu anomalilerine bağlı tıkanıklık durumu, uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacının gelişmesi ve sekresyon yönetiminin kolaylaştırılması, çocuk hastalarda trakeostomi açılmasının nedenlerini oluşturmaktadır [1-3].

Trakeostomi hayat kurtaran bir işlem olmak ile birlikte, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olma riski taşımaktadır. Çocuk hastaların %38'sinde trakeostomiye bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında trakeostomiye bağlı kanama, trakeoözofageal fistül gelişimi, trakeal stenoz, trakeostomi tüpünün tıkanması, kazara dekanülasyon ve ölüm yer almaktadır. Uzamış trakeostomi durumuna bağlı olarak konuşmada gecikme, bakım masraflarında artma ve okula gidememe görülebilmektedir [4-7]. Bu nedenlerden dolayı, mekanik ventilatör ihtiyacı kalmamış olan kişilerde trakeostomi kanülünün mümkün olan en kısa sürede çıkarılması çok önemlidir.

Çocuk hastalarda trakeostomi kanülünü çıkarmanın stratejisine yönelik standart bir yaklaşım yer almamaktadır. Merkezlerin genellikle kendi deneyimleri doğrultusunda oluşturdukları birbirinden farklı akış şemaları mevcuttur. Literatürde kanülün çıkarılması ile ilgili bulunan öneriler, uygulanan bu akış şemalarının geriye dönük olarak incelenmeleri sonucunda elde edilmiştir.

Kanülün çıkarılmasının klinik olarak uygunluğu hekimler ve kurumlar arasında farklılık göstermek ile birlikte, çoğu merkez bu sürece hastanın trakeostomi için ilk açılma nedeni düzeldiğinde, invaziv mekanik ventilasyon ve oksijen desteği ihtiyacı kalmadığında başlamaktadır. Kanülün çıkarılması için klinik uygunluk kriterleri Tablo 1'de verilmiştir [8-10].

Tablo 1. Trakeostomi kanülünün çıkarılması için klinik uygunluk ölçütleri.

- Trakeostomi açılma endikasyonunun ortadan kalkması ya da belirgin iyileşmesi
- İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacının olmaması (en az 3-6 ay süresince)
- Oksijen ihtiyacının olmaması ya da düşük akımlı (<%30 FiO_2) oksijen desteği ihtiyacı olması (en az 3-6 ay süresince)
- Trakeostomi ihtiyacına neden olan organ ve/veya sistem komorbiditelerinde iyileşme (Nörolojik, kardiyak, pulmoner vb.)
- Sık akciğer temizlik ihtiyacı olmaması (en az 4 saat süresince)
- Rutin trakeostomi kanül değişimlerinde solunum sıkıntısı bulgusu gelişmemesi
- Sık akciğer enfeksiyonu öyküsü olmaması
- Ağır yutma fonksiyon bozukluğu olmaması
- Düzeltici havayolu ameliyatı sonrası en az 4-6 hafta geçmiş olması
- Sık ameliyat ihtiyacı olmaması

Trakeostomi kanülünün çıkarılması öncesinde havayolu endoskopisi ile havayolu açıklığının, vokal kord hareketlerinin ve kanülün çıkarılmasını engelleyecek bir durum olup olmadığının değerlendirilmesi önerilmektedir; ancak zamanlama ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır [11]. Değerlendirme fleksibl laringoskopi ya da mikrolaringoskopi/bronkoskopi (MLB) ile yapılabilir. MLB, kanülün çıkarılması öncesi değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Adenoid ve tonsillerin hipertrofisi ya da suprastomal granülasyon dokusu gibi kanülün çıkarılmasını engelleyecek durumların varlığında cerrahi olarak çıkarma işlemi uygulanabilir. Kanülün çıkarılmasını engelleyebilecek endoskopik muayene bulguları ve uygulanabilecek cerrahi müdahale örnekleri Tablo 2 ve 3'de verilmiştir [12].

Tablo 2. Trakeostomi kanülünün çıkarılmasını engelleyebilecek endoskopik muayene bulguları.

Bulgular

- Adenoid/tonsil hipertrofisi
- Vokal kord paralizisi
- Subglottik stenoz (Evre 2 ve üzeri)
- Suprastomal granülasyon dokusu/fibromu
- Trakeo/bronko/laringomalazi
- Trakeal kitle/yara iyileşme dokusu
- İntra aritenoid bant
- Larinskte/Vallekulada kist
- Tam trakeal halka
- Glottiste perde
- A-frame deformitesi

Endoskopik havayolu değerlendirmesi sonrası uygulanacak basamakların ne ve hangi sıralamada olacağı merkezler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Bazı merkezlerde endoskopi sonrası havayolu açıklığının uygun olduğu görüldükten hemen sonra trakeostomi kanülü çıkarılması uygulanmaktadır [13]. Diğer merkezlerde ise trakeostomi kanül çapının kademeli küçültülmesi, fenestrasyonlu trakeostomi kanülü ve konuşma kapağı takılması, trakeostomi kanül

Tablo 3. Trakeostomi kanülünün çıkarılması için uygulanabilecek cerrahi müdahaleler.

Cerrahi müdahaleler

- Adenotonsillektomi
- Aritenoidektomi
- Suprastomal granülasyon dokusu eksizyonu
- Laringotrakeal rekonstrüksiyon
- Tükürük bezlerinin ligasyonu/eksizyonu
- Genioglossus ilerletme
- Mandibular distraksiyon
- Somnoplasti

ağzının gündüz ve/veya gece kapatılması gibi yöntemlerin bir ya da birkaçı kanül çıkarılması öncesi uygulanarak havayolunun işlevsel uygunluğu değerlendirilmektedir [9].

Üst hava yolu açıklığını etkileyen dinamik faktörlerin farinkste yer alan kasların tonusunun azaldığı uyku döneminde en belirgin olması nedeni ile trakeostomi kanülü çıkarılması öncesinde polisomnografi (PSG) ile değerlendirme birçok merkez tarafından uygulanmaktadır. Bazı hastalara dinamik havayolu bozuklukları nedeniyle trakeostomi açılmaktadır. Yine sabit larinks veya trakea lezyonları nedeni ile dinamik havayolu bozukluklarının olduğu hastalarda havayolu bozukluklarına yapılan müdahalelerin etkili olup olmadığı PSG ile gösterilebilmektedir. PSG çalışması sırasında ayrıca hastalara oksijen ve/veya basınç desteği verilerek tolerasyon takibi de yapılabilmektedir [8].

Kanülün çıkarılması öncesi rutin PSG uygulaması yapılması konusu tartışmalıdır. PSG laboratuvarlarının dünya genelinde sınırlı sayıda bulunması ve bulunan merkezlerde randevu sürelerinin uzun olması, PSG uygulanabilirliğini azaltmakta ve kanül çıkarılmasını geciktirebilmektedir. Çocuk hastanın kanülünün çıkarılması için düzenlenmiş standart PSG uygunluk kriterlerinin bulunmaması da değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Amerika Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2011 yılında yayınladığı çocuk hastalar için PSG rehberinde, uyku ilişkili solunum bozuklukları için trakeostomi ile tedavi edilen hastalarda kanülün çıkarılması öncesi değerlendirmenin bir parçası olarak PSG'den isteğe bağlı olarak yararlanılabileceği belirtilmiştir; ancak standart yaklaşım ve uygunluk ölçütlerinden bahsedilmemiştir [14]. Literatürde trakeostomi kanülünün çıkarılması öncesi PSG uygulaması ile ilgili bulunan tüm çalışmalar ise merkezlerin kendi klinik deneyimlerinin sonuçlarıdır ve randomize kontrolü çalışmalar bulunmamaktadır. Yapılan bu çalışmalarda, kanülün çıkarılması öncesi PSG uygulaması ile kanülün başarılı olarak çıkarılmasının %98'e kadar yükselebildiği gösterilmiştir [15]. Bunun ile birlikte literatürde, %5 gibi nispeten düşük bir başarısızlık oranıyla PSG değerlendirmesi olmadan trakeostomi kanülünün çıkarılmasını gerçekleştirilen çalışmalar da mevcuttur [16,17].

Çocuk hastada trakeostomi kanülünün çıkarılması başarısının uyku ile olan ilişkisi ilk olarak 1987 yılında tanımlanmış ve hastaların endoskopik

havayolu değerlendirmeleri normal olsa bile kanülün çıkarılması sonrası uyku sırasında dinamik solunum işlevlerinin takibi için hastanede yatırılarak izlenmeleri önerilmiştir [18]. PSG'nin trakeostomi kanülünün çıkarılmasının uygun olup olmadığının değerlendirilmesi için kullanıldığı ilk çalışma ise 1996 yılında Tunkel ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmada kanülün çıkarılması için hastaların kliniğinin ve PSG sonuçlarının uygun olup olmadığına hasta bazında karar verilmiştir. Uygun PSG ölçütleri obstrüktif apne hipopne indeksi (OAHİ) <1,7/saat, santral olay <2,7/saat, ortalama arteryal O_2 satürasyonu (SaO_2)>%95 ve maksimum soluk sonu (end tidal) CO_2 ($ETCO_2$) değeri <50 mmHg olarak saptanmıştır [8]. Çocuk hastalarda PSG'nin standardizasyonu sonrası yapılan çalışmalarda ise AASM ölçütleri kullanılmaya başlanmıştır. Ancak merkezler arasında PSG uygulanacak hastaların seçimi, PSG uygulama zamanı, nasıl uygulanacağı, hangi hastaların kanülünün çıkarılacağı ve çıkarıldıktan sonra takiplerinin nasıl olacağı farklılık göstermektedir.

Çoğu merkezde PSG değerlendirmesinden önce işlevsel havayolu değerlendirmesi yöntemleri kullanılarak, bu yöntemlerden herhangi biri sonucunda kanül çıkarılmasının uygun olmadığı düşünülen hastalarda PSG değerlendirmesi yapılmayıp gereksiz iş yükü ve maliyetin önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Trakeostomi kanül çapı kademeli küçültülmesi bu yöntemlerden biridir ve hastaların birkaç gün ya da hafta sürecinde hedeflenen trakeostomi kanül iç çapına ulaşması sağlanır. Önerilen standart hedeflenen trakeostomi kanül iç çapı bulunmamaktadır. Bir yaş ve üzeri için kanül iç çapı 3 mm, 1 yaş altı için 2,5 mm'ye kadar küçültülebileceği gibi; son kanül çapının 2 numara küçüğünü hedefleyen merkezlerde mevcuttur [9,18,19]. Bir diğer işlevsel havayolu değerlendirme yöntemi ise trakeostomi kanülü ağzının kapatılmasıdır. Genellikle hastalar hedeflenen trakeostomi kanül iç çapına ulaştıktan sonra bu yönteme geçilir. Uyumlu bakım vereni olan hastalarda, işlem ev ortamında gündüz kapama şeklinde yapılabilmektedir. Tolere eden hastalar sonrasında hastaneye yatırılarak gündüz ve gece şartlarında trakeostomi kanülleri kapalı olacak şekilde takip edilir. Takip süresi genellikle 24-48 saat arasında değişmektedir [9,12].

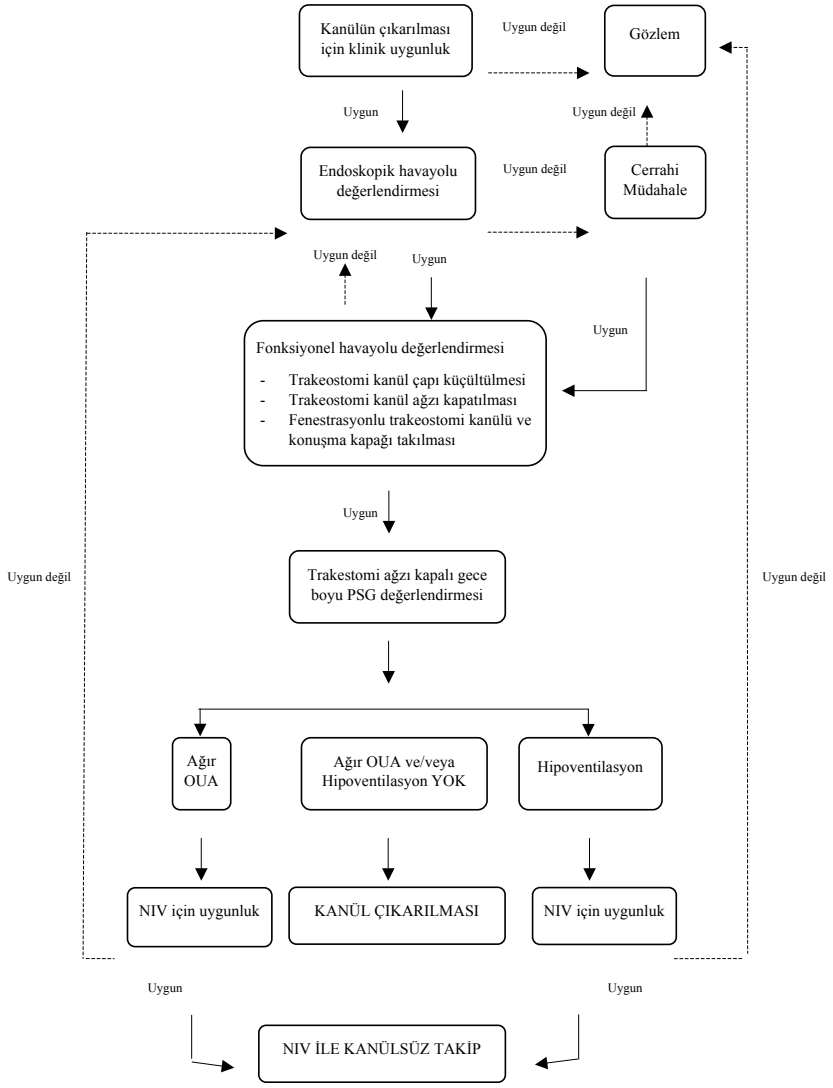
Merkezler arasında genellikle tercih edilen yöntem, trakeostomi kanül ağzının kapatılarak en az 4 saatlik PSG değerlendirmesinin yapılmasıdır; ancak PSG'nin nasıl uygulanacağı konusunda da fikir birliği bulunmamaktadır. PSG değerlendirmesini başlangıçta birkaç uyku döngüsü açık kanül ile yaptıktan sonra geri kalan sürede hastaların trakeostomi kanüllerini kapatarak uygulayan merkezler mevcuttur [8]. Bazı merkezlerde ise kısa süreli uykunun değerlendirildiği 'nap PSG' ile hastalar ilk olarak değerlendirilmekte ve uygun olanlara gece boyu PSG değerlendirmesi ya-

pılmaktadır. Çocuk hastalarda havayolu çapının çok küçük olması nedeni ile trakeostomi kanülü çapı ne kadar küçültülse de anlamlı obstrüksiyona yol açabilmekte ve uygun havayoluna sahip hastalarda bu durum PSG değerlendirmesi sonucu kanüllerinin çıkarılmasının gecikmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle bazı merkezler PSG değerlendirmesini trakeostomi kanül ağzı kapalı olarak değil kanülün çıkarılması sonrası uygulayabilmektedir [15].

