

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PEDİATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI İZLEMİNDE OLAN VE POLİSOMNOGRAFİ  
İNCELEMESİ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kübra CEBECİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

**Tez Danışmanı:**  
**Prof. Dr. Göknur Haliloğlu**

**ANKARA**

**2020**

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**PEDİATRİK NÖROLOJİ BİLİM DALI İZLEMİNDE OLAN VE POLİSOMNOGRAFİ  
İNCELEMESİ YAPILAN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr.Kübra CEBECİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

**Tez Danışmanı:**  
**Prof. Dr. Göknur Haliloğlu**

**ANKARA**  
**2020**

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince desteğini daima yanımda hissettiğim, akademik ve insanî duruşu ile yolumu aydınlatan kıymetli tez danışmanım Prof.Dr.Göknur HALILOĞLU'na,

Tez çalışmamın şekillenmesi ve planlanmasında desteklerini esirgemeyen sayın Prof.Dr.Uğur ÖZÇELİK'e,

Çalışmanın yürütülmesinde daima kolaylaştırıcı olan sevgili uyku odası teknisyenlerine, hastaların izlem süreçlerinde emek veren Bölüm 22'de görev yapmış ve yapmakta olan çocuk sağlığı ve hastalıklarında görev yapan araştırma görevlisi ve intern doktor arkadaşlarıma,

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda bulunduğum süre boyunca deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Prof.Dr.Haluk TOPALOĞLU'na, Prof.Dr.Banu ANLAR'a, Prof.Dr.Dilek YALNIZOĞLU'na, Öğr.Üyesi Dr.İbrahim ÖNCEL'e, Öğr.Üyesi Dr.Ceren GÜNBEY'e,

Tanış olduğumuz günden bu güne, kendilerine sırtımı dayadığım sevgili Osman Oğuz Demir ve Şükran Bayrak'a,

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nın, her biri çok nitelikli sevgili araştırma görevlilerine ve hekimlik yoluna girdiğim andan itibaren, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, sevgi ve hoşgörülerini ile beni kucaklayan sevgili anne, babam ve kardeşlerime minnetlerimi sunarım.

Ulaştığım noktada, başarabildiğim her ne varsa, pek çoğunun esas sahibi biricik anneanneme hürmetlerimle,

Dr.Kübra CEBECİ

Ankara,2020

## ÖZET

**Cebeci K., Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı İzleminde Olan ve Polisomnografi İncelemesi Yapılan Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara-2020.** Uyku ile ilişkili solunum problemleri, sağlıklı çocuklarda bile, başta bilişsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi olmak üzere, pek çok fizyolojik, psikolojik ve nörogelişimsel olumsuz sonuçlara neden olabilir. Altta yatan nörolojik hastalığın morbidite ve/veya tıbbi kompleksitesi, esas hastalık ve izlem süreçlerindeki ikincil komplikasyonlar nedeniyle uyku ile ilişkili solunum problemleri gelişimi için ek risk oluşturabilir. Bu tez çalışmasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Nöroloji polikliniğinde takipli olup polisomnografi (PSG) incelemesi yapılan hastaların, uyku ile ilişkili solunum problemleri ve uyku parametrelerinin incelenmesi, risk faktörlerin belirlenmesi ve PSG incelemesinin hasta yönetimi üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmaya, 1 Mayıs 2015-31 Ekim 2019 tarihleri arasında, Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında herhangi bir nedenle takipli olup, PSG incelemesi yapılan 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Çalışma popülasyonunu oluşturan 137 hastanın yaş ortalaması 8 yaş (1,5 ay-18,5 yaş) idi, kız/erkek oranı 1:1 idi. Hastalar özgül tanılarına göre 8 ayrı gruba ayrıldı; bu dağılıma göre 41 hasta nöromusküler hastalık (%30), 32 hasta sendromik (%23), 16 hasta serebral palsi (%12), 14 hasta kromozom hastalıkları (%10), 12 hasta epilepsi (%9), 9 hasta diğer nörolojik komorbiditeler (%6), 8 hasta santral sinir sistemi malformasyonu (%6), 5 hasta nörogelişimsel hastalık (%4) grubuna dahil edildi. Toplam 137 hastanın 77'sine bir kez, 138 hastaya ise birden çok kez PSG yapılmış, toplam PSG sayısı 215 olarak kaydedilmişti. Hastaların %64'üne (n=88) belirti veya bulgu olduğu için PSG yapılmış; en sık belirti veya bulgu horlama/ ağzı açık uyuma (n= 43) ve gece uykuda solunum durması/ sık uyanma (n= 33) olarak belirtilmişti. PSG incelemesi yapılan tüm hastaların %83'ünde (n=110) uyku apnesi saptanmış, bunların büyük çoğunluğunu ağır şiddette uyku apnesi oluşturmaktaydı (%54, n=59). Uyku apnesi saptanan hastalar çoğunlukla sendromlar (%26, n=29) ve nöromusküler hastalıklar (%26, n=29) grubundaydı. Grupların PSG

parametreleri kıyaslandığında; uyku etkinliği (medyan: %52, min: %25.1, maks: %93,9) ve desatürasyon indeksi ortancasının (medyan:1,55, min:0, maks: 95) en düşük olduğu grup serebral palsi; apne-hipopne indeksinin (medyan: 12,4, min: 0,2, maks: 62,1) en yüksek olduğu grup sendromik hastalar; santral apne sayısı ortancasının en yüksek olduğu grup nörogelişimsel hastalıklar (medyan: 16, min: 1, maks: 235) olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen 137 hastanın 21'i (%15) PSG öncesinde herhangi bir solunum desteği almakta iken (oksijen, CPAP, BIPAP veya trakeostomi ile invaziv ventilatör desteği), 54 hastaya (%39) PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlandığı tespit edildi.

PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanan (n=54) ve başlanmayan hastaların (n=60), PSG yapılma anında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları benzer olmakla beraber, esas hastalık tanı yaşı, ilk kez solunum desteği başlanan grupta daha düşük olup, istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ). Tanı dağılımlarına bakıldığında ise; serebral palsi, santral sinir sistemi malformasyonu ve nörogelişimsel hastalığı olan çocukların daha fazla solunum desteğine ihtiyaç duydukları görüldü ( $p=0.01$ ).

PSG incelemesinin istendiği bölüm dikkate alındığında, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve yatan hasta servislerinden danışılan hastalarda çoğunlukla solunum desteği başlandığı ( $p=0.001$ ), her iki gruptaki hastaların da çoğunlukla Pediatrik Nöroloji polikliniğinden yönlendirildiği (%46,7 ve %20.4), hipoventilasyon/ hiperkarbi nedeni ile PSG yapıp solunum desteği başlanmayan hasta olmadığı, gündüz uyuklama şikayeti ile PSG yapılan hiçbir hastaya solunum desteği başlanmadığı görüldü ( $p=0.003$ ). PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan grup arasında skolyoz ve göğüs deformitesi varlığı, solunum fonksiyon testi sonuçları, hastalık aktivitesi, kraniyofasiyal dismorfik bulgu varlığı, fizik tedavi desteği varlığı, diyetisyen takibi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p<0.05$ ). Ancak, skolyozu olan (%56.8 ve %43.2 ), yatağa bağımlı (%69.2 ve %30.8), kraniyofasiyal dismorfik bulguları (%54 ve %46) olan çocuklara, test sonrası daha fazla solunum desteği başlandığı görüldü. Kısıtlılıklara ve çalışmanın retrospektif doğasına rağmen, PSG incelemeleri özellikle kompleks medikal ve nörolojik hastalığı olan çocuklarda hasta yönetimi üzerine önemli katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, Pediatrik Nöroloji

polikliniğinde uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından farkındalığın artması gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** nörolojik hastalıklar, çocukluk dönemi, polisomnografi, uyku ile ilişkili solunum problemler.

## ABSTRACT

**Cebeci K., Retrospective Evaluation of Polysomnographic Features in Children with Chronic Neurological Disorders and Multiple Disabilities. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara-2020.** Sleep-related breathing disorders have numerous negative outcomes on physiological, behavioral and neurocognitive development even in healthy children. On the other hand, there is an increased risk of sleep-related breathing disorders in patients who have neurological disabilities with medical complexity. The aim of our study was to evaluate characteristics of patients with a follow-up at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital Department of Pediatric Neurology who had been through inpatient polysomnography (PSG) studies to document a) spectrum of sleep-related breathing disorders, b) characteristics of sleep parameters, c) determinations of risk factors, and d) the yield of PSG on patient management. Between 1 May 2015- 31 October 2019, a total of 137 patients were included. Mean age was 8 years (1,5 month-18,5 years), and boy: girl ratio was 1:1. According to the primary disease, the population was evaluated in 8 subgroups; 41 patients (30%) neuromuscular diseases, 32 patients (23%) syndromes, 16 patients ( 12%) cerebral palsy, 14 patients (10%) chromosomal diseases, 12 patients (9%) epilepsy, 9 patients (6%) others, 8 patients (5%) central nervous system malformations, 5 patients (4%) neurodevelopmental diseases. A total of 215 PSG studies were done; 77 patients had one, 138 patients had more than one PSG evaluation. Forty-three (64%) patients had signs and symptoms related to sleep-related disorder before PSG study. Most common symptoms were noted as snoring/ open mouth sleeping (n=43) and respiratory pause/ frequent awaking during night (n=33). Sleep apnea was present in 83% (n=110) of patients, the most of them being severe sleep apnea (54%, n=59). Patients mostly belong to syndromes (26%, n=29) and neuromuscular diseases (26%, n=29) groups. Comparison of PSG parameters revealed that, sleep efficiency (median: 52%, min: 25.1%, max: 93,9%) and desaturation index (median: 1,55, min: 0, max: 95) medians were the lowest in cerebral palsy group; apnea-hypopnea index (median: 12,4, min: 0,2, max: 62,1) median was the highest in

syndromes; central apnea (median: 16, min: 1, max: 235) median was the highest in neurodevelopmental diseases group. Patients on respiratory support device (oxygen, CPAP, BIPAP or invasive mechanical ventilation support via tracheostomy) before PSG were 15% (n=21) of all patients. On the other hand, 54 patients (39%) required respiratory support for the first time after PSG study. Although mean age and distribution of gender were similar in these patients, the patients who had a change in respiratory management were diagnosed earlier ( $p<0.001$ ). Children with cerebral palsy, central nervous system malformations and neurodevelopmental diseases required more respiratory support compared to other groups ( $p=0.01$ ). Patients referred from the Department of Ear-Nose and Throat and Pediatric Inpatient Services mostly required respiratory support device ( $p=0.001$ ). In this context, only 46.7% of patients who required respiratory support were referred from Pediatric Neurology outpatient clinic. All patients who had hypercarbia/hypoventilation had been introduced respiratory support device and there were no patients on respiratory support device who presented with daytime sleepiness ( $p=0.003$ ). There was no statistically significant difference in terms of accompanying scoliosis, chest deformity, respiratory function tests, primary disease activity, presence of craniofacial dysmorphic features, to be on physical therapy and rehabilitation, bedridden, or followed by nutrition and dietetics ( $p<0.05$ ). Nevertheless, respiratory support devices were also used in patients with scoliosis (56.8% vs 43.2%), who were bedridden (69.2% vs 30.8%) and had craniofacial dysmorphic features (54% vs 46%) after the PSG study ( $p>0.05$ ). Despite limitations and retrospective nature of the study, inpatient PSG studies provide invaluable information to guide patient management in children with complex medical and neurological disorders. Awareness of sleep-related disorders should be increased at the Pediatric Neurology clinics.

**Key words:** Neurological disorders, childhood, polysomnography, sleep-related disorders.



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Çocuklarda Normal Uyku Fizyolojisi	3
2.1.1.Uyku Evreleri ve Beyindeki Yolaklar	10
2.1.1.1. REM Uykusu	10
2.1.1.2. Non-REM Uykusu	10
2.1.2.Uygunun Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri	11
2.1.2.1.REM Uykusu ve Bilişsel Fonksiyonlar	11
2.1.2.2.Non-REM uykusu ve Bilişsel Fonksiyonlar	12
2.2.Çocuklarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları	13
2.2.1. Sınıflamalar	13
2.2.1.1.Obstrüktif Uyku Apnesi	14
2.2.1.2. Santral Uyku Apne Sendromları	18
2.2.1.3. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksi Sendromları	21
2.2.2. Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluklarının Etkileri ve Klinik Sonuçlar	25
2.2.2.1.Beyin Üzerindeki Etkileri ve Klinik Sonuçlar	26
2.2.2.2.Diğer Sistemler Üzerindeki Etkileri ve Klinik Sonuçlar	30
2.2.3. Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluklarının Tanısında Kullanılan Yöntemler	31
2.2.3.1. Polisomnografi	31

<b>2.2.3.2. Poligrafi</b>	<b>35</b>
<b>2.2.3.3. Ses ve Video Kayıtları</b>	<b>36</b>
<b>2.2.3.4. Gece Boyu Nabız Oksimetre Takibi</b>	<b>36</b>
<b>2.2.3.5. Anket Formları</b>	<b>36</b>
<b>2.2.3.6. Görüntüleme Metotları</b>	<b>36</b>
<b>2.2.4. Tedavi</b>	<b>37</b>
<b>2.2.4.1. Tedavinin Beyin Üzerindeki Etkileri ve Klinik Sonuçlar</b>	<b>37</b>
<b>2.2.5. Özel Gruplarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>37</b>
<b>2.2.5.1. Sendromlar ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>38</b>
<b>2.2.5.2. Kromozom Hastalıkları ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>44</b>
<b>2.2.5.3. Nöromusküler Hastalıklar ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>48</b>
<b>2.2.5.4. Serebral Palsi ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>56</b>
<b>2.2.5.5. Nörogelişimsel Hastalıklar ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>59</b>
<b>2.2.5.6. Epilepsi ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>61</b>
<b>2.2.5.7. Santral Sinir Sistemi Malformasyonları ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları</b>	<b>65</b>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>69</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>70</b>
<b>4.1.Tanı Gruplarında Polisomnografi Bulguları ve Sonuçları</b>	<b>83</b>
<b>4.1.1. Nöromusküler Hastalıklar</b>	<b>83</b>
<b>4.1.2.Sendromik Hastalar</b>	<b>86</b>
<b>4.1.3.Serebral Palsi</b>	<b>87</b>
<b>4.1.4.Kromozomal Hastalıklar</b>	<b>89</b>
<b>4.1.5.Epilepsi</b>	<b>92</b>
<b>4.1.6. Diğer Nörolojik Komorbiditesi Olan Hastalar</b>	<b>94</b>
<b>4.1.7.Nörogelişimsel Hastalıklar</b>	<b>95</b>
<b>4.1.8. Santral Sinir Sistemi Malformasyonları</b>	<b>94</b>

<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>108</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>119</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>122</b>

### KISALTMALAR

<b>AAP</b>	Amerikan Pediatri Akademisi ( <i>American Academy of Pediatrics</i> )
<b>AASM</b>	Amerikan Uyku Tıbbi Derneği ( <i>American Academy of Sleep Medicine</i> )
<b>AHI</b>	Apne Hipopne indeksi
<b>BIPAP</b>	İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı ( <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i> )
<b>CPAP</b>	Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı ( <i>Continue Positive Airway Pressure</i> )
<b>DEHB</b>	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DMD</b>	Duchenne Musküler Distrofi
<b>EEG</b>	Elektroensefalogram
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	Elektromyografi
<b>EOG</b>	Elektrookülografi
<b>EPAP</b>	Ekspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı ( <i>Expiratory Positive Airway Pressure</i> )
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	End tidal Karbondioksit
<b>IPAP</b>	İnspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı ( <i>Inspiratory Positive Airway Pressure</i> )
<b>Non-REM</b>	Non Rapid Eye Movement
<b>OUAS</b>	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Parsiyel Kan Karbondioksit Basıncı
<b>pO<sub>2</sub></b>	Parsiyel Kan Oksijen Basıncı
<b>PGO</b>	Pontogenikulookspital
<b>PSG</b>	Polisomnografi

<b>PWS</b>	Prader-Willi Sendromu
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>SMA</b>	Spinal Musküler Atrofi
<b>SUDEP</b>	Epilepside Ani Beklenmeyen Ölüm ( <i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> )
<b>TCCO<sub>2</sub></b>	Transkutan Korbondioksit Ölçümü
<b>VNS</b>	Vagal Sinir Stimülasyonu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1	Uyku evreleri ve dağılımları (REM: Rapid Eye Movements, Non-REM: Non Rapid Eye Movements)	5
Şekil 2	BIPAP (İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı)' ta, EPAP (Ekspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı), IPAP (İnspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve delta basınç değerlerinin grafiksel anlatımı ( Kırmızı parantez delta basınç değerini göstermektedir).	24
Şekil 3	Obstrüktif uyku apnesi olan bir hastada, nazal akım ölçerde akım durmasını (kırmızı ok) , göğüs ve abdomen hareketlerini (yeşil ok) gösteren polisomnografi kesiti.	32
Şekil 4	Miks apnesi olan bir hastada, önce santra apne, bunu takiben gelişen obstrüktif apnenin polisomnografi kesiti. Santral apnede nazal akım ölçerde hava durduğunda (kırmızı ok), göğüs ve karın hareketleri de durmaktadır( yeşil ok).	33
Şekil 5	Hipopneyi gösteren polisomnografi kesiti.	34
Şekil 6	Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımları.	72
Şekil 7	Spinal Musküler Atrofi tanılı hastalarının alt tiplerinin dağılımı.	74
Şekil 8	Kromozom hastalıkları grubunun tanı dağılımı.	76
Şekil 9	Santral sinir sistemi malformasyonu olan hastaların tanı dağılımları.	78
Şekil 10	PSG yapılan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.	79
Şekil 11	Gruptaki hastalara PSG yapılma sayısı.	79
Şekil 12	PSG yapılma gerekçeleri.	80
Şekil 13	Belirti veya bulgusu olduğu için PSG yapılan hastaların dağılımı.	81

Şekil 14	PSG sonuçları.	82
Şekil 15	PSG'de apne saptanan hastaların apne şiddetinin dağılımı.	82
Şekil 16	PSG ile uyku apnesi saptanan hastaların tanı dağılımları.	83
Şekil 17	Nöromusküler grupta PSG öncesi solunum desteği almayan hastaların PSG sonrası durumları.	84
Şekil 18	Sendromik gruptaki hastaların PSG sonrası solunum destekleri.	86
Şekil 19	Serebral palsi grubunda belirti/ bulgu dağılımı.	87
Şekil 20	Solunum desteği almayan serebral palsi hastalarının PSG sonrası solunum destekleri.	88
Şekil 21	Kromozomal hastalık grubunda PSG sonrası solunum desteği durumları.	89
Şekil 22	Önceden solunum desteği almayan epilepsi hastalarının PSG sonrası solunum desteği durumları.	92
Şekil 23	Çalışmaya dahil edilen hastaların PSG öncesi ve sonrası solunum destekleri.	96
Şekil 24	PSG öncesi solunum desteği alan hastaların tanı dağılımları.	99
Şekil 25	PSG sonrası solunum desteği başlanan hastaların başlanan desteklerinin dağılımı.	102

## TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1	REM ve Non-REM uykunun fizyolojik etkileri	4
Tablo 2	Uyku evrelerinin EEG özellikleri	6
Tablo 3	Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin yaşlara göre günlük uyku süresi önerileri.	7
Tablo 4	Bebeklik döneminden adölesan döneme doğru uyku mimarisindeki değişiklikler.	8
Tablo 5	Santral uyku apnesine eşlik eden komorbiditeler.	19
Tablo 6	Amerikan Pediatri Akademisi 'nin uyku ilişkili solunum problemleri için riskli gördüğü gruplar.	38
Tablo 7	Prader-Willi Sendromunda uyku sorunları.	39
Tablo 8	Akondroplazili çocuklarda uyku ile ilişki solunum problemleri ve bunların gelişimine yatkınlık yaratan nedenler.	43
Tablo 9	Down sendromlu çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri için risk faktörleri.	46
Tablo 10	Noktürnal hipoventilasyon sendromu bulguları.	49
Tablo 11	Bazı nöromusküler hastalıklarda beklenen solunum yetmezliği başlama zamanı.	51
Tablo 12	Serebral palsili çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri yaşanmasına yatkınlık yaratan faktörler.	57
Tablo 13	SUDEP riskini azaltmak için öneriler.	64
Tablo 14	Çalışma grubunun demografik özellikleri.	70
Tablo 15	Nöromusküler hastalık grubunun tanı dağılımı.	73
Tablo 16	Sendromik hastaların tanı dağılımı.	75



Tablo 17	Farklı alt gruplarda PSG bulgularının karşılaştırmalı gösterilmesi.	91
Tablo 18	Polisomnografi (PSG) öncesi solunum desteği alan (yatay sütun) nöromusküler hastalık grubundaki hastaların PSG sonrası solunum desteği durumları (düşey sütun).	84
Tablo 19	İlk kez solunum desteği başlanan serebral palsili çocukların EEG özellikleri.	89
Tablo 20	PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanan epilepsi hastalarının nöbet tipi, EEG paterni ve desatürasyon indekslerinin gösterimi.	93
Tablo 21	PSG yapılmadan önce herhangi bir solunum desteği alan ve almayan grupların özellik ve bulgularının karşılaştırmalı incelenmesi.	96
Tablo 22	PSG öncesi noninvaziv solunum desteği alan hastaların, test öncesi (satır) ve test sonrası (sütun) solunum desteği durumları.	100
Tablo 23	PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan grupların yaş, esas tanı yaşı, cinsiyet, beden kitle indeksi ve vücut ağırlıklarının ortanca, en küçük ve en büyük değerlerinin karşılaştırılması.	103
Tablo 24	PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan hastaların tanılarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi.	104
Tablo 25	PSG sonrası solunum desteği başlayan ve başlanmayan hastaların, belirti/ bulgu ve konsültasyon istenen kliniklerin dağılımının karşılaştırmalı gösterilmesi.	105
Tablo 26	PSG yapılan ve yapılmayan hastaların skolyoz ve göğüs deformitesi mevcudiyeti, esas hastalık aktivitesi, kraniyofasial dismorfik bulgular, diyetisyen takibi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon açısından karşılaştırmalı gösterilmesi.	106

Tablo 27	PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan hastaların uyku testi parametrelerinin karşılaştırmalı gösterilmesi.	107
----------	--	-----

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku ile ilişkili solunum problemleri, santral uyku apne sendromu, obstrüktif uyku apne sendromu ve uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromları olmak üzere temelde 3 grupta incelenir. Nörolojik hastalığı olan çocuklar, aynı zamanda uykuda maruz kalınan gaz değişim problemleri, bunun getirdiği sık uyanma ve uyku bölünmesinin neden olduğu bilişsel etkilenmeye karşı da daha duyarlıdır. Uyku ile ilişkili solunum problemleri için altın standart tanı metodu olan polisomnografi (PSG) incelemesi sonrasında, gerekli hasta yönetimi ve tedavi yöntemleri ile solunum desteğinin sağlanması, primer hastalığın doğal seyri, bilişsel ve davranışsal problemler ve hayat kalitesi üzerine olumlu etkide bulunur.

Nörolojik hastalığı olan çocuklar, etiyoloji, hastalığın doğal seyri ve ilerleme hızı, eşlik eden diğer sistem tutulumları ve bireysel farklılıkların da içinde bulunduğu bir grup değişken olması nedeni ile, yaşamlarının erken dönemlerinde veya ilerleyen zamanlarda uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ile karşı karşıya kalabilirler. Uyku ile ilişkili solunum problemleri, risk faktörleri ile birlikte alt gruplarda da tanımlanmaktadır. Nöromusküler hastalığı olan çocuklarda azalmış solunum kas gücü ve bunun sonucu gelişen reseptör düzeyinde duyarsızlık hipoksi ve hipoventilasyon; sendromik hastalarda dismorfolojinin ikincil sonucu olarak obstrüktif uyku apnesi; santral sinir sistemi malformasyonu ve nörogelişimsel hastalığı olan çocuklarda santral apne ve hipopne; epilepsi tanılı çocuklarda hem hastalık yükü hem tedavinin ikincil etkilerinin sonucu olarak apne ve hipoventilasyon ön planda olabilir. Hastalık ve hastalık gruplarına özgül risk faktörleri bilinse de, hangi hastaların uyku ile ilişkili solunum problemleri için daha derinlemesine sorgulanması ve PSG tetkikine yönlendirilmesi gerektiği gözden kaçabilir. Özellikle, son yıllarda bakım koşullarının iyileştirilmesi, erken rehabilitasyon ve fizik tedavi süreçleri ve hastalığa-özgül tedavi yöntemleri ile hastalıkların doğal seyri değişmekte, çocukluk yaş grubunda nörolojik hastalıklar açısından tanı alan bireyler erişkin yaş grubuna geçiş göstermektedir. Bu nedenle, multidisipliner çalışma ve standart bakım koşullarının sağlanması ve solunum sisteminin ayrıntılı olarak dinamik incelemeler ile değerlendirilmesi daha da önem kazanmaktadır.Bu

kapsamda Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalımızın katkıları ile planladığımız bu tez çalışmasındaki temel amaçlarımız şunlardır:

- Polisomnografi incelemesi yapılan Pediatrik Nöroloji hasta popülasyonunun retrospektif olarak değerlendirilerek, tanı grupları ve uyku ile ilişkili solunum problemlerinin değerlendirilmesi,
- Farklı tanı gruplarında uyku ile ilişkili solunum problemleri gelişimine etki eden faktörlerin belirlenmesi,
- Uyku ile ilişkili sorunların belirlenmesinde uyarıcı belirti ve bulguların belirlenmesi,
- Risk sınıflaması yapılarak, PSG incelemesi için kriterlerin gözden geçirilmesi,
- PSG incelemesinin hasta yönetimine katkısının belirlenmesi,
- Nörolojik komorbiditesi olup uyku ile ilişkili solunum problemi saptanan çocuk hastaların solunum destek profillerinin değerlendirilmesi,
- PSG öncesi solunum desteği alan ve almayan çocuk hastaların bulgularının değerlendirilmesi,
- PSG sonrası solunum desteği başlanmayan ve ilk kez solunum desteği başlanan hastaların bulgularının karşılaştırılmasıdır.

## 2.GENEL BİLGİLER

Çocukluk yaş grubunda uyku problemlerinin öğrenme, iletişim becerisi, hafıza fonksiyonları, davranış paternleri ve motor kazanımlar gibi bilişsel ve davranışsal gelişim üzerine olumsuz etkisi yıllardır bilinmekte, sağlıklı çocukların uyku hijyeni ve kalitesini artırmak standart koruyucu sağlık önlemleri kapsamına dahil edilmektedir. Fiziksel ve/veya zihinsel yetersizliğin eşlik ettiği kronik nörolojik hastalığı olan çocuklar, hem uyku ilişkili solunum problemlerinin yaşanması için sağlıklı popülasyona kıyasla artmış risk altındadırlar, hem de uyku sorunlarının neden olduğu kötü sonuçlardan sağlıklı çocuklara oranla daha fazla etkilenirler. Kronik nörolojik hastalığı olan çocuklar, bazen hastalığın kendisi nedeni ile (örneğin santral sinir sistemi malformasyonlarına bağlı santral solunum bozuklukları, nöromusküler hastalıklardaki kas güçsüzlüğü), bazen de tedavi ve izlem sürecine ikincil (örneğin antiepileptik ilaçlar veya VNS, serebral palside boyun kaslarında distoni ve skolyozun da eşlik ettiği postür bozuklukları) yaşamlarının bir döneminde uyku ilişkili solunum problemleri ile karşı karşıya kalabilirler(1). Uykudaki solunum problemlerinin neden olduğu apne ve hipoventilasyon, hastaların bilişsel fonksiyonlarını, davranış paternlerini, bakım veren kişilerin sosyal hayatını ve uyku düzenini de kesintiye uğratarak çocuk ve aile için süreci daha zor başedilir bir hale getirir. Diğer taraftan, uykuda solunum problemleri erken tanınır ve uygun yönetilir ise, hem uyku sorunlarının neden olduğu sorunlar ortadan kalkar, hem de primer hastalığın şiddetinde azalma (örneğin uyku apnesi tedavi edilen epilepsi hastalarında nöbet sıklığının azalması gibi) sağlanabilir(2). Bu nedenlerle, riskli grubun en önde gelen kesimini oluşturan kronik nörolojik hastalığı olan çocuklar, gruba özgü risk faktörleri de bilinerek, uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından değerlendirilmelidir.

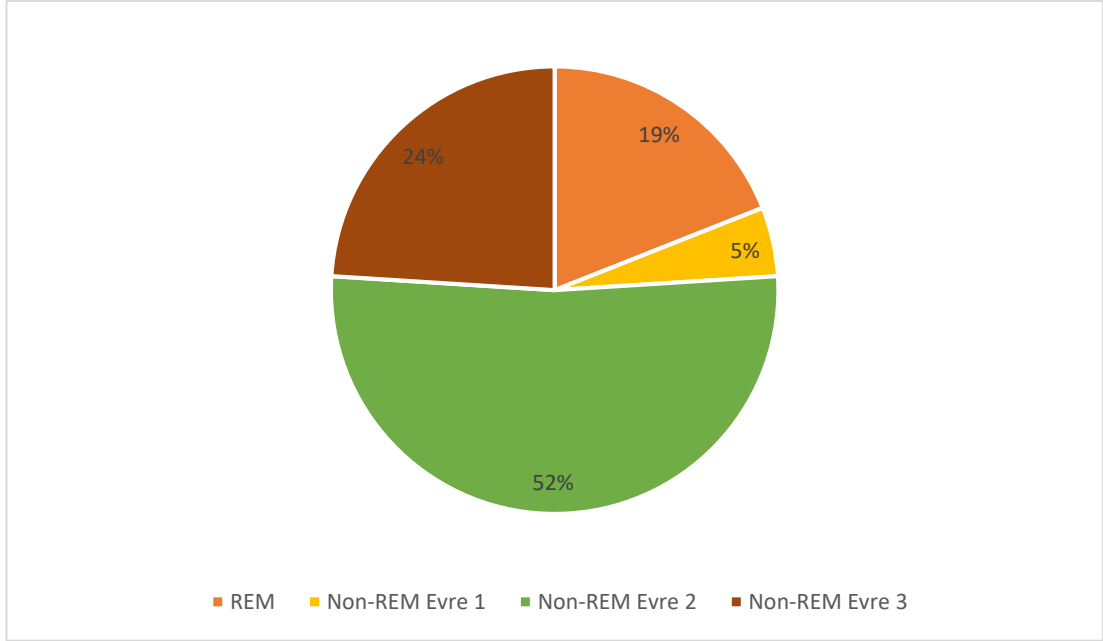
### 2.1. Çocuklarda Normal Uyku Fizyolojisi

İnsanoğlu, yaşamının yaklaşık üçte birini uykuda geçirir. Uykunun amacı, yapılan pek çok çalışmaya rağmen henüz tam anlaşılmış olmasa da yenilenme, enerji depolarının doldurulması, hafıza ve öğrenme süreçleri için zorunlu bir deneyim olduğu varsayılmaktadır.

Uyku, kendi içinde farklı fizyolojik süreçleri olan iki temel evrenin (REM ve Non-REM) sikluslar halinde tekrarlanması ile oluşur. Yaş ilerledikçe siklus süresi uzar ve sıklığı azalır. REM (Rapid Eye Movements) uykusu, hızlı dalga uykusudur ve kognitif fonksiyonların tamamlanması için gereklidir. Non-REM (Nonrapid Eye Movements) uykusu ise temelde evre 1, 2 ve 3'ten oluşur, öğrenme ve hafızanın konsolidasyonu sağlanır. REM ve Non-REM uykusu, fizyolojik etkileri (Tablo 1) ve elektrofizyolojik özellikleri açısından (Tablo 2) birbirinden farklılıklar gösterir. Uykunun en büyük kısmını Non-REM evre 2 uykusu oluşturur (Şekil 1).

**Tablo 1.** REM ve Non-REM uykunun fizyolojik etkileri.

	<b>Non-REM</b>	<b>REM</b>
Otonom sinir sistemi	Artmış parasempatik tonus	Değişken sempatik ve parasempatik aktivite
Beyin aktivitesi	Uyanıklıktan daha az	Motor ve duyuşal bölgelerde beyin aktivitesinde artış, diğer bölgelerde uyanıklıktan daha az
Kardiyovasküler sistem	Kalp hızı ve tansiyon alt sınırdadır; düzenlidir.	Kalp hızı ve tansiyon değişkendir; aralıklı yükselmeler olur.
Solunum sistemi	Hipoksi ve hiperkapniye duyarlılık nispi yüksektir; solunum sayısı düşüktür. Hava yolu direnci yüksek.	Hipoksi ve hiperkapniye daha az duyarlılık vardır; solunum sayısı yüksektir. Hava yolu direnci yüksek.
Üreme sistemi		Penil ereksiyon Artmış vajinal kan akımı
Rüyalar	Daha az canlı	Çok canlı, gerçeğe yakın



**Şekil 1.** Uyku evreleri ve dağılımları .

\* (REM: Rapid Eye Movements, Non-REM: Non Rapid Eye Movements) .

**Non-REM**, eskiden 4 evreye ayrılırken, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) 2007 yılındaki uyku ilişkili olayların derecelendirmesine ilişkin kurallar ve terminolojiyi güncellemesi ile beraber, artık Non-REM Evre 3 ve 4 beraber evre 3 olarak kabul edilmekte, Non-REM toplamda 3 evreye ayrılmaktadır.

**Evre 1**, toplam uykunun %5-10'unu oluşturur. Baskın zemin ritmi, 4-7 Hz frekansında, düşük amplitüdü teta dalgalarıdır. Bireyler, bu evredeyken uyanırlarsa hiç uyumamışlar gibi bir his yaşarlar. **Evre 2**, uykunun %45-55'ini oluşturur ve uykunun en uzun evresidir. Uyku içcikleri ve K kompleksleri, bu evrede izlenir. Uyku içcikleri, 11-16 Hz hızında, yaklaşık 30 sn süren ve çoğunlukla verteks kökenli dalgalarıdır. K kompleksleri, keskin bir negatif dalga ve onu izleyen bir pozitif dalgadan oluşur; genelde 30 saniyeden uzun sürer ve beynin frontal kesimlerinden köken alır. **Evre 3**, yavaş dalga uykusu olarak da anılır, uykunun %10-20'sini oluşturur. Bu evrede baskın zemin aktivitesi 0.5-2 Hz lik yavaş ve yüksek amplitüdü delta dalgalarıdır. Evre 3, uykunun ilk saatlerinde daha uzun sürer ve uyandırılabilmenin en zor olduğu uyku evresidir.