Trakeostomi kanülünün çıkarılması için PSG çalışmasının akredite bir çocuk uyku laboratuvarında gece boyunca teknisyen gözetiminde, standart PSG yöntemleri uygulanarak yapılması önerilir [17]. Hastalar ilk aşamada trakeostomi ağzı kapatılmadan değerlendirilebilir. Bu durumda basınç dönüştürücüye bağlı kanül ve termistör trakeostomi kanül ağzına yerleştirilerek hava akışı ölçümleri ve soluk sonu CO_2 değeri trakeostomi kanülünden yapılır. Hastanın trakeostomi ağzı kapatılmadan yapılan PSG değerlendirme sonuçlarının kanül çıkarılmasına uygun olması durumunda trakeostomi ağzı kapatılarak PSG değerlendirmesine devam edilir. Trakeostomi ağzı kapalı değerlendirmede basınç dönüştürücü, termistör ve soluk sonu CO_2 probları nazal bölgeye bağlanarak oronazal hava akışından ölçüm sağlanır.

Çocuk hastalarda kanülün çıkarılması açısından uygun olup olmadığına karar verilebilmesi için standardize PSG ölçütleri bulunmamaktadır. Her hastanenin kendi uygunluk ölçütleri mevcuttur; ancak genellikle ağır obstrüktif uyku apnesi (OUA) ve/veya hipoventilasyon durumunda hastaların kanüllerinin çıkarılmaması gerektiğine dair ortak yaklaşım mevcuttur. Gurbani ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uygun PSG ölçütlerinin apne hipopne indeksi (AHİ) <10/saat, OAHİ <5/saat olması ve hipoventilasyonun olmaması olarak tanımlanmıştır. PSG uygulaması sırasında >10/saat obstrüktif olay görülmesi, SaO_2 <%90 sebat etmesi, solunum iş yükünde anlamlı artış olması ve $ETCO_2$'nin bazale göre 15 mmHg artması durumunda işlemin sonlandırılması önerilmiştir. Bu ölçütler sonucunda sadece uygun PSG ölçütlerini karşılayan hastaların kanüllerinin başarılı şekilde çıkarılmasının oranı %74 olarak saptanmıştır; ancak uygun MLB değerlendirmesi ile beraber uygulandığında kanülün çıkarılması başarısının % 98'e kadar yükseldiği gösterilmiştir [12]. Ağır OUA durumunda, obstrüksiyonun saptanması amacı ile ileri inceleme yapılması, pozitif basınç ve/veya cerrahi ile müdahale edilememesi ya da düzelme görülmemesi durumunda hastaların trakeostomi kanülü ile takip edilmesi önerilmektedir [12,15].

Kanülün çıkarılması sonrasında hastaların en az 24 saat hastaların yakın solunumsal izlemlerinin yapılacağı bir ortamda (tercihen yoğun ba-



Şekil 1. Trakeostomi kanülünün çıkarılması akış şeması.

kım ünitesinde) takibi önerilir. Bu süre hastaya göre daha da uzatılabilir. Kanülün çıkarılması sonrasında rutin olarak PSG kontrolünün yapılması önerilmemektedir. Hasta takibinde olası obstrüksiyon oluşumu konusunda endişeler varsa PSG değerlendirmesi yapılabileceği belirtilmiştir [8,9,12,15]. Bunun ile birlikte Robinson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kanülün çıkarılması öncesinde orta derece OUA'ne sahip olan hastaların kanülün çıkarılması sonrasında kontrol PSG değerlendirmesinin yapılması

önerilmiştir; ancak çalışmada bu ölçüte uygun hasta bulunamamış ve iki PSG arası değerlendirme sürenin ne olacağı belirtilmemiştir [9]. Literatür doğrultusunda trakeostomili hastanın kanülünün çıkarılması akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir [8,9,12,15].

PSG uygulamasının yaygınlaşması ile özel hasta gruplarında da çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Ağır bronkopulmoner displazi nedeni ile trakeostomisi mevcut olan hastaların PSG değerlendirmesi ile kanüllerinin çıkarılmasının yapıldığı bir çalışmada %98 oranında başarılı kanül çıkarılması uygulanmış ve kanülleri çıkarılamayan hastaların gebelik haftasının düşük ve PSG yapılma yaşlarının istatistiksel olarak yüksek olduğu görülmüştür [17]. Yine beyin ve spinal kord hasarı ve konjenital santral hipoventilasyon sendromu nedeni ile trakeostomi ile takip edilen hastaların PSG değerlendirmesi ile kanül çıkarılması başarılarının değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur [10,20].

Sonuç olarak PSG trakeostomi kanülünün çıkarılması açısından karar verme sürecinde yararlı ve objektif bir değerlendirme aracıdır. Endoskopik ve işlevsel hava yolu değerlendirmelerinde elde edilen bulguları tamamlar ve kanülün çıkarılması başarısını yükseltir. Çocuk hastalarda PSG ile kanülün çıkarılması protokollerini standardize etmek için daha fazla sayıda hastanın dahil olduğu, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Overman AE, Liu M, Kurachek SC, et al. Tracheostomy for infants requiring prolonged mechanical ventilation: 10 years' experience. Pediatrics 2013;131:e1491-e1496.
2. Berry JG, Graham DA, Graham RJ, et al. Predictors of clinical outcomes and hospital resource use of children after tracheotomy. Pediatrics 2009;124:563-72.
3. Liu C, Heffernan C, Saluja S, et al. Indications, hospital course, and complexity of patients undergoing tracheostomy at a tertiary care pediatric hospital. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151:232-9.
4. Watters KF. Tracheostomy in infants and children. Respir Care 2017;62:799-825.
5. D'Souza JN, Levi JR, Park D, Shah UK. Complications following pediatric tracheotomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2016;142:484-8.
6. Zenk J, Fyrmpas G, Zimmermann T, et al. Tracheostomy in young patients: indications and long-term outcome. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:705–11.

7. Graf JM. Early decannulation of the pediatric patient from tracheostomy to noninvasive positive pressure ventilation: teamwork and patience. Pediatr Crit Care Med 2010;11:146–7.

8. Tunkel DE, McColley SA, Baroody FM, et al. Polysomnography in the evaluation of readiness for decannulation in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surgery 1996;122:721-4.

9. Robison JG, Thottam PJ, Greenberg LL, et al. Role of polysomnography in the development of an algorithm for planning tracheostomy decannulation. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152:180-4.

10. Morrow AK, Tunkel DE, Collaco JM, et al. The role of polysomnography in decannulation of children with brain and spinal cord injuries. Pediatr Pulmonol 2019;54:333-41.

11. Mitchell RB, Hussey HM, Setzen G, et al. Clinical consensus statement: tracheostomy care. Otolaryngol Head Neck Surgery 2013;148:6-20.

12. Gurbani N, Promyothin U, Rutter M, et al. Using polysomnography and airway evaluation to predict successful decannulation in children. Otolaryngol Head Neck Surgery 2015;153:649-55.

13. Prickett KK, Sobol SE. Inpatient observation for elective decannulation of pediatric patients with tracheostomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015;141:120-5.

14. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. Sleep 2011;34:379-88.

15. Cristea AI, Jalou HE, Givan DC, et al. Use of polysomnography to assess safe decannulation in children: use of polysomnography to assess safe decannulation. Pediatr Pulmonol 2016;51:796-802.

16. Wirtz N, Tibesar RJ, Lander T, Sidman J. A pediatric decannulation protocol: outcomes of a 10-year experience. Otolaryngol Head Neck Surg 2016;154:731-4.

17. Quinlan C, Piccione J, Kim JY, et al. The role of polysomnography in tracheostomy decannulation of children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol 2019;54:1676-3.

18. Willis R, Myer C, Miller R, Cotton RT. Tracheotomy decannulation in the pediatric patient. Laryngoscope 1987;97:764-5.

19. Lee J, Soma MA, Teng AY, et al. The role of polysomnography in tracheostomy decannulation of the paediatric patient. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016;83:132-6.

20. Paglietti MG, Porcaro F, Sovtic A, et al. Decannulation in children affected by congenital central hypoventilation syndrome: A proposal of an algorithm from two European centers. Pediatr Pulmonol 2019;54:1663-9.

İskelet Displazilerinde Uyku Bozuklukları

A. Pınar Ergenekon, Bülent Karadağ

İskelet displazileri kemik ve kıkırdak gelişim bozukluğu sonucu uzun kemiklerin, kafatası ve omurganın orantısız büyümesi ile karakterize bir grup hastalıktır [1]. Bugüne kadar 400'den fazla farklı sendrom ve alt tip tanımlanmıştır. İskelet displazilerinin 5000 doğumdan 1'inde görüldüğü tahmin edilmektedir [2]. En yaygın letal olmayan iskelet displazileri akondroplazi/hipokondroplazi, osteogenezis imperfekta (OI), spondiloepifizyal displazi varyantları ve psödoakondroplazi iken; tanatoforik displazi, şiddetli OI ve akondrogenezis yaygın görülen letal iskelet displazileridir [3,4]. Bazı iskelet displazileri doğum öncesi moleküler testler ile birlikte yüksek çözünürlüklü görüntüleme kullanılarak teşhis edilebilir, ancak çoğu klinik ve/veya radyografik özelliklere dayalı olarak doğumda veya doğumdan sonra teşhis edilir ve moleküler testlerle tanı doğrulanır. İskelet displazileri öncelikle boy kısalığı ve ortopedik semptomlarla kendini gösterse de, tümü boy kısalığı ile ilişkili değildir ve birçoğunun kulak burun boğaz sorunları ve hatta multisistem hastalığı vardır. Hava yolu ve göğüs duvarındaki gelişimsel anormalliklere bağlı solunum yetmezliği, iskelet displazili bebeklerde önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir [5]. Bu bebeklerde solunum komplikasyonları; hava yolu anomalileri, dar ve anormal şekilli göğüs duvarı nedeniyle restriktif akciğer hastalığı, pulmoner hipoplazi ve uyku apneleri ile karakterizedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), iskelet displazisi olan çocuklarda sık olarak görülen bir hava yolu rahatsızlığıdır. OUAS, yeterli solunum çabasına rağmen hava akışını engelleyen üst hava yolu direnci nedeniyle hipoksemi, hiperkapni ve uyku bölünmesine neden olur. Hava yolu obstrüktif semptomları erken neonatal dönemde veya daha sonra çocukluk döneminde ortaya çıkabilir. İskelet displazisi ile ilişkili kraniyofasiyal anormallikler hem çocukları hem de yetişkinleri OUAS'na yatkın hale getirir [6-9]. Kraniyofasiyal anormallikler genellikle akondroplazi, Apert sendromu, kondrodisplazi punktata, Ellis-van Creveld sendromu, Kniest displazisi, Stickler sendromu, Morquio sendromu ve diğer mukopolisakkaridozlar gibi farklı iskelet displazisi formlarında bulunur. Hava yolunun daralmasına neden olan yaygın anatomik lezyonlar dar nazal pasajlar,

bol nazal sekresyonlar, geniş dil, depresif nazal köprü, fasiyal hipoplazi, brakisefali ve mikrognatidir. Morquio sendromu ve diğer mukopolisakkaridozlarda hipotoni ve faringeal doku hipertrofisine bağlı nazofaringeal obstrüksiyon görülür.

Azalan hava yolu düz kas tonusu da hava yolu kompliyansını artırır ve hava yolunun gevşek ve kollapsa meyilli olmasına neden olur. Üst solunum yolu kaslarının hipotonisi sıklıkla altta yatan diğer nörolojik anormallikleri ve hipotonisi olan bebeklerde ortaya çıkar. Bu, üst hava yolunun daralmasına katkıda bulunur ve uyku sırasında şiddetlenir. Yenidoğanlar, doğal olarak düşük hava yolu düz kas tonusuna sahip oldukları için daha yüksek risk altındadır.