**Tablo 2.** Uyku evrelerinin EEG özellikleri.

Uyku Evresi	EEG Özellikleri
Non-REM Evre 1	Teta dalgaları (4-7 Hz frekanslı, düşük amplitüdü)
Non-REM Evre 2	Düşük amplitüdü, karışık frekanslı zemin aktivitesi Uyku İğcikleri K kompleksleri
Non-REM Evre 3	Delta dalgaları (0.5-2 Hz frekanslı, >75 milivoltluk yüksek amplitüdü)
REM	Düşük amplitüdü karışık frekanslı dalgalar

**REM**, R evresi olarak da isimlendirilir. Uykunun %18-23'ünü oluşturur. Bu evrenin iyi tanımlanabilmesi için elektroensefalografi (EEG) bulgularına ek olarak, EMG (elektromiyografi) ve EOG (elektrookülografi) de gereklidir. Zemin aktivitesi düşük voltajlıdır, karışık frekanslıdır. Evreye adını veren göz hareketleri EOG'de, konjüge ve irregüler şekilde görülebilir. EMG'de, ekstraoküler kaslar ve diyafram hariç, tüm vücut kaslarında yaygın bir atoni saptanır. En canlı rüyalar, REM süresince görülür. Hipoksi ve hiperkapniye azalmış yanıt ve yaygın atoni, solunumsal uyku olaylarının en sık REM döneminde görülmesine neden olur.

8-9 saatlik uykuda 4-5 adet REM/Non-REM döngüsünden oluşan siklus görülür. Uyku, Non-REM evre 1 ile başlar, onu sırası ile evre 2, 3 ve REM izler; REM bitiminde Non-REM evre 1 ile yeni bir siklus başlar. Gecenin sonlarına doğru REM uzamaya, evre 3 Non-REM kısaltmaya başlar.

Uyku, normal büyüme ve gelişmenin devamı için hayati öneme sahip bir fizyolojik süreçtir. Çocukluk dönemi, yaşamın diğer dönemleri ile kıyaslandığında toplam günlük uyku süresinin en uzun olduğu dönemdir.

Çocukluk çağında, yaşa göre uyku süreleri değişir, AASM'nin yaşa göre önerdiği uyku süreleri Tablo 3'te sunulmuştur. Sağlıklı uyku, dikkat, davranış, öğrenme, hafıza, emosyonel düzen, hayat kalitesi, zihinsel ve fiziksel sağlık üzerine olumlu etkilerde bulunur(3).



**Tablo 3.** Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin yaşlara göre günlük uyku süresi önerileri.

Yaş Grubu	Önerilen Uyku Süresi
İlk 3 ay	16-20 saat (kesin öneri değil)
4-12 ay	12-16 saat (gündüz uykusu dahil )
1-2 yaş	11-14 saat (gündüz uykusu dahil )
3-5 yaş	10-13 saat (gündüz uykusu dahil )
6-12 yaş	9-12 saat
13-18 yaş	8-10 saat

Çocukluk çağı, uyku süresi ve bileşenleri açısından erişkin dönemden oldukça farklıdır. Yenidoğan döneminde, doğum sonrası ilk haftada henüz uyku evreleri ve siklusların oluşmadığı kabul edilmektedir. Birinci haftadan sonra, sikluslar oluşmaya başlar. REM uykusunun yaşam boyu en uzun olduğu dönem yenidoğan dönemidir. Yenidoğan döneminde REM, uykunun yaklaşık %50'sini oluştururken, erişkin döneme yaklaştıkça bu oran %25'e iner. Yenidoğan ve süt çocuğu döneminde uyku, erişkinlerin aksine REM ile başlar. Santral sinir sistemi ve otonom sinir sisteminin olgunlaşmasının, yenidoğan döneminde uzun REM sayesinde sağlandığı düşünülmektedir. Yenidoğan döneminde sık uyanma ve azalmış uyku süreleri, genellikle kolik ve gastroözefagial reflü ile ilişkilidir.

Bebeklik döneminde, günlük toplam uyku süresi yenidoğan döneminden 2-4 saat daha azdır. Uykuları REM ile başlar. Uyku siklusları 50 dakika kadar sürer. Bu dönemde en sık uyku sorunları uykuya geçememe, sık uyanma, baş sallama gibi uykuda ritmik hareketlerdir.

Okul öncesi dönem ile beraber, çocuklar uyku sikluslarına erişkinlerde olduğu gibi Non-REM ile başlarlar. Uyku siklusları, bebeklere göre daha uzundur ve bu dönemin sonlarına doğru 90-110 dakikaya ulaşır. Bu yaşta, çocuklar motor bağımsızlıklarını tama yakın kazandıklarından ve adölesan çağa oranla Non-REM evre 3 uyku daha uzun olduğundan, gece terörü ve uyurgezerlik bu yaş grubunda daha sıktır.

Okul çağı ile beraber, günlük uyku süresi kısalmır ve çocuklar sabah daha erken saatlerde uyanırlar. Adölesan çağı gelindiğinde medya ve sosyal hayatın da etkisi ile uyuma ve uyanma zamanları günden güne değişkenlik gösterir, uyku kalitesi bozulur ve uyku süresi kısalmır. Huzursuz bacak sendromu ve narkolepsi, daha çok bu yaş grubunda görülür.

**Tablo 4.** Bebeklik döneminden adölesan döneme doğru uyku mimarisindeki değişiklikler.

<b>Bebekler</b>	<b>Çocuklar ve Adölesanlar</b>
Uyku REM ile başlar.	Uyku Non-REM ile başlar.
Sikluslar 50 dakika sürer.	Sikluslar 90 dakika sürer.
Uykunun büyük kısmını REM oluşturur.	Uykunun büyük kısmını Non-REM oluşturur.

Uyku, özellikle derin uyku evresinde olmak üzere, hafızanın bütünleşmesi ve şekillenmesi için çok önemli rol oynar, ayrıca günlük davranış paternlerinin düzenlenmesi ve yaşa uygun halde gelişmesini de sağlar. Nöronal aktivitenin yeniden şekillendirilmesi, uyku sayesinde olur.

Uyku-uyanıklık döngüsü beynin farklı bölgeleri ve pek çok nörotransmitteri içine alan kompleks ve karmaşık süreçlerin bir sonucudur. Kognitif fonksiyonlar ve hafızayı yöneten merkezler ile bu bölgeler, birbirleri ile sürekli etkileşim içindedirler. Bu nedenle bilişsel fonksiyonların etkilendiği patolojilerde uyku siklusları bozulurken; uyku sikluslarının bozulmasından da hafıza ve bilişsel fonksiyonlar etkilenmektedir.

Sağlıklı çocukların uyku EEG'leri aracılığı ile elde edilen bilgiler ışığında, bebeklik dönemi boyunca uykunun düzenlenmesinin bir olgunlaşma sürecine girdiği söylenebilir. Erken bebeklik döneminde Non-REM esnasında kaydedilen teta dalgaları, uyuma isteğinin azaldığının bir işareti olarak değerlendirilir. Puberte başlangıcıyla birlikte azalan yavaş dalga uykusu, uykuyu düzenleyen yolların olgunlaşmasından çok, beynin gelişimsel değişikleri olarak varsayılmaktadır. Çocuk ve adölesanlarda, yavaş dalga uykusunda daha düşük bir frontal lob predominansının olması, frontal bölgenin zamanla olgunlaşması ile ilişkili

bulunmuştur. Çocuklar, beynin yeterli gelişimi ve şekillenmesi için 2 yaşlarına kadar günün büyük kısmını uyuyarak geçirirler. Eğitim hayatının başlaması ile beraber toplam uyku süresi 12 saat civarına iner. Pubertal dönemle beraber uykunun sirkadyen ritmi değişkenlik gösterir, adölesanlar geç saatlerde uyurlar ve uyku süreleri kısalmır. Önerilen günlük uyku süresi 9-10 saat olmasına rağmen adölesanlar, çoğunlukla bu süreden daha az uyumaktadırlar.

Beyinde ilk kez algılanan bilgiler en başta kalıcı değildir; uygun güçlendirme ve işleme süreçleri sonrasında bilginin kısa veya uzun süreli hafızaya alınıp alınmayacağına karar verilir. Erken çocukluk çağlarında gelişim basamaklarının kazanımı ve sosyal beceriler başta olmak üzere gelişimin temel yapıtaşlarının kazanımı, bilginin etkin şekilde biriktirilmesi, işlenmesi ve kaydedilmesinin sağlandığı hafıza merkezleri sayesinde gerçekleşir.

Bilişsel fonksiyonların uykunun hangi evrelerinde, hangi süreçlerden geçerek işlendiği ve hafızanın nasıl oluşturulduğu uzun yıllardır araştırılmaktadır. Non-REM süresince, bilgilerin bütünleşmesi sağlanır ve bu bilgilerden kullanılabilir çıktılar alınabilmesi için yolaklar kurulur. Uykuda gerçekleşen yenilenme süreci; hücresel, moleküler ve ağ bağlantıları düzeyinde gerçekleşir ve esasen yavaş dalga uykusuna (Non-REM) atfedilir. Uyanık kalınan sürede nöronal aktivite ne kadar fazla ise, uykudaki yenilenme ve bütünleşme süreçlerine ihtiyaç o denli artar. Dolayısı ile ne kadar uzun süre uyanık kalırsak, o denli derin ve uzun Non-REM uyuruz(4). Non-REM uykuda yavaş dalgaların olduğu dönemler, sinaps ağlarının yenilenmesi ve yeni yolakların kurulması için bir fırsattır. Uyku içcikleri ise, kurulan yeni yolakların oluşturulması ve etiketlenmesine yardımcı olur. Tekrarlayan sikluslar sonucu bilginin etkin şekilde yenilenmesi ve sınıflandırılması için gereken yavaş dalga uykusu süresi uyunduğunda, uyanma gerçekleşir. Bu düzenleme dorsal raphe çekirdeği, locus ceruleus, pons tegmentumu gibi pek çok subkortikal yapı ve pek çok nörotransmitterin karmaşık iş birliği ile gerçekleşir. Ancak beyin, ihtiyaç duyduğu miktarda yenilenmeyi nasıl sağlar ve bunun esas kaynağı yavaş dalgalar ve Non-REM olmasına rağmen, REM uykusunun buradaki rolü nedir soruları henüz açıklığa kavuşmamıştır.

### **2.1.1. Uyku Evreleri ve Beyindeki Yolaklar**

#### **2.1.1.1. REM Uykusu**

REM uykusu, hızlı dalga aktivitesi uykusudur. Kortikal, hipokampal ve subkortikal ağlardan köken alan hızlı teta aktivitesi, REM’de hakim olan zemin aktivitesidir. Uyku süresinin %15-20’sini REM uykusu oluşturur.

REM uykusu, ‘paradoksal uyku’ olarak da isimlendirilir. İskelet kaslarında atoni, hızlı göz hareketleri, EEG’de gözlenen hipokampus kökenli hızlı teta aktivitesi ve pontogenikulooksipital dalgalar, REM’in tanımlayıcı özellikleridir. Fizyolojik koşullarda, REM periyotları Non-REM’den daha kısa sürer.

Her uykuda, REM süresi, Non-REM süresi ile belirgin korelasyon gösterir; Non-REM uzadığında REM de uzar. Bu durumun sebebi henüz aydınlatılamamıştır, ancak Non-REM boyunca devam eden süreçler için kompensatuar bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. REM süresinin belirlenmesi üzerinde genetik faktörler, Non-REM süresi, uyanık kalınan süre ve sirkadyen ritm etkilidir(5).

REM uykusunun süresi ve siklus sıklığının belirlenmesi, hipotalamustaki GABAerjik nöronlarla sağlanır ve eş zamanlı uyarılan melatonin konsantre edici hormon salgılayan nöronların sürece katkı sağladığı düşünülmektedir. REM’den çıkışı ise pontin ve medullar monoaminarjik nöronlar, tuberomamiller histaminerjik nöronlar ve hipotalamik oreksin salgılayan nöronların sağladığı düşünülmektedir(6). Ancak yine de hangi yolaklar üzerinde siklik bir REM uykusu kazanımı sağlanıyor ve neden REM/Non-REM döngüsü tekrarlanıyor, henüz bilinmemektedir.

#### **2.1.1.2. Non-REM Uykusu**

Non-REM uykusu, yavaş dalga uykusu olarak da isimlendirilir; korteks boyu yaygın yüksek amplitüdü düşük frekanslı yavaş dalga aktivitesi görülür. REM’e geçişe yakın talamus ve talamokortikal yolaklardan köken alan uyku içicikleri oluşmaya başlar. Non-REM, düzenli olarak REM epizotları ile bölünür.

### **2.1.2. Uykunun Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkileri**

Uyku, sirkadyen ritim tarafından düzenlenir. Öğrenme ve hafıza süreçleri ile ilgili her bir uyku evresinin farklı fonksiyonları vardır. Algı, kısa ve uzun süreli hafıza, hatırlama ve geri çağırma, hayal etme ve düşünme süreçlerinin tamamı, pek çok beyin bölgesinin iş birliği ile çalışarak nöronal osilasyon ve senkronizasyonu, uyku süresince beynin bir bütün olarak aktif çalışmasının sonucudur.

Başlangıçta henüz kalıcı olmayan ve yeni algılanan bilgiler, uyku sayesinde kalıcı hale gelir. Açıklayıcı bellek, olay ve gerçeklerin bilinçli algılanmasını sağlar; bu belleğin oluşmasında hipokampus başrolüdür. İşlemsel bellek ise deklaratif bellekle elde edilen bilgilerin çözümlenmesi ve ayrıştırılması sonrasında ortaya çıkan, hatırlanması için bilinçliliğin gerekmediği, beceri ve alışkanlıklarımızı barındıran bellek türüdür ve çok daha karmaşık süreçlerin ürünüdür. Tüm bu sınıflama ve ayrıştırmanın düzgün ve tutarlı yapılabilmesi için sağlıklı bir uyku gereklidir çünkü; burada yapılan yalnızca basit bir güçlendirme sürecinden çok bilgilerin organizasyonu, sınıflandırılması ve davranışsal bağlantıların sağlanmasıdır.

İlk olarak neokorteks-hipokampus bağlantısı REM uykusunda kurulur, yeni yolların oluşması ve bütünleşmesi yavaş dalga uykusunda (Non-REM) devam eder ve şekillenir. Uyku, bunu temelde iki ana ağ sistemi (entorhinal korteks ve fimbria-forniks yolu) ile yapar. Hipokampüste baskın dalgalar, teta dalgalarıdır ve bu dalgalar sayesinde serebellum fonksiyonları düzenlenir ve hipokampüsteki nöroenez sağlam şekilde ilerler(7).

#### **2.1.2.1. REM Uykusu ve Bilişsel Fonksiyonlar**

Uyku sırasındaki süreçlerle ilgili ilk çalışmalar yaklaşık 35 yıl öncesine dayanmaktadır. İlk başlarda REM uykusunda hafıza ile ilgili pekiştirmelerin yapıldığı düşünülse de, yapılan pek çok yeni çalışma, sürecin çok daha karmaşık olduğuna işaret eder. İlk kez karşılaşılan görsel bir şeyin algılanması ve işlenmesi, oksipital lobtaki vizüel kortekste fokal sinaptik değişiklikler sayesinde olur; bunun sağlanması ve uzun süreli hale gelmesi, ancak REM uykusu ile mümkün olur.

REM süresindeki uzama öğrenme performansını artırır. Yoğun öğrenme süreci sonrası uyunan uykuda, fizyolojik olarak REM süresinin uzadığı saptanmıştır(8-10) . Beyin sapından orjin alan ve eksitasyondan sorumlu olan pontogenikulookspital dalgalar, doğrudan ön beyinde sonlanan ve glutamat salgılayan, amidgala ve hipokampüste yer alan nöronların sinapslarının etkin bir düzenleyicisidir. Bu dalgaların, yoğun öğrenme süreçlerinde REM evresinde dansitesi ve sayısı artar ve bu durumun edinilen bilginin kalıcılığı ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur(11). İlk kez karşılaşılan bir bilgi, hipokampüste hızlıca şekillendirilir ve bilginin uzun süre saklanması için tüm neokorteks boyunca dağıtılır. Çünkü bilgi, hipokampüste geçici olarak saklanır, neokorteks boyunca dağıtım sayesinde kalıcı depolama sağlanır, tüm neokorteksteki sinaps sayısı, hipokampüstekilerle kıyaslanamayacak derecede fazladır. Bu dağıtım işlemi uyanırken ve REM uykusunda iken rahatlıkla gerçekleştirilir. REM uykusunda, hipokampal piramidal hücreler, faza özgül ortaya çıkan teta ritmi sayesinde spontan ateşlenir ve bu sayede bilginin neokorteks boyunca dağıtımını sağlar (12). REM evresi bitip bilgi neokorteks boyunca dağıtıldıktan sonra, hipokampüste bir çeşit 'hafifletme' süreci başlatılır, yeni kazanılacak bilgiler için yer açılmaya çalışılır.

Sonuç olarak, REM'de zemindeki teta ektivitesi ve sonuçta hipokampal nöron ateşlenmesi, hipokampüse alınan bilginin kalıcı hale gelmesini sağlar, bu da REM uykusunun uzun süreli hafıza oluşumundaki rolünü eşsiz hale getirir.

### **2.1.2.2.Non-REM Uykusu ve Bilişsel Fonksiyonlar**

Öğrenme, yavaş dalgalarla pekiştirilir. Çünkü teta dalgaları gibi hızlı bir ritm sonrası, nöronların reaktivasyonu ancak yavaş dalgalar ile mümkün olur. Yavaş dalgalar ortaya çıktığında, neokorteksteki hücreler senkron şekilde depolarize olurlar, voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır ve NMDA reseptörleri aktive olarak, nöron plastisitesini sağlarlar; böylece bilgi kalıcı şekilde işlenmiş olur(13). Pekiştirme süreci ile ilgili bilgilerimiz kısıtlı olmakla birlikte, sinapsın hücre somasına uzaklığı ve aldığı geri beslemelerin bilginin geçici veya kalıcı olmasının belirlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Özellikle Non-REM Evre 2’de gözlenen uyku iğcikleri, genellikle talamo-kortikal ağın EEG yansımasıdır(14). Sağlıklı bir uykuda, gecenin sonlarına doğru daha az sıklıkla görölmeye başlarlar. Daha düşük frekanslı (12Hz) ve beyin ön bölgelerinden elde edilen iğcikler ‘yavaş uyku iğcikleri’; daha yüksek frekanslı (14Hz) ve pariyetal bölgeden elde edilen iğcikler ‘hızlı uyku iğcikleri’; santralden elde edilenler ise yavaş-ve hızlı iğciklerin bir karışımı gibidir.

## **2.2. Çocuklarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

### **2.2.1. Sınıflamalar**

Uyku ve ilişkili tüm bozukluklar, okul öncesi yaş grubunun %25-50, adölesan yaş grubunun %40’ını etkiler. AASM’nin 2014 yılında yayınladığı rehber ile bu grup bozuklukları 7 kategoriye ayrılmıştır. Obstrüktif uyku apnesi (OUAS) dışında, diğer tüm bozukluklar ve alt tiplerinin tanı kriterleri pediatrik ve erişkin yaş grubunda aynı kabul edilmiştir(15).

Uyku ve ilişkili bozukluklar şu şekilde sınıflanabilir:

1. İnsomnia
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Hipersomnolans ve santral bozukluklar
4. Sirkadyen ritim bozuklukları
5. Parasomnialar
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku hastalıkları

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ise kendi içinde 5 temel alt tipe ayrılır:

#### *1.Obstrüktif uyku apnesi*

#### *2.Santral uyku apne sendromları*

- a. Cheyne-Stokes solunumu ile beraber santral uyku apnesi
- b. Cheyne-Stokes solunumunun eşlik etmediği, tıbbi hastalığa bağlı santral uyku apnesi

- c. Periyodik solunuma bağlı uyku apnesi
- d. İlaça veya madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
- e. Primer santral uyku apnesi
- f. Bebeklik dönemi primer santral uyku apnesi
- g. Prematüritenin primer santral uyku apnesi
- h. Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi

### *3.Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları*

- a. Obezite hipoventilasyon sendromu
- b. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu
- c. Hipotalamik disfonksiyon ile beraber görülen geç başlangıçlı santral hipoventilasyon sendromu
- d. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
- e. İlaça veya madde kullanımına bağlı hipoventilasyon sendromu
- f. Tıbbi hastalığa bağlı hipoventilasyon sendromu

### *4.Uyku ile ilişkili hipoksemi hastalıkları*

#### **2.2.1.1.Obstrüktif Uyku Apnesi**

Obstrüksiyon ilişkili uyku problemleri geniş bir klinik spektrumdur. Bu spektrumun en hafif klinik tablosu primer (habitüel) horlama iken, en ağır klinik tablosu ise obstrüktif uyku apnesidir.

Primer (habitüel) horlama, haftada üç gün veya daha fazla gecede horlama olarak tanımlanır. Çocukluk yaş grubunda, ailelerden elde edilen verilere göre çocukların %7-12'si horlamaktadır(16). Primer horlamanın obstrüktif uyku apnesinden en önemli farkı, uyku mimarisinin ve gaz değişiminin bozulmamasıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), aralıklı tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonunun neden olduğu apne ve hipopneler ile karakterizedir. Bu durum, gaz değişimini de bozar; hipoksi ve bazen hiperkarbi gelişir. OUAS'ın primer horlamadan en önemli farkı, bu obstrüktif olaylar ve neden oldukları gaz değişim bozukluklarıdır. Erişkinlerde ilk olarak 1960'lı yıllarda, çocuklarda ise 1970'li yıllarda tanımlanmıştır



(17, 18). Klinik bulgular, PSG bulguları, tanı kriterleri ve tedavi yaklaşımı açısından, pediatrik OUAS erişkinden farklıdır.

OUAS , sağlıklı çocukların %2-4'ünde görülür(19). Çocukları her yaşta etkileyebilir ancak en sık okul öncesi çağıdaki (2-6 yaş) çocuklarda görülür. Bu dönemde kız ve erkek çocukları arasında sıklık açısından fark yoktur. Ancak, puberte sonrası erkek çocukların hava yolları, boy uzamasına benzer şekilde, kız çocuklarına göre daha uzun olur, bu nedenle artmış hava yolu direnci, obstrüktif uyku apnesini erkek çocuklarda daha sık görülür hale getirir.

Üst hava yollarında ve solunum kaslarında disfonksiyon ve hipotoniye neden olan Down sendromu, Prader-Willi sendromu, nöromusküler hastalıklar, serebral palsy gibi eşlik eden hastalıkların varlığı, adenotonsiller hipertrofi, obezite, kraniyofasiyal dismorfik bulgular (mikrognati, retrognati, yüksek ve dar sert damak,damak çapının uzunlamasına artmış olması, koanal atrezi) OUAS için risk faktörleridir. Bu durum, kraniyofasiyal gelişimin ortak genlerle düzenlenmesi nedeniyle ailevi özellikler de taşır.

Nörolojik komorbiditesi olan tüm hastalar, OUAS gelişimi için artmış riskle karşı karşıyadır. Örneğin; akondroplazi, kromozomal ve nöromusküler hastalıklar paraferangeal kaslarda hipotonisiteye yol açarak, serebral palsy boyun kaslarında distoniye yol açarak hastaları obstrüktif apneye yatkın hale getirir. Her gruba özgü patofizyolojik mekanizmalar, 'özel gruplar ve uyku ile ilişkili solunum problemleri' başlığı altında ayrıntılı ele alınacaktır.

OUAS tanısı için, iyi bir öykü, fizik muayeneye ve PSG bulguları beraber değerlendirilmelidir. Eğer aileler çocuğu uyurken gözlemleyebildiler ise; horlama, buna eşlik eden burun kanadı solunumu, interkostal çekilmeler, paradoksal solunum ve terlemeyi farkedebilirler. Çocuğun çoğunlukla boynunu hiperekstansiyonda tutarak uyumak istediğini, pozisyon olarak pron yatıp dizlerini göğsünün altına çekerek başı hafif ekstansiyonda ve yüzü bir tarafa dönük şekilde yatmaya meyilli olduğunu öyküde ifade edebilirler. Sabah uyanmakta güçlük, gün içinde çabuk sinirlenme, baş ağrısı, gün boyu huzursuzluk ve dikkat dağınıklığı gerek aile gerek

okul öğretmenleri tarafından sıklıkla ifade edilir. Ancak obstrüktif apneler, genellikle REM uykusunda görüldüğünden ve REM sabaha karşı uzadığından, obstrüktif uyku apne atakları daha çok sabaha karşı olur ve aileler de o saatlerde uyuyor olduklarından, semptomları gözden kaçırabilirler. Şimdiye dek yapılan pek çok çalışma, obstrüktif uyku apnesi ve primer horlamayı öykü, fizik muayene veya bir takım semptom ve öykü dayalı anketlerle ayırt etmeyi amaçlasa da, günümüzde altın standart tanı testi PSG'dir(20). Tüm gece uykusu boyunca yapılan PSG ile gündüz uykusunda yapılan PSG kıyaslandığında, gece PSG incelemesi tanı koymada daha kıymetlidir. Çünkü gece uyku süresi, gündüz kestirmelerinden daha kısadır, ayrıca gündüz uykularında REM süreleri geceye oranla daha kısa olduğundan, uyku ile ilişkili solunum olayları daha az görülür. Gündüz PSG ile obstrüktif uyku apnesi tanısı konulduysa bile, apnenin şiddetinin belirlenmesi için gece uyku çalışması mutlaka yapılmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), çocukluk çağında OUAS tanı ve yönetimi için 2002 yılında bir rehber yayınlamıştır(20). Buna göre, tüm çocuklar horlama açısından sorgulanmalıdır. Pek çok uzman, kronik horlamanın mutlaka araştırılması gerektiğini, çünkü çoğu zaman obstrüktif uyku apnesinin aile tarafından yakalanabilen tek ipucunun horlama olduğunu belirtmektedir. Kraniofasiyal dismorfik bulgular, altta yatan genetik hastalık, nöromusküler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, santral hipoventilasyon sendromu, OUAS için yüksek risk faktörleri olup, bu hastaların bir uyku hastalıkları uzmanına yönlendirilmesi gerekmektedir.

Obstrüktif uyku apnesi, yapısal (adenoid hipertrofi, kraniofasiyal anormallikler, hava yolunun uzun olması) ve nöromotor (hipotonisite başta olmak üzere) bozuklukların beraber sorumlu olduğu bir süreçtir. Adenoid hipertrofisi varsa, ilk seçenek tedavi adenotonsillektomidir. Adenoid dokusu fazla hipertorfik olmayan, cerrahiye kontrendikasyon yaratan durumu olan veya nörolojik komorbiditesi olan hastalar devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP: continuous positive airway pressure) tedavisine ihtiyaç duyar. CPAP ile nazal veya oronazal bir maske ile hastalara hem inspiryumda hem ekspiryumda verilen devamlı

basınç sayesinde akciğer rezervleri artırılmaya çalışılır. CPAP'i tolere edemeyen hastalar için, hipoglossal sinir uyarılması(21), uyku apnesi tedavisinde denenmekte olan yeni bir modalitedir. Burada amaç, hipoglossal sinirin uyarılması aracılığı ile üst hava yollarındaki istirahat kas tonusunu artırarak uykuda kollapsın önlenmesidir. Son rehberler, orta ve ağır obstrüktif uyku apnesi ve gündüz fazla uykululuk şikayeti olan hastalarda CPAP tedavisini, etkin bir tedavi olarak önermektedirler. CPAP sayesinde, hipoksinin neden olduğu hipokampal hasar ve bozulmuş nörogenез kısmen geri çevrilebilir. CPAP tedavisi ile, noktürnal solunum paterninde ve oksijen satürasyonunda düzelme , gündüz uykululuğu, gündüz dikkat dağınıklı ve duyu durum değişikliğinde azalma, sistemik hipertansiyon, metabolik hastalık yükü ve serebrovasküler olayların önlenmesi sağlanmış olur(22, 23). Tüm bu etkilerin net sonucu, hastanın yaşam kalitesinin ve bilişsel fonksiyonlarının iyileşmesidir. CPAP tedavisine, büyük çocuklar daha iyi uyum sağlarlar; ancak cihaz gerekliliği ve kullanım şartları açısından, hastaların davranış ve algı paternlerinin olumlu değişimi adına, hekimi ile ilişki oldukça önemlidir. Kraniofasial anormalliği olan hastalarda, CPAP ile çözüm sağlanamazsa, yüz cerrahisi de (mandibuler distraksiyon, orta hat ve genioglossal ilerletme gibi) gündeme gelebilir.

Obstrüktif uyku apnesi olan bazı çocuklarda, hipokseminin önüne geçebilmek için bazen yalnızca oksijen tedavisi önerilmektedir. Oksijen tedavisi, üst hava yolu obstrüksiyonu, uyku bölünmesi ve artmış solunum iş yükü üzerinde herhangi bir yarar sağlamaz. Ayrıca nöromusküler hastalıklarda olduğu gibi, hipoventilasyonu olan veya hipoventilasyon şüphesi olan hastalarda, karbondioksit retansiyonunu şiddetlendirebilir; bu nedenle yalnızca oksijen desteği başlanan hastaların düzenli olarak kan karbondioksit düzeyleri ölçülmelidir(24).

Obstrüktif uyku apnesinin neden olduğu hipoksi, hiperkarbi ve uyku bölünmeleri; gündüz uykululuğu, akademik başarı ve iletişim becerilerinde kötüleşme, büyüme ve gelişme geriliği ve davranışsal sorunlar başta olmak üzere, pek çok olumsuz sonucu beraberinde getirir. Literatürde OUAS tanısı alan ilk vaka, hipertansiyon etiyojisi araştırılırken tanı alan bir hasta olmasına rağmen (25) , günümüzde gelişen tanı metotları ve bulguların erken tanınması, ayrıca riskli

grupların erken değerlendirilmesi sayesinde, başta pulmoner ve sistemik hipertansiyon olmak üzere, OUAS'ın neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlar henüz gelişmeden çoğunlukla hastalığa tanı konulabilmektedir. Çocukları maskeye ve cihaza bağlı kalmaya alıştırmak hem aile hem de sorumlu hekim için zahmetli bir süreçtir, ancak etkin kullanıldığında hastalar obstrüktif uyku apnesinin yarattığı kötü sonuçlardan korunabilmektedirler.

### **2.2.1.2. Santral Uyku Apne Sendromları**

Santral uyku apnesi, santral sinir sistemini ilgilendiren, özellikle kan karbondioksit düzeyine duyarlı santral kemoreseptörlerin ve santral solunum merkezlerinin düzgün çalışmaması sonucu gelişen bir apne türüdür.

Santral apnenin, obstrüktif apneden en önemli farkı, solunum durması veya yavaşlaması yaşandığında, buna göğüs veya karın hareketlerinin eşlik etmemesidir. Erişkinler için uyku çalışmasında saatte 5 veya daha fazla santral apnenin saptanması, santral uyku apnesi tanısı koydurturken, çocukluk çağındaki eşik değer henüz saptanamamıştır(26). Erişkinlerde santral apne, hiperkarbi eşlik edip etmemesine göre (hiperkapnik ve hiperkapnik olmayan tip) sınıflanırken; henüz netlik kazanmamakla beraber, çocuklarda santral apne; fizyolojik, idiyopatik ve komorbidite ile ilişkili santral uyku apne sendromu olmak üzere üç temel sınıfa ayrılır(27).

Fizyolojik santral uyku apnesi, özellikle 29 haftanın altındaki prematürelde olmak üzere, erken bebeklik döneminde sık görülür ve fizyolojik olduğu düşünülmektedir. Yaşamın erken dönemlerinde görülen bu fizyolojik ataklar, genelde REM döneminde izlenir, kısa sürerler, belirgin hipoksi eşlik etmez, uyanayazmalar yaşanmaz ve santral sinir sisteminin matürasyonu ile doğum sonrası ikinci aydan itibaren, zamanla azalır ve ortadan kalkarlar. İdiyopatik santral apnelerde, gece sık uyanma, huzursuz uyku, apnenin neden olduğu gün boyu uykululuk vardır, ancak uyku çalışmasında hipoventilasyon veya Cheyne Stokes lehine bulgu saptanmaz, ayrıca eşlik eden komorbid durum da bulunmaz.

Komorbidite ilişkili santral uyku apne sendromuna neden olan durumlar, Tablo 5'te sunulmuştur. Nörolojik hastalıklar, bu grubun geniş bir yelpazesini oluşturur. Örneğin Joubert sendromunda veya santral sinir sistemi malformasyonlarında olduğu gibi beyin sapındaki solunum merkezlerinin doğrudan etkileniminin veya epilepside olduğu gibi nöbetlerin veya kullanılan antiepileptiklerin yan etkisi olarak santral apne görülebilir. Nörolojik komorbiditesi olan pek çok çocuk hasta, hayatlarının bir döneminde santral apneler ve bunun neden olduğu bir dizi olumsuz sonuç ile karşı karşıya kalabilirler.

Uyku esnasında santral apne, sağlıklı çocukların %1-5'inde görülebilir. Saatte 5 ten fazla santral apne yaşayan, apnelerin daha çok Non-REM de izlendiği, 10 saniyeden uzun süren ve belirgin desatürasyonun eşlik ettiği tüm hastalarda, altta yatan hastalık açısından ileri inceleme yapılması önerilir(28).

**Tablo 5.** Santral uyku apnesine eşlik eden komorbiditeler.

Anatomik beyin ve beyin sapı anormallikleri *Arnold Chiari Sendromu *Foramen magnum stenozu	Prader-Willi sendromu Down sendromu İskelet displazileri
Hipotroidi	Gastroözefagial reflü
Obezite	Santral sinir sistemi tümörleri
Laringomalazi	Karnitin eksikliği
Prematürite	Pirüvat dehidrogenaz eksikliği

Santral uyku apnesi patofizyolojisi, kontrol edici merkezler, solunumsal defekt ve kan karbondioksitini kontrol eden mekanizmalarının bozulması ile açıklanır. Uyanırken, uykuya dalarken ve uyuduğumuzda solunum paternlerinin düzenlenmesi, entegre süreçlerin bir sonucudur. Karbondioksit duyarlı santral kemoreseptörlerin büyük kısmı, parafasiyal trapezoid çekirdekte lokalizedir ve uyanırken kan parsiyel karbondioksit basıncını ( $pCO_2$ ) 40 mmHg civarı tutmaya

çalışır. Aortta bulunan karotid cisimcikler kan parsiyel oksijen basıncı ( $pO_2$ ) değişikliklerine duyarlıdır. Bu iki grup kemoreseptör beraber çalışır, glossofarengeal sinir aracılığı ile medullaya uyarılar gönderir ve böylece solunum düzenlenmesi sağlanmış olur. Erişkinlerde yapılan hiperkapnik santral uyku apnesi ve hiperkapnik olmayan santral uyku apnesi şeklindeki sınıflama, patofizyolojiye dayalıdır. Hiperkapnik santral apnede, santral solunum merkezlerinin doğrudan veya dolaylı zedelenmesi nedeni ile solunumun uyarılması sekteye uğrar. Hiperkapnik olmayan santral apnede ise, uykuda karbondioksit duyarlı kemoreseptörlerin duyarlılığın artması ve solunumsal kontrol yollarının yüksek döngülü çalışması (yüksek döngü teorisi) sorumlu tutulmaktadır. Buna göre, normal uyku esnasında solunum kaslarında hipotoni olması nedeniyle kan  $pCO_2$  düzeyi uyanıkkenki düzeyin 3-8 mm Hg üzerine çıkar ve bu durum kemoreseptörlerin  $pCO_2$  uyarılma eşiğinin uyanıkken 40 mm Hg iken, uykuda 45 mm Hg olmasına neden olur. Santral uyku apnesi olan hastalarda, karbondioksit nedeni ile uyarılma eşiği bir şekilde düşer, bu nedenle beyinde yapılan solunum eforu yeterliymiş gibi bir algı oluşarak solunum durdurulur (28, 29).

Santral apne sendromu tanısı için altın standart PSG incelemesidir. Çocukluk çağında santral apne sendromları ile ilgili yapılan çalışmalar az olmakla birlikte, gece boyu uyku süresinde  $\geq 5$  santral apne/saat olması, santral apne sendromu için anlamlı kabul edilmektedir (30).

İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı (BIPAP: bilevel positive airway pressure), CPAP ve adaptif servo ventilasyon, santral uyku apne sendromununun tedavi seçenekleri arasındadır. Bu konuda ne yazık ki çocuklar için net öneriler yoktur. Erişkin çalışmalarına göre özellikle hasta normokapneik ve değişken paternli santral apne söz konusu ise adaptif servo ventilasyon; hiperkapnik veya REM uykusunda belirgin apneleri varsa CPAP veya BİPAP tercih edilmesi önerilmektedir(29). Altta yatan hastalığın tedavisi her zaman mümkün olmasa da, Arnold Chiari malformasyonu ile beraber olan santral apnelerde, cerrahi dekompresyonla santral apne şiddetinde azalma tespit edilmiştir(31). Epilepside nöbetlerin kontrol altına alınmasının da apneleri azalttığı gösterilmiştir. Bazı erişkin hastalarda beraber

görülen santral ve obstrüktif uyku apnesi için, adaptif servo ventilasyonun CPAP'a üstün olduğu düşünülmektedir (32).Erişkinlerde yapılan çalışmalar, santral apnenin neden olduğu sempatik deşarj sonucu kardiyovasküler kötü sonuçlar üzerinde durmaktadır, ancak çocuklarda santral apne tedavisi ve sonuçları ile ilgili net veriler bulunmamaktadır.

### **2.2.1.3. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon ve Hipoksi Sendromları**

Bir önceki rehberde uyku ile ilişkili hipoksi ve hipoventilasyon sendromları aynı başlık altında incelenirken, 2014 AASM rehberinde iki ayrı başlıkta değerlendirilmiştir. Hipoventilasyon ancak arteriyel veya transkütan karbondioksit ölçümü ile belirlenir ve hipoksemi varlığı bu konuda ön gördürücü olamaz. Ancak bu iki patoloji, klinik düzeyde iç içe geçtiğinden, bu başlık altında beraber ele alınacaktır.

Fizyolojik koşullar altında, karbondioksit atılımı dakika ventilasyon sayesinde gerçekleşir. Dakikadaki solunum sayısı ve alveoler ventilasyon ise dakika ventilasyonun temel belirleyicileridir. Santral solunum düzenleyici merkezler, merkezlerden uyarıyı taşıyan yolaklar ve yolakların sonlanarak iş gördüğü nöromusküler duraklar, hep beraber çalışarak hipoksi ve hiperkarbinin önüne geçer böylece pCO<sub>2</sub> 35-45 mmHg arasında tutulmaya çalışılır. Sağlıklı insanlarda bile, uykuda santral kemoreseptörlerin karbondioksit duyarlılığı azalır, pCO<sub>2</sub> uyanık bazal halden 3-8 mmHg yükseltilir, dakika ventilasyon yaklaşık %15 azaltılır, özellikle REM uykusunda olmak üzere diyafram hariç diğer tüm kasların tonusu azalır. Tüm bunlar fizyolojik süreçlerdir, ancak altta yatan hastalık varlığında, tüm bu süreçler abartılı hale gelir; dakika ventilasyonun azalması, hiperkarbi ve hipoksi ile sonuçlanır. Uykunun özellikle REM kısmında kas güçsüzlüğü ve santral hiperkarbi duyarsızlığı en yüksek düzeydedir, bu nedenle hipoventilasyon REM uykusunda belirgin hale gelir. Gece artmış pCO<sub>2</sub>, uyku kalitesini düşürür, gündüz uykululuğuna ve baş ağrısına neden olur. Tedavi edilmeden uzun süre gece yüksek pCO<sub>2</sub> ye maruz kalan beyin, kemoreseptör duyarlılığını düşürür, bu da bu hastaları gündüz de hiperkarbi riski ile karşı karşıya bırakır. Hastaların gündüz efor dispnesi ve egzersiz intoleransı gelişir.

**Konjenital santral alveoler hipoventilasyonda, *PHOX2B* gen mutasyonları** yaygın bir otonom disfonksiyona neden olur, bu da solunumun santral yönetiminde aksamalara ve hipoventilasyona neden olur(33). Hastalık esasen konjenitaldir, genelde bu çocuklar uyanırken sorun yaşamazlar, ancak uyuduklarında soluyamazlar. Nadiren, ameliyat sonrası solunum sıkıntıları, solunumu baskılayabilecek ilaç kullanımlarına abartılı yanıt ile erişkin çağa yakın bir dönemde de kendini gösterebilir. Bu hastalarda solunum problemleri, daha çok uykuda iken ortaya çıkar. Hastalar, genetik mutasyonun sebep olduğu kardiyak aritmi, Hirschprung hastalığı ve nöroblastom gibi nöral krest kökenli tümörlerin gelişim riski ile karşı karşıyadır. PSG’de diğer pek çok patolojiden farklı olarak, hipoventilasyon Non-REM epizodlarında kaydedilir. Şiddetli vakalarda ise tüm uyku boyunca, hatta uyanırken solunum durmaları yaşanır. Hastalar yaşamın ilk birkaç ayında tanınırlarsa, yaşam boyu mekanik ventilasyon desteği ile hayatlarına devam ederler; aksi halde ani solunum durması nedeni ile kaybedilmektedirler(34).

**Hipotalamik disfonksiyonun eşlik ettiği geç başlangıçlı alveoler hipoventilasyon**, hem santral solunum yetmezliği hem de hipotalamik disfonksiyonun neden olduğu obezite, diyabetes insipitus, uygunsuz antidiüretik hormon salımı, erken ergenlik ve hipogonadizm ile karakterizedir(35).

**İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon**, bir dışlama tanısıdır. Olası santral ve periferik tüm nedenler ekarte edildiğinde ve *PHOX2B* gen mutasyonu olmadığında tanı konur. Altta yatan sebep saptanamaz; ancak henüz belirlenemeyen mekanizmalarla kemoreseptör düzeyinde hiperkapni ve hipoksi yanıtının bozulduğu düşünülmektedir(36).

**İlaça veya madde kullanımına bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon**, ilaçların doğrudan santral solunum merkezlerine veya kas üzerine etkisi nedeni ile gerçekleşebilir. Opiyat türevleri ve benzodiazepinler, santral solunum merkezlerinde depolarizasyonu azaltarak, solunumun tetiklenmesini önler. Sonuç olarak dakika ventilasyonu bozulur ve hiperkapni gelişir. Epilepsisi olan çocuk hastalarda kullanılan bu grup anti-epileptikler, böyle bir klinik tablo oluşmasına neden olabilir. Özellikle inflamatuvar süreçlerde kullanılan yüksek doz steroidler, özellikle tip 2 kas liflerinde



atrofiye yol açarak myopatiye sebep olabilir, solunum kaslarının etkilenmesi ile hipoksi ve hiperkapni gelişebilir. Ancak duchenne musküler distrofi gibi kas inflamasyonun olduğu durumlarda kullanılan düşük doz steroidlerle, inflamatuvar sürecin baskılanması ve kas yıkımının yavaşlatılması hedeflenir.

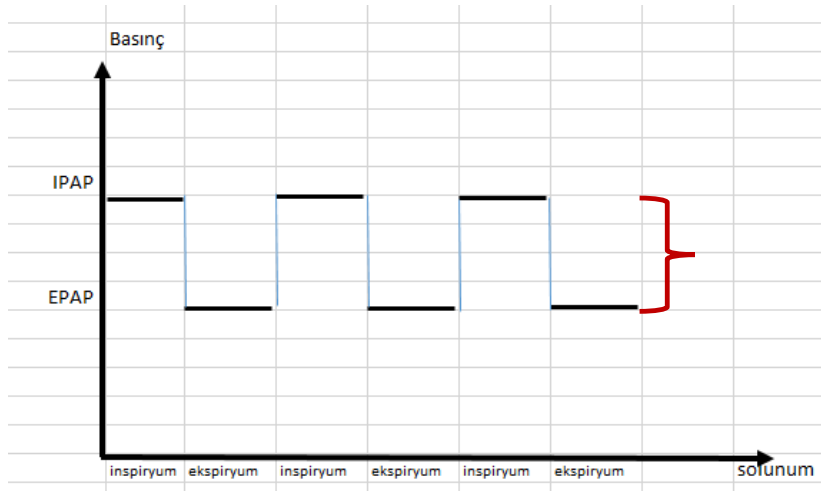
**Tıbbi hastalığa bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyonda**, akciğer ve ilişkili tüm solunum yolu yapıları ve kas iskelet sistemini ilgilendiren başta nöromusküler hastalıklar olmak üzere tüm hastalıklar, tidal hacmin etkin oluşturulamamasından sorumludur.

Nöromusküler hastalıklar, skolyoz, restriktif akciğer hastalıkları, supin pozisyon gibi hipoventilasyon riskini arttıran bir dizi faktör ve hastalık vardır. Çoğunlukla hastalarda bu faktörlerden birkaçı beraber bulunur ve kliniği kötüleştirirler.

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi tanısı için altın tanı yöntemi, PSG ve uyku esnasında  $pCO_2$  düzeyinin monitörize edilmesidir.

Tedavide yalnızca karbondioksit düzeyini düşürmek ve oksijenasyonu düzeltmek değil, uyku mimarisini de düzeltebilmek hedeflenir. Bu nedenle, uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemisi olan tüm hastaların, devam eden gündüz uykululuğu, baş ağrısı ve yorgunluk şikayetleri varsa tekrarlayan uyku çalışmaları ve titrasyonlar önerilmektedir(37). Test esnasında  $pCO_2$  düzeyi invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle monitörize edilebilir. Kan alarak  $pCO_2$  ölçümü oldukça güvenilirdir, ancak hastanın uykusunu sık böler, bu nedenle uyku testinin sonucunu etkiler; ayrıca gecede birkaç kez yapılması gerektiğinden, invaziv işlemlerin getirdiği riskleri beraberinde getirir. Bunun yerine invaziv olmayan metotlar olan end tidal karbondioksit ölçümü ( $ETCO_2$ ) veya transkütanöz karbondioksit ölçümü ( $TCCO_2$ ) kullanılabilir.  $ETCO_2$ , buruna yerleştirilen bir almaç aracılığı ile ölçülür, fazla sekresyon varlığında yalancı düşük sonuçlar elde edilebilir. Cilde yerleştirilen bir almaç aracılığı ile  $TCCO_2$  ölçülür. Cilt hücrelerinden ve terlemeden etkilendiği için,  $pCO_2$  'den birkaç birim yüksek ölçüm yaptığı kabul edilmektedir, ancak yeni geliştirilen cihazlar ile bu hata payı en düşüğe indirgenmiştir.

AASM'nin 2014 yılındaki rehberine göre, uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromu tanısı için, tüm uyku süresinin %25'inden daha fazlasında  $pCO_2$  'nin 50 mmHg'nın üzerinde olması gerekmektedir. Hipoventilasyon genellikle 5 dakikadan uzun süren ve pulse oksimetre ile oksijen saturasyonunun %90'ın altına indiği hipoksemi periyodu ile beraberdir. Bu nedenle, genellikle hipoventilasyona hipoksi eşlik eder denilebilir.



**Şekil 2.** BIPAP (İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı)' ta, EPAP (Ekspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı), IPAP (İnspiratuar Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve delta basınç değerlerinin grafiksel anlatımı ( Kırmızı parantez delta basınç değerini göstermektedir).

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ve hipoksinin tedavisi, öncelikle altta yatan hastalığın tedavidir. Bu bağlamda obez hastalarda kilo verilmesi, ilaca bağlı ise ilacın kesilmesi, skolyoz veya vertebra anormallikleri varsa bunların tedavi edilmesi önerilir. Özellikle nöromusküler hastalıklar ve serebral palside ise çoğunlukla invaziv olmayan mekanik ventilasyon gündeme gelir. Nörolojik komorbiditesi olan grupta BİPAP seçilecek ilk modalitedir. Ekspiryum sonu pozitif basınç (EPAP) için temel belirleyici üst hava yolu obstrüksiyonunun şiddetidir. Uygun ayarlanmış EPAP ile üst hava yollarındaki direnç kırılır, akciğer kompliyansı artırılır, küçük atelekteziler açılır ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu çözülür. Karbondioksit atılımını sağlayan temelde dakika ventilasyonu olduğundan, bu da tidal hacim ve solunum sayısının kontrolü ile mümkün olur. İnspiratuar pozitif hava yolu basıncı (IPAP) değerinden

EPAP çıkarılırsa, delta basınç ortaya çıkar; dakika ventilasyonun esas belirleyicisi bu basınç farkıdır (Şekil 2). Tekrarlayan PSG incelemeleri ile en uygun EPAP ve IPAP basıncı belirlenir. Dakikadaki solunum sayısı dakika ventilasyonu belirleyen diğer bir faktör olduğundan, invaziv olmayan mekanik ventilasyon ile bu değerin de optimizasyonu sağlanmaya çalışılır. Hastanın kendi solunumunun da devamını sağlamak adına, genellikle hastanın kendi solunum sayısından hafif düşük bir değer frekans olarak kaydedilir. Basınç veya hacim kontrollü modlar hastaya göre bireysel olarak düzenlenmeli, hangisinde hasta daha konforlu ve hastanın solunum paternine uyumlu ise o mod seçilmelidir. Alışma sürecinde uyku parametreleri ve pCO<sub>2</sub> yakın izlenmelidir.

Eğer IPAP-EPAP farkı 8-10 cmH<sub>2</sub>O olmasına rağmen, oksijen saturasyonu %90'nın altında ise, ilave oksijen tedavisi başlanması veya basınç destekli volüm kontrollü hibrid özel bir moda geçilmesi önerilmektedir(38).

Tedavi ile uyku kalitesi artar, noktürnal hipoksi ve hiperkarbi düzelir. Hipoksi ve hiperkarbinin gün boyu yarattığı kötü sonuçlarda iyileşme olur. Bundan da önemlisi, hastaların yaşam süreleri uzar. Yapılan bir çalışmada, invaziv olmayan mekanik ventilasyon desteği ile Duchenne musküler distrofi (DMD)'de ortanca ölüm zamanı 18 yaştan 30 yaşa yükseldiği gösterilmiştir(39).

Özellikle nöromusküler hastalıklara hipoventilasyonda, gece boyu invaziv olmayan mekanik ventilasyon ile yapılması amaçlanan, pCO<sub>2</sub> düzeyi düşürerek reseptör düzeyinde duyarsızlığı kırmaktır. Böylece hastalar gündüz solunum desteği almasalar bile, yalnızca gece aldıkları solunum desteği sayesinde, hipoksi ve hiperkapniye karşı santral cevaplarını azaltmamış olurlar(40, 41).

## **2.2.2. Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluklarının Etkileri ve Klinik Sonuçlar**

### **2.2.2.1.Beyin Üzerindeki Etkileri ve Klinik Sonuçlar**

Uyku apnesinin neden olduğu beyin hasarından, kronik aralıklı hipoksiye maruziyet ve uyku bölünmesi sorumludur. Uyku apnesinin sebebiyet verdiği beyin metabolitlerindeki değişiklikler ve istemik inflamatuvar yanıt, gri ve beyaz cehver

hacminin azalmasına neden olur(42-45). Azalmış beyaz cevher hacmi, dikkat azalması ve ince motor kabiliyetlerde kötüleşmeye neden olur.

Uyku apnesinin beyin üzerindeki kognitif ve emosyonel etkileri, nöronlar ve nöronal yollar üzerindeki oksidatif ve nöroinflamatuvar etkilerin sonucudur. Esasen beyin bir bütün olarak, yaşadığı hipoksiye verdiği adaptif cevapların tümü, 'iskemik ön koşullanma' olarak adlandırılır(46). Bu kapsamda, apnenin neden olduğu iskemi, hipoksi indüklenebilir faktör-1, vasküler endotelial büyüme faktörü, eritropoietin, atrial natriüretik peptid ve beyin ilişkili nörotrofik faktör ilişkili genleri aktive eder ve bu faktörlerin üretimi artar. Burada amaç, beyin kan akımını artırarak oksijen yoksunluğunun telafisini sağlamaktır. Tüm bunların sonucunda neoanjiyogenez, reaktif gliosis ve çeşitli sinaptik değişiklikler gerçekleşir. Hipoksi maruziyeti uzadıkça, beyin hipoksiye verdiği yanıtlar kronikleşir. Hipokampüste dentat nükleustaki nöronlarda proliferasyon başlar. Esasen tüm bu yanıtlar beyini korumaya yönelik verilsede, tekrar oksijene maruziyette ortaya çıkan serbest radikaller, primer hasarı daha da şiddetlendirebilir. Burada belirleyici olan hipoksiye maruz kalınan süre, hipoksinin şiddeti ve bireysel olarak oldukça farklılık gösteren verilen antioksidan cevaptır. Antioksidan enzim düzeyleri ve bazal adaptif mekanizmalar nedeni ile, hastaların yaşadığı hasar, bireyden bireye farklılıklar gösterir(47).

Hipokampus, hipoksiye bağlı hasara oldukça hassastır. Bilişsel hasarın temel nedeni, bilişsel yollar için merkez ve dağıtıcı işlevi nedeni ile hipokampusün etkilenmesidir.

Hipoksi sonrası beyinde inflamatuvar genlerin transkripsiyonu artar ve pek çok inflamatuvar sitokin ortama salınır(17, 48). Açığa çıkan prostoglandin E<sub>2</sub>, özellikle hipokampus ve kortekste lipid peroksidasyonuna neden olur. Karbonizasyon ve nitrosilasyon, duyarlı bölgeleri etkileyerek gündüz uykuluğunun artmasına neden olur.

Apne nedeni ile beyin aralıklı ve tekrarlayan hipoksi ataklarına maruz kalır, tekrar oksijene kavuştuğu zamanlar ise oksidatif stresle baş etmek zorunda kalır. Hipoksi sıklığı, süresi ve şiddeti arttıkça, beyin adaptasyonu zorlaşır ve antioksidan

mekanizmaların daha fazla baş edememesi nedeni ile steril bir nöroinflamasyon tetiklenir.

Her ne kadar serebellum, hareket koordinasyonu ve denge fonksiyonları için temel yönetici konumda olsa da, yapılan çalışmalar planlama, hafıza, sözel ifade, davranış paternleri ve organizasyon için de önemli katkıları olduğunu göstermiştir. Serebellumun farklı lokalizasyonlarındaki farklı zedelenmeler, bilişsel fonksiyonların kötüleşmesi ile sonuçlanmakta ve literatürde bu klinik antite, 'serebellar kognitif afektif sendrom' adı ile anılmaktadır(49). Serebellumun bu katkısı muhtemelen hipokampus aracılığı ile olmaktadır. Aslında, hipokampus ve serebellar nöronlar arasında doğrudan sinaptik bağlantı yoktur ancak birbirlerini etkiledikleri düşünülmektedir. Hipokampus pontin, oliver ve retiküler çekirdekler aracılığı ile serebelluma bağlanır. Nükleus fastigiiden gelen koruyucu sinapsların hipokampus ile bağlantısının talamus aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Nükleus fastigiide bulunan bir grup nöron, iskemi durumunda , aktive olarak nöroproteksiyon sağlar(50). Muhtemelen bu nöronlar, hipoksi esnasında kortikal nöronları korumakta ve serebral küçük damarlarda immünreaksiyonu ve inflamasyonu azaltmaktadırlar. Eğer söz konusu hipoksi ve inflamasyona serebellum tarafından yetersiz yanıt olur ise bu durum bilişsel etkilenme, hiperaktivite ve dikkat dağınıklığı, davranış problemleri ile sonuçlanabilir(46, 49).

Hipoksiye cevaben nöroglialar proliferer olur, mikroglialar inflamasyon ve fagositoza neden olur. Bu iki hücre grubu, lokal kan akımının yönetimi ve inflamatuvar cevabın düzenlenmesi için yakın ilişki içindedir. Sağlıklı şartlar altında mikroglialar, nöron koruyucu faktörler ve büyüme faktörleri salgılar. Ancak, hipoksi durumunda davranış paternleri değişir; toksik ve preinflamatuvar yolları tetikleyerek hipokampüste apoptoz, sinaptik plastisitenin bozulması ve bilişsel etkilenmeye neden olur(48). Nöroinflamasyon, yalnızca bilişsel hasara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda beyini strese daha duyarlı hale getirerek anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların gelişimini kolaylaştırır (51).

Uyku apnesinin neden olduğu aralıklı hipoksi, hipoventilasyonun neden olduğu hiperkarbi, bölünmüş uyku ve tüm bunların neden olduğu beyindeki kan akımı değışiklikleri, beyinde akut veya kronik değışikliklere neden olur ve santral sinir sistemi gelişimi için çok önemli bir dönem olan çocukluk çağında, davranış sorunları ve nörokognitif fonksiyonlarda bozulmaya neden olur(52). Yalnızca ağır uyku apnesi değil, hafif derecedeki bozukluklar da kötü sonuçlarla ilişkilidir. Beyin her ne kadar bu değışikliklere adaptif bir yanıt verip mevcut rezervini korumaya çalışsa da altta yatan diğer sistemik hastalıkların varlığı ve bireysel farklıklar, hastaların bilişsel etkilenme düzeylerini birbirinden farklı hale getirir. Özellikle nörolojik komorbiditesi olan çocuklarda bilişsel yıkım daha şiddetli olur. Bu nedenle hastalar, terapötik yaklaşımlardan farklı evrelerde ve farklı düzeylerde fayda görebilirler.

Uykunun her bir evresi, beyindeki nörofizyolojik farklı kademelerin yansımasıdır. Uyku apnesi olan hastalarda Non-REM evre 2 de uzama; evre 1 , evre 3 ve REM uykusunda ise kısalma saptanmaktadır (53). Uyku mimarisinin bozulması, daha kolay uyanmaya ve uykunun yeniden düzenleme etkisinin azalmasına yol açar. Genel olarak, Non-REM uykusundaki problemler bilişsel hasar ve hafıza problemleri; REM uykusu sorunlarının artmış sempatik aktivite, hipertansiyon ve kardiyovasküler instabilite ile ilişkili olduğu düşünülse de yapılan son çalışmalar, REM uykusundaki bozulmaların da bilişsel fonksiyonlar üzerinde belirgin kötüleşmeye neden olduğuna işaret etmektedir. Hipokampal aktivite ve yolaklar, esasen REM uykusundan şekillenmekte ve hafıza oluşumu için temel basamaklar oluşturulmaktadır. Uykuda sık uyanmalar, uyku mimarisini bozmakta; Non-REM'deki dalga paterninin yavaşlamasına neden olmaktadır. Ayrıca, Non-REM evre 2 ve 3'te uyku içciklerinin aktivitesinde azalma ve tüm uyku süresince uyku içcik sayısının azalması, oransal olarak yavaş uyku içciklerindeki artış da uyku bölünmesi ve sık uyanma ile ilişkili bulunmuştur (54-56). Yapılan bir çalışmada, dönemsel hafıza problemleri için en iyi öngördürücünün, uyanayazma sayısı olduğu belirtilmiştir (57). Başka bir çalışmada, dakikada bir veya iki dakikada bir yaşanan uyku bölünmelerinin, apne kadar hafıza ve dikkat eksikliği yarattığı bildirilmiştir(58).

Uyku yoksunluğu, sinaptik iletiyi kolaylaştıran ve plastisiteden sorumlu genlerin ekspresyonunu sağlayan yolakları ve moleküler sinyal mekanizmalarını değiştirir. Nöronal eksitabiliteyi ve miyelinizasyonu azaltır, hücrel proteinlerin katlanmasını bozar. Tüm bunlar, hipoksi ve oksidatif stresin sonuçlarıdır. Bu nedenle, kalıcı kognitif hasarın önlenmesi veya en azından azaltılabilmesi için, bulgu ve belirti varsa gözden kaçırılmadan; yoksa riskli hasta gruplarında erken tanı ve klinik yönlendirme ile uyku çalışmalarının yapılarak, uyku apnesi saptanan hastalara erken destek tedavisi başlanmalıdır(59).

Uyku bütünlüğü ve kalitesi, beynin eşsiz mekanizmalarının etkin çalışması ve sağlıklı bir nöron plastisitesi için gereklidir. Gecede üç veya daha fazla kez uyanan ve her uyanmada beş dakikadan daha fazla uyanık kalan çocukların daha zor öğrendiği gösterilmiştir (60). Ayrıca bu grup çocuklarda davranış problemlerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Uykusu sık bölünen hastalarda, gündüz uyanıklığı ve dikkati toparlamak zorlaşmaktadır. Sık uyanma ve uyku bölünmüşlüğü, adeta tam uyku yoksunluğu gibi, ertesi gün bilişsel fonksiyonları azaltmakta ve emosyonel stresi arttırmaktadır. Sık uyanma, uyku mimarisini bozar, tüm gün uykululuğa neden olur. Yapılan pek çok çalışma, gece uykusuzluğunun sebep olduğu gün boyu uykululuğun belirgin kognitif yıkım ile sonuçlandığına işaret etmektedir.

Gece uyku bütünlüğünün bozulması, gündüz uykululuk hali ve konsantrasyon problemleri ile sonuçlanır. Gece uyku sırasında, bilginin işlenmesi ve gerekli ağların kurulması için yeterli sayıda siklus ve siklus süresi sağlanamadığında, bu durum beyinde bir 'yetersizlik' ve 'yoksunluk' yaratmakta; yeniden düzenleme gerçekleştirilememekte, gece karşılanamayan bu ihtiyaç gündüz karşılanmaya çalışılmakta, bu işlemler için beynin oldukça aktif olan bölgeleri kullanılmakta ve bu durum da uykulama ile sonuçlanmaktadır(58).

Yapılan çalışmalar, uyku apnesinin dikkat, uyanıklık, yönetici fonksiyonlar, kelime hafızası ve uzun dönem hafıza gelişimine ciddi olumsuz etkileri olduğuna işaret etmektedir. Hipoksemi şiddeti ile bilişsel fonksiyonların kötüleşmesinin birbiri ile ilişkili olduğu konusunda fikir birliği vardır. Ancak pek çok çalışmada, uyku

bozukluklarının kısa dönem hafızaya olan etkisi, uzun dönem hafızaya olan olumsuz etkilerine kıyasla daha az bulunmuştur.

Dil becerisi ve kelime hafızasının oluşturabilmesi için de kaliteli bir uyku gereklidir. Horlama gibi en hafif form uyku bozukluğuna sahip adölesan ve çocuklar bile, yetersiz dil gelişimi ve dar kelime hafızası için risk altındadırlar (61).

Günlük davranış paternleri ve duygusal stabilite için etkin bir uyku şarttır. Duygudurum ilişkili beyin yolları ve uyku paterni arasında yakın ilişki vardır. Emosyonel regülasyon ve hafızadan bilhassa REM uykusu sorumludur; REM sürecinde pozitif veya negatif durumlara, nöroadrenerjik beyin sapı aktivitesi, amigdala ve prefrontal medial korteksin iş birliği ile beynin özgül ve duyarlı cevapları düzenlenir, yeniden şekillendirilir(62).

#### **2.2.2.2.Diğer Sistemler Üzerindeki Etkileri ve Klinik Sonuçlar**

Uyku apnesi, neden olduğu hipoksi ve proinflamatuvar sitokin salımı nedeni ile kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, insülin direnci, serebrovasküler hastalık, ateroskleroz ve hiperlipidemi için ciddi bir risk faktörüdür. Erişkin Uyku Kalp Çalışmasında, uyku apnesi ve kardiyak mortalite arasında doğrudan ilişki saptanmıştır(63) .

Uyku apnesinin hangi mekanizmalarla dislipidemi ve insülin direncinde artışa neden olduğu henüz kesinliğe kavuşmamıştır. Ancak şimdiye dek elde olunan klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar doğrultusunda, uyku bölünmesi ve hipoksinin neden olduğu endotel hasarı ve vasküler inflamasyonun; interlökin-8, interlökin -6 ve C-reaktif protein düzeylerine artırarak sistemik inflamasyonu tetiklediği düşünülmüştür. Bu da hastaların mulsistemik yan etkiler ve artmış mortalite riski ile karşı karşıya kalmaları ile sonuçlanır(17). Ayrıca benzer şekilde, otonom sinir sistemi ve hipotalamus-hipofiz-adrenal aks üzerine kötü etkileri neticesinde, artmış inflamatuvar sitokin salımı, dislipidemi ve metabolik sendrom gelişimini kolaylaştırır. PSG bulguları ve kan yüksek dansiteli protein, düşük dansiteli protein ve apolipoprotein B düzeyi arasında yakın ilişkili saptanmış, obstrüktif uyku apnesinin



eşlik ettiği obez hastalarda insülin direnci ve metabolik sendromun daha kolay geliştiği gösterilmiştir. Tedavi ile obstrüktif uyku apnesi düzeltildiğinde, lipit parametrelerinin de düzeldiği, insülin direncinin azaldığı saptanmıştır. Yapılan başka bir kohortta, obstrüktif uyku apnesi olan çocuk hastalarda metabolik sendrom riski altı kat artmış bulunmuştur(64).

### **2.2.3. Uyku ile İlişkili Solunum Bozukluklarının Tanısında Kullanılan Yöntemler**

#### **2.2.3.1. Polisomnografi**

PSG, uyku ilişkili solunum bozukluklarında, AAP ve Amerikan Uyku Tıbbi Derneği (AASM) tarafından önerilen altın standart tanı metodudur. Teknik, hastaların tüm gece boyunca fizyolojik, nörolojik, kardiyak ve solunumsal parametrelerinin monitörize edilmesi esasına dayanır. PSG esnasında kaydedilmesi önerilen parametreler şunlardır:

- Elektroensefalogram (EEG): Problar, F4-M1, C4-M1, O2-M2, F3-M2, C3-M2 ve O1-M2 bölgelerine yerleştirilir.
- Elektromiyogram (EMG): Problar, submental ve bilateral tibial bölgeye yerleştirilir.
- Elektrookulogram (EOG): Problar, sağ ve sol göz dış kantuslarının yakınına yerleştirilir.
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Oronasal termal akım sensörü
- End-tidal CO<sub>2</sub>: Transkütan veya nazal prob ile ölçülebilir.
- Arteriyel oksijen satürasyonu: Pulse oksimetre ile kaydedilir.
- Göğüs ve karın hareketleri
- Vücut pozisyonu monitörizasyonu
- Video ve ses kaydı
- Özefagial PH metre: Gastroözefagial reflüye bağlı apne veya uyku bölünmesi kuvvetle düşünülen bebeklerde önerilir, rutin önerilmez.

AASM'nin 2018 yılında yayınlanan rehberine göre, ideal bir PSG incelemesinde şu parametrelerin rapor edilmesi önerilmektedir:

- Uyku evrelerinin analizi
- Uyanayazma durumu
- Solunum olayları
- Gaz alışverişinin değerlendirilmesi
- Kalp hızı/ritminin değerlendirilmesi
- Ekstremitte hareketleri
- Horlama

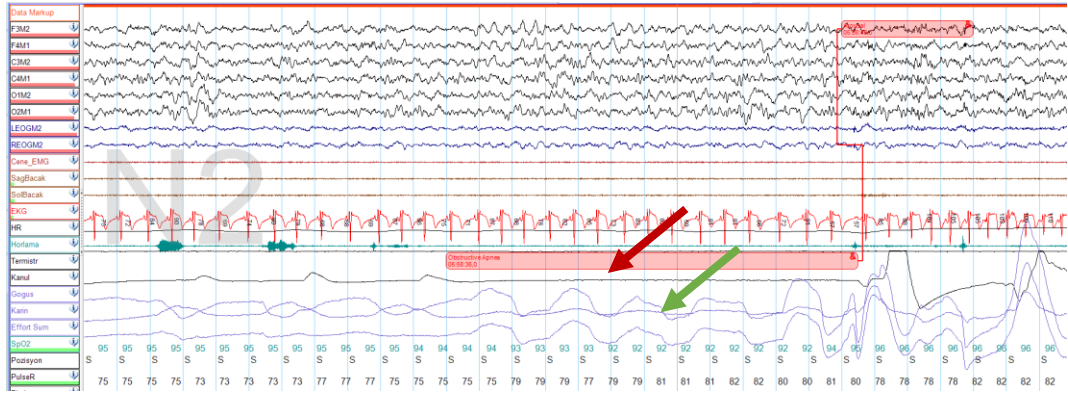
Bu bölümde, güncellenen 2018 AASM Uyku ve İlişkili Olaylarla İlgili Skoring, Sınıflama ve Tanı Rehberi doğrultusunda, solunum ilişkili uyku olaylarına ait PSG skoring kuralları ve kavramlarından bahsedilecektir (65).

Apne tanısında, oronasal termal akım sensörü kullanılmalıdır. Çeşitinden bağımsız olarak (santral, obstrüktif veya miks apne) apne tanısı için, bu akım ölçer sensörde hava akımının %90 veya daha fazla azalması gerekmektedir. Bu sensör, ısınmış havanın akımını algılar. Hipopne tanısında ise nazal basınç ölçer kullanılması daha uygundur, çünkü akım tamamen kesilmemektedir. Titrasyon amacı ile yapılan PSG'de ise apne ve hipopne değerlendirilmesi, pozitif basınç sağlayan cihazdan alınan hava akım sinyalleri ile sağlanır. Hastanın solunum çabası, abdomen ve toraksa bağlanan gevşek kemerler aracılığı ile değerlendirilir. Hipoverilasyon değerlendirmesi için  $pCO_2$ ,  $TCCO_2$  ya da  $ETCO_2$  ölçümlerinden biri gereklidir.