Horlama, huzursuz uyku ve gündüz aşırı uyku hali OUAS olan çocuklarda sık görülür. Gündüz aşırı uyku hali erişkinlere göre çocuklarda daha nadir görülür. Daha az şiddetli obstrüksiyon formları çoğunlukla uyku sırasında obstrüktif apne olarak ortaya çıkar ve erken evrelerde gözden kaçabilir. Bu bebeklerde OUAS'nun erken teşhis ve tedavisinin yapılmaması, büyüme geriliğine ve kronik pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Ayrıca şiddetli OUAS, nörobilişsel anormallikler, büyüme geriliği, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile sonuçlanır.-

İskelet displazilerinde gözlenen sık veya uzun süreli santral apne, beyin sapı işlev bozukluğunun bir göstergesi olabilir. Akondroplazili hastalarda patolojik santral apne foramen magnum stenozu ile ilişkilendirilmiştir [(10-15)]. Bu ilişki akondroplazide gözlenen artan neonatal mortalite için bir açıklama olarak öne sürülmüştür [(16-18)]. Beyin sapı kompresyonunun diğer belirtileri arasında stridor, vokal kord paralizisi, disfonksiyonel yutma ile ilişkili aspirasyon, hiperrefleksi ve kas zayıflığı yer almaktadır.

Tanı:

Tam bir öykü ve fizik muayene, iskelet displazisi olan çocuklarda uykuda solunum problemlerinin teşhisinde çok önemlidir. Öykü ve fizik muayene uyku ile ilgili solunum anormalliklerini ortaya çıkarmaya odaklanmalıdır.

Göğüs radyografileri iskelet displazisi olan bir çocuğun değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır. Göğüs radyografileri infiltrasyonlar, atelektazi, akciğer hipoplazisi, kemik deformiteleri ve olağandışı hava yolu anatomisi dahil olmak üzere pulmoner patolojiyi tanımlayabilir. İskelet displazisi olan çocuklarda kemik toraks ve hava yollarının üç boyutlu rekonstrüksiyonlarını oluşturmak için toraks bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları veya magnetik rezonans (MR) kullanılabilir. Bu çalışmalar, göğüs duvarı anormalliklerini düzeltmek için cerrahi müdahalelere rehberlik

etmede yardımcı olabilir.

Pulse oksimetre, end-tidal pCO_2 ve arter kan gazı ölçümleri semptomatik hastalarda akciğer hastalığının ve uyku apnesinin şiddetini belirlemeye yardımcı olabilir.

Polisomnografi (PSG), uyku ile ilişkili solunum anormalliklerini teşhis etmek için önemli bir araçtır. Gaz değişimi anormallikleri uyku sırasında, azalmış üst solunum yolu tonusu, torasik kas tonusu, dakika ventilasyonu ve solunum dürtüsü gibi bir dizi nedenden dolayı uyanıklığa kıyasla daha fazla olma eğilimindedir. Bu nedenle PSG, bazıları uyanıklık sırasında normal gaz değişimine sahip olan iskelet displazili bebek ve çocuklarda hassas ve kapsamlı bir yöntemdir. PSG, santral apne ve obstrüktif apnenin yanı sıra hipoksemik ve hiperkarbik akciğer hastalığını da tespit ederek tedaviyi yönlendirir.

Klinik olarak anlamlı santral apnesi olan hastalarda beyin sapı yapısı ve işlevi değerlendirilmelidir. Beyin omurilik sıvısı akış çalışmaları ile MR yapısal anormallikleri veya servikomedüller bileşke kompresyonunu aydınlatabilir [19,20]. Bununla birlikte, bu teknikleri kullanarak klinik olarak önemli beyin sapı kompresyonunu teşhis etmek zor olabilir. Bazı çalışmalar, MR ve beyin omurilik sıvısı akış çalışmalarının tek başına akondroplazili çocukların klinik olarak önemli beyin sapı kompresyonunu tahmin edemediğini göstermiştir. Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller (SSEP) ve laringoskopi ile vokal kord incelemesini içeren ek çalışmalar da beyin sapı disfonksiyonunu değerlendirmede yardımcı olabilir. Beyin sapı disfonksiyonu ile ilişkili vokal kord paralizisi, beyin cerrahisi müdahalelerinin etkili olmadığı durumlarda trakeostomi ve/veya gastrostomi tüpü yerleştirilmesini gerektiren üst hava yolu obstrüksiyonuna ve aspirasyona yol açabilir.

Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller ve MR veya BT görüntüleme hidrosefali veya foramen magnum stenozu düşündüren nörolojik semptomları olan hastalarda yapılmalıdır. 6-12 ay arası bebekler spinal kord basısına rağmen asemptomatik olabilir [18]. Bir çalışmada beyin cerrahisi geçiren 9 hastanın her birinde anormal SSEP'ler ve anormal BT bulgularına rağmen, sadece dördünde ameliyattan önce belirgin uyku apnesi olduğu bildirilmiştir [21]. Yine 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada anormal SSEP'ler ile uyku apne indeksi arasında niteliksel veya niceliksel olarak herhangi bir ilişki gösterilememiştir.

Tedavi:

Kraniyofasiyal anormallik ile ilişkili iskelet displazileri, çocukları şiddetli OUAS'a yatkın hale getirmekte, küçük üst hava yolu, normal lenfoid

doku büyümesinden daha da tehlikeli olabilmektedir. Bu nedenle yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan OUAS tonsillektomi adenoidektomi ve tonsillektomi (AT) ile tedavi edilmelidir. Bu tedavi OUAS'lı çocuklarda semptomları iyileştirmede genellikle başarılıdır [6,7]. Nazal maske ile uygulanan non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) hem çocuklarda hem de iskelet displazisi olan erişkinlerde OUAS için etkili bir tedavi yöntemidir ancak AT'ye yanıt vermeyen şiddetli OUAS'ta trakeostomi açılması dahi gerekebilir [6,7,9,22,23]. NIMV uygulamasında uygun yüz maskesi seçimi bu çocuklarda çok önemlidir. Ne yazık ki, mukopolisakkaritli çocuklarda davranış sorunları NIMV'yi çok zorlaştırabilir. Tonsil ve adenoid hipertrofisi erişkin OUAS'ta önemli bir rol oynamadığından, oral apareyler ve uvulofaringopalatoplasti dahil olmak üzere çeşitli ek tedaviler kullanılmaktadır. Ancak, iskelet displazisi olan hastalarda bu tedavilerin etkinliği hakkında çok az bilgi vardır. Orta yüzün ilerletilmesi de dahil olmak üzere yüz rekonstrüksiyon cerrahisi, akondroplazili erişkinlerde OUAS tedavisi olarak önerilmektedir [24].

İskelet displazisi olan hastalarda santral apne ile ilişkili beyin sapı disfonksiyonu hidrosefaliden kaynaklanan kafa içi basıncının artması veya servikomeduller bağlantı kompresyonuna bağlı olabilir. Patolojik santral apne, santral hipoventilasyon sendromunun bir belirtisi de olabilir. Hidrosefali ve santral apnesi olan hastaları tedavi etmek için ventriküloperitoneal şant yerleştirilebilir. Bazı yazarlar, servikomedüller dekompresyonun (SMD), akondroplazi ve servikomedüller bileşke kompresyonu olan hastaların klinik durumunu büyük ölçüde iyileştirdiğini öne sürmüştür. Patolojik santral apne SMD için bir endikasyon olabilse de, bu cerrahi sıklıkla solunum dışı nörolojik komplikasyonlar için yapılır ve santral apne tedavisi olarak etkinliği ve akondroplazili hastaların tedavisindeki rolü tartışmalıdır. Hayatı tehdit eden santral apne mekanik ventilasyon gerektirse de uyku ile ilişkili patolojik santral apne genellikle NIMV ile tedavi edilir. Uygun maske seçimi tedavide çok önemlidir.

İskelet dizplazisi grubundaki özel gruplar

Akondroplazi:

Akondroplazi, kısa ekstremiteler, makrosefali ve orta yüz hipoplazisi ile karakterize edilen kısa uzuvlu cüceliğin en yaygın şeklidir. Akondroplazili bebeklerin çoğunda yenidoğan döneminde ciddi solunum sıkıntısı olmamasına rağmen, akondroplazili çocukların ölüm oranı genel topluma kıyasla daha yüksektir. Hipoksemi, hipoventilasyon ve hava yolu obstrüksiyonu dahil olmak üzere bu artan mortaliteyi açıklamak için bir dizi etiyoloji öne sürülmüştür. Özellikle, akondroplazili çocukların kraniyofasiyal/hava yolu morfolojisi, üst solunum yolu darlığı, çenenin geri

çekilmiş konumu, kraniyal kemiklerin kısmi erken ossifikasyonuna bağlı olarak artan mandibular açı ve artmış alt yüz yüksekliği ile karakterizedir ve uyku sırasında horlama ve apneye yol açar [25]. Akondroplazili çocuklarda OUAS'ın yüksek insidansı, adenotonsiller hipertrofi ve üst solunum yollarının tekrarlayan enfeksiyonları gibi diğer tıbbi durumlara da bağlı olabilir. Büyümüş tonsil ve adenoidler obstrüksiyonu kötüleştirebilir ve özellikle çocuklukta üst solunum yollarının tekrarlayan enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilir. Bununla birlikte, adenotonsiller hipertrofisi olan tüm çocukların OUAS'ı olmadığı için, kendine özgü kraniyofasiyal morfolojinin, uyku ilişkili solunum bozukluğuna neden olmada önemli rol oynadığı düşünülür [26]. Çalışmalarda, anormal kemik büyümesi, kraniyum tabanının azalması ve yüzün orta üçte birinin hipoplazisi ve üst solunum yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu faktörler, AT sonrası bile önemli OUAS'ın kalıcılığını açıklamaya yardımcı olur [27]. Rehberler, akondroplazili çocuklarda uyku bozukluklarının erken saptanması için çalışmalar yapılmasını önermektedir.

Akondroplazili çocuklarda uyku ilişkili solunum bozukluğunun diğer nedenleri hipotoni, pektus ekskavatum, ön-arka çapta azalma, torasik kifoz ve lombar lordozdur. Bu çocuklarda uyku sorunlarına yatkınlık oluşturan koşulları değerlendirmek için klinik araştırmalar önemlidir, böylece durumun optimal yönetimi planlanabilir.

Çalışmalar, akondroplazili çocukların %85 kadarında solunum bozuklukları olduğunu öne sürmüştür [10,11,28-31]. Bununla birlikte, akondroplazili çocuklarda apne ve gaz değişimi anormalliklerinin insidansını ölçmek, çalışmaların küçük hasta gruplarında gerçekleştirilmesi nedeni ile zor olmuştur. Reid ve arkadaşları tarafından 4 ay ile 6 yaş arasındaki 26 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada %35 çocukta OUAS saptanmıştır. Ayrıca, bu çocukların %58'inin en az bir hipoksemi atağı geçirdiği gözlenmiştir [10]. Yine 15 çocuk üzerinde yapılan bir başka çalışmada; %27 hastada şiddetli OUAS (her bir saat uyku başına 20'den fazla apne) ve %60'ında tekrarlayan santral ve/veya miks apne tespit edilmiştir [8]. Çalışmalar birlikte ele alındığında kısmen tonsiller ve adenoid hipertrofisine bağlı olarak akondroplazili çocuklarda OUAS'ın yaygın olduğu ve AT'nin bu çocuklar için etkili bir tedavi olabileceği fikrini desteklemektedir [6,7,9,23]. Bununla birlikte, OUAS'lı bazı çocuklar ve yetişkinler, ek oksijen desteği, NIMV veya trakeostomi gibi tedavilere ihtiyaç duyabilmektedir. Akondroplazili çocuklarda OUAS'ın erken tanınması ve tedavisi büyümeyi ve bilişsel işlevleri iyileştirebileceği için çok önemlidir.

Patolojik santral apne, akondroplazili çocuklarda %60 oranında görülebilmektedir [8]. Servikal omurilik üzerindeki baskının bir sonucu olan mi-

yelopati, santral apnelere yol açar ve ani ölüm riskinin artmasına neden olur. Pauli ve arkadaşları tarafından akondroplazili 53 çocuğun prospektif analizinde, %40'ında santral apne; %8,6'sında ise orta veya şiddetli santral apne olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, %45,7'sinde orta veya şiddetli santral hipopne tespit edilmiştir [11]. Patolojik santral apne, servikomedüller bileşke basısı belirtisi olabilir. SMD, servikomedüller bileşke kompresyonuna bağlı santral apneyi tedavi etmek için kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, santral apne tedavisi olarak SMD'nin etkinliği ve akondroplazili hastaların tedavisindeki rolü tartışmalıdır [32].

Osteogenezis İmperfekta:

Osteogenezis imperfekta (OI), anormal kollajen birikimine bağlı çoklu kemik kırıkları, kısa boy ve çeşitli iskelet dışı özellikler ile karakterize bir iskelet displazisidir [33]. Kırılgan kemik hastalığı olarak da bilinir. Solunum anormallikleri spektrumu ile ilişkili dört ana tip OI vardır. OI tip 2 olan çocukların yenidoğan döneminde ciddi iskelet deformiteleri ve solunum yetmezliği vardır. OI tip 3'teki kemik deformiteleri ilerleyicidir ve genellikle kronik solunum yetmezliği veya aşırı solunum yolu enfeksiyonları nedeniyle yüksek çocukluk çağı mortalitesine yol açar. OI tip 1 ve 4 olan çocukların hastalığı daha hafiftir; ancak yine de restriktif akciğer hastalığına bağlı olarak sıklıkla solunum bozukluklarına sahiptirler. Çocuklarda OUAS sıklığı %1-4 arasında değişirken, yapılan bir çalışmada OI'li çocuklarda %6.4 olarak bulunmuştur [34]. OI'li çocuklarda tekrarlayan kosta ve vertebra kırıkları, restriktif sendroma, desatürasyonlara ve noktürnal hipoventilasyona yol açabilen toraksta şekil deformitelerine neden olabilir. Skolyoz da son derece sık görülmektedir [35-37]. Cerrahi tedavi gerektiren çoğunlukla merkezi solunum olaylarını içeren uyku ilişkili solunum bozuklukları da görülebildiğinden bu çocuklara PSG yapılması önerilmektedir [38].