Obstrüktif apne tanısı için aşağıdaki kriterlerin üçü de sağlanmalıdır:

- Solunumsal olayın toplam süresinin %90'ından fazlasında, hava akımının >%90 azalması
- Solunumsal olay süresince solunum eforunun olması
- Olayın en az iki nefes süresince devam etmesi.

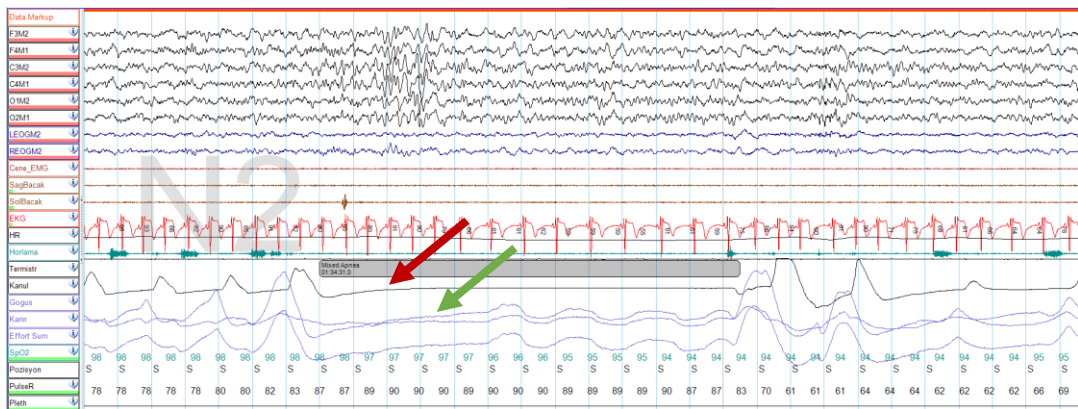
Obstrüktif apneyi santral apneden ayırt ettiren en önemli bulgu, göğüs ve abdomen hareketleri ile konfirme solunum çabasının olmasıdır (Şekil 3 ve Şekil 4).



**Şekil 3.** Obstrüktif uyku apnesi olan bir hastada, nazal akım ölçerde akım durmasını (kırmızı ok) , göğüs ve abdomen hareketlerini (yeşil ok) gösteren polisomnografi kesiti.

Santral apne tanısı için;

- Solunumsal olayın toplam süresinin %90'ından fazlasında, hava akımının > %90 azalması
- Solunum çabasının olmaması kriterine ilaveten, aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması gerekir:
  - Solunum olayının  $\geq 20$  saniye sürmesi
  - Solunum olayının en az 2 nefes sürmesi ve uyanayazma veya  $\geq 3$ 'lük bir oksijen desatürasyonu görülmesi
  - Solunum olayının en az 2 nefes süresince devam etmesi ve en az 5 saniye kalp hızının  $< 50$  /dk (1 yaş altında  $< 60$  /dk) olması.

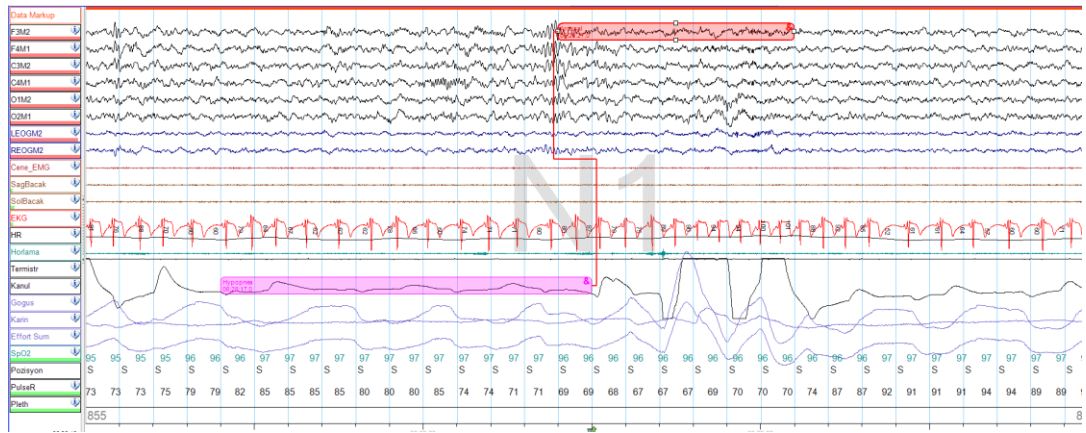


**Şekil 4.** Miks apnesi olan bir hastada, önce santral apne, bunu takiben gelişen obstrüktif apnenin polisomnografi kesiti. Santral apnede nazal akım ölçerde hava durduğunda (kırmızı ok), göğüs ve karın hareketleri de durmaktadır ( yeşil ok).

Miks apne, santral ve obstrüktif apnenin iç içe geçmesi ile oluşur (Şekil 4).

Miks apne tanısı için;

- Solunumsal olayın toplam süresinin %90'ından fazlasında hava akımının >%90 azalması
- Solunum olayının en az 2 nefes süresince devam etmesi
- Obstrüktif apne ile başlayıp santral apne ile devam etmesi veya santral apne ile başlayıp obstrüktif apne ile devam etmesi



**Şekil 5.** Hipopneyi gösteren polisomnografi kesiti.

Hipopne tayini, oronazal termal akım ölçer yerine nazal basınç ölçer ile yapılmalıdır.

Hipopne tanısı için aşağıdaki kriterlerin tamamı karşılanmalıdır (Şekil 5):

- Nazal basınç ölçümünde  $\geq$ %30 azalma
- Solunum olayının en az 2 nefes süresince devam etmesi
- Solunum olayının uyanma, uyanamazma veya  $\geq$ %3 lük oksijen desatürasyonu ile ilişkili olması .

PSG esnasında hipoventilasyon varlığı için;

- Uykuda geçen toplam sürenin %25'inden fazlasında PaCO<sub>2</sub> değeri >50 mm Hg olmalıdır.

Apne hipopne indeksi (AHI), uyku süresi boyunca saat başına düşen apne ve hipopnelerin toplamıdır. Çocuklarda uyku apnesi şiddeti, AHI'ye göre belirlenir.

Buna göre;

- AHI <1 ise normal
- AHI 1-4,9 ise hafif uyku apnesi
- AHI 5-9,9 ise orta uyku apnesi
- AHI  $\geq$ 10 ise ağır uyku apnesi olarak değerlendirilir.

Desatürasyon indeksi (Di), toplam uyku süresince saat başına düşen %3 ve daha fazla oksijen satürasyonunun düştüğü olay sayısıdır. Uykuda hipoksi sıklık ve şiddetinin değerlendirilmesinde önemlidir.

PSG, tüm gece uykusu boyunca yapılan bir tetkiktir. Gündüz uykusunun kaydı ile yapılan PSG'de, gündüz uykusunda REM daha kısa ve solunum olayları da daha çok REM uykusunda görüldüğünden, uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının saptanmasında yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir.

### 2.2.3.2. Poligrafi

Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık ve Avustralya'da uyku ilişkili solunum sorunlarının tanısı için altın standart test olarak PSG belirlenmiş ve kullanılmakta olmasına rağmen, pek çok Avrupa ülkesinde bunun yerine poligrafi kullanılmaktadır. Evde uygulanabilirliği, pek çok hastanede kısıtlı personel ve yatak sorunu nedeni ile cazip gelmektedir. Poligrafi, evde çocuğa bağlanan sensörler aracılığı ile horlama, pozisyon, nazal hava akımı, satürasyon ve nabız ölçümlerini verirken EEG, EMG ve EOG kaydı alınmaz. Sonuçta apne ve hipopneler tespit edilebilir, ancak genellikle kayıt süresi uyku süresinden uzundur, bu da apne hipopne indeksi hesaplamalarında yalancı negatif sonuçlara yol açmaktadır. Obstrüktif uyku apnesi tanılı bir grupta yapılan bir çalışmada, aynı hastaların uyku poligrafisinde, PSG'de ölçülen AHI'lerinden yalancı düşük sonuçlar elde edilmiştir(66). Poligrafi, titrasyon amacı ile de kullanılamaz. Verdiği yalancı negatif

sonuçlar nedeni ile, uyku apnesi tanısı ve tedavisini geciktirebilir, bu nedenle uyku apnesi tanı ve izleminde standart önerilen bir teknik değildir.

### **2.2.3.3. Ses ve Video Kayıtları**

Evde yapılan ses ve video kayıtları, öykü ve fizik muayene ile beraber değerlendirildiğinde özellikle obstrüktif uyku apnesi konusunda fikir verebilir. Yapılan çalışmalarda, obstrüktif uyku apnesi için ses kaydı duyarlılığı %71, özgüllüğü %29; video kaydı duyarlılığı %94, özgüllüğü %80 saptanmıştır (67, 68). Ancak altın standart tanı metodu olarak kabul edilmemektedir.

### **2.2.3.4. Gece Boyu Nabız Oksimetre Takibi**

Gece boyu nabız oksimetre takibi ile, hipoksi süresi, Dİ, apne ve hipopneler tespit edilebilir. Ancak eğer solunum olayı, desatürasyona neden olmuyorsa gözden kaar. Ayrıca hipoventilasyon görülen ancak hipoksinin ilk dönemlerde ön planda olmadığı nöromusküler hastalıklar gibi tanı gruplarında da, karbondioksit monitörizasyonu yapılamadığı için hipoventilasyon değerlendirilemez. Hareketten çok etkilendiği için yanlış nabız veya satürasyon ölçümleri verebilir.

### **2.2.3.5. Anket Formları**

AAP, ocukluk ağı boyunca horlamanın mutlaka sorgulanmasını önerir. Ayrıca pek çok uyku anketi uyku sorunları ve gün içindeki sonuçları ile ilgili klinisyene fikir verir, ancak duyarlılık ve özgüllükleri tanı algoritmalarında kullanılmaları için yeterli değildir(69).

### **2.2.3.6. Görüntüleme Metotları**

Santral apne varlığında, altta yatan santral patolojilerin araştırılması için nörogörüntüleme yöntemleri kullanılabilir. Obstrüktif apne değerlendirmesinde tanısal amaçlı floroskopi ile, üst hava yollarındaki daralma, lezyon veya kollaps tespit edilebilir. Hipoventilasyon değerlendirilmesinde, diyafram hareketleri şüpheli ise floroskopi veya ultrasonografi ile değerlendirilebilir.

#### **2.2.4. Tedavi**

“2.2.4.Özel Gruplarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları” bölümünde, her hastalık grubunda ayrı ayrı tedavi yaklaşımlarından söz edilmiştir.

##### **2.2.4.1. Tedavinin Beyin Üzerindeki Etkileri ve Klinik Sonuçlar**

Yapılan pek çok çalışma uyku apnesinin psikolojik sorunlara ve nörobilişsel etkilenmeye neden olduğuna işaret etmiştir. CPAP tedavisinin gün boyu uykuluğu azaltabileceğine, ruh halindeki değişimleri ve bilişsel fonksiyonları düzeltebileceğine işaret edilse de, tedavinin hangi hasta grubuna, ne zaman ve ne kadar süre ile verilmesi gerektiği, hastaların bu tedavi altında iken kontrol ve değerlendirme sıklığı gibi konularda henüz fikir birliğine varılamamıştır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada, etkin tedavi ile yaklaşık iki yıllık izleme, hastaların yalnızca dikkat ve hafıza gibi bilişsel fonksiyonları ve yaşam kalitesi artmamakta, beyin görüntülemeleri ile de saptanabilecek beyaz cevher bütünlüğünde düzelme saptanmaktadır (70). Uyku apnesi olan hastaların, tedavi almaya başladıkları dönemden itibaren 4 yıllık izleminde IQ puanlarında yükselme, görsel-uzaysal algı, görsel-motor koordinasyon ve muhakeme yeteneğinde gelişme olduğu saptanmıştır(71). Tedavi sonucu hipoksi ve uyku bölünmüşlüğü ortadan kalkar, hipoksinin neden olduğu reaktif oksijen radikalleri azalır ve oksidatif stresin neden olduğu ileti ve nöron hasarı ortadan kalkar. Bu durum özellikle kritik sinaptik aralıklarda iletiyi kolaylaştırarak uyku sırasında beyin aktivitesinin daha stabil kalmasını sağlar. Böylece beyin kendi hücresel dengelerini kurarak, bilginin yeniden işlenmesi ve birbirine eklenmesi süreçlerini daha iyi yönetir.

##### **2.2.5. Özel Gruplarda Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

AAP, tüm çocukların horlama ve apne açısından sorgulanmasını ve uyku apnesinin fizik muayeneye yansıyan veya fizik muayene ile öngördüren bulgular açısından değerlendirilmesini önermektedir. Riskli gruptaki hastaların ise bunların herhangi biri varsa , herhangi bir solunum veya kardiyak yetmezlik olup olmadığına bakılmaksızın, bir uyku uzmanına yönlendirilmesini önermektedir. Rehberde riskli gruplar ise infantil yaş grubu, kraniyofasial anomaliler, down sendromu, serebral

palsi, nöromuskuler hastalıklar, kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, santral hipoventilasyon sendromu, genetik/metabolik/depo hastalıkları olarak tanımlanır(20) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Amerikan Pediatri Akademisi 'nin uyku ile ilişkili solunum problemleri için riskli gördüğü gruplar.

Bebekler
Kraniyofasiyal anomaliler
Down sendromu
Serebral palsi
Nöromusküler hastalıklar
Kronik akciğer hastalığı
Orak hücreli anemi
Santral hipoventilasyon sendromu
Genetik / metabolik / depo hastalıkları

### 2.2.5.1. Sendromlar ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Pek çok sendrom, neden olduğu santral bozukluklar, kraniyofasiyal anormallikler, göğüs duvarında malformasyonlar ve kas güçsüzlüğü gerekçelerinden biri veya birkaçının bir arada olması ile uykuda farklı tipte solunum problemlerine neden olabilir. Örneğin, akondroplazi servikooksipital kompresyona neden olarak santral apneye, maksillofasiyal anomaliler nedeni ile obstrüktif apneye, skolyoz nedeni restriksiyona neden olarak hipoventilasyona yol açabilir. Rett sendromu, ROHHAD sendromu ve Prader-Willi sendromu santral solunum fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak santral apneye; Apert ve Crouzon sendromu kraniyosinostoz nedeni ile; Pierre Robin, Tracher Collins, Costello ve Goldenhar sendromu maksillofasiyal malformasyonlar nedeni ile obstrüktif apneye neden olabilir.

**Prader-Willi Sendromu (PWS)**, paternal kaynaklı 15q11-q13 delesyonun nedeni olduğu, insidansı 1: 10.000-25.000 arasında değişkenlik gösteren genetik bir



hastalıktır. PWS için klinik tanı kriterleri iyi tanımlanmıştır. Uyku bozuklukları ve uyku problemleri minör kriterlerden biridir(72). Kesin tanı genetik analizle konur, ancak tanı için öncelikle klinik şüphe gereklidir. Yenidoğan döneminde hipotoni, beslenme sorunları ve büyüme geriliği; bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişme geriliği ve hipogonadizm, abartılı yeme, hızlı kilo alma ve zamanla morbid obezite en önemli problem haline gelir. Adölesan çağ ile öfke nöbetleri, davranış sorunları ve bilişsel sorunlar baş göstermeye başlar. PWS'li çocuklar, başta solunumsal bozuklukların ortaya çıkmasına neden olan, uyku ve uyanıklık ile ilgili iyi tanımlanmış bir dizi sorunla karşılaşılır (Tablo 7).

**Tablo 7.** Prader-Willi Sendromunda uyku sorunları.

- REM düzeninde bozulma
- Hipoksi ve hiperkapniye azalmış yanıt
- Obstrüktif uyku apnesi
- Uyku ilişkili hipoksemi
- Alveoler hipoventilasyon
- Uyku süresinde uzama
- Gündüz uykululuğu

PWS'li çocuklar, erken çocukluk dönemi ile beraber, gündüz artmış bir uyuma isteği sergiler. Bu durum, davranışsal sorunlar ile uyumlu bulunmuştur(73). Bu hastaların gece uyku süreleri sağlıklı kontrollerine göre daha uzundur. Ayrıca yavaş dalga uykusu oranı artmıştır ve uyku kaliteleri oldukça iyidir. Bu nedenlerle, artmış gün boyu uykululuk, gece uyuyamamanın veya uyku kalitesindeki düşüklüğün ya da obezitenin bir sonucu olarak değerlendirilmemekte, kendi başına sendromun bir parçası olduğu düşünülmektedir(73, 74). Hastaların uyku mimarisinde belirgin bir bozulma saptanmaz, yalnızca uykunun ilk evrelerinde REM uykusuna daha hızlı girerler, yani REM latansları kısadır, ancak bu durum uykuda solunum bozukluğu için ön gördürücü olarak saptanmamıştır(75). Bebeklik döneminde santral apneler, erken çocukluk döneminde ise obstrüktif apneler daha sık görülür(76). Hastaların hipoksi ve hiperkapniye santral duyarlılıkları ve cevapları da sağlıklı çocuklardan

farklı bulunmuştur. Hem uyanıkken hem de uykuda, hipoksi ve hiperkapniye daha az yanıt verirler. Hipoksi ve hiperkapniye azalmış santral yanıt, hastaların gece uykuda obstrüktif ataklardan çıkamamasına ve hayatı tehdit edecek şiddette solunum durması yaşamalarına neden olabilir. Yapılan bir çalışmada (13 PWS hastası ve 11 sağlıklı kontrol), şiddetli hipoksi durumunda PWS grubundan sadece bir hastanın uyandığı, solunum sayısında artış olmadığı ve kalp hızı artışının sağlam kontrollere kıyasla oldukça düşük olduğu saptanmıştır (77). Bu durum, periferik ve santral kemoreseptör yollarındaki primer problemlere atfedilmektedir(78). Obez PWS, obez olmayan PWS ve obez PWS olmayan çocuk hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, obez PWS çocuklarda hiperkapni cevabı azalmış saptanmış, ancak beden kitle indeksi ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Gruptaki yalnız bir PWS hastasında PSG'de uyku apnesi tespit edilmiş, bu nedenle hipoksi ve hiperkapniden temelde santral düzenleme mekanizmalarındaki bozukluk sorumlu tutulmuştur(78). Ayrıca hayvan çalışmaları, bu hastalarda hipotalamusun da solunum cevabının düzenlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir. Kediler üzerinde yapılan bir araştırmada, posterior hipotalamusa GABA antogonisti kimyasal enjeksiyonu ile solunumu uyaran eşik  $pCO_2$  'de düşüş, yani artmış hiperkarbik reseptör duyarlılığı tespit edilmiştir(79). Sıçanlar üzerinde yapılan in vitro beyin kesitleri üzerinde bir çalışmada ise, posterior hipotalamus nöronlarının hipoksi durumunda %76, hiperkarbi durumunda %36 oranında ateşlendiği gösterilmiştir(80).

PWS'li çocuklar, obezite, hipotonisite, kısa boyun, mikrognati, nazofarenksin dar olması nedeni ile obstrüktif uyku apnesi geliştirmeye yatkındırlar(81). Bu hastalarda OUAS sıklığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır, 5 hastalık küçük bir seride , hastaların şikayetleri ile obezite dereceleri ilişkili bulunmamış, iki hastada AHİ sıfır, 2 hastada ise 1-4,9 arasında saptanmıştır(82). Ancak sıklıkla tartışılan, obezitesi olan PWS'li çocuklarda umulandan az gece boyu obstrüksiyon saptandığıdır. Bu durum, hastaların daha çok visseral obeziteyi olmasına bağlanmaktadır.

Hastalarda obezite, hipotoni ve solunum kaslarında zayıflık, santral kemoreseptörlerde azalmış duyarlılık hipoventilasyon ve hiperkarbiye yatkınlık

yaratır. Obez çocuklarda noktürnal hipoventilasyonun ve hipoksinin daha sık görüldüğü, kilo kaybı ile parametrelerde düzelme olduğu saptanmıştır(83)

PWS'de uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının sık görüldüğünün bilinmesi, hastalara yaklaşımı değiştirecek en önemli etkidir. Günlük aktivite paterni ve uyku paterni mutlaka sorgulanmalı, fizik muayenede boy ve kilo takibi, beden kitle indeksi takibi, üst hava yollarının ve adenotonsiller hipertrofi varlığı, skolyoz özellikle araştırılmalıdır. Pulmoner fonksiyonların ve gaz değişiminin değerlendirilmesi için akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ve kan gazında  $pO_2$  ve  $pCO_2$  elde olunmalıdır. Ancak, en sonunda uyku ile ilişkili solunum problemleri için altın standart tetkik PSG'dir. Uyku ile ilişkili solunum problemlerinin erken tanınması ve etkin tedavisi, en ölümcül komplikasyon olan pulmoner hipertansiyon gelişmemesi için bir fırsattır (84).

Uykuda solunum problemi olan hastalarda ilk yaklaşım, kilo verilmesidir, kilo kaybı ile gece hipoksisi ve hipoventilasyonda iyileşme olduğu bilinmektedir (85). Diyet, medikal tedaviler (mazindol ve fluoksetin) ve büyüme hormonu kullanımı (boyun daha çok uzamasını sağlayıp beden kitle indeksini düşürerek) kilo verilmesine yardımcı olur, ancak bu konuda öncelik verilmesi gereken yeme davranış paternlerinin düzeltilmeye çalışmasıdır. Obstrüktif apnelerin tedavisinde adenotonsillektomi ve CPAP; hipoventilasyonun tedavisinde ise CPAP, BİPAP ve gerekirse trakeostomi gündeme gelir. Medroksiprogesteron, hipoventilasyonu olan hastalarda santral hiperkarbi duyarlı solunum merkezlerinin duyarlılığını arttırarak dakika ventilasyonun artırılmasını sağlayabilir, ancak çocuklar üzerinde yapılmış yeterince çalışma yoktur. Noktürnal hipoventilasyonu olan 4 yaşında PWS tanılı bir hastada, medroksiprogesteron kullanımıyla iyileşme saptanmıştır(86), ancak androjenik bir ilaç olması çocuklarda kullanılmasını kısıtlar. Daha önce de bahsedildiği gibi, PWS'deki gündüz uykululuğu gece yaşanan solunum ilişkili ve ilişkisiz sorunlardan bağımsız bir komorbiditedir. Bu nedenle, henüz bu konuda etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yoktur. Metilfenidat ve serotonin geri alım inhibitörleri gibi uyarıcı ilaçların gün boyu uykululuk üzerine etkisi konusunda çalışılmaktadır, ancak pediatrik grupta önerilmeleri için yeterli veri yoktur (151).

2000 yılında PWS’de büyüme geriliği tedavisinde büyüme hormonu kullanımı için FDA onayı verilmiştir. Ancak bundan birkaç yıl sonra, büyüme hormonu kullanan PWS’li çocuklarda ani ölümler bildirilmiş ve bu durum büyüme hormonunun adenotonsiller hipertrofiyi arttırarak obstrüktif uyku apnesine neden olmasına ve metabolik hızı arttırdığı için artmış oksijen ihtiyacına bağlanmıştır(87). Daha sonra yapılan çalışmalar ile, apne üzerinde pozitif veya negatif bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır(88). İlerleyen zamanlarda yapılan yeni çalışmalar ile ise ventilasyon ve oksijenizasyonu düzelttiği, büyüme hızını arttırdığı, vücut total yağını azalttığı, kas kitlesini arttırdığı, hatta davranışsal sorunları azalttığı (89), hiperkapniye santral cevabı ise iyileştirdiği saptanmıştır(90). PWS tanılı ve büyüme hormonu tedavisi alan dokuz hastanın, kısa dönemde yapılan kontrollerinde, artmış karbondioksite solunum cevabının arttığı ve hipoventilasyonun iyileştiği gözlenmiştir. Ancak özellikle bebeklik döneminde başlanan büyüme hormonunun, eşlik eden üst solunum yolu enfeksiyonu ve reflü varlığında geceleri ani hava yolu kollapsına neden olabileceği endişesi ile büyüme hormonu başlanması gereken hastalarda, gece boyu pulse oksimetre izlemi, belirgin düşüşlerde ise PSG yapılması önerilmektedir(76).

**Joubert sendromu**, yaygın hipotoni, gelişme geriliği, okülomotor apraksi ile karakterize, otozomal resesif kalıtılan bir hastalıktır. Beyin manyetik rezonans görüntülemeye patognomonik ‘molar diş’ görünümü, interpedinküler mesafenin genişlemesi, superior serebellar pedinküllerin uzaması ve vermiş hipoplazisinin sonucudur. Bu santral malformasyon, hastaların pons ve medulladaki solunum merkezini etkilediğinden santral apne ve hipopneler, ayrıca hipotoniye bağlı obstrüktif apneler görülebilir(91). Hastaların solunum paternleri apnelerin takip ettiği kısa süreli takipne atakları şeklindedir, hastaların %50’sinde görülen bir bulgudur(92). Takipne solunum sıkıntısından bağımsız, santral otonom disregülasyonun bir sonucudur. Bu hasta grubu için santral solunum problemleri iyi bilindiğinden, şikayetleri olmasa da PSG ile değerlendirilme önerilmektedir(91).

**Akondroplazi**, dünya genelinde en sık görülen iskelet displazisidir(93). 4p16.3 bölgesine lokalize *FGFR3* genindeki heterozigot mutasyon sonucu gelişir.

Hastaların yaşam süreleri yüksektir, bu nedenle APA akondroplazili çocukların izlemi ile ilgili bir rehber yayınlamış, bu gruptaki tüm hastaların dar üst hava yolu ve adenotonsiller hipertrofiye sekonder obstrüktif apne gelişmesi açısından izlenmesi, obstrüktif apne veya uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından şüphe uyandıran gece çok sık uyanma , horlama, enürezis, gece uykuda solunum durması gibi bulgular olması durumunda PSG önerilmiştir(94).

Bu grupta uyku ile ilişkili solunum problemleri sıklığı %22-93 arasında değişkenlik göstermektedir(95, 96). Horlama hastaların en sık bulgusu iken, obstrüktif uyku apnesi, santral apne, hipoksi ve hiperkarbi, bu hastalarda görülebilen uyku ile ilişkili solunum problemleri arasındadır (Tablo 8)(97).

**Tablo 8.** Akondroplazili çocuklarda uyku ile ilişki solunum problemleri ve bunların gelişimine yatkınlık yaratan nedenler.

<b>Uyku ile ilişkili problem solunum probleminin tipi</b>	<b>Nedenler</b>
Santral apne	* Servikal stenoz / dar foramen magnum ve spinal kord basısı
Obstrüktif uyku apnesi	* Yüz kemiklerinde hipoplazi * Kafa tabanında displazi * Burun kökü basıklığı * Çenenin geri yerleşimli olması * Hipotoni * Adenotonsiller hipertrofi
Hipoksemi ve hiperkarbi	* Hipotoni * Skolyoz * Pektus ekskavatum * Pulmoner kapasitede azalma

Bunların yanı sıra , obstrüktif uyku apnesi olan akondroplazili bebeklerin endoskopik muayenelerinde, hastaların %5.5'inde hava yollarında malazi

saptanmıştır, hastaların trakeostomi ihtiyacı olabileceği belirtilmiştir(98). Bebeklik döneminde, servikal stenoz nedeni ile ölümcül komplikasyonlar gelişebilir. Bir merkezde, akondroplazili tanısı ile izleme alınmış altı bebekten üçünün servikal stenozun neden olduğu alt beyin sapı ve üst medulla spinalis basisına bağlı ani ölümlerle kaybedildiği rapor edilmiştir (99). Ayrıca bir başka çalışmada, bilgisayarlı beyin tomografi ile ölçülen foramen magnumun darlığı ile hastaların hipotoni, apne, hiperrefleksi, hidrosefali gibi nörolojik problemlerinin uyumlu olduğu da saptanmıştır(100). İlerleyen tanı metotları ve rehberler sayesinde bu hastalar çoğunlukla erken tanınmakta, uygun girişimler ile düzelme sağlanmaktadır. Erken çocukluk dönemi ile beraber, obstrüktif uyku apnesi ve horlama hastalarının en sık solunumsal sorunları haline gelir. Sıklık %10-40 arasında bildirilmektedir. Hipoksemi ve alveoler hipoventilasyon, hastaları yaşamlarının herhangi bir döneminde etkileyebilir.

Bu hastalarda uyku sorunlarının tedavisi çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Adenotonsiller hipertrofi varsa adenoidektomi önerilir, izlemde hastalara CPAP veya BİPAP gereksinimi doğabilir. Hiçbirinden fayda görmeyen hastalar için, yüz ve servikal vertebra cerrahisi gündeme gelebilir. Akondroplazili çocuklarda belirgin zihinsel yetersizlik veya davranış problemleri beklenmez, ancak uyku ile ilişkili sorunlar etkin tedavi edilmezse, sekonder komplikasyonlar olarak gelişir ve hastaların yaşam kalitesini düşürür(101). Bu grup hastada PSG ile, kraniyofasiyal cerrahi veya üst hava yolu obstrüksiyonunun tedavisinin uyku ile ilişkili solunum problemlerinin iyileşmesine katkısı da değerlendirilebilmektedir(97).

#### **2.2.5.2. Kromozom Hastalıkları ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

Kromozom anormallikleri, santral solunum merkezlerini etkileyerek, pulmoner, göğüs kafesi ve kraniyofasiyal gelişimin yetersizliği başta olmak üzere primer horlamadan, noktürnal hipoventilasyona dek, pek çok uyku ile ilişkili solunum problemleri yaşanmasına neden olabilir. Down sendromu, Turner sendromu, trizomi 13, trizomi 18 ve Frajil X sendromunda uyku ile ilişkili solunum

problemleri gözlenebilir(102). Bu kısımda Down sendromu , Turner sendromu, trizomi 13 ve 18'den söz edilecektir.

**Down sendromu (trizomi 21)**, prevalansı 1:650 ile 1:1000 arasında değişkenlik gösteren, sık görülen bir kromozomal anomalidir(103, 104), Dünya Sağlık Örgütü'nün 2018 yılındaki raporunda her 1000 canlı doğan bebekten birinin Down sendromlu olduğu bildirilmiştir (105). En sık fizik muayene bulguları arasında hipotonisite, mikrosefali, epikantal katlantıların belirgin olması, gözde Brushfield lekesi, avuç içinde simian çizgisi, klinodaktili ve obezite yer alır. Eşlik eden değişen derecelerde bilişsel gerilik de hastaların aktivitelerini kısıtlayabilir. Konjenital hipotroidi (%4-18), konjenital kalp hastalıkları (%50), nöbet (%1-13) ve obstrüktif uyku apne sendromunun (%50-75) da arasında bulunduğu pek çok komorbit durumun başında OUAS gelir (%50-75)(106, 107).

Down sendromlu çocuklarda uyku mimarisinin olgunlaşması gecikir. Yaşamın ilk 1 yılı boyunca çoğunlukla REM süreleri sağlıklı kontrollerine göre daha uzun sürer, ancak REM uykusundaki hızlı göz hareketleri azalmıştır. Uyku kaliteleri daha düşüktür, geceleri daha sık uyanırlar ve tüm gün uyku yoksunluğu çekerler.

OUAS, Down sendromlu çocuklarda, genel popülasyondan yaklaşık 30 kat daha sık görülür(107), prevalansı %50-75 arasında değişkenlik gösterir. Santral uyku apnesi, hipopne ve noktürnal hipoventilasyon riskleri de artmıştır (Tablo 9 ). Hastaları uyku apnesine yatkın hale getiren faktörler arasında yüzde orta hat ve mandibula hipoplazisi, hava yolu kaslarında hipotonisite, nazofarenksin görece dar olması, dil büyüklüğü, adenotonsiller hipertrofi ve kısa damak yapıları yer alır. Obezite, bu hastalarda sık görülür ve uyku apnesine yatkınlık yaratan bir diğer durumdur(108). Down sendromlu 23 çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada, üst obstrüksiyonun en sık nedeni olarak 2 yaşından önce laringomalazi, 2 yaşından sonra adenotonsiller hipertrofi saptanmıştır(109). Gastroözefagial reflü ve immün yetersizliğin neden olduğu tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, bu çocukların uyku paternlerinin bozulmasını kolaylaştırabilir. Tüm bu nedenlerle ortaya çıkan hava yolu kollapsı, hava akımının azalması veya durması ile sonuçlanır.

**Tablo 9.** Down sendromlu çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri için risk faktörleri.

- \* Orta hat ve mandibula hipoplazisi
- \* Görece büyük dil
- \* Üst hava yolunu çevreleyen kaslarda hipotonisite
- \* Laringomalazi veya trakeomalazi varlığı
- \* Adenotonsiller hipertrofi
- \* Aksiyel hipotoni
- \* Obezite
- \* Atlantoaksiyel eklem anormallikleri
- \* Santral solunum merkezlerinde bozulma

Sağlık hizmetlerinin gelişmesi ve tanı olanaklarının artması nedeni ile yıllar içinde Down sendromlu çocukların ömrü uzamış, 1982 de yaşam beklentisi 35 yıl iken, 2002'de 58 yıla yükselmiştir(110, 111).Uzamış yaşam süresinin kalitesini arttırabilmek ve bilişsel fonksiyonlarını geliştirmek , sık eşlik eden durumların tanınması ve uygun yaklaşımın yapılması ile mümkün olabilecektir. Bu hastalarda oldukça sık görülen bir komorbidite olan uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının bu hasta grubunda tanınması ve yönetimi oldukça önemlidir.

2011 yılında , AAP'nin yayımladığı rehberde göre, uyku apne ilişkili şikayetleri olmasa bile 4 yaş civarı tüm Down sendromlu hastalara PSG yapılması önerilmektedir (106). Aynı rehberde, ebeveynlerin gözlemlerinin de sorgulanması önerilmektedir, ancak sonradan yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir ki, bu çocukların uyku sorunları çoğunlukla fark edilememektedir(112). Rehberin söz konusu önerisi, hastaların hayat kalitesini arttırmak için önemli bir yol göstericidir.

Down sendromlu çocuklarda pek çok bilişsel sorunun yaşlılarına göre daha sık görüldüğü, öğrenmeyi ve hafızada tutmayı zorlaştırdığı, dikkat eksikliğine neden olduğu , edinilmiş bilginin geri çağrılmasında ve dil gelişiminde değişken derecelerde sorunları beraberinde getirdiği bilinmektedir(113, 114). Sendroma eşlik eden konjenital kalp hastalığı, hipotroidi, otizm spektrum bozukluğu gibi komorbit



durumların varlığı, bu çocukları obstrüktif uyku apnesinin neden olduğu büyüme geriliği, pulmoner hipertansiyon, davranışsal sorunlar ve bilişsel yetersizliğe daha yatkın hale getirir. Down sendromlu ve uyku apnesi olan çocuklarda, apnenin düşük düzeyde gelişim geriliğine de neden olabileceği belirlenmiştir(115).

Diğer gruplarda olduğu gibi Down sendromunda da obstrüktif apne tedavisinde ilk tercih, adenotonsillektomidir. Ancak bu hastalarda %20 oranından atlantoaksiyel instabilite ve servikal ligament yetmezliği de görüldüğünden, ameliyat öncesinde direk grafi ile bu malformasyonun varlığı mutlaka araştırılmalıdır, çünkü ameliyat sonrası solunum sıkıntısı yaşanması durumunda entübasyon ve ileri yönetimi etkileyecek bir parametredir (1). Adenotonsillektomiden 2-3 ay sonra yapılacak uyku çalışması ile hastanın ilave invaziv olmayan solunum desteği ihtiyacı değerlendirilmelidir. CPAP veya BİPAP, bireysel ihtiyaçlara göre önerilir, hem klinik hem de PSG parametrelerinde belirgin iyileşme sağlar. Yapılan bir çalışmada, obstrüktif uyku apnesi ve Down sendromu tanılı veya sendromik olmayan iki grup kıyaslanmış, adenotonsillektomi sonrası kontrol grubunda hiçbir hastaya solunum desteği başlanmazken, Down sendromlu grubun %55'ine CPAP/ BİPAP başlanmıştır (116). Bunun nedeni olasılıkla, hipotonisite, kısa boyun, obezite ve laringomalazi gibi diğer komorbid durumların varlığıdır. Ancak Down sendromlu çocuklarda, mikrognati ve orta hat hipoplazisi nedeni ile CPAP veya BİPAP maskelerinin kullanımı konforlu olamamakta ve bu durum tedavi başarısızlığı ve sekonder olumsuz sonuçlarla neden olabilmektedir. Literatürde, ağır OUAS tanılı ve CPAP'ı tolere edemeyen altı Down sendromlu adölesan hastaya hipoglossal sinir stimülasyonu başarı ile uygulanmış, hastaların hem klinik şikayetlerinin azaldığı, hem de kontrol uyku çalışmalarında AHİ'lerinde yaklaşık %50 azalma olduğu görülmüştür(21). Hastalar etkin tolere etseler bile, ağır retrognati, rölatif makroglossi ve orta hat anomalilerinin eklenen zorlukları nedeni ile, yüz cerrahisi veya trakeostomi adayı olabilirler.

**Turner sendromu**, bir X kromozomunun eksikliği sonucu görülen, dünyadaki en sık seks kromozomu anormallığıdır. Kadınlarda kısa boy ve ovaryan yetmezliğin en sık sebeplerinden biridir. Sıklığı 2000-2500 canlı doğumda birdir. Kısa boy, yelken göğüs, düşük saç çizgisi, dışa bakan meme başları, nadiren de orofarengeal ve orta

yüz deformiteleri ile kendini gösterir. Turner sendromlu hastalarda uyku ile ilişkili bozukluklar ile ilgili literatür bilgisi, vaka takdimleri ile kısıtlıdır, makroglossi ve orta hat hipoplazisinin obstrüktif uyku apnesine neden olduğu düşünülmektedir(117).

**Trizomi 13 ve 18**, sıklıkla ölümlü sonlanan kromozom anormallikleridir, bu nedenle literatür bilgisi oldukça kısıtlıdır ancak bu yenidoğanlarda uyku siklus olgunlaşmasının geciktiği düşünülmektedir(118).

### **2.2.5.3. Nöromusküler Hastalıklar ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

Nöromusküler hastalıklar, ön boynuz motor nöronundan kasa giden yolda, herhangi bir kademedeki tüm patolojileri kapsar. Heterojen bir gruptur; konjenital veya kazanılmış, akut veya kronik olabilir. Toksik nedenler, travma, enfeksiyonlar, immün hastalıklar, metabolik ve dejeneratif süreçler veya genetik defektler hastalık gelişimine neden olabilir. Bazıları tedavi ile veya kendiliğinden tamamen iyileşirken, bazıları ilerleyici seyrederek. Her ne olursa olsun, eğer hastada solunum kaslarının etkilenebileceği patofizyolojik bir süreç söz konusu ise, uyku ile ilişkili solunum problemleri görülebilir. Nöromusküler hastalığı olan çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemi prevalansı yaklaşık %70'tir(119).

Nöromusküler hastalıklar, pek çok yoldan uyku ile ilişkili solunum problemleri riskini artırabilir:

- Yardımcı solunum kaslarında güçsüzlük ve bunun neden olduğu hiperkapni
- Farengeal kaslarda güçsüzlük nedeni ile üst hava yolu obstrüksiyonu
- Diyafram tutulumu
- Kronik hiperkapni ve buna bağlı sekonder santral hipoventilasyon sendromu
- Uykunun santral regülasyonunda problemler.

Hastalar, üst hava yollarındaki obstrüksiyon nedeni ile hipoksi, solunum kaslarının ventilasyonu etkin sağlayamaması ve dakika ventilasyonun alt sınırdaki kalması nedeni ile hiperkapni gelişimi riski ile karşı karşıyadır. Bu hastalarda uyku, solunum problemlerinin ağırlaşması için risk faktörüdür. Çünkü uzanır pozisyonda yer çekiminin etkisi azalır ve diyafram yukarı doğru hareket ederek inspiratuar

kapasiteyi azaltır. Her ne kadar yapılan bazı çalışmalarda, nöromusküler hastalığı olan çocuklarda REM uykusunun kompensatuar olarak azaldığı gösterilmişse de, REM uykusunda azalmış kas tonusu, yardımcı solunum kaslarının tonusunu daha da azaltır. Hipoksi ve hiperkapniye karşı azalmış santral duyarlılık, hastaların kliniğini daha da ağırlaştırır. Gece boyu tüm faktörler neticesinde, hastalar yalnızca hipoksi ve hiperkapniye maruz kalmaz, aynı zamanda bunun tetiklediği solunum eforu nedeni ile sık uyanırlar ve uyku kaliteleri azalır. Sonuçta sabah uyanınca baş ağrısı, uykululuk ve öğrenme güçlükleri ile karşı karşıya kalırlar. Hastalarda, bozulmuş kemoreseptör duyarlılığı nedeni ile zamanla kronik gündüz ve gece boyu hiperkapni gelişir. Bir grup hastada ise solunum kaslarının güçsüzlüğünden bağımsız bir şekilde, santral uyku problemleri izlenebilir. Miyotonik distrofide raphe çekirdeğindeki seratoninerjik nöronlarda azalma sonucu uyku uyanıklık döngüsü ve uyku mimarisi bozulur (120). Guillain-Barre sendromunda, hastalar uykuya REM ile dalarlar. Bazı hastalar ataktan aylar sonra narkolepsi yaşamaya başlar, bu durumun immün aracılı hipokretin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(121, 122).

Konjenital formlarda, yaygın hipotoni yüz gelişimini de bozar, mikrognati, rölatif makroglossi, dar damak muayenede göze çarpabilir ve obstrüktif apne riskini arttırır. Paraspinal kaslardaki güçsüzlük göğüs deformatelerine ve skolyoza zemin hazırlar; bu da fonksiyonel akciğer rezervini azaltır.

Hastalar, çoğunlukla noktürnal hiperventilasyonun yarattığı gündüz etkilerini kanıksarlar, bu nedenle yüzeysel sorgulamalarla şikayetler gözden kaçabilir. Ancak hastalık progresyonu ile, gündüz aktiviteleri de kısıtlanıp , dispne ile sonuçlanınca klinik belirgin hale gelebilir (Tablo 10.).

**Tablo 10.** Noktürnal hipoventilasyon sendromu bulguları.

Gece semptomları	Gündüz semptomları
Obstrüktif apne	Baş ağrısı
Horlama	Yorgunluk
Sık uyanma	Gün boyu uykululuk
Alta kaçırma	Dispne ve aktivitelerde kısıtlanma

Proksimal kas güçsüzlüğü, genellikle solunum kaslarının da etkilendiğinin bir göstergesidir. Paradoksal solunum, diyafram güçsüzlüğünün veya interkostal kas güçsüzlüğünün bir sonucu olarak kliniğe yansır. Hastalara derin inspiryum sonrası zorlu ekspiryum yaptırılarak, birden başlayarak ritmik saymaları istendiğinde, 25'e dek sayabilen hastaların akciğer rezervlerinin iyi olduğu söylenebilir. Orofarenks muayenesi ve öğürme refleksinin kontrolü ile, hem üst hava yollarındaki kas tonusu değerlendirilir, hem de hastalığa bağlı bulbar tutulumun ipuçları yakalanabilir.

Her bir hastalığa hem kendi özelinde, hem de bireysel farklılıklar nedeni ile yaşamın farklı dönemlerinde solunum yetmezliği eşlik edebilir (Tablo 11.) (40). Uykuda kompensatuar mekanizmalar ortadan kalktığı için, yetmezliğin ilk bulguları uykuda kendini gösterir. Bu nedenle uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının erken tanınması ve tedavisi, hastaların hem yaşam kalitesini iyileştirir hem de ömürlerini uzatır.

Hastaların noktürnal hipoventilasyon veya apne düşündürülen herhangi bir bulgusu olmasa da, mutlaka solunum fonksiyon testi yapılarak akciğer kapasiteleri yakın monitörize edilmelidir. Bu sayede hem hastalık ilerleyişi hem de tedavi yanıtı yakın izlenebilir. Hastaların kontrollerde oksijen satürasyonları,  $pCO_2$  ve  $ETCO_2$  monitörize edilmelidir. PSG, noktürnal hipoventilasyon ve apnenin tanısında, aynı zamanda invaziv olmayan mekanik ventilasyon desteğinin monitörizasyonunda altın standart tanı yöntemidir. Bir derlemede hiçbir şikayeti olmasa da nöromusküler hastalığı olan tüm çocuklara, tanı alır almaz PSG yapılması, eğer anormalse buna yönelik değerlendirmeler yapılması, normal ise 3 ayda bir uyku hekimi kontrolü, yıllık PSG incelemeleri önerilmektedir (123). Hastaların uyku testlerinde hipoventilasyonun değerlendirilmesi için  $ETCO_2$  ölçümü mutlak önerilmektedir. Hastalarda obstrüktif tip apne görülmesi, yukarıda da bahsedilen nedenlerle oldukça sıktır, ancak eşlik eden kas güçsüzlüğü abartılı derecede ise, apneye göğüs veya karın hareketleri uyumlu şekilde etkin eşlik edemeyeceğinden, bu paternler yanlışlıkla santral apne olarak da değerlendirilebilir. Bu nedenle bu hastalarda,

santral ve obstrüktif apne ayrımı, paradoksal göğüs ve karın hareketleri ile her zaman yapılamayabilir.

**Tablo 11.** Bazı nöromusküler hastalıklarda beklenen solunum yetmezliği başlama zamanı.

Hastalık	Solunum yetmezliği başlama zamanı
SMA Tip 1	2 yaş civarı
SMA Tip 2	%40 hastada çocukluk döneminde
SMA Tip 3	Nadiren çocukluk döneminde
Duchenne musküler distrofi	Erken çocuklukta obstrüktif sorunlar, adölesan dönemde hipoventilasyon
Ullrich konjenital musküler distrofi	%70 hastada adölesan çağda
Rigid spine konjenital musküler distrofi	Değişken

Uykuda hipoventilasyon tespit edildi ise, uyanırken hiperkarbi olmasa bile hastalara solunum desteği başlama endikasyonu vardır (40). Gün boyu pCO<sub>2</sub> düzeyi 45 mm Hg'nin üzerinde veya gündüz olmasa bile AASM 2018 kriterlerine göre noktürnal hipoventilasyon varsa, invaziv olmayan mekanik ventilasyon ile destek başlanması önerilmektedir(37). Basınç kontrollü modlar yerine, volüm kontrollü modlar bu hasta grubunda daha uygun görülmektedir. Hastalarda azalmış öksürme gücü nedeni ile bronş tıkaçları sık bir problemdir, bu nedenle cihaz ile sunulan basınç çoğunlukla etkin hacim sağlayamaz, bu nedenle tidal hacmi hedefleyip uygun basınç desteği ile hastayı desteklemek daha uygundur (124).

Nöromusküler hastalıklarda invaziv olmayan mekanik ventilasyonun temel hedefleri, üst obstrüksiyonu yenmek ve gaz değişimi uygun şekilde sağlamaktır. BIPAP veya basınç destekli hacim hedefli modlar kullanılabilir. Hangi tip desteğin kullanılacağına bireysel karar verilmelidir. BIPAP, basınç kontrollü bir yöntemdir, hava kaçakları erken saptanır ancak hacim hedefli modlar daha etkindir. Bu hasta popülasyonunda CPAP, yalnızca üst hava yollarında kas hipotonisine bağlı obstrüksiyon gelişmiş, ancak ventilasyon sorunu yok ve akciğer rezervleri korundu ise kullanılmalıdır. Aksi

halde, hipoksi ve hiperkapniyi şiddetlendirir. Çünkü, bu hastaların ekspiryum gücü azalmıştır, CPAP ile ekpiryum bölünür ve dakika ventilasyon bozulur. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyon yapılırken, nazal maske, oronazal maske veya tam yüz maskesi kullanılabilir; tercihi hastanın konforu ve uyumu belirler. Cihazların ayarları, hastanın yaşı ve kilosuna uygun tidal hacmi sağlayacak şekilde yapılır, tekrarlayan titrasyonlar ve kan gazları ile optimal ayarlar yakalanmaya çalışılır. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyonun yalnız geceleri değil tüm gün kullanılması, göğüs fizyoterapisi ve nebulizatör tedavi ile pulmoner sekresyonun temizliğinin etkin sağlanması, hastalardaki hipoksi ve hipoventilasyonu iyileştirir.

**Duchenne muskuler distrofide** , solunum problemlerinin erken tanınması ve invaziv olmayan mekanik ventilasyon yöntemlerinin kullanılmaya başlaması ile solunum yetmezliği, bu hastalarda en sık ölüm nedeni olmaktan çıkmış, yerini kardiyak sebeplere bırakmıştır(125). Solunum yetmezliğinin erken bulguları, öncelikle uykuda saptanabilir olur, bu nedenle bu hastalarda PSG hayatidir. Hipoventilasyon, özellikle REM uykusunda bariz hale gelir. Bir erişkin çalışmasında, nöromusküler hastalığı olan erişkinlerde REM uykusunun sağlıklı kontrollere oranla azaldığı saptanmıştır. Bu durum, özellikle REM uykusunda meydana gelebilecek hipoksi ve hiperkapniden koruyucu fizyolojik kompensatuar bir mekanizma olabilir(126).İlk dekatta uykuda solunum sorunları büyük oranda üst hava yollarındaki kasların disfonksiyonuna bağlı obstrüktif uyku apnesi iken, ikinci dekatta hipoventilasyon daha sık karşımıza çıkabilir(127). Yapılan bir çalışmaya göre, noktürnal hipoventilasyon saptanan nöromusküler hastalığı veya kısıtlayıcı bir göğüs deformitesi olan hastalar, invaziv olmayan mekanik ventilasyon kullanılmaya başlanmadığında, iki yıl içinde tüm gün hiperkapnik olurlar (128). Özellikle 5 yaşından büyük hastalarda, solunum fonksiyon testleri, PSG ile beraber hem kas gücü hem de akciğer rezervi ile ilgili güncel bilgiler sağlar.

2018 yılında DMD tanılı hastaların standart bakımı için hazırlanan bir rehberde, hastaların mobil olduğu dönemden başlayarak, steroid tedavisi almakta olan veya uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından semptomatik olan hastaların, eş zamanlı karbondioksit izleminin de yapılabildiği uyku çalışmaları ile

değerlendirilmeleri önerilmekte, solunum fonksiyon testlerine kooper olamayan hastalar için uyku çalışmalarının alternatif bir pulmoner rezerv değerlendirme metodu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Mobil olamayan hastalarda ise uyku ile ilişkili solunum problemleri semptomları varlığında yıllık PSG önerilmektedir. Test sonucu uyku süresinin %2 veya daha fazlasında pCO<sub>2</sub> düzeyi 50 mmHg'nin üzerinde olan, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu beş dakika boyunca yahut total uyku süresinin en az %2 sinde, %88 altında olan ve AHI 5 üzeri olan hastalara solunum desteği başlanması önerilmektedir(129). Bu hastalar için solunum fonksiyon testinde en yüksek öksürük akımının 160 litre/dk'nın altında olması, pulmoner sekresyon temizliğinin etkin yapılamadığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Beden kitle indeksi arttıkça, gece uykuda solunum problemi yaşama ihtimalleri artar. Hastalar hem kullandıkları steroid nedeni ile hem de hastalığın doğal sonucu olan azalmış mobilite yüzünden, kilo almaya yatkındırlar. Fazla kilonun solunum problemleri de arttırdığı göz önünde bulundurularak hastalar uygun fizik tedavi ve diyet programları ile izlenmelidir. Hastaların tolere edebilirlerse invaziv olmayan solunum desteklerini gün boyu kullanmaları, komplikasyonları azaltır. Eğer uyanırken pCO<sub>2</sub> >50 mm Hg ya da pulse oksimetre ile saturasyon %92'nin altında ise, solunum desteğine gündüz de devam edilmesi önerilir(125). Yapılan pek çok çalışmanın fikir birliği ile, invaziv olmayan solunum desteklerinin kullanılması ile uyku kalitesi artar, pulmoner fonksiyonları, hem gece hem gündüz gaz değişimi düzelir ve sağ kalım uzar. Üst obstrüksiyon tek problemse CPAP tercih edilebilir, ancak çoğu hastada hipoventilasyon da mevcut olduğundan BİPAP iyi bir tedavidir. İzole hipoksemisi olan hastalarda, hiç solunum desteği kullanmadan yalnızca oksijen vermek, bu hasta grubunda kesinlikle önerilmez, çünkü solunumsal açıdan klinik kötüleşmeyi maskeler. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyonun komplikasyonları ciddi değildir; genellikle ciltte ülserasyon, konjonktivit gibi maske ilişkili problemler yaşanabilir, bu sorunlar uygun maske seçimi ve lokal tedaviler ile hızlıca giderilir. Aileler ve hastalar, solunum desteği kullanımının hastayı 'makinarya bağlı' hale getirebileceğinden korkabilir, ancak aksine hem kas hem pulmoner fonksiyonlarda iyileşme beklenir. Nöromusküler hastalığı olan hastalar üzerinde yapılan bir

çalışmada, 6 ay boyunca geceleri invaziv olmayan solunum desteği alan hastalar, altıncı ayın sonunda cihaz desteksiz kontrol PSG yapılmış, hastaların cihaz olmadan apne sayısında azalma, desatürasyonda ve karbondioksit retansiyonunda azalma, solunum fonksiyon testlerinde inspiratuar güçlerinde artış saptanmıştır (130).

İnvaziv olmayan mekanik ventilasyonu tolere edemeyen ve hiperkarbisi hayatı tehdit edecek düzeye gelen hastalarda trakeostomi açılarak invaziv mekanik ventilasyon desteğine geçilebilir. Böylece solunum yolu kısaltılarak solunum iş yükü azaltılmış olur, daha düşük basınçlarda daha iyi uyum elde edilir ve sekresyonların doğrudan temizliği sağlanmış olur. Ancak, üst hava yolu koruyucu mekanizmaları devreden çıktığından, alt solunum yollarını etkileyen enfeksiyon sıklığı artabilir.

**Spinal musküler atrofide**, spinal kordun ön boynuz motor nöronlarının etkilenmesi sonucu yaygın simetrik kas güçsüzlüğü ve atrofisi gelişir, bu durum solunum kaslarını da etkiler. İnterkostal kasların yaygın tutulumu nedeni ile restriktif akciğer paterni en önemli problemdir. Oturamayan grupta çan göğüs, oturabilen daha büyük hastalarda ise skolyoz, etkin solunum eforunu tehdit eder. Eşlik eden yutma güçlüğü nedeni ile mikroaspirasyonlar ve gastroözefagial reflü, hastaları tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına yatkın hale getirir. Her solukta hastaların göğüs kafesi fazlası ile çöker ve karınları distandü hale gelir (paradoksal solunum). Hastalar yaşamlarının herhangi bir anında solunum yetmezliği ile karşı karşıya kalabilirler. Son yıllarda, hastalığın doğal seyri gündeme gelen tedaviler ile değişmekle birlikte, doğal seyir çalışmaları SMA Tip1 hastalarının %60'ının 2 yaşına gelmeden solunum yetmezliği ile kaybedildiklerini göstermiştir (40).

SMA tanılı çocukların izleminde standart bakım önerilerinin verildiği 2018 yılında yayınlanan bir rehberde , henüz oturamayan bebekler için hipoventilasyon açısından en ufak bir şüphe varsa PSG ye yönlendirilmeleri, hastaların 3 aylık kontrollerle izlenmesi, tüm hastalara gündüz ziyaretlerinde uyanırken,  $pO_2$  ve  $pCO_2$  bakılması önerilmektedir. Oturmaya başlayan ve yürüyen hastalar için ise 6 ayda bir aynı bileşenleri içeren, uyku ilişkili solunum problemlerinin ayrıntılı sorgulandığı kontrol ziyaretleri önerilmektedir(131).Solunum desteği verilen hastalarda, paradoksal



solunumda iyileşme ve torakoabdominal koordinasyonda artış, tedaviye yanıt olarak değerlendirilebilir(123). Bu grupta noktürnal hipoventilasyon, tedavi edildiğinde yaşam kalitesi artar, akciğer enfeksiyonları, tekrarlayan yoğun bakım yatışları ve olası entübasyondan hastalar korunmuş olurlar(132, 133). SMA Tip 1 ve Tip 2 tanılı 12 hastasının katıldığı bir çalışmada, solunum desteği alan grubun uyku mimarisinde düzelme ve gündüz semptomlarında azalma kaydedilmiştir(119). Yürüyemeyen grup için, göğüs kompliyansı ve akciğer gelişiminde iyileşme, böylece sternum deformitelerinde azalma, solunum iş yükünde düşüş gibi iyi sonuçlar nedeni ile, tüm gün invaziv olmayan mekanik ventilasyon desteği önerilmektedir. Mobil hastalar içinse gece boyu desteğe ilaveten, solunum yolu enfeksiyonu atakları varsa gündüz de destek verilmesi önerilmektedir(123). Şimdiye dek öneriler BİPAP gibi basınç destekli modlar üzerinden yapılmıştır, ancak göğüs duvarı ekspansiyonunu destekleyen ve etkin gaz değişimini sağlayan modlar da bireyselleştirilebilir(133). Özellikle bebekler, çoğunlukla BIPAP basıncı ile uyumu sağlayamazlar, bu hastaların geçiş döneminde CPAP tedavisi ile izlenmesi, senkronizasyon sağlanınca BIPAP'a geçilmesi önerilir. Uzun dönemde, özellikle bebeklik döneminde başlamış ileri düzeyde kronik hipoventilasyon için bir diğer seçenek ise trakeostomidir. Ancak aile ile beraber alınması gereken ve etik sorunları da barındıran zor bir seçimdir.

**Pompe hastalığında,** asit maltaz eksikliği nedeni ile hücre içi glikojen birikimi diyaframda ve yardımcı solunum kaslarında güçsüzlüğe ve hipoventilasyona neden olur. Hastalığın bebeklik ve geç-başlangıçlı tiplerinde solunum problemleri görülür. İnvaziv olmayan mekanik ventilasyonla semptomatik ciddi iyileşme görülür. Enzim tedavisi de uyku sorunlarına fayda sağlayabilir(134). Yapılan bir çalışmada, uyku ile ilişkili solunum bozukluğuna dair bulgu veya belirtisi olmayan 17 hastaya PSG yapılmış, hastaların 7'sinde obstrüktif tip uyku apnesi saptanırken, tüm hastaların ortalama olarak uykularının %23'ünde pCO<sub>2</sub> düzeyi 50 mm Hg'nin üzerinde seyretmiş, yani hipoventilasyon izlenmiştir. Grubun hem obstrüktif tip apne, hem de hipoventilasyon için riskli bir grup olması nedeniyle, Pompe hastalarına klinik bulgu olmasa da PSG önerilmektedir(135).

#### 2.2.5.4. Serebral Palsi ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Serebral palsy, gelişmekte olan fetüs veya immatür beyinde meydana gelen ve ilerleyici olmayan hasarın, aktivite kısıtlanmasına neden olan hareket ve postür bozukluklarına neden olması ile karakterize nörogelişimsel hastalık spektrumunun bir parçasıdır. Bu hastalara sıklıkla gelişim geriliği, bilişsel sorunlar, davranış ve algı problemleri, epilepsi eşlik edebilir. Sıklık yıllar içinde ve ülkelerin gelişmişlik durumuna göre değişmekle beraber, insidans her 10.000 canlı doğumda 15-25 hasta olarak belirtilmektedir(136) Serebral palsili çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri prevalansı artmıştır, ama literatürde oranlar konusunda fikir birliği yoktur. Serebral palsili 173 çocuğun katıldığı bir çalışmada, hastaların %14'ünde uyku ile ilişkili solunum problemleri saptanmıştır; en sık problemler ise uykuyu başlatamama ve devam ettirememeye, uyuma ve uyanma zamanında aksaklıklar ve uyku ile ilişkili solunum problemleri olarak tanımlanmıştır(137), bu oran sağlıklı kontrollere göre 7 kat artmış risk demektir. Yapılan çalışmalarda temel hedef, uyku sorunları için yatkınlık yaratan faktörleri belirlemek (Tablo 12 ), erken tanı ve tedavi ile hastaların hayat kalitelerini iyileştirmektir. Bu kısımda, bu hasta grubundaki uyku ile ilişkili solunum problemlerinden ayrıntılı söz edilecektir.

Adenotonsiller hipertrofi, orta yüz anatomisinde anormallikler, üst hava yolu kaslarını ilgilendiren hipertoniye, hipotoniye veya distoni ile karakterize kas tonusu bozuklukları serebral palsili bireyleri obstrüktif uyku apnesine yatkın hale getirir. Santral solunum merkezinin etkilendiği dejenerasyon durumunda, tabloya santral apneler ve alveoler hipoventilasyon eşlik edebilir. Hastalarda bozulmuş sirkadyen ritm ve uyku mimarisi de bu tür problemlerin yaşanmasını kolaylaştırır(137, 138). Obezite, skolyoz, epilepsi varlığının risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Serebral palsili çocukların uyku kalitesinin düştüğü, REM uykularının kısaldığı hatta kaybolduğu, uyku içciklerinin yapısını bozulduğu, bunların yanı sıra, hastaların uyanıklık, REM ve non-REM evrelerinin tamamında bozuk zemin aktivitesi

belirlenmiş, gece boyu uyanayazma ve uyanma sıklıklarında artış saptanmıştır(138, 139) .

**Tablo 12.** Serebral palsili çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri yaşanmasına yatkınlık yaratan faktörler.

<p><b>Nörolojik ve Davranışsal Sorunlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Epilepsi</li> <li>* Antiepileptik kullanımı (?)</li> <li>* Beyin sapı ve kortikal disfonksiyon</li> <li>* Bilişsel gerilik</li> <li>* Psikiyatrik problemler</li> </ul>	<p><b>Üst hava yolları ile ilgili sorunlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Adenotonsiller hipertrofi</li> <li>* Üst hava yollarının tonusunda bozukluklar ( hipertoni / hipotoni / distoni)</li> <li>* Gastroözefagial reflü</li> <li>* Obezite</li> </ul>
<p><b>Kas-iskelet sistemi sorunları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Serebral palsinin tipi,</li> <li>* Kas spastisitesi, buna bağlı postüral sorunlar ve ağrı</li> <li>* Skolyoz / Göğüs deformitesi</li> </ul>	<p><b>Sosyal ve ailevi sorunlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Tek ebeveyn</li> <li>* Bakımverenin sosyal ve mesleki yaşantısı</li> </ul>

Serebral palsili çocuklarda artmış kas tonusu, hem üst obstrüksiyonu kolaylaştırarak hem de ağrıya neden olarak hastaların uyku kalitesini bozar ve geceleri sık uyanmalarına neden olur(140) . Spastik serebral palsili 35 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, intratekal baklofen pompası takıldıktan sonraki 6 ve 18 aylık izlemde, ağrı şiddetinin azalması ile korele gece sık uyanmanın azaldığı saptanmıştır(141). Literatürde spastik kuadriparetik ve uyku ile ilişkili solunum problemleri nedeni ile CPAP kullanan bir hastanın, baklofen pompası ile uyku parametrelerinde düzelme bildirilmiştir(142). Alt ekstremitte kas tonusu artışı nedeni ile tek taraflı veya iki taraflı kalça çıkığı gelişen serebral palsili 10 çocuğun alt ekstremitte addüktör magnus, medial hamstring ve iliopsoas kaslarına botulinium toksin enjekte edilmesi ile, 3 ay sonraki kontrolde uyku latanslarının kısaldığı ve gece daha az uyandıkları saptanmıştır(143). Serebral palsinin alt tipi ile uyku ile ilişkili solunum problemleri arasında korelasyon saptanamamıştır, ancak hastaların

motor sistem kısıtlılıkları ne kadar fazla ise, uyku ile ilişkili solunum sorunları da o denli sık görülür(144).

Eşlik eden epilepsi varlığında, hastalarda uyku ile ilişkili solunum problemlerinin arttığı saptanmıştır. Bu durum, epileptiform deşarjların santral mekanizmaları bozması , gece geçirilen nöbetler veya ilaçların yan etki profili ile ilgili olabilir, bu konuda fikir birliğine varılamamıştır (137, 145). Mekanizma ne olursa olsun, epilepsi varlığı uyku ile ilişkili sorunların yaşanma riskini arttırdığı kesindir. Epilepsi varlığı, serebral palsili çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemlerini arttırır, ancak bu çocuklarda en çok gün boyu uykululuk ortaya çıkar (137).Epilepsinin uyku ile ilişkili solunum problemleri üzerine etkisinden, bir sonraki başlıkta daha ayrıntılı bahsedilecektir.

Sosyal ve ailevi değişkenler, hastaların uyku kalitesini; hastaların uyku kalitesi ise sosyal ve ailevi değişkenleri etkiler. Serebral palsili çocukların uyku sorunları arttıkça, anne babaların da uyku latansları ve uyku süreleri kısalmıştır(136). Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, bu çocuklarda artmış öfke, ağlama ve uyarılabilirlik ile beraberdir. Ayrıca bu hastaların ailelerinin hayat kalitesi de fazlasıyla etkilenir. Anne ve babalar, yeterli ve kaliteli uyuyamamak, bu durumun iş hayatı ve sosyal hayat üzerinde etkilerinden şikayet ederler. Gündüz artmış ağlama nöbetleri ve ajitasyon, ailelerin çaresiz hissetmesine neden olur ve enerjilerini tüketir.

Komplikasyon gelişmesini önlemek ve hastaların yaşam kalitesini arttırmak için, uyku ile ilişkili solunum sorunlarının erken tanınması önemlidir. Tanı için detaylı bir öykü ve fizik muayene, takiben PSG incelemesi şarttır. Gece horlama, uykuda solunum durması veya sık uyanma varlığı öyküde özellikle sorgulanmalıdır. Dikkatli bir baş boyun muayenesi yapılmalı, göğüs deformitesi ve skolyoz varlığı araştırılmalı, kas tonusu ve gücü değerlendirilmelidir.

Serebral palsili çocuklarda, uyku apnesi gelişimi ek çok faktörün etkileşmesi ile olur, bu nedenle tedavisi de bireyden bireye farklılık gösterir. Adenotonsillektomi, eğer hipertrofileri varsa ilk tedavi seçeneğidir. Cerrahi sonrası yaklaşık 3. ayda hastalar PSG ile değerlendirilmeli, ameliyattan beklenen fayda

görülmedi ise CPAP veya BIPAP desteği düşünülmelidir. Dil kökünün asılması ise bir diğer ameliyat seçeneğidir, bu sayede dilin uyku sırasında arka nazofarneksi tıkanması önlenmiş olur.(146) Eğer artmış kas tonusunun tedavi cevapsızlığını etkilediği düşünülüyor ise, yukarıda bahsedildiği gibi kas tonusunu azaltıcı tedaviler denenebilir . Ayrıca bu hasta grubunda melatonin kullanımının da uyku latansında, gece uyanma sıklığında ve toplam uyku süresinde iyileşmelere neden olduğu gösterilmiştir (147). Hastalara eşlik edebilen gastroözefagial reflü, tekrarlayan mikroaspirasyonlar, hipersalivasyon ve obezitenin kontrol edilmesi de uyku sorunlarının azalmasını sağlar(148). Hastaların yatakta postürlerini düzenlemek için kullanılan bir takım destekleyici cihaz ve ortezlerin etkinliği ise henüz kanıtlanmamıştır(139).

#### **2.2.5.5. Nörogelişimsel Hastalıklar ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

Nörogelişimsel gerilik, tek başına mevcut olabileceği gibi, sendromların bir parçası veya diğer nörolojik hastalıklara eşlik eden komorbidite olarak da karşımıza çıkabilir. Altta yatan etiyoloji her zaman saptanamayabilir, ancak çocukların bilişsel ve motor fonksiyonlarını geride bırakan her ne ise, bunun santral sinir sisteminin matürasyonu bozduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, uyku ve uyanıklığı düzenleyen merkezlerin de etkilenimi kaçınılmaz olmaktadır(149). Çocuğun gelişim basamaklarındaki gerilik ile uyku ile ilişkili solunum problemlerinin şiddeti birbiri ile orantılı değildir. Nörogelişimsel geriliği olan farklı tanı profilindeki 51 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, bu hastaların sağlıklı kontrollere kıyasla daha kısa gece uykusu uyudukları, gece daha sık uyandıkları ve sabahları daha erken uyandıkları saptanmıştır(149).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu, Rett sendromu ve disleksisi olan çocuklarda uyku sorunları, sağlam yaşlılarına göre daha sık görülmektedir(150). Özellikle uyku düzeni bu grup çocuklarda günler arasında daha fazla değişkenlik göstermektedir.

**DEHB**, çocukluk çağında prevalansı yaklaşık %5-10 olan, hiperaktivite, dikkat dağınıklığı ve dürtüsellik ile karakterize, sık görülen bir psikiyatrik bozukluktur.