KAYNAKLAR

1. Kurt-Sukur ED, Simsek-Kiper PO, Utine GE, et al. Experience of a skeletal dysplasia registry in Turkey: a five-years retrospective analysis. Am J Med Genet A 2015;167A:2065-74.
2. Krakow D, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. Genet Med 2010;12:327–41.
3. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. J Med Genet 1986;23:328–32.
4. Superti-Furga A, Hastbacka J, Wilcox WR, et al. Achondrogenesis type IB is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulphate transporter gene. Nat Genet 1996;12:100–2.

5. Schild RL, Hunt GH, Moore J, et al. Antenatal sonographic diagnosis of thanato- phoric dysplasia: a report of three cases and a review of the literature with special emphasis on the differential diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1996;8:62–7.

6. Mogayzel PJ Jr, Carroll JL, Loughlin GM, et al. Sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. J Pediatr 1998; 132: 667–71.

7. Sisk EA, Heatley DG, Borowski BJ, et al. Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: Surgical and anesthetic considerations. Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 248–254.

8. Waters KA, Everett F, Sillence D, et al. Breathing abnormalities in sleep in achondroplasia. Arch Dis Child 1993; 69:191–6.

9. WatersKA, EverettF, Sillence DO, et al. Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia: Evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials. Am J Med Genet 1995; 59: 460–6.

10. Reid CS, Pyeritz RE, Kopitz SE, et al. Cervicomedullary compression in young patients with achondroplasia: Value of comprehensive neurologic and respiratory evaluation. J Pediatr 1987; 110: 522–30.

11. Pauli RM, HortonVK, Glinski LP, Reiser CA. Prospective assessment of risks for cervicomedullary-junction compression in infants with achondroplasia. Am J Hum Genet 1995; 56: 732–44.

12. Ryken TC, Menezes AH. Cervicomedullary compression in achondroplasia. J Neurosurg 1994; 81: 43–8.

13. Colamaria V, Mazza C, Beltramello A, et al. Irreversible respiratory failure in an achondroplastic child: The importance of early cervicomedullary decompression, and a review of the literature. Brain Dev 1991; 13: 270–9.

14. Aryanpur J, Hurko O, Francomano C, et al. Craniocervical decompression for cervicomedullary compression in pediatric patients with achondroplasia. J Neurosurg 1990; 73: 375–82.

15. Fremion AS, Garg BP, Kalsbeck J. Apnea as the sole manifestation of cord compression in achondroplasia. J Pediatr 1984; 104: 398– 401.

16. Bland JD, Emery JL. Unexpected death of children with achondroplasia after the perinatal period. Dev Med Child Neurol 1982; 24: 489– 92.

17. Pauli RM, Scott CI, Wassman ER, Jr, et al. Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia. J Pediatr 1984; 104: 342–8.

18. Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, Annegers JF. Mortality in achondroplasia. Am J Hum Genet 1987; 41: 454–64.

19. Lachman RS. Neurologic abnormalities in the skeletal dysplasias: a clinical and radiological perspective. Am J Med Genet 1997; 69:33–43.

20. Hecht JT, Bulter IJ. Neurologic morbidity associated with achondroplasia. J Child Neurol 1990; 5: 84–97.

21. Wang H, Rosenbaum AE, Reid CS, et al. Pediatric patients with achondroplasia: CT evaluation of the craniocervical junction. Radiology 1987;164:515-9.

22. Ginzburg AS, Onal E, Aronson RM, et al. Successful use of nasal-CPAP for obstructive sleep apnea in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. Chest 1990; 97: 1496– 8.

23. Zucconi M, Weber G, Castronovo V, et al. Sleep and upper airway obstruction in children with achondroplasia. J Pediatr 1996; 129: 743–9.

24. Barone CM, Eisig S, Jimenez DF, et al. Achondroplasia. Pre- and postsurgical considerations for midface advancement. Cleft Palate Craniofacial J 1994; 31: 74–7.

25. Onodera K, Niikuni N, Chigono T, et al. Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. Part 2. Relationship with craniofacial and airway morphology. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:453-61.

26. Collins WO, Choi SS. Otolaryngologic manifestations of achondroplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:237-44.

27. Julliand S, Boulé M, Baujat G, et al. Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia. Am J Med Genet A 2012;158A:1987-93.

28. Hunter AGW, Bankier A, Rogers JG, et al. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. J Med Genet 1998; 35: 705–12.

29. Hecht JT, Thompson NM, Weir T, et al. Cognitive and motor skills in achondroplastic infants: Neurologic and respiratory correlates. Am J Med Genet 1991; 41: 208–11.

30. Nelson FW, Hecht JT, Horton WA, et al. Neurological basis of respiratory complications in achondroplasia. Ann Neurol 1988; 24: 89–93.

31. Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, et al. Respiratory complications of achondroplasia. J Pediatr 1983; 102: 534–41.

32. Rimoin DL. Cervicomedullary compression in infants with achondroplasia: When to perform neurosurgical decompression. Am J Hum Genet 1995; 56: 824–7.

33. Kocher MS, Shapiro F. Osteogenesis imperfecta. J Am Acad Orthop Surg 1998; 6: 225–36.

34. Léotard A, Taytard J, Aouate M, et al. Diagnosis, follow-up and management of sleep-disordered breathing in children with osteogenesis imperfecta. Ann

Phys Rehabil Med. 2018;61:135-9.

35. Widmann RF, Bitan FD, Laplaza FJ, et al. Spinal deformity, pulmonary compromise, and quality of life in osteogenesis imperfecta. Spine (Phila Pa 1976) 1999;15;24:1673-8.

36. Wekre LL, Kjensli A, Aasand K, et al. Spinal deformities and lung 358 function in adults with osteogenesis imperfecta. Clin Respir J 2014;8:437–43.

37. LoMauro A, Pochintesta S, Romei M, et al. Rib cage deformities alter respiratory muscle action and chest wall function in patients with severe osteogenesis imperfecta. PLoS One 2012;7:e35965.

38. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, et al. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. J Neurosurg 2003;99:1004–9.

Orak Hücreli Anemide Uyku Bozuklukları

Nilay Baş İkizoğlu, Ela Erdem Eralp

Orak hücreli anemi (OHA) dünyada en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Hemoglobinin β-globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asitin valinle yer değiştirmesi sonucunda anormal bir hemoglobin (Hb) olan HbS oluşur. Otozomal resesif kalıtımla geçen bu hastalıkta HbS'i homozigot durumda taşıyan hastalarda OHA gelişir. OHA kronik hemolitik anemi ve vazooklüzif ataklara bağlı akut ağrı krizleri, akut göğüs sendromu, inme, konvülziyonlar gibi komplikasyonlarla karakterizedir [1].

Orak hücreli anemide uyku ile ilgili araştırmalar, uyku bozukluklarının OHA'lı çocuklarda daha sık olduğunu ve morbiditeye önemli katkıları olduğunu ortaya koymaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), noktürnal hipoksemi, uykuda paroksismal bacak hareketleri gibi bozukluklar OHA'lı hastalarda daha sıktır [2-4].

Epidemiyoloji ve patofizyoloji:

Toplumda çocuklarda OUAS sıklığı %1-5 oranında bildirilirken, OHA'lı çocuklarda uyku çalışmalarının önemli bir kısmı klinik bulgular nedeniyle yönlendirilen hastalarda yapılmış olup, OUAS sıklığı %10-79 arasında saptanmıştır [4-8]. Rosen ve ark.ın OHA'lı çocuklarda astım ve OUAS'ın morbiditeye katkısını araştırdığı, çok merkezli kohort çalışmada, semptomlara göre seçilmemiş 4-18 yaş arasında, 243 OHA'lı çocuğa polisomnografi (PSG) yapılmış ve obstrüktif apne hipopne indeksi (AHİ) ≥1 olanların oranı %41, obstrüktif AHİ≥5 olanların oranı %10 olarak saptanmıştır. Horlama ve nabız oksimetre ölçümlerinde saptanan düşük uyanıklık oksijen satürasyonu (SpO_2) değerleri, yüksek obstrüktif AHİ değerleri ile ilişkili bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) z-skorları, adenotonsillektomi (AT) öyküsü, astım ve diğer alerjik hastalıklar ve ailede OUAS öyküsü ile ilişki ise saptanmamıştır. Genel popülasyondan farklı olarak OHA'li çocuklarda OUAS olanlarda obezitenin nadir olduğu görülmüştür [6]. Salles ve ark. yaptığı prevalans çalışmasında ise OHA'lı çocuklarda OUAS sıklığı %10,6 (AHİ>1), horlama sıklığı ise %44,7 olarak bulunmuştur. Rosen ve ark. çalışmasına benzer şekilde OUAS yaş, cinsiyet ve VKİ

z-skoru ile ilişkili bulunmamıştır [7].

Çocuklarda OUAS için en önemli risk faktörü adenotonsiller hipertrofidir. OHA'lı çocuklarda OUAS prevalansının yüksek olmasında vazooklüzif olaylara bağlı olarak fonksiyonel aspleni gelişmesi, kompansatuvar adenoid ve tonsil hiperplazisi oluşması, ek olarak üst solunum yolu enfeksiyonları sıklığında da artış olması ile lenfadenoid dokuların reaktif genişlemesi ve buna bağlı üst hava yolunun daralmasının rol oynadığı öne sürülmektedir. OHA'lı çocuklar ve kontrol grubunun manyetik rezonans görüntüleme ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, OHA'lı çocukların üst hava yolu çapı anlamlı olarak dar ve çevredeki lenfoid doku boyutları (tonsiller, adenoidler, derin servikal ve retrofaringeal lenf nodları) büyük olarak saptanmıştır [9,10].

Obstrüktif uyku apne sendromu ve OHA'da ortak patofizyolojik mekanizmalar söz konusudur ve son yıllarda iki patolojinin bir arada olduğu hastalarda morbiditenin arttığını gösteren çalışmalar artmaktadır. OUAS uyku sırasında desatürasyon olayları ile karakterizedir. OHA'da hemoglobin molekülünün yapısındaki değişikliğe bağlı olarak kandaki oksijen konsantrasyonun azaldığı durumlarda HbS molekülleri polimerize olmakta, bu da eritrositlerin oraklaşmasına, esnekliğinin ve dayanıklılığının azalmasına, plazma vizkositesinin artmasına ve eritrosit agregatlarının yapışkan hale gelmesine sebep olmaktadır. Bunun sonucunda gelişen vazooklüzyon ve hemoliz atakları, hipoksinin derinleşmesine ve kısırdöngü ile sonuçlanan bir sürece yol açmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile hem OHA, hem de OUAS patogenezinde hipoksi, oksijenizasyon, reaktif oksijen moleküllerinde artış, inflamatuvar süreçlerin aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin artışı, endotelyal disfonksiyon ve otonomik dengesizlik gibi ortak patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı gösterilmiştir. OUAS olan OHA'lı hastalarda uyku sırasında gelişen desatürasyon olayları HbS polimerizasyonunu ve oraklaşmayı tetikleyerek morbiditeyi artırabilir [2,10,11].

Morbidite:

Çocukluk çağında OUAS, büyüme gelişme geriliği, dikkat eksikliği/hiperaktivite, bilişsel bozukluklar, davranış anomalileri, kardiyovasküler morbidite, enürezis noktürna ve yaşam kalitesinde bozulma gibi önemli komplikasyonlarla ilişkilidir. OHA, vazooklüzyon ve hemolize sekonder organ hasarı, kardiyovasküler ve nörolojik morbidite ile ilişkilidir. OHA'li çocuklarda OUAS daha sık görülmekte ve komplike ortak patofizyolojik mekanizmalar OHA morbiditesinde artışta rol oynamaktadır. Katz ve ark. ın yaptığı çalışmada OHA ve OUAS birlikteliği olan hastalarda, nörolojik komplikasyonlar, akciğer morbiditesi, enfeksiyonları içeren OHA kompli-

kasyonları sıklığı yaklaşık %47 oranında yüksek saptanmıştır. Akut göğüs sendromu ve ağrı krizlerini içeren vazooklüzif ataklar bu morbiditenin önemli kısmını oluşturmuştur [11]. 1997-2012 yılları Amerikan veri tabanında OHA tanılı çocukların hastane yatışlarının incelendiği bir çalışmada, iki yüz binin üzerinde yatış dosyası değerlendirilmiş ve OUAS komorbiditesi olan hastalarda konvülziyonlar, inme, geçici iskemik atağı içeren nörolojik komplikasyonların %50 daha sık görüldüğü saptanmıştır. Buna ek olarak akut göğüs sendromu, OUAS olan çocuklarda, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırasıyla %11,27 ve %8,85, p=0.003) [12].

OHA'li çocuklarda OUAS ve enürezis morbiditesinin araştırıldığı bir çalışmada ortalama yaşları 10,1 olan 221 OHA tanılı çocukta enürezis sıklığı %38,9 olarak, genel toplumdan yüksek saptanmıştır. OHA'lı çocuklarda enürezis, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak OUAS (obstrüktif AHİ≥2) ile ilişkili bulunmuştur (OR 2,19; %95 CI 1,09-4,40; p=0,03). Enürezis ile başvuran OHA'lı çocukların OUAS açısından değerlendirilmesi önerilmiştir [13].

Hem OHA hem de OUAS nörobilişsel bozukluklar ve davranış sorunları ile ilişkilidir. İki morbiditenin ilişkisiyle ilgili çalışmalar ise az sayıdadır. OHA ve OUAS tanılı 26 çocuk ile benzer yaşta sadece OHA tanılı 39 çocuk ve kronik hastalığı olmayan 59 çocuğun dil becerileri, görsel-motor beceriler, erken akademik beceri ve hızlıca karar verebilmenin değerlendirildiği bir çalışmada, kronik hastalığı olmayan çocukların skorları diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. OHA'lı çocuklarda ise OUAS olan ve olmayan grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır, ancak ağır OUAS'ın, sayısal beceriler ve hızlı karar verme hızı skorlarında düşüklük ile ilişkili olduğu gözlenmiştir [14].