DEHB olan hastalarda uyku ilişkili solunum problemleri çoğunlukla obstrüktif uyku apnesi olarak kendini gösterir. Bu hastaların %25-57'sinde obstrüktif uyku sorunları (apne, horlama, üst hava yolu obstrüksiyonu gibi) görülebilmektedir(151). Uyku esnasında yaşanan hipoksi ve sık uyanmalar, dikkat dağınıklığı ve dürtü bozukluklarını daha da artırır. Adenotonsillektomi sonrası ise hastaların bilişsel fonksiyonlarında ve dikkat dağınıklığında belirgin iyileşme saptanmıştır(152).

**Otizm spektrum bozuklukları**, sosyal ve iletişim becerilerinde problemler ve tekrarlayıcı davranışlarla karakterize bir nörogelişimsel hastalıktır. Bu çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri hem aileler tarafında daha sık gözlenmekte hem de kötü sonuçları davranışsal sorunları daha çok arttırdığından daha çabuk farkedilmektedir(153). Bu alanda yapılan çalışmalar kısıtlı olsa da, uyku ile ilişkili solunum problemlerinin otizmin şiddeti, stereotipik hareketler ve sosyal iletişim sorunlarının şiddetini belirlemede çok etkili olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların PSG çalışmalarında en sık gözlenen bulgu toplam uyku süresinde kısalma iken, bazı çalışmalarda buna ek olarak yavaş dalga uykusunda artış ve REM uykusunda azalma da saptanmıştır(154, 155). Bu durumun, nöronal organizasyon bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan az sayıdaki çalışma, genellikle gözlemsel ve ankete dayalı olup, tedavi etiyolojiye yöneliktir.

**Gelişimsel disleksi**, nörolojik komponenti olan özgül bir öğrenme güçlüğüdür. Kelime okuma, tanıma ve kodlama ile ilgili sorunlar, dil gelişimi ve kullanımını zorlaştırır. Çocuklar okuma ve okuduğunu anlama konusunda da sorunlar yaşarlar. Disleksi, Avrupa' da en sık görülen özgül öğrenme güçlüğüdür; prevalans %5-17 arasında değişkenlik göstermektedir(156). Okuma güçlüğü yaşayan çocuklar üzerinde yapılan ilk PSG çalışmasında, hastaların uyku mimarisinde değişiklikler olduğu kaydedilmiş, Non-REM uykunun uzadığı, REM süresinin kısaldığı ve latansının uzadığı tespit edilmiştir(157). Disleksili hastaların uyku EEG'lerinde daha fazla uyku içeceği olduğu, bu durumun erken dönemde kazanılmış becerilerini koruyabilmek adına talamokortikal ağın geliştirdiği bir kompensatuar mekanizma olduğu düşünülmüştür (158). Bu grup hastaların uyku sorunları yaşamaları durumunda, dil ve iletişim becerilerinin kötüleştiği düşünülmektedir. Bu konuda

literatür bilgisi kısıtlı olmakla beraber 147 disleksi tanılı ve 766 sağlıklı kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, anket yardımı ile çocukların deneyimlediği uyku sorunları araştırılmış; bu grup hastaların uykuyu başlatma, devam ettirme konusunda daha zorlandığı, gece sık uyandıkları ve daha çok horladıkları tespit edilmiştir(159).

**Rett sendromu**, Down sendromundan sonra kız çocuklarında zihinsel yetersizliğin en sık nedenidir. Genellikle kız çocukları etkiler, *MECP2* genindeki mutasyon hastalık gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Hastalar genellikle 18 aya kadar gelişim basamaklarını yaşitları ile uyumlu şekilde kazanırlar, ancak sonrasında basamak kazanamama ve gelişimsel gerilik başlar. İnce motor ve amaçlı el hareketlerinde kayıp, konuşma geriliği, sterotipik el hareketleri, ataksi, postür bozuklukları ve bazen nöbetler gelişir. Hastaların yaklaşık %65'i uyanırken ve uykuda, santral solunum merkezlerinde *MECP2* mutasyonuna bağlı nörotransmitter değişikliklerine bağlanan apne, hipopne, hipoventilasyon veya hiperventilasyon atakları yaşarlar(160). Özellikle uyku sırasındaki apne ve hipopnelerin ani ölümlere neden olabildiği düşünülmektedir, bu nedenle hastaların şikayetleri ve ailelerin gözlemleri dikkate alınmalıdır.

#### **2.2.5.6. Epilepsi ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

Epilepsi, beyindeki anormal, tekrarlayan ve senkronize nöronal aktivitenin neden olduğu geçici bulgu veya semptomlar bütünü olarak tanımlanır. Tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir ve tüm çocukların yaklaşık %1'inde görülür(161). Epileptik nöbetler, uyku ve uyanıklıktan, uykuda ise uyku sikluslarından etkilenir. Yapılan çalışmalar, nöbetlerin %22'sinin uykuda, %33'ünün ise hem uykuda hem uyanırken geliştiğini göstermektedir(162). Deşarjın kaynaklandığı beyin bölgesi de uyku ve uyanıklıkta değişkenlik gösterir. Frontal lob kaynaklı deşarjları olan 15 hasta ile medial temporal lob kökenli deşarjları olan 15 hastada yapılan bir araştırmada, frontal lob kökenli deşarjı olan epilepsi hastalarının genellikle uykuda nöbet geçirdiği ancak PSG'de uyku mimarisinin bozulmadığı, medial temporal lob kökenli hastaların ise daha çok gündüz nöbet geçirdiği ve uyku

mimarilerinin bozuk olduğu tespit edilmiştir. Genellikle frontal ve pariyetal kaynaklı nöbetler uykuda izlenirken, temporal ve oksipitalden kaynaklanan nöbetler öğleden sonra görülür(163, 164).

Uyku evrelerine göre de nöbet ihtimali değişkendir; nöbetler uykuda iken en çok Non-REM evre 1 ve 2’de izlenir. REM döngüsünde nöbet görülmesi oldukça nadirdir, bu dönemde nöbet eşiği oldukça yükselmiştir. Uyku deprivasyonu nöbet eşiğini düşürür. Bu nedenle, nöbet şüphesi olan hastalarda, uykusuzluğun bu etkisinden tanı aşamasında yararlanılabilmektedir.

Epilepsi ve uyku ile ilişkili solunum bozuklukları iç içe geçmiş ve hem çocuklarda hem de erişkinlerde çok araştırılan bir alan olmuştur. Erişkin epilepsili hastalarda, normal popülasyona göre uyku ile ilişkili solunum problemi sıklığı yaklaşık iki kat artmışken (2) , çocuklarda oran %20-80 arasında değişkenlik göstermektedir(165). Epilepsinin kendisi de pek çok mekanizma ile uyku ile ilişkili solunum problemleri yaşanmasına neden olabilir; santral apnelerin odakları nöbet aktivitesine neden olabilir, ayrıca tekrarlayan nöbetler üst hava yollarındaki kas tonusunu bozarak obstrüktif uyku apnesine neden olabilir. Uykuda solunum paternlerini düzenleyen santral ve periferik merkezlerin dengesi, epileptik deşarjlar ile bozulur, böylece nöbet anında veya sonrasında apne veya hipopnelerle karakterize, bazen de hipoventilasyonun eşlik ettiği uyku ile ilişkili solunum problemleri daha kolay gelişir hale gelir.

Geceleri horlama, artmış gündüz uykululuğu, öğrenme ve dikkat problemleri gibi şikayetler, öyküde göze çarpabilir. Dikkatli bir fizik muayene ile beraber hastanın kullanmakta olduğu antiepileptik tedaviler (tekli veya çoklu ilaç kullanımı, benzodiazepin veya barbitürat gibi solunum baskılanması da yapabilen ilaçların kullanımı, vagal sinir stimülasyonu varlığı gibi) ve yan etki profilleri de göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalıdır. Uyku ile ilişkili solunum sorunlarının tanısı için altın standart tanı yöntemi PSG’dir. Ancak, özellikle dirençli epilepsi grubunda artmış SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Epilepside Ani Beklenmeyen Ölüm) riski nedeni ile evde gece monitörizasyonu da önerilmektedir(166).



Obstrüktif uyku apnesi, epilepsili çocuklardaki en sık uyku ile ilişkili solunum problemidir. Risk faktörleri epilepsisi olmayan grup ile benzer olmakla beraber, özellikle nöbet esnasında vagal ve frenik sinir deşarjının azalması, diyafram hareketlerini bozarak ve üst hava yolunda kollapsa neden olarak obstrüktif apne ile sonuçlanır. Yaşanan uyku yoksunluğu, hipoksemi ve beyin kan akımındaki azalma gibi sonuçları nedeniyle hastaların nöbetlerinin sıklaşmasına ve çoklu ilaç kullanımına neden olur.

Epilepsili hastalarda uyku problemlerinin gelişimi, nöbet eşiğinin düşmesi, bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, SUDEP gibi olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Uyku yoksunluğu tablosuna yol açarak, nöronal uyarılabilirliği kolaylaştırır, nöbetleri sıklaştırır ve şiddetlendirir. Ayrıca apne hipopnelerin doğrudan nöbet aktivitesini tetiklediği düşünülmektedir. Senkron olmayan nöronal deşarj sayesinde REM uykusu, non-REM uykuya kıyasla nöbete karşı beyni korur. Diğer taraftan bu hastaların apne nedeni ile sık uyanmaları, non-REM'i uzatırken, REM'i kısaltır; uykuda nöbet eşikleri düşmüş olur(165). Uyku mimarisinin bu şekilde bozulması, bilişsel yolların uygun yapılanmasını da sekteye uğratır.

**Tablo 13.** SUDEP riskini azaltmak için öneriler.

- Aile ve hastanın SUDEP hakkında uygun bilgilendirilmesi
- Yaşam tarzının düzenlenmesi ve antiepileptik uyumunun artırılması
- Uyku apnesi ve insomninanın tanınarak tedavi edilmesi ve uyku hijyeninin iyileştirilmesi
- Sık antiepileptik değişiminin önlenmesi
- Çoklu ilaç kullanan hastaların epilepsi cerrahisi için değerlendirilmesi
- Uykunun yakın monitörizasyonu (video veya ses kayıtları, pulse oksimetre ile izlem)
- Yüz üstü uykudan kaçınılması
- Nöbet sonraları apne veya hipoventilasyon için yakın gözlem
- Nöbet eşiğini düşüren ilaçlardan kaçınılması

*SUDEP: Epilepsi ilişkili beklenmeyen ani ölüm ( Sudden Unexpected Death in Epilepsy).*

SUDEP, ani ve beklenmeyen, tanıklı veya tanıksız, nöbet geçirdiğinin kanıtından bağımsız, postmortem incelemelerle nedeni saptanamamış, epilepsi hastalarındaki beklenmeyen ölüm olarak tanımlanır. Özellikle dirençli epilepsilerde en korkulan komplikasyon SUDEP'tir ve bu hastalar hayat boyu SUDEP için risk altındadır. Epilepsili hastaların %2-18' inin ölümünden SUDEP sorumlu tutulmaktadır(167). SUDEP için gece uykusu, yüz üstü uyuma, noktürnal nöbet, dirençli epilepsi varlığı en önemli risk faktörleridir. Hastaları SUDEP'e götüren sürecin, nöbet sonrası gelişen takipne, bunu takip eden bradipne ve apne, postiktal yaygın EEG süpresyonunun da eklenmesi ile solunum durması ve kardiyak arrest şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, epilepsi hastalarında apne varlığı, kaskadı tetikler ve gelişimini kolaylaştırır. Uyku hijyeninin iyileştirilmesi ve noktürnal monitörizasyon, SUDEP gelişimini önleyebilecek faktörler arasında kuvvetle yer alır (Tablo 13)(2).

Dirençli epilepsi tedavisinde bir seçenek olan VNS (vagal sinir stimülasyonu) nöbet sıklığını azaltmakla beraber, vagal sinir uyarımına bağlı vokal kord fonksiyonlarında bozulma nedeni ile dispne, öksürük ve horlama gibi yan etkiler yaratabilir. Bu yan etkiler bir yıllık kullanım sonrasında oldukça azalır. VNS kullanan hastalarda cihaz aktive olduğunda, afferent sinirler gibi efferent sinirler de aktive olur, bu durum üst hava yollarını çevreleyen kaslarda tonus değişiklikleri ile sonuçlanır. Ayrıca afferent vagal uyarımın beyin sapını etkilemesi nedeni ile solunum sayısında artış, solunum derinliğinde, tidal hacimde ve oksijen satürasyonunda azalma olabilir. Sonuçta, hastalarda obstrüktif apne ve hipopneler, hatta bazen santral apneler görülebilir(168, 169). Çocuklarda yapılan bir çalışmada, VNS kullanan 9 hastanın hepsinde obstrüktif uyku apnesi tespit edilmiştir(170). Başka bir çalışmada ise, VNS'nin uyku esnasında kalp hızı ve solunum sayısı arasındaki eşgüdümü bozarak 10 çocuk hastanın altısında fizyolojik solunumsal aritmiyi bozduğu tespit edilmiştir(171). Ayrıca endoskopik çalışmalarda, bu hastaların vagal sinir uyarımı nedeni ile glottis aralıklarında azalma ve inspiryum esnasında eşgüdümlü çalışmada bozulma olduğu da saptanmıştır(172). VNS'ye bağlı uyku ile ilişkili solunum problemleri, hastanın sırt üstü yatması ile çözülebilir, cihazın

uyarı frekansı veya amplitüdü düşürülebilir, CPAP denenebilir ancak çoğunlukla bunlar işe yaramaz ve geceleri cihazın kapatılması gerekebilir. Tüm bu nedenlerle, dirençli epilepsisi olan hastalarda, VNS yerleştirilmesine karar verildiğinde, mutlaka öncesinde PSG ile uyku apnesi değerlendirilmesi yapılmalı, eğer obstrüktif uyku apnesi varsa CPAP başlanmalıdır. Sonuçta, VNS yerleştirilmesine karar verilen hastaların işlem sonrasında da düzenli uyku çalışmaları ile bahsedilen yan etkilerin gelişip gelişmediği kontrol edilmelidir(165, 168).

Epilepsili hastalarda uyku apnesinin tedavi edilmesi, yalnızca uyku sorunlarını çözmekle kalmaz, nöbet kontrolüne de yardımcı olur. Obstrüktif uyku apnesinin eşlik ettiği epilepsi tanılı 27 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalara adenotonsillektomi uygulandıktan sonra üç ay içinde, %37'sinin nöbetsiz hale geldiği, %70.3'ünün ise nöbetlerinin azaldığı saptanmıştır (173). Nöbetleri kontrol altında olan ve olmayan epilepsi tanılı iki grubunun obstrüktif uyku apnesi sıklığı ve CPAP cevabının değerlendirildiği bir başka çalışmada, özellikle dirençli epilepsisi olup OUAS tespit edilen hastaların CPAP ile tedavi altında iken, diğer gruptan belirgin iyi bir nöbet kontrolü sağlandığı raporlanmıştır (174). CPAP sayesinde, interiktal deşarjlar da azalır ve bu sayede nöbete yatkınlık da azaltılmış olur. Diğer taraftan, hastaların CPAP uyumu yeterli olmazsa, geceleri uyanmaları sıklaşıp bu durum obstrüktif uyku apnesinin yarattığı bölünmeye ilave uyku bölünmelerine neden olarak nöbet sıklığını artırabilir. Bu nedenle hastaların yakın gözlenmesi ve klinik cevabının değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

#### **2.2.5.7. Santral Sinir Sistemi Malformasyonları ve Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları**

**Korpus kallozum agenezisi/disgenesizi**, en sık görülen santral sinir sistemi malformasyonlarından biridir; sıklığı 1: 4000 canlı doğumdur (175). Korpus kallozumun iki hemisfer arasında elektrofizyolojik iletişimi sağladığı bilinmektedir, uykuya özgül görevleri de hala araştırılmakla beraber, yavaş dalga uykusunu düzenlediği, sirkadyen ritmin düzgün çalışmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Korpus kallozum agenezisi olan hastaların REM sürelerinin kısalıp non-REM

uykularının arttığı saptanmıştır (176). Non-REM uykusunun evrelerindeki değişiklikler ile ilgili yayınlar az ve çelişkilidir(177).

**Chiari malformasyonu**, arka beynin gelişimsel bir defektidir. Dört alt tipe ayrılır: Chiari tip 1, en sık alt tiptir ve serebellar tonsiller foramen magnumdan 5'mmden daha az herniye olmuştur. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir, medulla spinaliste sirinks eşlik edebilir. İnsidansı 1/ 1000-5000 arasında değişkenlik gösterir. Chiari tip 2'de serebellar vermis, medulla ve dördüncü ventrikül foramen magnumdan herniye olmuştur, çoğunlukla nöral tüp defektleri de eşlik eder. Chiari tip 3 oldukça nadirdir; beyin sapı ve serebellumun bir kısmını içeren ensefalosel mevcuttur, hidrosefali eşlik eder ve hastalarda ciddi nörolojik ve gelişimsel sorunlar vardır. Chiari tip 4 serebellar hipoplazi veya aplazi ile karakterizedir. Özellikle Chiari tip 1 ve 2 tanısı olan hastalarda, uyku ile ilişkili solunum problemleri sık görülmektedir. Ani ölümle ilişkilendirildiğinden, risk faktörlerinin belirlenmesi, tanınması ve uygun yönetimi kritiktir(178).

Chiari tip 1 ve 2 malformasyonunda görülen uyku ile ilişkili solunum problemleri sıklığı çalışmalarda %24-41 olarak bildirilmiştir (179, 180). Hastalarda üst hava yollarındaki hipotonisiteye bağlı obstrüktif uyku apnesi, santral solunum merkezlerinin etkilenmesi nedeni ile santral apneler ve hipoventilasyon gözlenebilir. Bu hastalarda uyku ile ilişkili solunum problemlerinin fizyopatolojisi hala araştırılmaktadır. Glossofarengal ve vagal sinirin kendisi veya çekirdeklerinin kompresyonu, üst hava yollarındaki kasların tonusunda azalmaya ve uyku esnasında kollapsa neden olarak obstrüktif uyku apnesi ile sonuçlanır. Medulla oblongatada solunum merkezinin, bölgeyi besleyen damarların kompresyonu ve sonuçta merkezde gelişen iskemi, retiküler aktive edici sistem basısı, glossofarengal sinir ve vagusun disfonksiyonuna bağlı santral hiperkarbi duyarlı kemoreseptörlerin disfonksiyonu gibi nedenlerle santral apneler ve hipoventilasyon gelişir(181, 182).

Chiari malformasyonu olan çocuk hastalardaki uyku ile ilişkili solunum problemlerinin saptanması için bir rehber yoktur, ancak riskli bir grup olduğu bilinerek öykü ve fizik muayenede ipuçları aranmalıdır. Yapılan bir yayında, Chiari

tanılı çocukların %77'sinin asemptomatik olmasına rağmen uyku ile ilişkili solunum problemi yaşadığından sözedilmiş, bu nedenle aynı yayında bu çocuklara rutin PSG yapılması önerilmiştir (179). Kranioservikal tomografi ile, özellikle kranioservikal bileşkedeki kemik yapılar değerlendirilir; manyetik rezonans görüntüleme ile beyin, beyin sapı ve yumuşak dokular değerlendirilebilir. Chiari tip 1 tanılı hastaları henüz herhangi bir nörolojik bulgu ortaya çıkmadan, yalnızca uyku ile ilişkili solunum problemleri ilişkili şikayetlerle hastaneye başvurabilir, bu nedenle adenotonsillektomi veya CPAP'a cevapsız hastalarda, olası Chiari açısından santral görüntüleme düşünülebilir(183). Kafein, CPAP veya BİPAP kullanımı ve cerrahi, tedavi seçenekleri arasındadır. Suboksipital kraniyektomi, servikal laminektomi, duraplasti ve şant yerleştirilmesi cerrahi yöntemlerdir. Cerrahi sonrası apne ve hipoventilasyonda çoğunlukla düzelme yaşanır. Santral apnesi olan üç chiari tip 2 tanılı hastanın cerrahi sonrası PSG incelemelerinde belirgin iyileşme saptanmıştır(180, 181). Kompresyonun neden olduğu kalıcı patofizyolojik değişiklikler varsa, etkin düzelme sağlanamayabilir. Cerrahi sonrası PSG izlemi öneren görüşler vardır(184).

**Hidrocefali ve meningomiyelozel**, Chiari malformasyonuna eşlik edebileceği gibi, tek başına da mevcut olabilir. Son yirmi yılda meningomiyelozelli bebek sayısı azalmakla beraber, hala yaklaşık olarak her 2000 bebekten biri meningomiyelozel ile dünyaya gelmektedir(185). Hastalarda nörolojik, ortopedik, ürolojik ve gastrointestinal pek çok morbidite ve uyku ile ilişkili solunum problemleri yaşam kalitesini daha da düşürür. Medulla oblongatadaki solunum merkezini doğrudan veya dolaylı etkileyen yapısal anormallikler, vokal kordların ve solunum kaslarının innervasyonunda bozukluklar, periferik ve santral kemoreseptörlerde disfonksiyon, uyku ile ilişkili solunum problemlerinin yaşamasına neden olur. Hastalarda santral, obstrüktif veya miks apne, ayrıca hipoventilasyon da görülebilir. Bebeklik döneminde kısa santral apneler, daha büyük çocuklarda ise hipoksemi ve hiperkarbi ile sonuçlanan bozulmuş ventilasyon cevabı, uykuda kompensatuar mekanizmaların ortadan kalkması ile daha belirgin hale gelir. Bu hasta grubunda uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının sıklığı ve risk faktörleri için küçük hasta gruplarından oluşan

çalışmalar mevcuttur. Meningomiyeloselli 83 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 40 hastaya hastanede PSG uygulanmış, 43 hastaya ise evde noktürnal saturasyon takibi yapılmış, hastaların %62'sinde uyku ile ilişkili solunum problemi saptanmış, bu hastalarda belirgin bozukluk santral apnelar olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, meningomiyeloselin lokalizasyonunun bu açıdan belirleyici bir faktör olduğu, hareket edebilenlere kıyasla tekerlekli sandalyeye bağımlı hastalarda uyku ile ilişkili solunum problemi riski 9.8 kat artmış saptanmıştır(185). Ayrıca kapanma defekti ne kadar yukarda ise, eşlik edebilecek beyin sapı gelişim defekti ihtimali de o denli fazla; diyafram innervasyonu ve solunum kaslarına uyarı gönderen spinal kord segmentlerinin etkilenme olasılığı da olduğundan, uyku apnesine yatkınlığı arttırabilir. Skolyoz varlığı ve pulmoner hastalıklar da uyku ile ilişkili solunum problemleri gelişimi için risk faktörleri arasındadır. Meningomiyeloseli olan 52 çocuğun PSG bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, 30 hastada obstrüktif apnelar 12 hastada ise santral apne saptanmış, bu durum solunum düzenleyen santral merkezlerden ziyade, periferik sinirlerin disfonksiyonun belirgin olmasına bağlanmıştır(186). Başka bir vaka serisinde ise meningomiyeloseli veya hidrosefalisi olan çocuklarda bilateral vokal kord paralizisinin de ciddi bir komplikasyon ve bu durumun artmış intrakraniyal basıncın bir sonucu olduğundan söz edilmektedir (187) Uyku ile ilişkili solunum problemlerini düşündüren belirti ve bulguların varlığında, bu hastaların riskli grupta olduğu da göz önünde bulundurularak geç kalınmadan uyku çalışmalarına yönlendirilmeleri uygun olur. Eşlik eden skolyoz , restriktif akciğer hastalığı, vokal kord paralizisi veya tanıklı apne/morarma varlığı, L3 seviyesi ve daha üzerinde meningomiyelosel varlığı kriterlerinden en az biri varlığında, PSG yapılması önerilmektedir (185).Tedavide yalnızca oksijen veya CPAP, BİPAP gibi basınç desteği seçenekler arasındadır, şant ile intrakraniyal basıncın azaltılması ve beyin omurilik sıvısı dolaşımının etkin sağlanması, uyku parametrelerinde iyileşmeye neden olabilir(186).

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, 1 Mayıs 2015-31 Ekim 2019 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında herhangi bir nedenle takipli olup, PSG incelemesi yapılan 0-18 yaş arası hastalar dahil edildi. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan alınan GO 18/934 karar numaralı etik kurul izni ile, Çocuk Hastanesi Bölüm 22 Uyku Odasına ait kayıt defterinden hasta listesi elde edildi. Hastaların inceleme yapılan güne ait kilo ve boy kayıtlarına aynı kayıt defterinden ulaşıldı. Dosya numaraları aracılığı ile hastane bilgisayar işletim sistemi üzerinden, retrospektif olarak hasta bilgilerine ve PSG raporlarına ulaşıldı. Hastanemiz Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında takipli olmayan veya herhangi bir nedenle incelemesi tamamlanamayan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Sosyodemografik özellikler (cinsiyet, boy, kilo, beden kitle indeksi), hastalık tanısı ve tanı grubu, varsa eşlik eden nörolojik hastalık yükü, hastalık tanısı için genetik ve/veya biyopsi sonuçları, PSG yapılıma tarihi, PSG parametreleri (toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uyku latansı, REM ve non-REM süresi, apne-hipopne indeksi, apne tipi ve sayıları, pulse oksimetre ile ölçülen ortalama ve minimal oksijen satürasyonu, desatürasyon indeksi, test öncesi parsiyel kan karbondioksit basıncı ve test esnasında ETCO<sub>2</sub>), PSG sonrası varsa solunum desteğinin tipi (oksijen, CPAP, BİPAP, trakeostomi vasıtası ile invaziv mekanik ventilasyon), primer hastalık aktivitesi, eşlik eden göğüs deformitesi, skolyoz , obezite, dismorfik bulgular veya kardiyolojik ek hastalık varlığı değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizi, 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 21' kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Simirnov veya Shapiro Wilk Testi ile değerlendirildikten sonra, normal dağılıma uyan değişkenler için parametrik testler; normal dağılıma uymayan değişkenler için ise non-parametrik testler (sayısal değişkenler için Mann Whitney U, kategorik değişkenler için Pearson Ki Kare testi ve Fisher'in Kesinlik testi) kullanıldı.

#### 4. BULGULAR

Hasta listesi oluşturulduğunda, 1 Mayıs 2015-31 Ekim 2019 tarihleri arasında 508 hastaya uyku odasında bir gece monitörizasyon yapıldığı, bu hastaların %26'sının (n= 137) Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında takipli olduğu bilgisine ulaşıldı. Hastalara ait demografik bilgiler Tablo 14'te sunulmuştur. Değerlendirmeye dahil edilen hastaların 70'i kız (%51), 67'si erkek (%49) olup, ortanca yaş 8 yaş (1,5 ay - 18,5 yaş) olarak belirlendi. Beden kitle indeksi ortancası  $17 \pm 5,5$  (6,6-34,2)  $\text{kg/m}^2$  olarak belirlendi

**Tablo 14.** Çalışma grubunun demografik özellikleri.

Hasta sayısı	n=137
Yaş (ortalama) (min, maksimum)	8 yaş (1,5 ay-18,5 yaş)
Esas hastalık tanı yaşı (ay, ortalama) (min, maksimum)	26 ay (1 ay-14 yaş)
Beden kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ) (ortalama)(min, maks)	$17 \pm 5,5$ (6,6-34,2)
Kız/ Erkek	70/ 67
Tanı grubu (n, %)	
* Nöromusküler Hastalıklar	41(30)
* Sendromik Hastalar	32(23)
* Serebral Palsi	16(12)
* Kromozom Hastalıkları	14(10)
* Epilepsi	12(9)
* Santral Sinir Sistemi Malformasyonu	8(6)
* Nörogelişimsel Grup	5(4)
* Diğer	9(6)



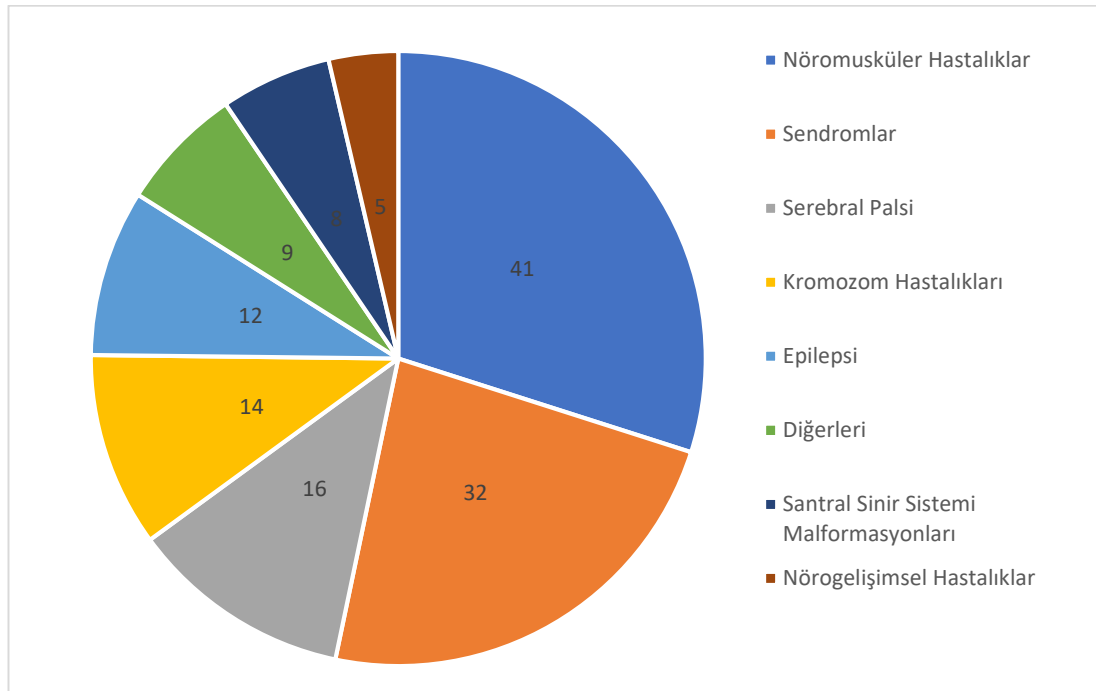
Konsültasyon İstenen Klinik (n, %)	
* Nöroloji	46(34)
* Genetik	26 (19)
* Kulak Burun Boğaz	5(4)
* Yatan hasta servisi	19(13)
* Diğer	41(30)
Skolyoz (n, %)	53 (39)
Göğüs deformitesi (n, %)	20 (14)
* Pektus ekskavatum	*11
* Pektus karinatum	*8
* Bilinmiyor	*1
Kraniyofasiyal dismorfik bulgu (n, %)	57(42)
Obezite (n, %)	23 (16)
Esas hastalık aktivitesi (n, %)	
* Yürüteç veya ortez yok	69 (50)
* Yürüteç veya ortez ile yürür	6 (4)
* Tekerlekli sandalyeye bağımlı	14(10)
* Yatağa bağımlı	36 (26)
* Bilinmiyor	12 (10)
Fizik tedavi ve rehabilitasyon takibi (n, %)	92 (67)
Diyetisyen takibi (n, %)	28 (20)
Pulmoner hipertansiyon gelişimi (n, %)	2 (1)

Hastaların genel özellikleri ve hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde, bilgilerine ulaşılabilen 137 hastanın, %67'sinin (n= 92) fizik tedavi ve rehabilitasyon programı aldığı, %50'si (n= 69) ortez veya yürüteç kullanmaksızın mobil izlenirken, %26'sının (n= 36) yatağa , %10'unun (n= 14) tekerlekli sandalyeye bağımlı olduğu, %4'ünün (n= 6) ortez veya yürüteç kullandığı görüldü. PSG incelemesi için isteğin

hastaların %33'ünde (n= 46) Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı tarafından yapıldığı, epilepsi grubu dışında da en sık nörolojik komorbiditenin epilepsi olduğu (n= 43; %31) görüldü.

Tüm hastaların %42 sinde (57 hasta) kraniyofasial dismorfik bulgu mevcuttu. Göğüs deformitesi olan hastaların (n= 20), 11'inde pektus ekskavatum deformitesi, 8'inde pektus karinatum deformitesi tanımlanmıştı. Hastalardan birisinin göğüs deformitesi tanımlanmamıştı.

Solunum fonksiyon testleri ile değerlendirilen 33 hastadan, 12'sinde restriktif patern, 7 hastada obstrüktif patern, 2 hastada hem restriktif hem obstrüktif bulgular saptanırken, 12 hastanın solunum fonksiyon testi normal sonuçlanmıştı.



**Şekil 6.** Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı dağılımları.

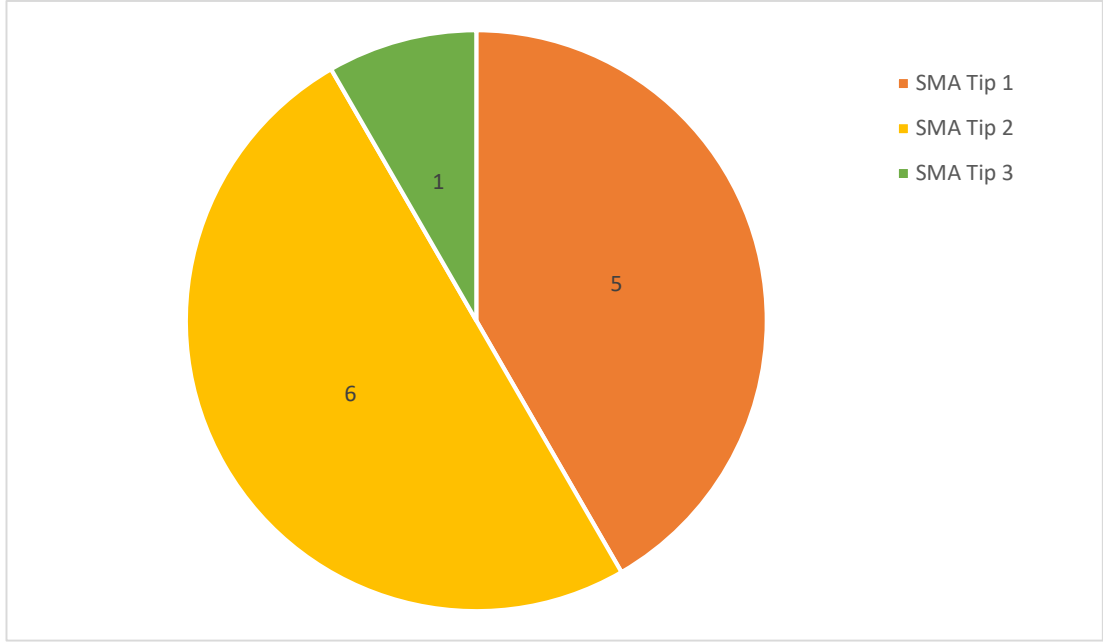
Hastalar özgül tanılarına göre 8 ayrı gruba ayrıldı, buna göre grup dağılımları Şekil 6'da gösterildiği gibidir.

**Nöromusküler hastalıklar**, tüm grubun en büyük kısmını ve çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %30'unu (n= 41) oluşturmaktaydı.

**Tablo 15.** Nöromusküler hastalık grubunun tanı dağılımı.

Tanı	Hasta sayısı(n)
SMA	12
DMD	10
Diğer myopatiler	4
Ullrich konjenital musküler distrofi	3
Konjenital miyopati	2
Merozin-negatif konjenital musküler distrofi	1
Rijid spine konjenital musküler distrofi ( <i>SEPN1 mutasyonu</i> )	1
Diğer musküler distrofiler	1
Kalıtsal CD59 eksikliği	1
Hereditör nöropati	1
İnfanıl nöroaksonal distrofi	1
Myasteniya gravis	1
Pompe hastalığı	1
'Core' miyopatisi	1
Nemalin miyopatisi	1

Grubun tanı dağılımı yapıldığında (Tablo 15), büyük çoğunluğu spinal musküler atrofi (SMA) (n=12) ve Duchenne musküler distrofi (n=10) hastalarının oluşturduğu görüldü. SMA hastalarının beşi tip 1 SMA , altısı ise tip 2 SMA ,biri tip 3 SMA tanılı idi (Şekil 7). Merozin-negatif konjenital musküler distrofi (n=1), rijid spine konjenital musküler distrofi (n=1), Ullrich konjenital musküler distrofi (n=3), diğer musküler distrofiler (n=1), kalıtsal CD59 eksikliği (n=1), hereditör nöropati (n=1), infanıl nöroaksonal distrofi (n=1), miyasteniya gravis (n=1), Pompe hastalığı(n=1), konjenital miyopati (n=2), 'core' miyopatisi (n=1), nemalin miyopatisi (n=1) diğer miyopatiler (n=4) diğer tanılardı.



**Şekil 7.** Spinal Musküler Atrofi tanılı hastaların alt tiplerinin dağılımı.

Hastalardan 14 tanesinin biyopsi tanısı sistemde mevcuttu, 18 hastanın genetik tanısı vardı.

Grupta 19 hastanın (%46.3) kız olduğu, PSG yapılma anında yaş ortancasının 5,5 yaş (min:1,5 ay, maks:23,7 ay), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 2 ay (min: 3 ay, maks: 12 yaş) olduğu görüldü. Hastaların 22'sinde skolyoz (%53), 10 hastada göğüs deformitesi (%24) mevcuttu. Hastalardan 15'i (%36) mobil, 10 hasta (%24) tekerlekli sandalyeye bağımlı, dokuz hasta (%21) yatağa bağımlıydı; yedi hastanın hastalık aktivitesi ile ilgili bilgilere ulaşılamadı. Tek bir hastada pulmoner hipertansiyon (sağ ventrikül sistol sonu basıncı 70 mmHg) gelişmişti. Hastalardan 35'i (%85) fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, dört hasta (%9) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi.

**Sendromik hastalar,** çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %23'ünü (n=32) oluşturmaktaydı. Grubun tanı dağılımı yapıldığında, grubun büyük bir kısmını (n=14; %43.8) Prader-Willi sendromu olan hastaların oluşturduğu görüldü.

Joubert sendromu (n=3), akondroplazi (n=3), Rubinstein Taybi sendromu (n=2), Apert sendromu (n=1), Costello sendromu (n=1), hipotonik bebek (n=1), Leigh sendromu (n=1), Lesch-Nyan sendromu (n=1), Moebius sendromu (n=1),

Mikrosefalik osteodisplastik primordiyal dwarfism tip 2 ( MOPD tip 2) ( n=1), Mowat-Wilson sendromu (n=1), Pelizaeus Merzbacher sendromu (n=1) ve ROHHAD ( Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysregulation, Hypoventilation and Autonomic Dysregulation) sendromu (n=1) grubun içindeki diğer tanıları oluşturmaktaydı (Tablo 16 ).

**Tablo 16.** Sendromik hastaların tanı dağılımı.

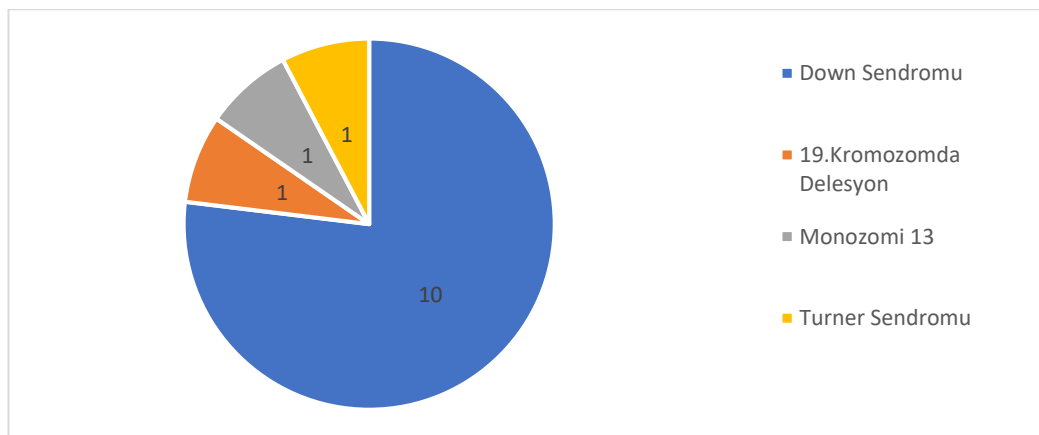
Tanı	Hasta sayısı (n)
Prader –Willi sendromu	14
Joubert sendromu	3
Akondroplazi	3
Rubinstein Taybi sendromu	2
Mowat Wilson sendromu	1
Hipotonik bebek	1
Costello sendromu	1
Apert sendromu	1
Leigh sendromu	1
Lesch Nyan sendromu	1
Moibius sendromu	1
MOPD2	1
Pelizaeus Merzbacher sendromu	1
ROHHAD sendromu	1

Grubun % 50'sinin kız olduğu, PSG yapılma zamanında yaş ortancasının 4,7 yaş (min: 4,7 ay, maks: 16,5 yaş), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 7 ay (min: 1 ay, maks: 5 yaş) olduğu görüldü. Hastaların 27'sinde (%85) kraniyofasiyal dismorfik bulgular, yedisinde skolyoz (%22), iki hastada göğüs deformitesi (%6) mevcuttu. Hastalardan 23'ü (%72) mobil, dört hasta (%13) yatağa bağımlıydı; beş hastanın hastalık aktivitesi ile ilgili bilgilere ulaşılamadı. Tek bir hastada pulmoner hipertansiyon (sağ ventrikül sistol sonu basıncı 40 mmHg) gelişmişti. Hastalardan

20'si (%63) fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, beş hasta (%16) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi.

**Serebral palsi** nedeni ile çalışmaya dahil olan toplam 16 hasta (9 kız, 7 erkek) vardı (%12), tüm hastalar spastik tip serebral palsi tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların ikisi spastik dipleji, dokuzu spastik tetrapleji tanısı almış, beş hastada alt tip belirtilmemişti. Hastaların 15'inde dirençli epilepsi vardı. PSG yapılma anında yaş ortancasının 10,5 yaş (min:2,7 yaş , maks:17 yaş), serebral palsi şüphesi uyandıran ilk klinik bulguların ortaya çıkma zamanının ise 2 ay (min: 1 ay , maks: 4 yıl) olduğu görüldü. Hastaların 10'unda skolyoz (%63 ), dört hastada göğüs deformitesi (%25), beş hastada (%31) kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Hastalardan 12 si (%74) yatağa bağımlı, ikisi (%13) mobil, iki hasta (%13) tekerlekli sandalyeye bağımlıydı. Hastalardan 12'si (%75) fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, beş hasta (%31) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi. Grupta pulmoner hipertansiyon gelişen hasta yoktu.

**Kromozom hastalıkları**, çalışmaya dahil edilen tüm hastaların %10'unu (n= 14) oluşturmaktaydı. Grubun tanı dağılımı yapıldığında, büyük çoğunluğu Down sendromu olan hastaların olduğu görüldü. Grubun kalan kısmını 19. kromozom delesyonu (n=1), 1p36 delesyonu (n=1), monozomi 13 (n=1) ve Turner sendromu (n=1) oluşturmaktaydı (Şekil 8). Grubun %50'sinin kız olduğu, PSG anında yaş ortancasının 1 ay (min: 1 ay, maks:12 ay), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 2,5 yaş (min: 4,5 ay, maks: 15,6 yaş) olduğu görüldü.



**Şekil 8.** Kromozom hastalıkları grubunun tanı dağılımı.

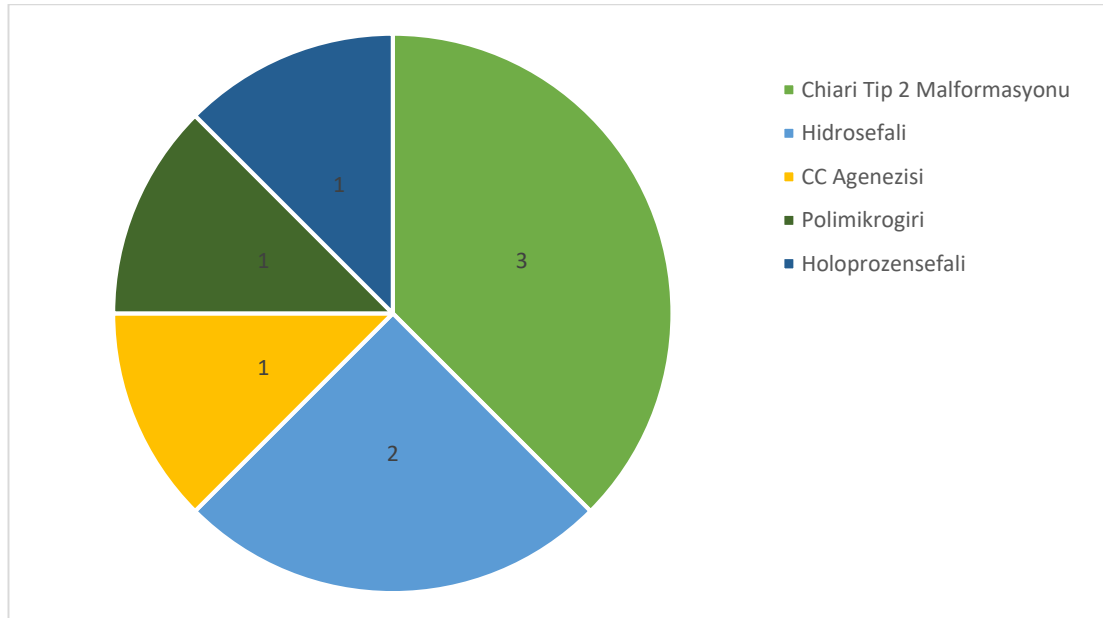
Hastaların üçünde skolyoz (%21), bir hastada göğüs deformitesi (%7), hastaların tamamında ise kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Hastalardan 12'si (%85) mobil, bir hasta (%7) tekerlekli sandalyeye bağımlı, bir hasta (%7) yatağa bağımlıydı. Hastalardan yedisi (%50) i fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, beş hasta (%35) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi. Pulmoner hipertansiyon gelişen hasta yoktu.

**Epilepsi** tanılı 12 hasta (7 kız, 5 erkek), tüm grubun %8' ini oluşturmaktaydı. PSG yapılma anında yaş ortancasının 9,4 yaş (min: 3,9 ay, maks:14 yaş), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 2,2 yaş (min: 2 ay, maks: 14 yaş) olduğu görüldü. Rutin EEG incelemeleri değerlendirildiğinde; iki hastanın normal, beş hastanın uyku EEG 'si, bir hastanın uyanıklık EEG'si, dört hastanın ise hem uyku hem uyanıklık EEG'si epileptiform anormallik göstermekteydi. Hastaların beşi ikili antiepileptik, yedisi tekli antiepileptik kullanmaktaydı; en sık kullanılan antiepileptik ajanın levetirasetam (%66) olduğu görüldü. Hastaların üçünde skolyoz (%25), bir hastada göğüs deformitesi (%8), üç hastada (%25) kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Hastalardan sekizi (%67) mobil, bir hasta (%8) tekerlekli sandalyeye bağımlı, üç hasta (%25) yatağa bağımlıydı. Hastalardan beşi (%42) fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, iki hasta (%17) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi. Grupta hiçbir hastada pulmoner hipertansiyon gelişmemişti.

**Diğer nörolojik komorbiditesi olan hastalar** grubunu 9 (4 kız, 5 erkek) çocuk (çalışma grubunun %6'sı) oluşturmaktaydı. PSG yapılma anında yaş ortancasının 9,5 yaş (min: 2,3 yaş, maks: 18 yaş), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 5,5 yaş (min: 3 ay, maks: 14 yaş) olduğu görüldü. Hastaların Pediatrik Nöroloji Bilim Dalında izlenme gerekçeleri oldukça geniş bir spektrumdaydı ve değişiklendi; nörofibromatozis tip 1, pons gliomu, strabismus ve seslere anormal reaksiyon, spinoserebellar ataksi, uykuda hareket bozukluğu, hipotalamik gliom ve gelişim geriliği, çift görme ve ellerde titreme şeklindeydi. Hastaların birinde skolyoz (%11 ), bir hastada göğüs deformitesi (%11) mevcuttu, hiçbir hastada kraniyofasiyal dismorfik bulgu yoktu. Hastalardan yedisi (%78) mobil, iki hasta (%22) yatağa bağımlıydı. Hastalardan üçü (%33) fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, iki hasta

(%22) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi. Hastaların hiçbirinde pulmoner hipertansiyon gelişmemişti.

**Santral sinir sistemi malformasyonları** grubunda sekiz hasta (3 erkek, 5 kız) mevcuttu, çalışma popülasyonunun %5'ini oluşturmaktaydı.



**Şekil 9.** Santral sinir sistemi malformasyonu olan hastaların tanı dağılımları.

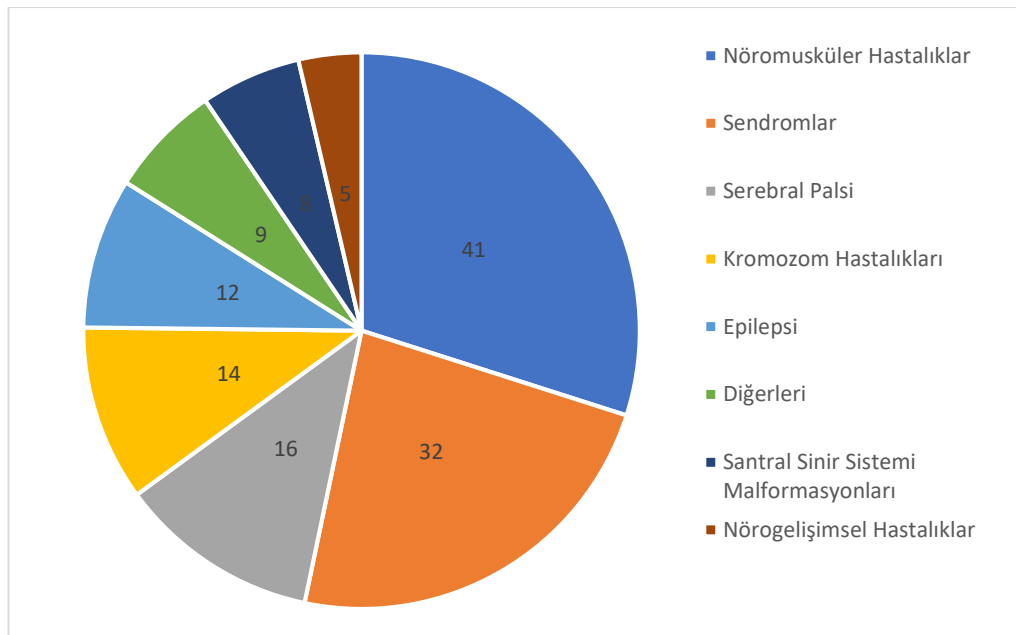
Grubundaki hastaların tanıları Chiari tip 2 malformasyonu (n=3), hidrosefali (n=2), korpus kallozum (CC) agenezisi (n=1), holoprozensefali (n=1), polimikrogiri (n=1) şeklindeydi (Şekil 9). PSG yapılma anında yaş ortancasının 4,8 yaş (min: 15,3 ay, maks: 11,8 yaş), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 1,5 ay (min: 1 ay, maks: 18 ay) olduğu görüldü. Hastaların beşinde skolyoz (%63), bir hastada göğüs deformitesi (%12), dört hastada (%50) kraniofasial dismorfik bulgular mevcuttu. Yedi hastaya (%87) aynı zamanda epilepsi de eşlik etmekteydi. Hastalardan beşi (%62) yatağa bağımlı, üçü (%38) i mobildi. Hastaların tamamı fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, dört hasta (%50) Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi. Hastaların hiçbirinde pulmoner hipertansiyon gelişmemişti.

**Nörogelişimsel hastalıklar** grubundaki beş hastanın (3 kız, 2 erkek) (çalışma grubunun % 0.3'ü) biri disleksi, biri Rett sendromu, diğerleri gelişim geriliği nedeni ile izlenmekteydi. Grubun PSG yapılma anında yaş ortancasının 6,5 yaş (min: 2,1 yaş,

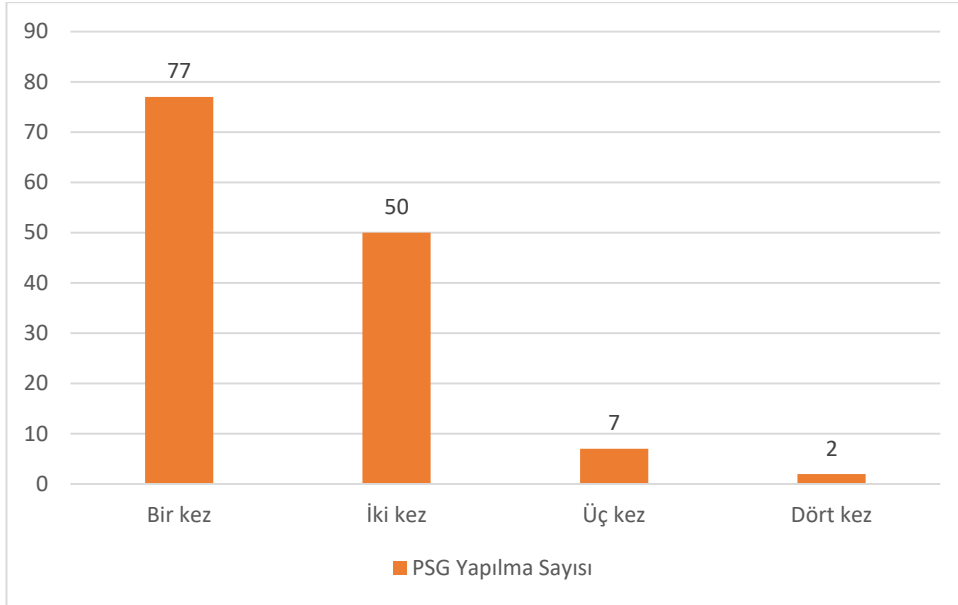


maks: 12 yaş), esas hastalığa ait tanı yaşı ortancasının 12 ay (min: 1 ay, maks: 10 yaş) olduğu görüldü. Hastaların ikisinde skolyoz , üç hastada kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcut olmakla beraber, hastaların hiç birinde göğüs deformitesi mevcut değildi. Hastaların tamamı mobildi, hiçbir hastada pulmoner hipertansiyon gelişmemişti. Hastalardan ikisi fizik tedavi ve rehabilitasyon almakta, bir hasta Beslenme ve Diyetetik Bölümü tarafından izlenmekteydi.

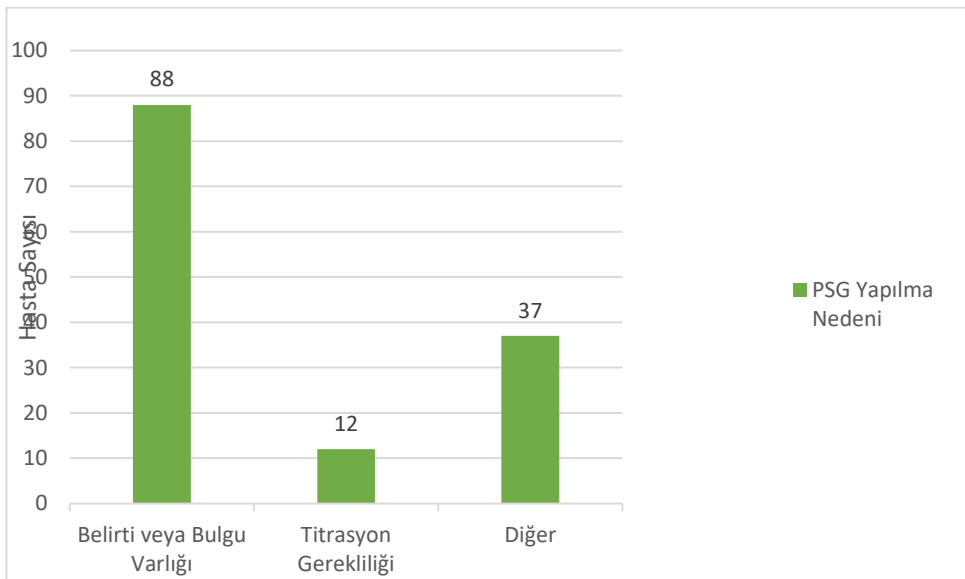
Bu dağılıma göre, son 5 yıl içinde PSG yapılan ve dahil etme kriterlerimizi karşılayan çocuk hastaların büyük kısmını nöromusküler hastalıklar (%30) ve sendromlar (%23) oluşturmaktaydı (Şekil 10). 77 hastaya bir kez, 138 hastaya birden çok PSG yapıldığı görüldü, tekrarlayan PSG incelemeleri apne yönetimine yönelik titrasyon amacı ile yapılmıştı (Şekil 11). Yapılan toplam PSG sayısı 215 olarak kaydedildi; 209 PSG sonucuna ulaşıldı, 6 PSG sonucuna ulaşılamadı. 50 hastaya 2 kez, 7 hastaya 3 kez, 2 hastaya 4 kez, 1 hastaya 9 kez PSG yapılmıştı. 9 kez PSG yapılan hastanın, Prader-Willi Sendromu ve epilepsi tanısı ile izlenmekte olan ve tekrarlayan titrasyonlara ihtiyaç duyan bir hasta olduğu, izlemde büyüme hormonu tedavisi başlandığı, ağır apne nedeni ile izleme alındığı, tekrarlayan titrasyonlarla BIPAP desteği başlandığı, uzun izleminin sonunda yalnızca oksijen desteği ile takibine devam edildiği öğrenildi.



**Şekil 10.** PSG yapılan hastaların tanı gruplarına göre dağılımı.



**Şekil 11.** Gruptaki hastalara PSG yapılma sayısı.



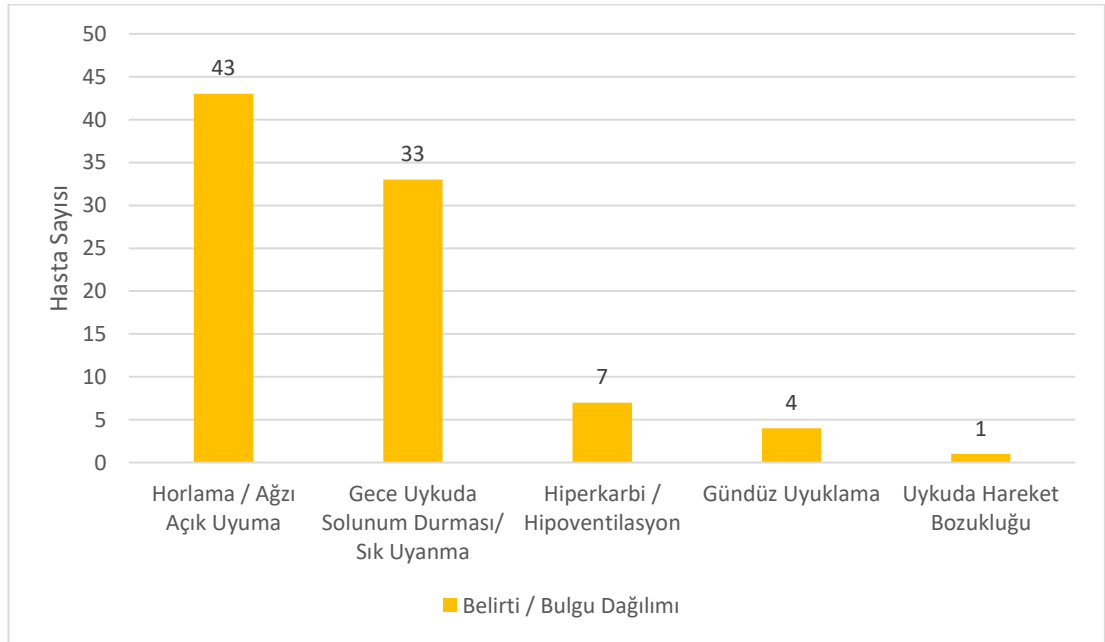
**Şekil 12.** PSG yapılma gerekçeleri.

Birden fazla PSG yapılan hastaların büyük kısmını nöromusküler hastalıklar (n= 15) ve sendromlar (n= 16) oluşturmaktaydı, ancak oransal olarak bakıldığında

nörogelişimsel hastalığı olan 5 hastanın 4'üne, santral sinir sistemi malformasyonu olan 8 hastanın 6'sına birden fazla kez PSG yapıldığı görüldü.

Hastalara PSG yapılma gerekçeleri, sistem notlarındaki hasta anamnez bilgilerinden öğrenildi. Bu bilgilere göre 88 (%64) hastaya belirti veya semptomu olduğu için (horlama/ ağzı açık uyuma, gece uykuda solunum durması, gündüz uyuklama, gündüz baş ağrısı, hiperkarbi/ hipoventilasyon, uykuda hareket bozukluğu), 12 hastaya titrasyon amaçlı (%9), 37 (%27) hastaya ise altta yatan hastalığı nedeni ile klinik şüphe duyularak ilk kez PSG yapılmıştı (Şekil 12).

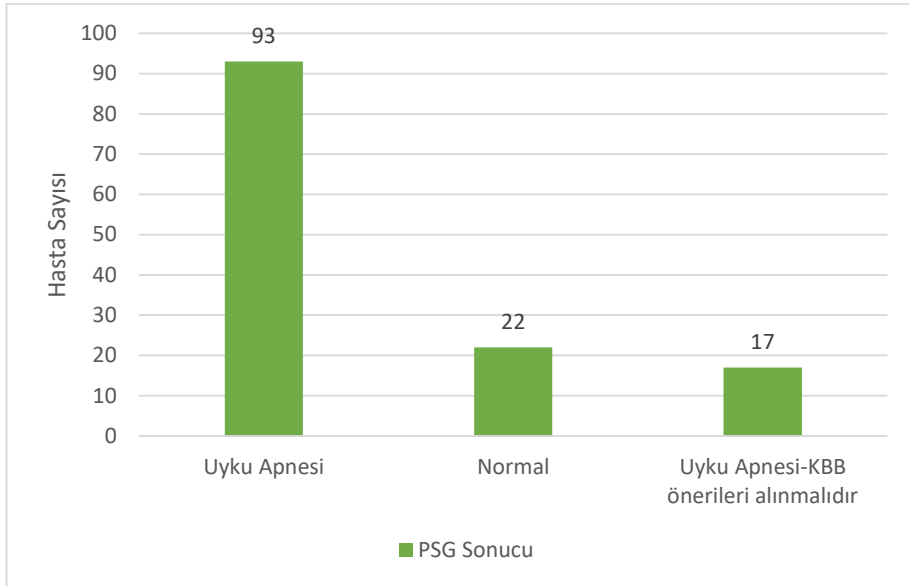
Belirti veya bulgu dağılımına bakıldığında en sık PSG yapılma gerekçesi horlama/ ağzı açık uyuma (n= 43 hasta) ve gece uykuda solunum durması/ sık uyanma (n= 33) olarak saptandı. 4 hastaya gündüz uyuklama, 7 hastaya hiperkarbi/ hipoventilasyon, 1 hastaya ise uykuda hareket bozukluğu şüphesi ile PSG uygulanmıştı (Şekil 13).



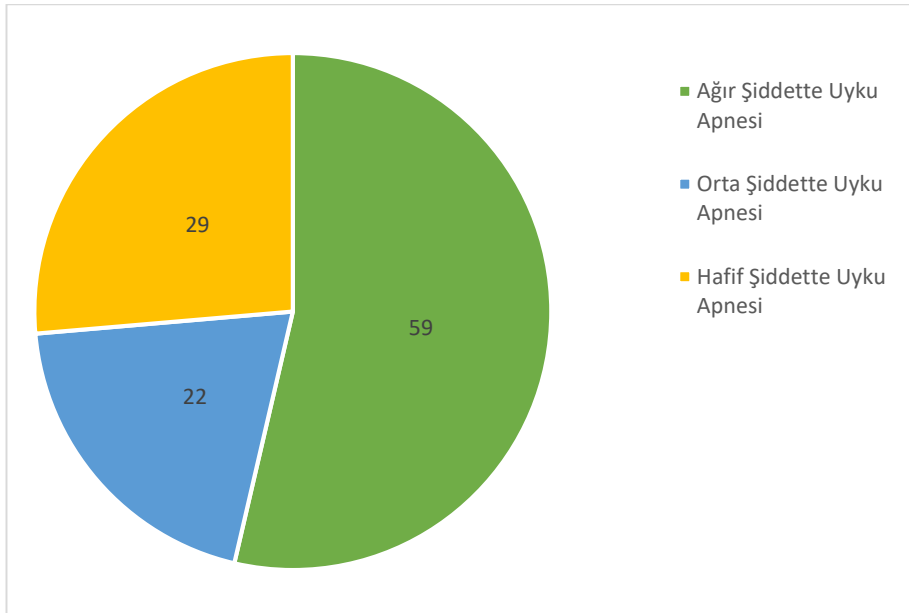
**Şekil 13.** Belirti veya bulgusu olduğu için PSG yapılan hastaların dağılımı.

Tüm PSG yapılan hastalar içinde, 22 hastanın (%17) PSG incelemesi normal fizyolojik sınırlarda bulunmuştu. 110 hastada (%83) uyku apnesi saptanmış, bu hastaların 17 tanesine üst hava yolu obstrüksiyonu yaratacak nedenler açısından

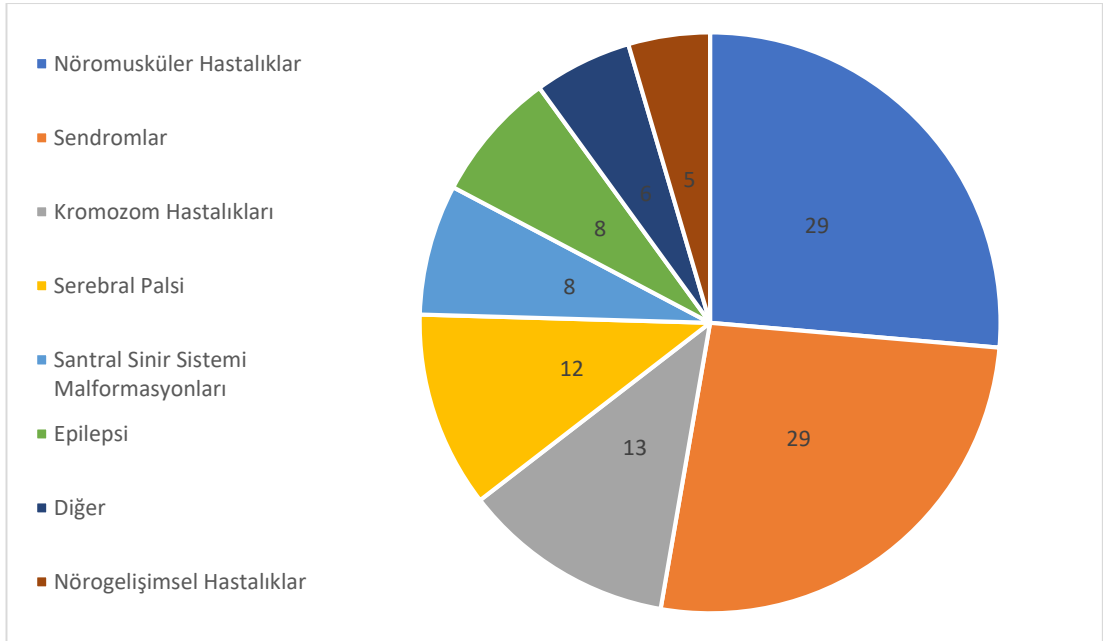
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı konsültasyonu önerilmiş, 93 tanesine titrasyon yapılması planlanmıştı, altı hastanın PSG raporuna sistemden ulaşamadı (Şekil 14 ). Apne saptanan hastaların yarısından fazlasında ağır şiddette uyku apnesi (n=59 hasta, %54), 29 hastada (%26) hafif şiddette uyku apnesi, 22 hastada (%20) orta şiddette uyku apnesi saptanmıştı (Şekil 15 ).



**Şekil 14.** PSG sonuçları.



**Şekil 15.** PSG'de apne saptanan hastaların apne şiddetinin dağılımı.



**Şekil 16.** PSG ile uyku apnesi saptanan hastaların tanı dağılımları.

Uyku apnesi saptanan 110 hastanın büyük kısmını sendromlar (%26, n=29) ve nöromusküler hastalıklar (n=29; %26) oluşturmaktaydı; 13 hastada kromozomal hastalık, 12 hastada serebral palsi, sekiz hastada epilepsi, sekiz hastada santral sinir sistemi malformasyonu, beş hastada nörogelişimsel hastalık mevcuttu (Şekil 16 ).

#### 4.1.Tanı Gruplarında Polisomnografi Bulguları ve Sonuçları

##### 4.1.1. Nöromusküler Hastalıklar

Bu grupta dokuz hastaya horlama/ ağzı açık uyuma, beş hastaya gece uykuda solunum durması/ sık uyanma, iki hastaya gündüz uyuklama, bir hastaya hiperkarbi / hipoventilasyon nedeni ile olmak üzere 41 hastadan 17 tanesine (%41.5) şikayeti olduğu için uyku çalışması yapılmıştı. Sekiz hastaya bir kez, üç hastaya iki kez, bir hastaya ise üç kez PSG yapılmıştı.