Tanı:

Orak hücre anemisi tanılı çocuklarda OUAS tanısında altın standart diğer çocuklarda olduğu gibi PSG'dir. Öykü ve fizik muayene bulguları spesifik değildir. OHA'lı çocuklarda yapılan prevalans çalışmalarında OUAS risk faktörlerinin OHA'lı çocuklarda toplumdan farklılıklar gösterdiği saptanmıştır [6,7]. Rosen ve ark.ın yaptığı çalışmada, çok değişkenli analizlerde, horlama ve nabız oksimetre ölçümlerinde saptanan düşük uyanıklık SpO_2 değerleri orta-ağır OUAS ile ilişkili bulunurken, toplumda risk faktörü olduğu belirlenen obezite, AT öyküsü gibi faktörlerin ise OUAS ile ilişkisi gösterilememiştir. Bu çalışmada oluşturulan istatistiksel bir modelin OUAS tanısında pozitif prediktif değeri %32, negatif prediktif değeri ise %99 olarak bulunmuştur [6]. PSG'nin yapılamadığı durumlarda poligrafi ile uyku çalışmaları, uyku anketleri gibi alternatif tanı yöntemleri toplumda önerilmekle beraber bu yöntemlerin OHA'lı çocuklarda dutyarlılık ve

özgünlüğün araştırıldığı çalışmalar yetersizdir [15].

Çalışmalarda OHA'lı çocuklarda OUAS sıklığı genel popülasyondan yüksek saptanmış olsa da, günümüzde OHA rehberlerinde takiplerde rutin PSG önerilmemektedir. Ancak OHA'lı çocuklar OUAS belirtileri açısından sorgulanmalı, horlama, gündüz SpO_2 düşüklüğü, enürezis, pulmoner hipertansiyon gibi bulguları olan hastalar uyku bozuklukları açısından değerlendirilmek üzere yönlendirilmelidir [16].

Gece oksijen düzeylerini değerlendirmek için en sık kullanılan araç olan nabız oksimetresi, OHA'lı çocuklarda oksimetrenin HbS için değil, HbA için kalibre olması, intravasküler hemoliz durumunda artan, oksijen taşıma kapasitesi olmayan dishemoglobinlerin varlığı ve oksijen disosiasyon eğrisinde sağa kayma olması nedeniyle, kan oksijen değerlerini yanlış yüksek veya düşük gösterebilir. Kan gazı ölçümleriyle nabız oksimetresinin karşılaştırıldığı farklı çalışmalarda hem yüksek ve hem de düşük değerler elde edilmiştir. Bununla beraber sapma oranlarının belirli sınırlar içinde olduğunun görülmesi ve OHA'lı hastalara spesifik değerlerin saptanmamış olması nedeniyle, hipoksemi kriterleri genel popülasyonla aynı kabul edilmektedir [17-19]. Buna ek olarak OHA'lı hastalarda PSG değerlendirmesinde hastalığa spesifik kriterler olmayıp tanı ve tedavide genel popülasyonla aynı kriterler kullanılmaktadır.

Tedavi:

Orak hücre anemili çocuklarda OUAS tedavi yaklaşımı genel toplumda benzerdir. Günümüzde tedavi yöntemlerinin etkinliği ve uzun dönem morbidite üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar az sayıdadır.

Adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda önerilen tedavi AT'dir. AT sonuçlarının bildirildiği küçük retrospektif vaka serilerinde gece SpO_2 değerlerinde düzelme, AHİ değerlerinde anlamlı azalma saptanmakla beraber vakaların önemli bir kısmında rezidüel OUAS tespit edilmiştir [20-22]. Finch ve ark.ın OHA ve OUAS tanılı 13 hastanın ameliyat öncesi ve sonrası PSG sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada; AHİ değerlerinde anlamlı düşme, SpO_2 değerlerinde ve REM uykusu yüzdesinde anlamlı yükselme saptanırken, klinik takiplerde akut göğüs sendromu ve yatış gerektiren ağrılı atakların sıklığında azalma gözlenmemiştir [21]. Farrell ve ark.ın yaptıkları, günümüzde PSG yapılmış en fazla sayıda hastayı içeren çalışmada, AT yapılan 132 OHA tanılı hastanın verileri incelenmiştir. Bunlarda 104 hastaya ameliyat öncesi, 45 hastaya aynı zamanda ameliyat sonrası dönemde PSG yapılmış, diğer çalışmalara benzer şeklide AHİ değerlerinde anlamlı düşme saptanmasına karşın, orta ağırlıktaki hastalarda tam düzelme olmadığı, ancak hastalığın hafif seviyeye indiği gözlenmiştir. AT sonra-

sı acil servis başvurularında anlamlı düşme saptanmıştır [22]. Güncel başka bir çalışmada AT sonrasında akut göğüs sendromu sıklığının azaldığı gözlenmiştir [23]. OHA'lı hastalarda AT sonrası komplikasyonlar topluma göre yüksek olup akut göğüs sendromu, vazookluzif krizler gibi ciddi komplikasyonlar gözlenebilir. Farrell ve ark.'ın çalışmasında ameliyat sonrası komplikasyon sıklığı %11.4 olarak bildirilmiş olup, bunların içinde akut göğüs sendromu %6 sıklık ile en üst sırada yer almıştır. Ameliyat sırasında ve sonrasında hastalar yakın ve daha uzun süre takip edilmeli, hipoksemi, asidoz, hipotermi gelişimi önlenmelidir [22,24].

Orak hücreli anemili hastalarda diğer tedavi yöntemleri ile ilgili çalışmalar daha az sayıdadır. Adenotonsiller hipertrofisi olmayan veya AT'nin kontrendike olduğu çocuklar ile cerrahi sonrası OUAS devam edenlerde noninvazif pozitif basınçlı ventilasyon tedavisi uygulanabilir. Oto-ayarlı CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*-Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ile OHA tanılı 24 hastada yapılan altı haftalık bir çalışmada yüksek tedavi uyumu gözlenmiş olup, CPAP uygulanan hastaların AHİ değerlerinde anlamlı düşme, oksijen saturasyonunda yükselme ve ağrılı gün sayısında anlamlı azalma izlenmiştir. Buna ek olarak CPAP uygulanan hastaların kontrol grubuna göre, işlem hızı ve dikkat ile ilgili testlerde daha fazla başarı kaydettiği görülmüş ve CPAP tedavisinin nörobilişsel fonksiyonlar üzerinde de olumlu etkileri olabileceği öne sürülmüştür [25].

OHA'li hastalarda hidroksiüre fetal hemoglobini (HbF) artırmak ve interselüler adezyonu azaltarak kan akımını düzeltmek için kullanılan bir ilaçtır. Vazooklüzif krizleri ve akut göğüs sendromu sıklığını azalttığı gözlenmiştir. Hidroksiüre kullanan hastalarda kontrol grubuna göre OUAS sıklığı daha az, gece ve gündüz oksijen satürasyon değerleri daha yüksek saptanmıştır [26,27]. Günümüzde OHA'lı hastalarda OUAS tedavisinde rutin olarak kullanılmamakla birlikte artan çalışmalar ile birlikte tedavi seçenekleri içinde yer alabilir.

Sonuç olarak, OHA'li çocuklarda OUAS sık olup, ciddi morbidite ile ilişkilidir. Tanı ve tedavide optimum yöntemler, uzun süreli prognoz ile ilgili çalışmalar az sayıdadır. Tedavi sonrası da rezidüel OUAS sık olup, takiplerde hastalar OUAS semptomları ve morbiditesi açısından sorgulanmalı, gereğinde objektif testler ile değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet 2010; 376:2018-31.
2. Raghunathan VM, Whitesell PL, Lim SH. Sleep-disordered breathing in

patients with sickle cell disease. Ann Hematol 2018;97:755-62.

3. Hankins JS, Verevkina NI, Smeltzer MP, et al. Assessment of sleep-related disorders in children with sickle cell disease. Hemoglobin 2014;38:244-51.
4. Rogers VE, Lewin DS, Winnie GB, et al. Polysomnographic characteristics of a referred sample of children with sickle cell disease. J Clin Sleep Med 2010;6:374-81.
5. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012;130:576-84.
6. Rosen CL, Debaun MR, Strunk RC, et al. Obstructive sleep apnea and sickle cell anemia. Pediatrics 2014;134:273-81.
7. Salles C, Ramos RT, Daltro C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in children and adolescents with sickle cell anemia. J Bras Pneumol 2009;35:1075-83.
8. Kaleyias J, Mostofi N, Grant M, et al. Severity of obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease. J Pediatr Hematol Oncol 2008;30:659-65.
9. StraussT, SinS, MarcusCL, et al. Upper airway lymphoid tissue size in children with sickle cell disease. Chest 2012;142:94-100.
10. Gileles-Hillel A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Hemoglobinopathies and sleep--The road less traveled. Sleep Med Rev 2015;24:57-70.
11. Katz T, Schatz J, Roberts CW. Comorbid obstructive sleep apnea and increased risk for sickle cell disease morbidity. Sleep Breath 2018;22:797-804.
12. Tsou PY, Cielo CM, Xanthopoulos MS, et al. The burden of obstructive sleep apnea in pediatric sickle cell disease: a Kids' inpatient database study. Sleep 2021;44:zsaa157.
13. Lehmann GC, Bell TR, Kirkham FJ, et al. Enuresis associated with sleep disordered breathing in children with sickle cell anemia. J Urol 2012;188:1572-6.
14. Bills SE, Katz T, McNeil J, Schatz J. Does obstructive sleep apnea increase cognitive deficits in pediatric sickle cell disease? J Int Neuropsychol Soc 2019;25:922-30.
15. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94.
16. Maroda AJ, Spence MN, Larson SR, et al. Screening for obstructive sleep apnea in children with sickle cell disease: A pilot study. Laryngoscope 2021;131:E1022-E1028.
17. Needleman JP, Setty BN, Varlotta L, et al. Measurement of hemoglobin

saturation by oxygen in children and adolescents with sickle cell disease. Pediatr Pulmonol 1999;28:423-8.

18. Arigliani M, Zheng S, Ruiz G, et al. Comparison of pulse oximetry and earlobe blood gas with CO-oximetry in children with sickle cell disease: a retrospective review. BMJ Paediatr Open 2020;4:e000690.
19. Ruhl AP, Sadreameli SC, Allen JL, et al. Identifying clinical and research priorities in sickle cell lung disease. An Official American Thoracic Society Workshop Report. Ann Am Thorac Soc 2019;16:e17-e32.
20. Warrier R, Chauhan A, Athale U. Tonsillectomy and adenoidectomy for obstructive sleep apnea in sickle cell anemia. Indian J Pediatr 2010;77:669–72.
21. FinchP, Stocks RM, Smeltzer MP, et al. Effects of adenotonsillectomy on polysomnographic parameters in children with sickle cell disease. Pediatr Blood Cancer 2013;60: E26–E28.
22. Farrell AN, Goudy SL, Yee ME, et al. Adenotonsillectomy in children with sickle cell disease and obstructive sleep apnea. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018;111:158–61.
23. Liguoro I, Arigliani M, Singh B, et al. Beneficial effects of adenotonsillectomy in children with sickle cell disease. ERJ Open Res 2020;6:00071-2020.
24. Duke RL, Scott JP, Panepinto JA, Flanary VA. Perioperative management of sickle cell disease children undergoing adenotonsillectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:370–3.
25. Marshall MJ, Bucks RS, Hogan AM, et al. Auto-adjusting positive airway pressure in children with sickle cell anemia: results of a phase I randomized controlled trial. Haematologica 2009;94:1006–10.
26. Narang I, Kadmon G, Lai D, et al. Higher nocturnal and awake oxygen saturations in children with sickle cell disease receiving hydroxyurea therapy. Ann Am Thorac Soc 2015;12:1044–9.
27. Grady AJ, Hankins JS, Haberman B, et al. Hydroxyurea treatment effect on children with sickle cell disease and obstructive sleep apnea. Sleep Breath 2017; 21:697-701.

Psikiyatrik Hastalıklar ve Uyku Bozuklukları

Burcu Ersöz Alan, Devrim Akdemir

Uyku sorunları davranışsal, duygusal ve bilişsel işlevler ile beden işlevlerini olumsuz etkiler. Psikiyatrik hastalıklarda uyku sorunları sıktır, hatta bazılarında ana belirtilerdendir. Sağlıklı uyku için önerilen genel davranışlar psikiyatrik hastalıklardaki uyku sorunları için de geçerlidir (Tablo 1). Bu bölümde çocuk ve ergenlerde görülen psikiyatrik hastalıklar ile uykunun ilişkisi ele alınacaktır.

Tablo 1. Sağlıklı uyku için genel davranışsal öneriler.

1. Çocuk ve gençler her sabah aynı saatte kalkmalıdır (tatillerde en fazla bir saat geç kalkabilir)
2. Sabah rutini belli olmalıdır (yüz yıkama, giyinme, kahvaltı gibi)
3. Okul öncesi yaş grubu hariç, çocuklar gün içinde uyumamalıdır. Uyuyorsa 30 dakikayı geçmemelidir
4. Gün içinde yeterince hareket etmeli, akşam saatlerinde daha sakin aktiviteler yapmalıdır
5. Akşam kafeinli, şekerli içecek/yiyecekler tüketmemelidir
6. Akşam saatlerinde ekran maruziyeti azaltılmalıdır. Uyku öncesinde ve yatakta ekran maruziyeti olmamalıdır
7. Yatma zamanı belli olmalı, en fazla ±30 dakika değişmelidir
8. Yatma rutini belli olmalıdır (yıkanma, diş fırçalama, giyinme gibi)
9. Hafta içi ve hafta sonunda/tatillerde rutin dışına çıkılmamalıdır (ergenlerde esnetilebilir)
10. Akşam karanlık, sabah aydınlık sağlanmalı, optimum oda sıcaklığı ayarlanmalıdır
11. Çocuklar yatağa uykusu gelince götürülmelidir, uykuya daldığı ve gece uyandığı ortam aynı olmalıdır (ör. her gece ailesinin yanında yatıp sabah odasında uyanmamalıdır)

Nörogelişimsel bozukluklar ve uyku:

Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5. baskısında (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th edition, DSM-5) bu başlıkta erken çocukluk döneminde saptanan, gelişimin hemen her alanını yaygın olarak etkileyen durumlar yer almaktadır [(1)]. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrumu bozukluğu (OSB), zihinsel yetersizlik (ZY, eski ismiyle mental retardasyon), tik bozuklukları bu başlıktadır ve bu hastalıkların birliktelikleri sıktır. Bu hastalıkların temel tanı ölçütlerinde uyku bozukluğu yoktur; yalnız bu bozukluklara özgü uyku değişiklikleri de tanımlanmamıştır. Ancak uyku ile ilgili yakınmalar özellikle OSB, DEHB ve ZY'de normal popülasyondan daha sıktır; ailelerin önemli başvuru nedenlerindendir [(2)].

Otizm spektrumu bozukluğu:

Erken çocukluk döneminde başlayan sosyal iletişim ve karşılıklı etkileşimde sözel ve sözel olmayan yetersizlik ile yineleyici, kısıtlı ilgi alanı ve davranışlar ile karakterizedir. ZY başta olmak üzere psikiyatrik hastalıklar, genetik (ör. Frajil X), nörolojik (ör. epilepsi), gastrointestinal sistem (ör. kabızlık) ve uyku ile ilgili sorunlar eşlik edebilir [3]. Ailelerin %40-80'i uyku bozukluğunu belirtir ve yaşla azalması beklenen uyku sorunları OSB'de kronikleşir [4]. Aktigrafi ve polisomnografi çalışmalarında uyku latansının uzadığı, uyku süresinin kısaldığı, uyku verimliliğinin azaldığı saptanmıştır; uyku süresi ZY varlığında daha fazla azalmıştır [5]. Ayrıca uykuya geçişte daha fazla direnç gösterdikleri, gece sık uyandıkları, parasomniaların fazla olduğu, gündüz uykulu oldukları, REM süresi kısalırken NREM 1 fazın uzadığı saptanmıştır [6]. Bir izlem çalışmasında uyku bozukluğunun OSB belirtilerinden çok yürütücü işlevleri ve sosyalleşmenin gece-gündüz ritmini etkileyebileceği öne sürülmüştür [4]. İnsomnia (uykusuzluk) sirkadiyen ritim bozuklukları, parasomnialar, uykuyla ilişkili solunum bozuklukları da OSB'de yaygındır [7].

Aileler en sık insomniadan yakınır (%60-86) [6]. İnsomnianın sık olmasıyla ilgili; beyin dalgalarının organizasyonunun ve beynin matürasyonunun farklı olması, sirkadiyen ritimle ilgili genlerde anormallikler, melatonin sentezi, salınımı ve reseptörlerinde anormallikler, artmış uyarılmışlık (otonom sinir sistemi disfonksiyonu) ve artmış duyusal hassasiyet gibi hipotezler bulunmaktadır. Bu hipotezlere karşın insomnianın en sık nedeni, normal popülasyonda da olduğu gibi, davranışsaldır; uykuya başlamak ve uykuyu sürdürmek için bir kişiye ya da nesneye ihtiyaç duyma (uyku başlangıcı ile ilişkili tip) ya da uyku saati ile ilgili sınır koymada sorun varlığı (sınır koyucu tip). Eşlik eden başka durumlar da (ör. kabızlık, epilepsi, reflü, ilaç, anksiyete) uykuyu bozabilir. OSB izleminde uyku sorunları yıllık sorgulanmalıdır. Normal popülasyonda önerilen davranışsal yöntemler burada da geçerlidir ve ilk seçenektir; ancak etkinliği tartışmalıdır [6]. Fayda etmediğinde farmakolojik tedavi gündeme gelir. Altta yatan olası nedenler de tedavi edilmelidir [8]. En çok çalışılan ve önerilen farmakolojik tedavi melatonindir. Uykuya dalması istenilen zamandan 30 dakika önce 1-3 mg (ergenlerde 5 mg'a kadar) verilmesi önerilmektedir. Kullanım süresi hakkında fikir birliği yoktur. Yan etki olarak sabah sersemliği, baş ağrısı, döküntü, diyare, hipotermi bildirilmiştir [9]. Çocuklar ve ergenlerde uzun salınımlı melatonin mini tabletlerin (2 mg/gece, 5 mg/gece, 10 mg/gece) iyi tolere edildiği, büyümeye ve pubertal gelişmeye etkisinin olmadığı belirtilmektedir [10]. Antihistaminikler, klonidin, trazodon, mirtazapin, risperidon kullanılan diğer ilaçlardır. DEHB'nin eşlik ettiği durumlarda

klonidin gibi alfa agonistleri tercih edilebilir. Trisiklik antidepresanlar yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir [2].

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu:

12 yaşından önce başlayan, en az iki ortamda işlev kaybına neden olan dikkatsizlik ve/veya hiperaktivite ve dürtüsellik belirtileri ile karakterizedir. Çocuklarda prevalansı %3-5 arasındadır. Duygudurum ve anksiyete bozuklukları, karşıt olma karşı gelme bozukluğu gibi başka psikiyatrik hastalıklar sıktır [11]. Uyku sorunları %50-80 oranındadır ve kalıcı olabilir. Karma tipte uyku ile ilişkili hareket bozukluklarının, dikkat eksikliği alt tipinde gündüz uykululuğunun daha sık olduğu; uyku sorunlarının da alt tipler arasında farklılık gösterdiği öne sürülmektedir [12]. Uyku sorunları ve DEHB arasındaki ilişki karşılıklıdır. Sakin duramayan, kolay sıkılan bir çocuk uykuya zor dalar; uyku sorunları dikkatsizliği, hiperaktiviteyi ve dürtüselliği arttırır. Sosyal, duygusal, akademik zorlanma stresi arttırarak uyku sorunlarına neden olur. Stimülanlar başta olmak üzere kullanılan ilaçlar, eştanılar uykuyu etkiler [13]. Hatta uyku bozukluklarının ön planda yer aldığı yeni bir DEHB alt tipi olabileceği hipotezi gündeme gelmiştir [14].

Subjektif değerlendirmelerde en sık uyku başlangıçlı davranışsal insomnia, uyku zamanı artan anksiyete, gece uyanmaları, gündüz uykululuk/uyuklama, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları saptanmıştır. Objektif değerlendirmelerle yapılan çalışmalarda ise apne/hipopne indeksinin ve gece motor aktivitenin arttığı, uyku ve REM latansının uzadığı saptanmıştır. Toplam uyku süresi ve REM uyku yüzdesi ile ilgili çalışmalarda tutarlı bir sonuca varılamamıştır [15]. Obstrüktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketi bozukluğu ve parasomnialar normal popülasyondan daha sıktır [16]. Bir çalışmada DEHB tanısı alan çocuklarda basit primer horlama daha sık (%33) görülmüş; DEHB tanısı olsun olmasın basit primer horlama ile çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite belirtileri arasında ilişki saptanmıştır [17]. DEHB varlığında narkolepsi prevalansı bilinmemektedir; ancak narkolepsisi olanlarda DEHB belirtilerinin olduğu belirtilmektedir [18].

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve uyku sorunları birlikteliğinin etiyolojisinde norepinefrin ve dopaminerjik sistemdeki disregülasyon, demir eksikliği, DEHB'de akşamlılık kronotipinin (aktiviteleri akşam yapmayı, geç yatmayı ve geç kalkmayı tercih etme) sık olması ve kişiyi sirkadiyen ritm bozukluklarına yatkın hale getirmesi, melatoninin normalden geç salgılanması, gece ışığa duyarlılığın fazla olması düşünülmektedir [19].

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda tedavi başlangıcında ve izlemde uyku düzeni sorulmalıdır. En sık sorun uyku konusunda belir-

li bir rutinin olmamasıdır. DEHB'de kullanılan stimülanlar (metilfenidat, amfetamin) uyku latansını uzatarak insomniaya neden olabilir [13]. Stimülana bağlı insomnia doz bağımlıdır ve bir-iki ay içinde geçebileceği için fayda varsa bir süre beklenebilir. Uzun etkili preparatlar sabah alınmalı, kısa etkili olanlar genel olarak akşam kullanılmamalıdır. İnsomnia devam ederse DEHB belirtileri de göz önüne alınarak atomoksetin, klonidin, guanfasin gibi stimülan olmayan ilaçlara geçilebilir. Stimülan olmayan ilaçlar gündüz uykululuk yapabilir [13]. Klonidinin somnolans, yorgunluk gibi yan etkileri olabilir [15].

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunda uyku bozukluğuna özgü farmakolojik bir tedavi yoktur. Melatonin araştırılmakta ve önerilmektedir. İnsomnia için istenilen uykuya dalma zamanından yarım saat önce 1-6 mg arasında bir dozda verilebilir (okul öncesinde 1 mg, ergenlerde 6 mg'a kadar). Kullanım süresi net değildir; yılda 3-5 gün ara verilmesi ve gereksinimin yeniden değerlendirilmesi önerilmektedir [20]. Sirkadiyen ritim bozukluğunda kronobiyotik etki için istenilen uyku zamanından 4-5 saat önce 1-2 mg verilmelidir. İyi tolere edildiği belirtilmektedir. Antihistaminikler (ör. 25-50 mg difenhidramin), sedatif antidepresanlar (ör. 25-50 mg trazodon, 30-45 mg mirtazapin) stimülan tedavisine eklenebilir. Diğer uyku bozukluklarının tedavisinde bozukluğa özgü müdahale uygulanmalıdır. Uyku ile ilişkili hareket bozukluklarında, özellikle huzursuz bacak sendromunda, anemi olmadığında bile ferritin seviyesi düşükse (<75 mcg/L) demir tedavisine başlanır. Demir, dopamin sentezinde rol alır; DEHB'de ferritinin düşük olabilir. Obstrüktif uyku apnesi bozukluğunda adenotonsillektomi yapılabilir. Bu ameliyatın sonucunda varsa DEHB belirtilerinin düzelebileceği belirtilmektedir [21].

Diğer nörogelişimsel bozukluklar:

Tourette sendromu (TS): Kronik motor ve vokal tiklerin birarada görüldüğü, genetik kökenli nöropsikiyatrik bir bozukluktur. DEHB, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) başta olmak üzere anksiyete bozuklukları ile birlikteliği sıktır. TS'de uyku sorunlarının prevalansı yaş, cinsiyet, uykuyu değerlendirme yöntemi çeşitlilik gösterdiği için %7 ile %80 arasında değişmektedir. Ayrıca çalışmaların çoğu eştanıların, medikasyonun etkilerini dikkate almamıştır. En sık insomnia, gündüz uykululuk, periyodik bacak hareketleri ve uyarılma bozuklukları (ör. uyurgezerlik, uykuda konuşma) belirtilir. Polisomnografide tutarlı bulgu toplam uyku süresinde ve uyku verimliliğinde azalmadır [22]. TS'nin tek başına uyku sorununa neden olmadığı, uyku sorunlarının eştanılar -özellikle anksiyete bozuklukları- nedeniyle olduğu, DEHB varlığında insomnia ve uyarılma sorunlarının daha sık olduğu belirtilmiştir [23]. TS ve anksiyete bozukluklarında aşırı uyarılma

ortak nörobiyolojik etkenlerdendir ve uyku bozukluğu bununla ilişkili olabilir [24]. Nadir de olsa uykunun herhangi bir fazında tikler görülebilir [22,23].

Zihinsel yetersizlik (ZY): Etiyolojisi heterojen bir durumdur, uyku sorunları etiyolojiye göre farklılık göstermektedir. Uyku kalitesinin ve süresinin azaldığı, özellikle ailelerin etkilendiği belirtilmektedir [25]. Antihistaminikler, trazodon, melatonin insomniada kullanılabilir [26].

Duygudurum/anksiyete bozuklukları ve uyku:

Depresyon, bipolar duygudurum bozukluğu ve bazı anksiyete bozukluklarında uyku sorunları tanı ölçütleri arasındadır [1]. Biyopsikososyal açılardan insomnia, depresyon ve anksiyete birbirlerini etkiler [27]. Çocuklarda uyku iğciklerinde azalmanın duygu regülasyonunu etkileyerek ve insomniaya neden olarak psikiyatrik bozukluk gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca depresyon ve anksiyete bozukluklarında uyku sırasında belleğin negatif olayları depolamaya daha yatkın olduğu saptanmıştır [28]. Uyku değişiklikleri yaşam kalitesini, prognozu ve rekürrens riskini etkiler. Ayrıca özellikle insomnia özkıyım riskini arttıran etkenlerdendir. Tedavi başlangıcında ve takiplerde uyku değişiklikleri göz önüne alınmalıdır. Psikiyatrik bozukluğun tedavisi ile uyku paterninin de düzelmesi beklenir. Uyku sorunları günlük hayatı etkiliyorsa tedavi etkinliği başlayana kadar uykuya özgü müdahaleler uygulanabilir.

Major depresif bozukluk/unipolar depresyon:

Temel ölçütler depresif duygudurum ve etrafa, aktivitelere ilgi kaybıdır; uyku ve iştah değişiklikleri, psikomotor ajitasyon ya da retardasyon, yorgunluk ve enerji kaybı, değersizlik, suçluluk ve karamsarlık düşünceleri, konsantrasyon güçlüğü, ölüm/özkıyım düşünceleri eşlik eder [1]. Depresif çocuk ve ergenlerde uykuya dalmada güçlük, gece uyanma, sabah zor uyanma, gündüz uykululuk sık dile getirilir; insomnia, hipersomniadan daha sıktır [29]. Hipersomnia, atipik depresyonda daha sıktır [1]. Kronik insomnia depresyon riskini 2-3 kat arttırır; ayrıca insomnia depresyon tedavisinde prognozu belirleyen etkenlerdendir [30,31]. Uzunlamasına bir çalışmada 18 aylık çocukların uyku süresi ve gece uyanmaları sekiz yaşlarındaki depresif belirtilerle ilişkili bulunmuştur; bu durumun ortak genetik temele ya da ebeveyn tutumları ile çocuk-ebeveyn ilişkisine bağlı olabileceği öne sürülmüştür [32]. Erişkinlerde uzamış uyku latansı, gece sık uyanma, sabah erken kalkma, kısalmış REM latansı (0-20 dk), ilk REM periyodunun uzaması, REM sıklığında artma, NREM yavaş dalga uykusunda azalma depresyonun polisomnografik bulgulardır. Kısalmış REM latansı ve artmış REM sıklığı depresyona biyolojik yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir [33].

Çocuk ve ergenler subjektif değerlendirmelerde uyku sorununu sık dile getirmektedir; objektif değerlendirmelerde, erişkinlerin aksine, depresyona özgü tutarlı sonuçlar elde edilememiştir. Bu durum çocuklarda yaşa bağlı uyku değişimlerinin hızlı olması nedeniyle heterojen yaş gruplarında sonuçların normalden ayırt edilmesinin zor olmasına bağlanmıştır [(34)]. Ergenlerde subjektif sonuçlar, objektif sonuçlara göre depresif belirtilerle daha çok ilişkilidir [(35)].

Depresyonun farmakolojik tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) ilk sıradadır; etkilerinin başlaması 4-6 haftayı bulabileceğinden tedavinin başında insomnia için düşük doz trazodon ya da mirtazapin eklenebilir [(36)]. Antidepresanlar (bupropion, mirtazapin, tianeptin, trimipramin hariç) REM uykusunu suprese ederek REM latansını uzatır, REM süresini ve sıklığını azaltırlar. NREM uykusuna etkileri değişkendir; SSGİ'ler yavaş dalga uykusunu değiştirmezken, trisiklik antidepresanlardan klomipramin ve imipramin kısaltır [(33)]. SSGİ'ler ile huzursuz bacak sendromu, periyodik bacak hareketleri, REM uykusu davranış bozukluğu olabileceği belirtilmiştir [(37)]. Benzodiazepinler (lorazepam, alprazolam) hipnotik ajanlardır; ancak bağımlılık yapma riskleri nedenleriyle ilk sırada tercih edilmemelidir [(38)]. Kanada'da bir çalışmada melatonin, trazodon ve atipik bir antipsikotik olan ketiyapinin çocuk ve ergen psikiyatristleri tarafından depresyon tedavisine uyku sorunları için en çok eklenen ilaçlar olduğu saptanmıştır [(39)]. Sedatif antihistaminikler (difenhidramin, hidroksizin) verilebilir; ancak etkinliklerinin değişken olduğu, paradoksal olarak aktivite arttırabildikleri, sedatif etkilerine toleransın hızlı gelişebileceği unutulmamalıdır [(36)]. Erişkinlerde 36 saatlik uyku deprivasyonu duygudurumu hızlı ama kısa süreli iyileştirebileceği için denenmektedir. Özellikle mevsimsel depresyon tedavisinde ve duygudurumun diurnal paterni belirginse sabah parlak ışık tedavisi kullanılabilir. Parlak ışık tedavisinin melatonin sentezini etkileyerek sirkadiyen faz kaymasını düzelttiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda çocuk ve ergenlerde de etkili olabileceği saptanmıştır [(40)]; ancak çalışmalar yeterli değildir. Depresyonda hipersomniada uyku hijyeni uygulamaları önerilmektedir; farmakolojik tedavisi ile ilgili çalışmalar azdır [(41)].

Bipolar bozukluk (BB):

Manik/hipomanik epizodlarla seyreden, depresif epizodların da eşlik edebileceği, epizodlar arasında temel belirtilerin olmadığı kronik bir bozukluktur. Manik/hipomanik epizodda çoşkun, irritabl duygudurum ve artmış enerji ile özgüven artışı, uyku ihtiyacında azalma, konuşkan olma, düşüncelerin zihinde yarışması, dikkatin kolay çelinmesi, amaçlı eylemlerde artış, riskli girişimlerde bulunma gözlenir. Depresif epizod-

larda belirtiler unipolar depresyon ile aynıdır. Depresyon ve mani belirtilerinin birlikte görüldüğü karma epizodlar da olabilir [1]. Uyku ihtiyacının azalması (üç saat/gün'den az uykunun yeterli olması) manik/hipomanik epizodunun temel belirtilerinden biridir, çoğu hastada ilk belirtidir. Ayrıca ailede BB hikayesi olan gençlerde prodrom belirtilerinden biridir. Uyku sorunları rekürrens riskini arttırarak prognozu etkiler. İnsomnia, kabuslar özkıyım riskini arttırmaktadır [42]. Uyku sorunu en sık sırasıyla karma, mani ve depresyon epizodlarında ve ara dönemlerde saptanır [41]. Erişkin BB'de aktigrafiye göre remisyonda toplam uyku süresinin, yatakta geçen sürenin, uyku latansının ve gece uyanmalarının normal popülasyondan daha fazla, uyku verimliliği ve uykuda motor aktivitenin ise daha az olduğu belirtilmektedir [43]. BB'in depresif epizodunda unipolar depresyona göre REM uykusunun sık ve kısa olduğu, uyku latansının uzadığı ve uyku iğciklerinin fazlalaştığı; unipolar depresyonda gecikmiş uyku fazının sık görüldüğü saptanmıştır [42]. Dopamin ve serotoninin hem BB etiyolojisinde hem de uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde rol alması, duygudurumun diurnal seyri, akşamlılık kronotipinin yaygın olması, epizodların mevsimden etkilenmesi ve duygudurum düzenleyici ilaçların (lityum ve valproik asit) sirkadiyen genlere etki etmesi BB, sirkadiyen ritm ve uyku arasında etiyolojik bir ortaklık olabileceğini düşündürmektedir [44].

Bipolar bozukluk tanılı çocuk ve ergenlerde depresif ve manik epizodlardaki uyku paterni farkı araştırıldığında mani döneminde azalmış uyku ihtiyacı, depresif dönemde ise enürezis nokturna ve gece ile gündüzün ters dönmesi saptanmıştır; dinlendirmeyen uyku prepubertal çocuklar ve ergenler arasında farklı çıkan tek sonuçtur ve ergenler her iki epizodda da daha fazla belirtmişlerdir [45]. Azalmış uyku ihtiyacı ve uyku kalitesinde bozulma BB öncülleri arasında en sık saptanan bulgulardır. Okul zamanında çocuklar uyku deprivasyonu yaşadıkları için hafta sonlarında bunu telafi ederler (sosyal jet lag). Ebeveyni BB olan çocukların hafta sonlarında telafi yapsalar bile kontrol grubundan az uyudukları saptanmıştır [46].

Uykunun BB için prognostik öneminden dolayı uykuya yönelik müdahaleler tedavinin bir parçasıdır. Epizodlar arasında uyku sorunlarına yönelik bilişsel davranışçı müdahale teknikleri gündemdedir; hipnotikler (benzodiazepin gibi) bağımlılık riski nedeniyle önerilmemektedir. Akut mani epizodunda benzodiazepinler, atipik antipsikotikler (olanzapin, ketiyapin gibi) uyku süresini uzatmak için kullanılabilir [47].

Anksiyete bozuklukları:

Temel belirtiler korku, kaygı ve endişeye bağlıdır. Ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB) ve yaygın anksiyete bozukluğunda (YAB) temel ölçüt-

ler arasında uyku sorunları da yer almaktadır [1]. Depresif çocukların aksine, anksiyöz çocuklar uyku şikayetlerini ebeveynlerinden daha az dile getirirler; bu durum uyku zamanı sorunlarının çocuk tarafından sorun olarak algılanmamasına bağlanmıştır. Ergenlik öncesinde uyku sorunları okulla ilgili anksiyete varlığında fazladır; ergenlikte ise YAB, sosyal anksiyete ve panik bozukluk/agorofobi ile daha ilişkilidir [48]. Okul öncesinde yalnız uyuyamama ve uzamış uyku latansı 9-11 yaşlarında anksiyete bozukluğu için risk etkenlerinden sayılabilir [28]. Anksiyöz çocuklarda unipolar depresyonu olanlara göre daha sık uyanma, azalmış yavaş dalga uykusu ve uzamış uyku latansı saptanmıştır [49]. Anksiyete bozukluğunun farmakolojik (SSGI) ve/veya bilişsel davranışçı terapi ile tedavisinin uykuyu düzelttiği, en iyi yanıtın kombine tedavi ile elde edildiği bildirilmektedir [50].

Yaygın anksiyete bozukluğunda günlük konularla ilgili kontrol altına alınamayan endişe hissine huzursuzluk, kolay yorulma, odaklanma güçlüğü, kas gerginliği ve uyku bozukluğu eşlik eder. Uyku bozukluğu uykuya dalmada ve sürdürmede güçlük ve/veya dinlendirici olmayan uyku şeklindedir [1]. Çocuklarda anksiyete bozuklukları arasında en fazla uyku bozukluğu YAB'dedir; aileler insomnia, parasomnilar, uyku zamanı korku ve kaygı ile direnç gösterme ve sabah uyanmada zorluk bildirmişlerdir [28,38]. Unipolar depresyondaki çalışmalara benzer şekilde uyku latansında uzama, REM uyku latansında kısalma, toplam REM uykusunda artma ve uyku verimliliğinde azalma saptanması YAB ile depresyonun ortak etiyolojiye sahip olduğunu düşündürmektedir [38].

Ayrılık anksiyetesi bozukluğu kişi bağlandığı insanlardan (ebeveyn, eş, arkadaş vb) ya da evinden ayrılma ve bağlandığı kişilerin başına kötü olayların gelme ihtimali ile ilgili yoğun endişe duymaktadır. Bu nedenle kişi ayrılma ile ilgili kabuslar görebilir [1]. 12 yaş altı çocuklardaki en sık anksiyete bozukluğudur. Enüresis nokturna, uyurgezerlik, gece terörü gibi parasomnialar sıktır [51].

Diğer psikiyatrik hastalıklar ve uyku:

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB):

Kişinin kendisinin ya da yakınının ölümü ya da yaralanması tehlikesi içeren, kişide korku, dehşet, çaresizlik hissi yaşatan bir olayı takiben yeniden yaşantılama (olayı hatırlama, olayla ilgili rüyalar görme, olayı yaşıyor gibi olma vb), kaçınma (olayı hatırlatan yer, durum, konuşma, duygudan uzak durma vb), aşırı uyarılma (diken üstünde hissetme, kolay irkilme, uykuya dalmada güçlük vb) ile biliş ve duygudurumda olumsuzlaşma (duygularda körelme, suçlama/suçluluk duyma, aktivitelerde azalma,

insanlardan uzaklaşma vb) belirtileri görülür [1]. Anksiyete temel duygulardan biridir. Uyku sorunları sıktır, en fazla uykuya dalma ve uykuyu sürdürme güçlüğü ile kabuslar dile getirilir. Travma sonrasında uykunun azalması TSSB riskini arttırmaktadır. Travma sonrasındaki uyku bozuklukları TSSB'nin şiddeti ile orantılı bulunmuştur; toplam uyku süresinde ve uyku verimliliğinde azalma, uyku latansında uzama ve gece sık uyanma belirtilmiştir. Objektif değerlendirmelerde ise bulgular tutarlı değildir. Kabusların sık görülmesi nedeniyle REM uykusu ve TSSB arasında ilişki olduğu düşünülmektedir [52]. Tedavinin merkezinde uyku sorunlarına yönelik müdahaleler yer almalıdır ve başlangıçta kabusların detaylı anlattırılması önerilmemektedir [53].

Obsesif kompulsif bozukluk:

Obsesyon (zihne istenmeden gelen, uzaklaştırılamayan, sıkıntı ve huzursuzluk yaratan düşünce, görüntü ve dürtü) ve kompülsiyonlarla (obsesyona karşı yapılan zihinsel ya da davranışsal eylem) karakterizedir [1]. Uyku sorunları OKB belirti şiddeti ile orantılıdır ve uyku zamanındaki obsesyon ve kompülsiyonlar nedeniyle yatma ve uykuya geçme güçleşebilir [38]. Depresyon ve diğer anksiyete bozuklukları başta olmak üzere eştanılar olduğundan uyku sorunlarının hangi duruma bağlı olduğunu ayırt etmek güçtür. Uyku öncesinde obsesyonların anksiyetesine bağlı artmış uyarılmışlığın, ailenin kompulsiyonlara yönelik tutumunun, yatma zamanında gecikmenin, uyku latansında uzamanın ve kalitesiz uykunun neden olduğu emosyonel inhibisyonun OKB belirtilerini arttırdığı öne sürülmüştür [54]. Ergenlikte normal olan akşamlılık kronotipinin erişkinlikte devam etmesinin OKB riski ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür [55]. OKB ve uyku sorunları birlikteliğine özgü bir tedavi bulunmamaktadır; davranışsal öneriler ve OKB tedavisi uygulanır.

Şizofreni:

Psikotik belirtilerin görüldüğü, onbeş yaşından önce nadir görülen kronik bir bozukluktur. Temel tanı ölçütleri arasında uyku sorunları yer almamaktadır; ancak özellikle insomnia yaşam kalitesini olumsuz etkiler [1,38]. Riskli çocuk ve ergenlerde insomnia, artmış gündüz uykululuğu, uykuya zor dalma ve uykunun sık bölünmesi gibi sorunlara sık rastlanmış ve daha çok negatif belirtilerle ilişkilendirilmiştir; özellikle insomnia psikozun öncülü olarak değerlendirilmiştir [38]. Erişkinlerde ise insomnia pozitif belirtilerle ilişkili bulunmuş; uyku sorunları ve sirkadiyen ritim bozuklukları olumsuz prognostik etkenler olarak gösterilmiştir [52]. Erişkin hastalarda yavaş dalga uykusunun dördüncü fazının kısalması kişide hastalık başlamadan saptanabilen belirteçlerdendir [56].

İkinci kuşak antipsikotiklerden özellikle olanzapin, klozapin ve kısmen ketiyapinin sedatif etkisi vardır. Bu ilaçlar uykuya başlama süresini kısaltırken uyku süresini uzatır. Ancak gündüz uyku yapabilir ve kilo artışı yaparak obstrüktif uyku apnesine neden olabilirler [52].

Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar:

Ergenlik madde kullanmaya başlanmak için biyopsikososyal açıdan risklidir. Uyku değişiklikleri bu riski arttıran etkenlerden biri olabilir. Ergenlikte normalde beyinde frontostriatal bölgedeki (ödül sistemi) sinaptik budanma nedeniyle riskli davranışlara yatkınlık söz konusudur. Gelişimsel uyku değişikliklerinin (akşamlılık kronotipi, sosyal jet lag gibi sirkadiyen ritm bozuklukları) bu yatkınlığı arttırdığı düşünülmektedir [57]. Ayrıca uyku deprivasyonu duygu regülasyonunu da etkileyeceğinden stresle baş etme yetisini azaltabilir [48]. Erken çocukluk dönemindeki uyku sorunu ile madde kullanmaya başlama yaşı arasında, özellikle erkeklerde, ilişki saptanmıştır [58].

Kullanılan maddenin kendisi, çekilme ve yoksunluk belirtileri uykuyu etkiler. Esrar değişik rüyalara neden olabilir, kokain uyanıklığı arttırabilir [59]. Nikotin, esrar ve alkolün uykunun süresini ve dinlendiriciliğini azalttığı, uyku latansını uzattığı saptanmıştır [60]. Gündüz uykululuğunda kafein tüketimi artar, hatta stimülan kötüye kullanımı başlayabilir. Madde kullanımı sağlıklı olmayan diğer alışkanlıkların da önünü açmaktadır. Sağlıksız beslenme ve kilo artışı horlama, obstrüktif uyku apnesi görülmesinde rol oynayabilir [59].

Beslenme ve yeme bozuklukları:

Anoreksiya nervosa (AN), bulimiya nervosa (BN) ve tıkınırcasına yeme bozukluğu (TYB) bu başlıktadır [1]. Bu durumlara özgü uyku bozukluğu saptanmamıştır; insomnia en sık dile getirilen uyku bozukluğudur. Depresyon eştanısı sıktır; depresyona özgü uyku sorunları AN varlığında daha fazla artmıştır. Metabolik sonuçlar (AN'de açlık, BN ve TYB'de aşırı kilo/obezite, reflü vb) uyku sorunlarına neden olabilir [60]. İnsomnia sonucunda emosyonel sorunlar artar, leptin ve ghrelin metabolizması etkilenir, aynı zamanda yeme bozuklukları da oreksin metabolizmasını etkiler ve böylece kısır bir döngüye girildiği öne sürülmektedir [61].

Sonuç olarak, sağlıklı olmanın göstergelerinden biri olan uykuya ilişkin araştırmalarda yaşa bağlı değişiklikler göz önünde tutulmalıdır. Koruyucu ruh sağlığı açısından uyku sorunları göz ardı edilmemelidir. Uyku ve psikopatoloji arasındaki ilişki karşılıklıdır. Çocuk ve ergenlerde psikopatoloji değerlendirmesi yaparken uyku sorunları sorgulanmalı ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. Baskı (DSM 5).
2. Bruni O, Angriman M, Calisti F, et al. Practitioner review: Treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. J Child Psychol Psychiatry 2018;59:489-508.
3. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. Lancet 2018;392:508-20.
4. Verhoeff ME, Blanken LM, Kocevska D, et al. The bidirectional association between sleep problems and autism spectrum disorder: a population-based cohort study. Mol Autism 2018;9:1-9.
5. Elrod MG, Hood BS. Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers: A meta- analysis. J Dev Behav Pediatr 2015;36:166-77.
6. Cortese S, Wang F, Angriman M, et al. Sleep Disorders in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Diagnosis, Epidemiology, and Management. CNS Drugs 2020;34:415-23.
7. Schreck KA, Richdale AL. Sleep problems, behavior, and psychopathology in autism: inter-relationships across the lifespan. Curr Opin Psychol 2020;34:105-11.
8. NICE Guidance. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management, Clinical guideline [CG170]. https://www.nice.org.uk/guidance/cg170/resources/autism-spectrum-disorder-in-under-19s-support-and-management-pdf-35109745515205. Erişim: 01/05/2021
9. Ayyash HF, Preece P, Morton R, Cortese S. Melatonin for sleep disturbance in children with neurodevelopmental disorders: prospective observational naturalistic study. Expert Rev Neurother 2015;15:711-7.

11. Malow BA, Findling RL, Schroder CM, et al. Sleep, growth, and puberty after 2 years of prolonged-release melatonin in children with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2021;60:252-61.

11. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. Pediatrics 2011;127:462-70.

12. Gruber R. Sleep characteristics of children and adolescents with attention deficit-hyperactivity disorder. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009;18:863-76.

13. Stein MA, Weiss M. Hlavaty L. ADHD treatments. Sleep and Sleep Problems: Complex Associations. Neurotherapeutics 2012;9:509-17.

14. Bijlenga D, Vollebregt MA, Kooij JS, Arns M. The role of the circadian system in the etiology and pathophysiology of ADHD: time to redefine ADHD?. Atten Defic Hyperact Disord 2019;11:5-19.

15. Ramtekkar UP. DSM-5 changes in attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: implications for comorbid sleep issues. Children (Basel) 2017;4:62.

16. Scarpelli S, Gorgoni M, D'Atri A, et al. Advances in understanding the relationship between sleep and attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). J Clin Med 2019;8:1737.

17. Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, et al. Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children. Sleep 1997;20:1185–92.

18. Lecendreux M, Lavault S, Lopez R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in pediatric narcolepsy: A cross-sectional study. Sleep 2015;38:1285–95.

19. Mehta TR, Gurung P, Nene Y, et al. Sleep and ADHD: A review article. Curr Dev Disord Rep 2019;6:228-234.

20. Hobson S, Davie M, Farquhar M. Fifteen-minute consultation: Managing sleep problems in children and young people with ADHD. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2019;104:292-7.

21. Nixon GM.Treatment of medical (Sleep breathing disorders, Restless leg syndrome, Periodic limb movement disorder, and Narcolepsy) sleep problems in ADHD. In: Hiscock H, Sciberras E. Sleep and ADHD: An evidence-based guide to assessment and treatment. San Diego, CA: Elsevier/ Academic Press, 2019; 405-436.

22. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JA. Sleep disorders in tourette syndrome. Sleep Med Rev 2020;53:101335.

23. Oksenberg A. Sleep and Sleep Disorders in Tourette Syndrome: What is Known and What is Still Unknown. Curr Drug Ther 2020;15:124-31.

24. Modafferi S, Stornelli M, Chiarotti F, et al. Sleep, anxiety and psychiatric symptoms in children with Tourette syndrome and tic disorders. Eur J Paediatr Neuro 2016;20:696-703.

25. Surtees AD, Oliver C, Jones CA, et al. Sleep duration and sleep quality in people with and without intellectual disability: A meta-analysis. Sleep Med Rev 2018;40:135-50.

26. Angriman M, Caravale B, Novelli L, et al. Sleep in children with neurodevelopmental disabilities. Neuropediatrics 2015;46:199-210.

27. Blake MJ, Trinder JA, Allen NB. Mechanisms underlying the association between insomnia, anxiety, and depression in adolescence: implications for behavioral sleep interventions. Clin Psychol Rev 2018;63:25-40.

28. Alfano CA. (Re)conceptualizing sleep among children with anxiety disorders: where to next? Clin Child Fam Psychol Rev 2018;21:482-99.

29. Ivanenko A, Crabtree VM, O'Brien LM, et al. Sleep complaints and psychiatric symptoms in children evaluated at a pediatric mental health clinic. J Clin Sleep Med 2006;2:42-8.

30. Roberts RE, Duong HT. Depression and insomnia among adolescents: A prospective perspective. J Affect Disord 2013;148:66-71.

31. Manglick M, Rajaratnam SM, Taffe J, et al. Persistent sleep disturbance is associated with treatment response in adolescents with depression. Aust N Z J Psychiatry 2013;47:556-63.

32. Sivertsen B, Harvey AG, Reichborn-Kjennerud T, et al. Sleep problems and depressive symptoms in toddlers and 8-year-old children: A longitudinal study. J Sleep Res 2021;30:e13150.

33. Steiger A, Pawlowski M. Depression and sleep. Int J Mol Sci 2019:20;607.

35. Rao U. Sleep disturbances in pediatric depression. Asian J Psychiatr 2011;4:234–47.

36. O'Callaghan VS, Couvy-Duchesne B, Strike LT, et al. A meta-analysis of the relationship between subjective sleep and depressive symptoms in adolescence. Sleep Med 2021;79:134-44.

37. Owens JA, Moturi S. Pharmacologic treatment of pediatric insomnia. Child Adolesc Psychiatry Clin N Am 2009;18:1001-16.

38. Ramtekkar U, Ivanenko A. Sleep in children with psychiatric disorders. Semin Pediatr Neurol 2015;22:148-55.

39. Boafo A, Greenham S, Sullivan M, et al. Medications for sleep disturbance in children and adolescents with depression: a survey of Canadian child and adolescent psychiatrists. Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2020;14:1-8.

40. Niederhofer H, von Klitzing K. Bright light treatment as mono-therapy of non-seasonal depression for 28 adolescents. Int J Psychiatry Clin Pract 2012;16:233-7.

41. Lofthouse N, Gilchrist R, Splaingard M. Mood-related sleep problems in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009;18;893-916.

42. Gold AK, Sylvia LG. The role of sleep in bipolar disorder. Nat Sci Sleep 2016;8:207-14.

43. Meyer N, Faulkner SM, McCutcheon RA, et al. Sleep and circadian rhythm disturbance in remitted schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull 2020;46:1126-43.

44. Murray G, Harvey A. Circadian rhythms and sleep in bipolar disorder. Bipolar Disord 2010;12:459-72.

45. Lopes MC, Boarati MA, Fu-I L. Sleep and Daytime Complaints During Manic and Depressive Episodes in Children and Adolescents With Bipolar Disorder. Front Psychiatry 2020;10:1021.

46. Sebela A, Kolenic M, Farkova E, et al. Decreased need for sleep as an endophenotype of bipolar disorder: an actigraphy study. Chronobiol Int 2019;36:1227-39.

47. Plante DT, Wilkelman JW. Sleep disturbance in bipolar disorder: Therapeutic implications. Am J Psychiatry 2008;165:830-43.

48. Gregory AM, Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. Sleep Med Rev 2012;16:129-36.

49. Forbes EE, Bertocci MA, Gregory AM, et al. Objective sleep in pediatric anxiety disorders and major depressive disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008;47:148-55.

50. Caporino NE, Read KL, Shiffrin N, et al. Sleep-related problems and the effects of anxiety treatment in children and adolescents. J Clin Child Adolesc Psychol 2017;46:675-685.

51. Alfano CA, Pina AA, Zerr AA, et al. Pre-sleep arousal and sleep problems of anxiety-disordered youth. Child Psychiatry Hum Dev 2010;41:156-67.

52. Freeman D, Sheaves B, Waite F, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders. Lancet Psychiatry 2020;7;628-37.

53. Charuvastra A, Cloitre M. Safe enough to sleep: sleep disruptions associated with trauma, posttraumatic stress, and anxiety in children and adolescents. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009;18:877-91.

54. Reynolds KC, Gradisar M, Alfano CA. Sleep in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Sleep Med Clin 2015;10:133-41.

55. Cox RC, Olatunji BO. Circadian rhythms in obsessive-compulsive disorder: recent findings and recommendations for future research. Curr Psychiatry Rep 2019;21:1-5.

56. Sarkar S, Katshu MZUH, Nizamie SH, et al. Slow wave sleep deficits as a trait marker in patients with schizophrenia. Schizophr Res 2010;124:127-33.

57. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. Nat Rev Neurosci 2019;20:49-65.

58. Wong MM, Brower KJ, Zucker RA. Childhood sleep problems, early onset of substance use and behavioral problems in adolescence. Sleep Med 2009;10:787-96.

59. Gromov I, Gromov D. Sleep and substance use and abuse in adolescents. Child

Adolesc Psychiatr Clin N Am 2009;18:929-46.

60. Kwon M, Park E, Dickerson SS. Adolescent substance use and its association to sleep disturbances: A systematic review. Sleep Health 2019;5:382-94.
61. Allison KC, Spaeth A, Hopkins CM. Sleep and eating disorders. Curr Psychiatry Rep 2016;18:1-8.
62. Christensen KA, Shor NA. The case for investigating a bidirectional association between insomnia symptoms and eating disorder pathology. Int J Eat Disord 2021;54:701-7.