Hastaların PSG parametreleri Tablo 17’de sunulmuştur. PSG yapılmadan önce iki hasta trakeostomi ile izlenmekte iken; dört hasta CPAP, altı hasta BIPAP desteği almaktaydı. PSG sonrasında trakeostomili hastalar invaziv solunum desteği

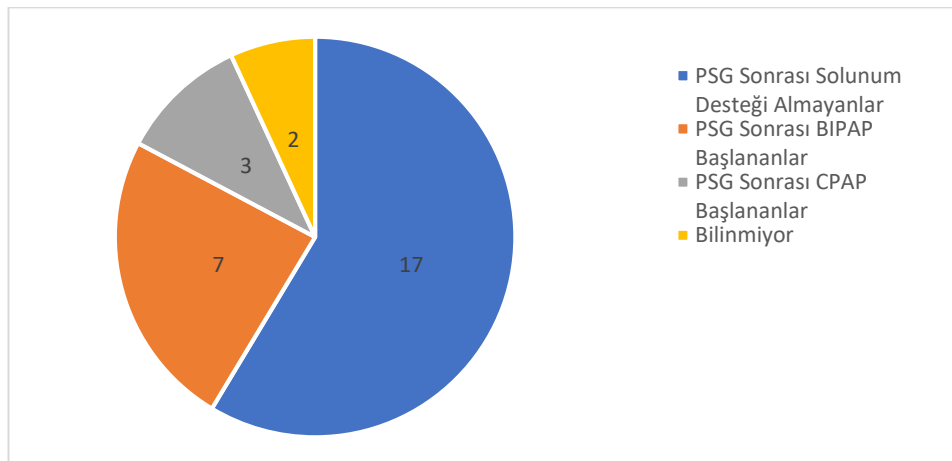
almaya devam ederken, CPAP alan dört hastadan biri BIPAP'a geçerken bir hasta CPAP'a devam etmişti, toplamda üç hastanın test sonrası solunum destek bilgisine ulaşamadı (Tablo 7).

**Tablo 18.** Polisomnografi (PSG) öncesi solunum desteği alan (yatay sütun) nöromusküler hastalık grubundaki hastaların PSG sonrası solunum desteği durumları (düşey sütun).

	CPAP	BIPAP	Trakeostomi	Bilinmiyor
CPAP	1	1		2
BIPAP		5		1
Trakeostomi ile mekanik ventilasyon			2	

\*CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı, BIPAP: İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı.

Test sonrası üç hastaya CPAP, yedi hastaya BIPAP olmak üzere, PSG öncesi solunum desteği almayan 29 hastanın yaklaşık 1/3 üne solunum desteği başlanmıştır (Şekil 17).



**Şekil 17.** Nöromusküler grupta PSG öncesi solunum desteği almayan hastaların PSG sonrası durumları.

Test sonrası ilk kez solunum desteği başlanan 10 hastanın 4'ü SMA hastası, ikisi DMD ve kalan hastaların tanı spektrumu pompe hastalığı, merozin-negatif musküler distrofi, infantil nöroaksonal distrofi ve herediter nöropati idi. On hastanın beşi, bulgusu olmaksızın, yalnızca klinik şüphe ile uyku testine yönlendirilmişti; bu hastalardan dördü, destek başlanan 10 hastanın ise sekizi Pediatrik Nöroloji kliniğinden uyku testine yönlendirilmişti. PSG yapıldığı esnada ETCO<sub>2</sub> ölçümü teknik yetersizlikler sebebi ile ilk kez solunum desteği başlanan hiçbir hastada ölçülememiş, bu nedenle hipoventilasyon değerlendirmesi yapılamamıştı. PSG öncesi, beş hastanın kan gazı değerlerinde parsiyel karbondioksit basıncına ulaşılabilirdi; buna göre ortanca parsiyel karbondioksit basıncı 45 mmHg (min:37, maks:49) olarak kaydedildi. Hastaların sekizinde skolyoz, ikisinde göğüs deformitesi mevcuttu. Hastalardan beşi yürüteç veya ortez ile veya bunları kullanmaksızın günlük aktivitelerini yapabilmekteydi, üç hasta yatağa bağımlı idi. Sekiz hasta fizik tedavi alıyordu. Hiçbir hastada kraniyofasiyal dismorfik bulgu yoktu ve pulmoner hipertansiyon gelişmemişti. Beş hastaya solunum fonksiyon testi yapılmış; iki hastada restriktif paternde, bir hastada ise obstrüktif paternde solunum fonksiyon bozukluğu saptanmıştı. DMD hastalarından ikisi steroid tedavisi almakta, dört SMA hastasından ikisi intratekal tedavi ile izlenmekteydi.

Test sonrası ilk kez solunum desteği başlanan 10 hastanın dördü SMA hastasıydı ve tamamına BIPAP başlanmıştı, iki hasta DMD hastasıydı ve CPAP başlanmıştı. Gruptaki tek pompe hastasına CPAP başlanmıştı, geri kalan merozin-negatif musküler distrofi, infantil nöroaksonal distrofi ve herediter nöropati tanıları hastalara (n=3) BIPAP desteği başlanmıştı.

Gruptaki tüm SMA hastalarının üçü, uyku testi öncesi solunum desteği almaktaydı. Önceden destek almayan dokuz SMA hastasından dördüne test sonrası BIPAP desteği başlanmıştı. Bu hastaların yalnızca birinin bulgusu varken, diğer üçü klinik şüphe ile yönlendirilmişti.

Nöromusküler gruptaki en sık ikinci alt grup olan DMD grubundaki iki hasta test öncesi solunum desteği alırken, testten sonra BIPAP alan hasta desteğinden

ayrılmış ve CPAP alan hasta serbest oksijen desteğine geçirilmişti. Önceden solunum desteği almayan sekiz hastadan ikisi ise test sonrası CPAP kullanmaya başlamıştı.

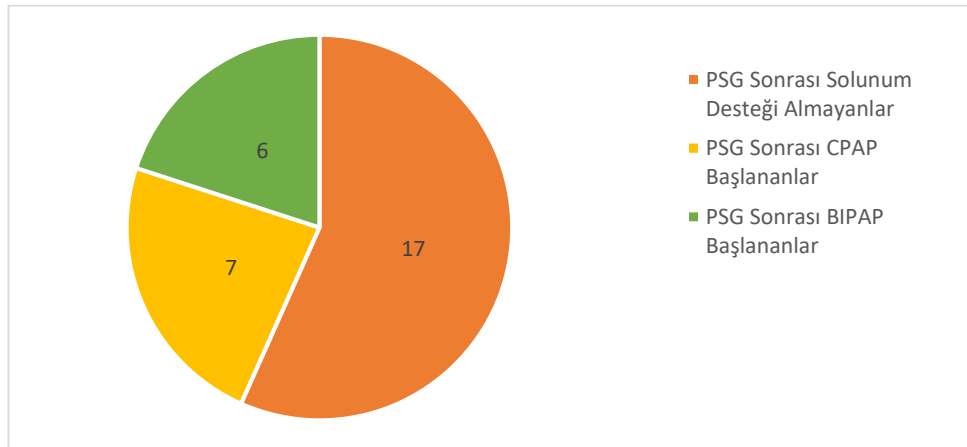
#### 4.1.2.Sendromik Hastalar

Grupta toplam 32 hasta vardı, hastalardan ikisi, zaten trakeostomi ile izlenmekte iken, titrasyon amaçlı uyku çalışması yapılmış ve test sonrası da bu şekilde izlemlerine devam edilmişti. Bir hastaya dört, bir hastaya dokuz, diğer hastalara ise iki kez PSG uygulanmıştı.

Belirti veya bulgusu olduğu için uyku testi yapılan hasta sayısı 17 (%53.1) idi. Dokuz hastaya horlama/ ağzı açık uyuma (%53), sekiz hastaya (%49) gece uykuda solunum durması/ sık uyanma nedeni ile PSG uygulanmıştı.

Hastaların PSG uyku parametreleri değerlendirildiğinde, apne-hipopne indeksi ortancası 12,4 (0.2-62,1) belirgin olarak yüksekti (Tablo 17).

Tüm çalışma grubu birlikte değerlendirildiğinde, PSG incelemesi sonrasında hastaların %40'ına solunum desteği başlanmıştı; solunum destek tipleri ise yedi hastaya CPAP, altı hastaya BIPAP desteği şeklindeydi (Şekil 18). Tüm grup dağılımına benzer şekilde, solunum desteği başlanan hastalar içinde en büyük çoğunluğu Prader-Willi sendromlu hastalar (%61) oluşturmaktaydı.



**Şekil 18.** Sendromik gruptaki hastaların PSG sonrası solunum destekleri.

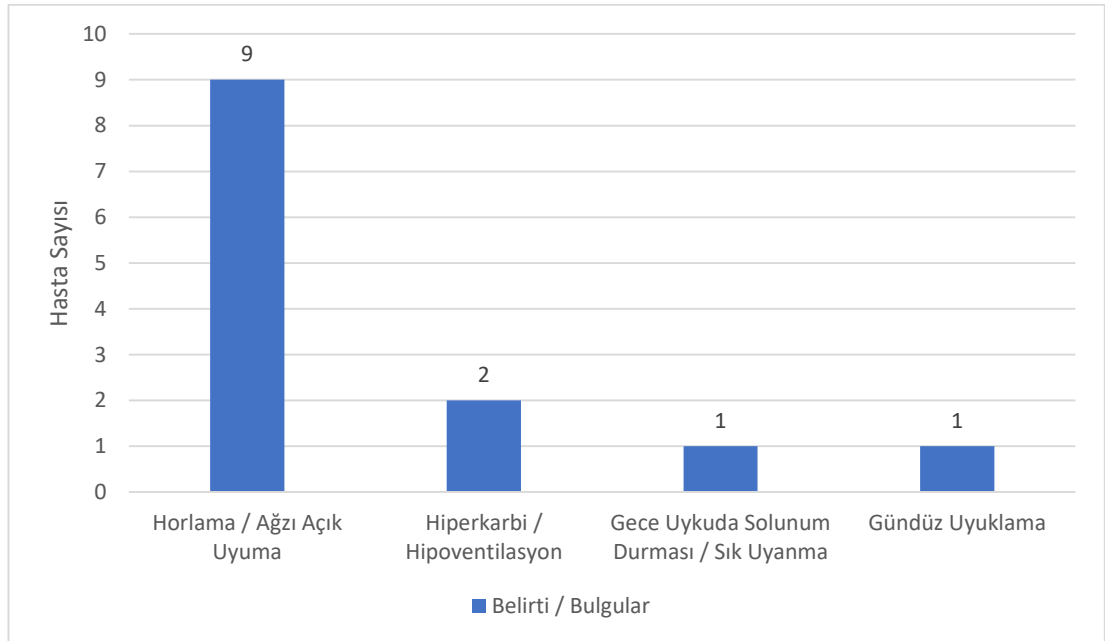
Solunum desteği başlanan hastaların yalnızca birinde skolyoz, 12 tanesinde kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Hiçbirinde göğüs deformitesi



bulunmamaktaydı ve pulmoner hipertansiyon gelişmemiştir. Hastalardan ikisi Pediatrik Nöroloji kliniğinden yönlendirilmiş, çoğunlukla ise Genetik Bilim Dalından yönlendirilmiştir. Solunum desteği başlanan hastalardan dokuzu günlük hayatını desteksiz ( ortez, yürüteç veya tekerlekli sandalye olmaksızın ) şekilde idame ettirebiliyordu.

#### 4.1.3.Serebral Palsi

Serebral palsi tanılı 16 hastanın yedisine iki kez, dokuzuna ise bir kez uyku çalışması yapılmıştır. Uyku apnesi açısından bulgu veya belirtisi olduğu için 13 hastaya PSG yapılırken, bir hastaya titrasyon için, iki hastaya ise klinisyen şüphesi ile PSG yapılmıştır. En sık belirti ve bulgu, horlama/ ağzı açık uyuma (n= 9 hasta) idi (Şekil 19 ).

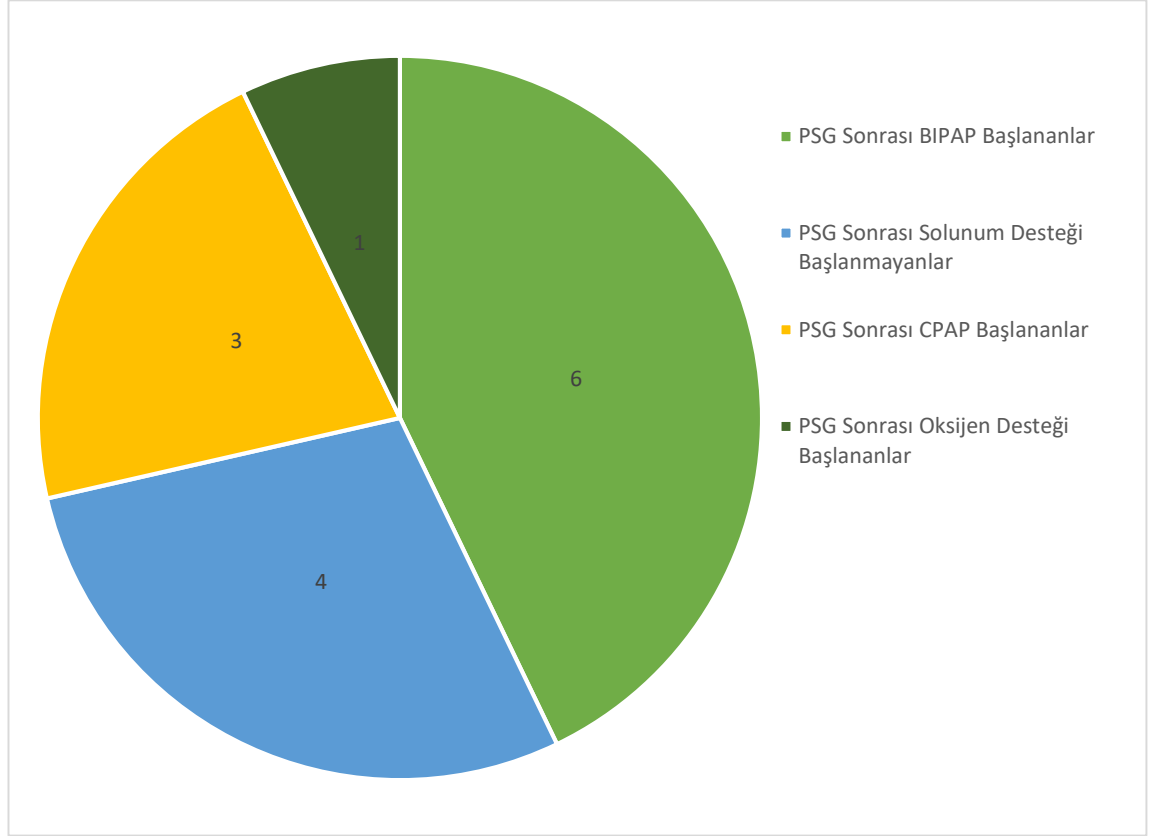


**Şekil 19.** Serebral palsi grubunda belirti/ bulgu dağılımı.

Bu gruptaki hastaların uyku etkinliği ortancası %52 (min: 25,1, maks: 93,9) olarak saptandı (Tablo 17), tüm çalışma grubunda uyku etkinliği en düşük grup serebral palsili hastalar olarak belirlendi.

PSG öncesi solunum desteği alan iki hastadan biri test sonrası CPAP'tan BIPAP'a geçirilmiş, CPAP kullanan bir hasta ise desteğinden ayrılmıştır. PSG öncesi solunum desteği almayan 14 hastanın birine oksijen, üçüne CPAP, altısına BIPAP

olmak üzere, toplam 10 hastaya PSG sonrası solunum desteği başlanmıştır (Şekil 20). Solunum desteği başlanan hastalardan ikisinde test esnasında hiperkarbi saptanmıştır.



**Şekil 20.** Solunum desteği almayan serebral palsi hastalarının PSG sonrası solunum destekleri.

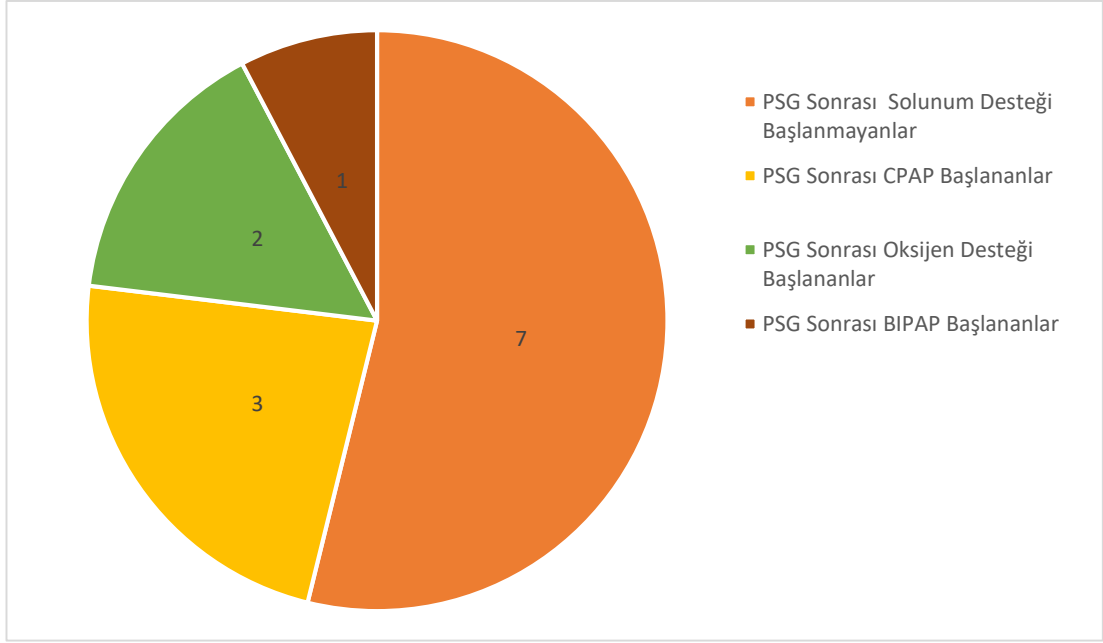
Test sonrası ilk kez solunum desteği başlanan hastaların hiçbirine solunum fonksiyon testi yapılmamıştı. Hastalardan yalnızca biri Pediatrik Nöroloji kliniğinden uyku testine yönlendirilmişti. Hastaların tamamında EEG’de aktif epileptiform deşarjlar vardı. (Tablo 19). Hastaların yedisinde skolyoz, üçünde pektus karinatum olmak üzere göğüs deformitesi saptandı. Hastaların altısı yatağa bağımlı, üçünde kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Hastaların hiçbirinde pulmoner hipertansiyon gelişmemişti. Hastalardan dokuzu fizik tedavi ve rehabilitasyon almaktaydı.

**Tablo 19.** İlk kez solunum desteği başlanan serebral palsili çocukların EEG özellikleri.

Hasta	EEG bulguları
Hasta 1	Uykuda zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ve bilateral birbirinden bağımsız aktif epileptik bulgular, uyanırken zemin aktivitesi bozukluğu.
Hasta 2	Uyku ile aktivasyon gösteren bilateral diken dalga.
Hasta 3	Uyanırken frontalde, uyku ile generalize hale gelen epileptik bulgular.
Hasta 4	Uykuda ve uyanırken her iki hemisferde burst supresyon paterni, epileptik ensefalopati.
Hasta 5	Uykuda ve uyanırken bilateral frontopariyetalde keskin dalgalar, zemin aktivitesinde düzensizlik, uykuya ait paternlerde düzensizlikler.
Hasta 6	Uykuda her iki hemisfer oksipital kesimden köken alan epileptik deşarjlar, uyanırken bilateral izole dikenler.
Hasta 7	Uyanıklık döneminde kısmen suprese olan, uykuda belirgin multifokal aktif epileptik bozukluk.
Hasta 8	Uyanıklıkta epileptik ensefalopati ile uyumlu diffuz bozukluk.
Hasta 9	Uyanıklıkta yaygın zemin aktivitesi bozukluğu.
Hasta 10	Uyanıklıkta yaygın zemin aktivitesi bozukluğu.

#### 4.1.4.Kromozomal Hastalıklar

Bu gruba dahil 14 hastanın dokuzuna, bulgu veya belirtisi olduğu için PSG yapılmış; dört hastada horlama/ ağzı açık uyuma, dört hastada gece uykuda solunum durması/ sık uyanma/ terleme, bir hastada hiperkarbi/ hipovekilasyon saptanmıştı. Yalnızca bir hasta, uyku çalışması öncesi destek almaktaydı; oksijen kullanmakta iken çalışma sonrası CPAP kullanmaya başlamıştı. Önceden herhangi bir solunum desteği almayan 13 hastadan altısı solunum desteği almaya başlamış (%46), ikisi oksijen, üçü CPAP, biri BIPAP kullanmaya başlamıştı (şekil 21).



**Şekil 21.** Kromozomal hastalık grubunda PSG sonrası solunum desteği durumları.

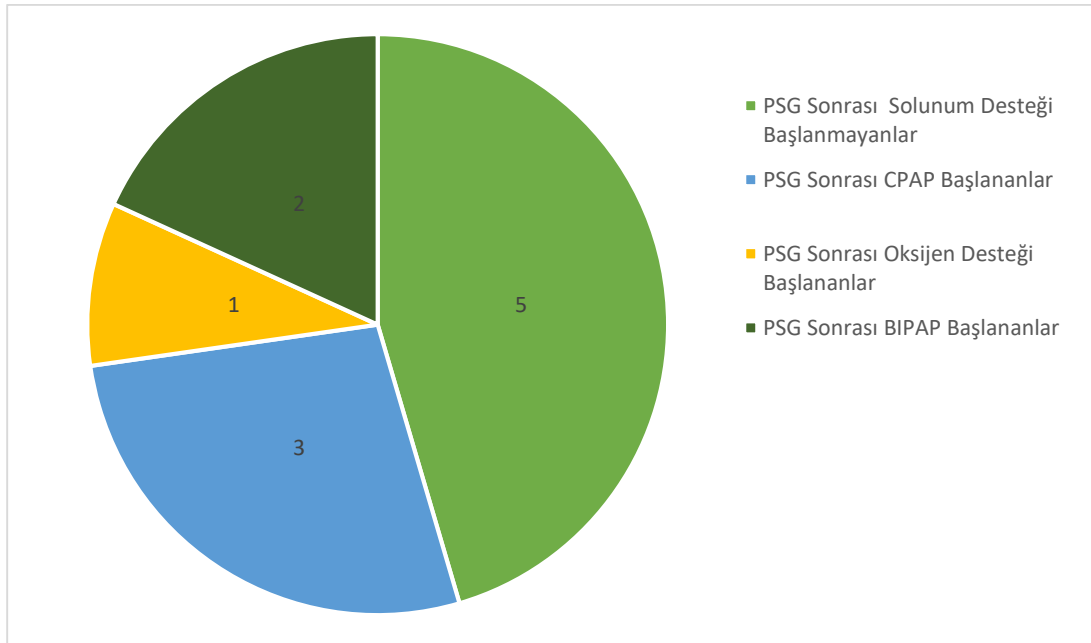
PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanan altı hastadan ikisi, herhangi bir belirti veya bulgusu yokken, klinik şüphe ile yönlendirilmişti. Hastaların birinde skolyoz, hepsinde kraniofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu, hiçbirinde göğüs deformitesi yoktu. Hastalardan dördü fizik tedavi almaktaydı, hastaların hiçbirinde pulmoner hipertansiyon gelişmemişti. Hastaların dördü günlük hayatta ortez veya yürüteç kullanmaksızın mobildi. Hastalardan hiçbiri Pediatrik Nöroloji kliniğinden yönlendirilmemiş; çoğunlukla Genetik Bilim Dalı ve diğer kliniklerden uyku çalışmasına yönlendirme sağlanmıştı.

**Tablo 17.** Farklı alt gruplarda PSG bulgularının karşılaştırmalı gösterilmesi.

	<b>Uyku Etkinliği (%)</b> (medyan; min-maks)	<b>Uyanayazma sayısı</b> (medyan; min-maks)	<b>Uyanayazma indeksi</b> (medyan; min-maks)	<b>Apne hipopne indeksi</b> (medyan; min-maks)	<b>Santral apne sayısı</b> (medyan; min-maks)	<b>Obstrüktif apne sayısı</b> (medyan; min-maks)	<b>Miks apne sayısı</b> (medyan; min-maks)	<b>Desatürasyon indeksi</b> (medyan; min-maks)
<b>Nöromusküler Hastalıklar</b>	68,3 (21,6-98,2)	37,5 (12-242)	8,25 (4,4-50,5)	4,4 (0,2-88,8)	3 (0-65)	0 (0-168)	0 (0-24)	0,2 (0-26,5)
<b>Sendromik Hastalar</b>	77,2 (15-95,7)	45 (3-150)	8,8 (3-33,6)	<b>12,4 (0,2-62,1)</b>	6,5 (0-194)	0 (0-48)	0 (0-9)	1,55 (0-95)
<b>Serebral Palsi</b>	<b>52 (25,1-93,9)</b>	28 (5-204)	4,9 (1,9-41,6)	1,8 (0-70)	0,5 (0-23)	0 (0-227)	0 (0-1)	5,2 (0-31)
<b>Kromozom Hastalıkları</b>	70,1 (30-94,7)	55 (16-147)	11,8 (6-28,3)	7,3 (0,8-202,2)	3 (0-69)	0,5 (0-568)	1 (0-39)	0,75 (0-33,5)
<b>Epilepsi</b>	80,1 (27,2-96,5)	56,5 (17-150)	13,4 (2,8-133)	7,1 (0-73,8)	1 (0-16)	0,5 (0-79)	0 (0-7)	<b>10,1 (0-43)</b>
<b>Diğer</b>	71,3 (40,1-86,4)	37 (18-95)	9,6 (4,8-19,3)	2 (0,1-21,9)	1 (0-95)	0 (0-4)	0 (0-1)	0,1 (0-0,9)
<b>Santral Sinir Sistemi Malformasyonları</b>	69 (23,1-98)	34 (22-101)	8,7 (5,1-13,9)	<b>22,2 (1,7-74,1)</b>	<b>12 (0-98)</b>	0 (0-24)	0 (0-6)	<b>15,45 (0,3-80)</b>
<b>Nörogelişimsel Hastalıklar</b>	59,7 (37,2-64,9)	44 (17-106)	11,4 (7,3-20,3)	7,5 (3,8-199,9)	<b>16 (1-235)</b>	0 (0-9)	1 (0-6)	1 (0-5,1)

#### 4.1.5.Epilepsi

Bu gruptaki altı hastaya bir kez, altı hastaya ise iki kez PSG yapılmıştı. Hastaların tümünün bulguları olduğu için PSG yapılmıştı; en sık bulgular horlama/ ağzı açık uyuma ve gece uykuda solunum durması/sık uyanma / terleme olarak kaydedilmişti. İnceleme öncesi solunum desteği alan tek bir hasta vardı ve oksijen desteği almaktaydı; bu hastaya uyku testi sonrası, oksijen tedavisine ek olarak BIPAP desteği başlanmıştı. Bu grubun desatürasyon indeksi 10,1 (0-43) olarak saptandı ve santral sinir sistemi malformasyonlarının ardından, diğer gruplardan belirgin olarak yüksekti (Tablo 17).



**Şekil 22.** Önceden solunum desteği almayan epilepsi hastalarının PSG sonrası solunum desteği durumları.

PSG sonrası, önceden herhangi bir solunum desteği almayan 11 hastadan birine oksijen, üçüne CPAP, ikisine ise BIPAP desteği başlandığı görüldü (Şekil 22 ). Hastalardan birinin nöbeti apne, üçünün jeneralize tonik-klonik, birinin sol fokal nöbet şeklindeydi; bir hastanın bilgisine ulaşamadı. Solunum desteği başlanan hastaların ikisinin EEG'si normal, ikisinin hem uykuda hem uyanıklıkta , birinin yalnızca uykuda, birinin ise sadece uyanıklıkta epileptiform deşarjlar içerdiği görüldü (Tablo 20).

**Tablo 20.** PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanan epilepsi hastalarının nöbet tipi, EEG paterni ve desatürasyon indekslerinin gösterimi.

Hastalar	Desatürasyon indeksi	Nöbet tipi	EEG paterni
Hasta 1	43	Fokal nöbet	Normal
Hasta 2	36,5	Fokal nöbet	Uykuda zemin aktivitesi hemisfer arka bölgelerde belirgin düşük amplitüdümlü delta-alfa bandında dalgalar.
Hasta 3	14,5	Generalize tonik klonik	Uyanıkken epileptiform deşarj yok, uyku çekimi mevcut değil.
Hasta 4	5,7	Generalize tonik klonik	Uykuda sağ oksipitotemporal paroksizmal düzensizlik.
Hasta 5	-	Nefes tutma	Uyku ve uyanıklıkta seyrek olarak sağ ve frontal bölgelerde bağımsız keskin dalga aktivitesi.
Hasta 6	-	Generalize tonik	Uyku döneminde tüm çekim boyunca birkaç kez hemisfer frontal kesimlerinde predominans gösteren generalize yüksek amplitüdümlü diken dalga deşarjları.

PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanan altı hastanın dördü, yatan hasta servislerinden uyku testine yönlendirilmiş; hiçbir hasta Pediatrik Nöroloji bilim dalından yönlendirilmemişti. Hastalardan ikisinde skolyoz, birinde göğüs deformitesi mevcuttu. Hastalardan beşinin santral sinir sistemi görüntülemesi mevcuttu; iki hastada diffüz serebral atrofi, bir hastada intrakraniyal kitle, bir hastada geçirilmiş intraventriküler kanama sekeli, bir

hastada ise ince korpus kallozum mevcuttu. Hastalardan ikisi yatağa bağımlı, biri tekerlekli sandalye ile mobil iken, üçü herhangi bir destek kullanmadan günlük hayatta mobildiler. İki hastada kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu, hiçbir hastada pulmoner hipertansiyon gelişmemişti, hastalardan dördü fizik tedavi ve rehabilitasyon almaktaydı.

#### **4.1.6. Diğer Nörolojik Komorbiditesi Olan Hastalar**

Gruptaki dokuz hastadan birine basınç titrasyonu amacı ile, kalan sekiz hastaya ise horlama/ ağzı açık uyuma bulguları olduğu için PSG yapılmıştı. Hastalardan pons gliomu olan hasta, uyku testi öncesi trakeostomi ile izlenmekteydi, test sonrası da aynı şekilde izlenmeye devam edilmişti. Kalan sekiz hastadan hiçbiri önceden herhangi bir solunum desteği almamaktaydı ve bu hastalara uyku testi sonrası da herhangi bir destek başlanmamıştı.

#### **4.1.7. Nörogelişimsel Hastalıklar**

Gruba dahil olan beş hastanın üçüne iki kez, bir hastaya bir kez PSG yapılmıştı. Hastalardan birine titrasyon amaçlı, dördüne bulgu ve belirtisi olduğu için PSG yapılmıştı. Hastaların şikayetleri gece uykuda solunum durması/ tanıklı apne, hiperkarbi/ hipoventilasyon ve horlama şeklindeydi. Hastaların santral apne ortancası 16 (1-235) saptandı, dağılım genişliği yüksekti ve tüm çalışma grubundaki en yüksek santral apne ortancası nörogelişimsel hastalık grubuna aitti (Tablo 17). Grupta PSG öncesi solunum desteği alan bir hasta mevcuttu; PSG sonrasında, önceden kullanmakta olduğu CPAP desteği BIPAP'e geçilmişti. Önceden solunum desteği almayan dört hastadan ikisine CPAP, birine BIPAP desteği olmak üzere, toplam üç hasta PSG sonrası solunum desteği almaya başlanmıştı. Bu üç hastanın ikisinde skolyoz ve kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu, hiçbirinde göğüs deformitesi yoktu. Hastalardan hiçbiri Pediatrik Nöroloji kliniğinden yönlendirilmemişti. Hepsi de ortez veya yürüteç kullanmaksızın ,mobil şekilde günlük aktivitelerine devam edebiliyorlardı.

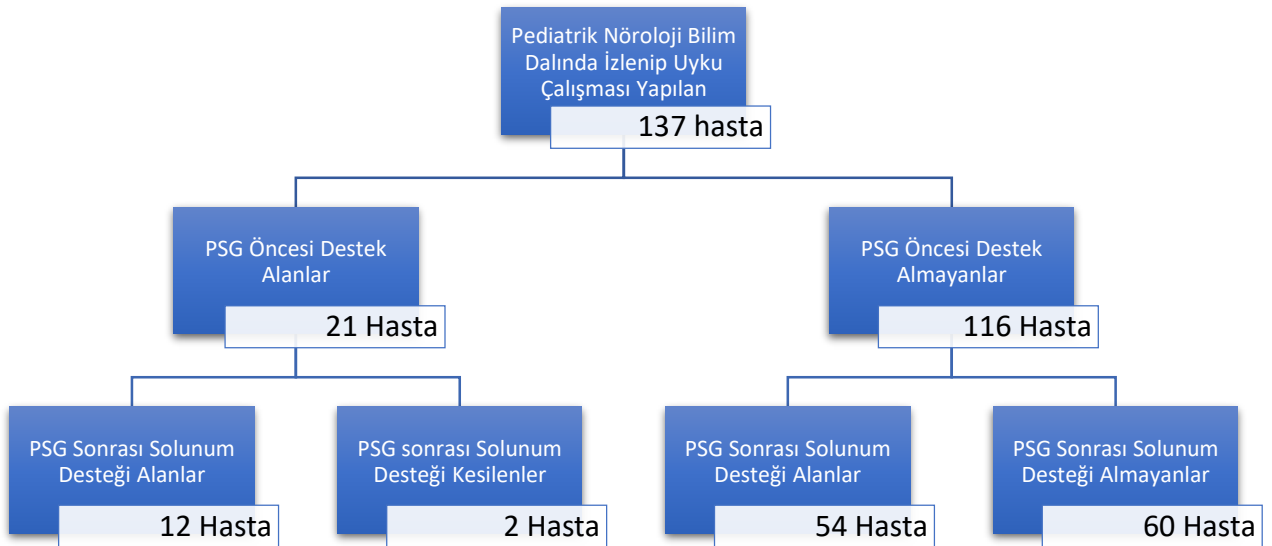
#### **4.1.8. Santral Sinir Sistemi Malformasyonları**

Gruptaki sekiz hastanın tamamına bulguları olduğu için PSG yapılmıştı; en sık bulgu horlama/ ağzı açık uyuma ve gece uykuda solunum durması/ sık uyanma/ terleme şeklindeydi. Hastalardan ikisine üç kez, dört hastaya iki kez, iki hastaya ise bir kez PSG yapılmıştı. Tüm çalışma grubundaki en yüksek AHİ ve desatürasyon indeksi ortancaları



santral sinir sistemi malformasyonu grubuna aitti, buna göre apne-hipopne indeksi ortancası 22,2 (min: 1,7, maks: 74,1), desatürasyon indeksi ortancası 15.4 (min: %0,3, maks: %80) olarak Tablo 17 'de gösterilmiştir.

PSG öncesi başlanan oksijen tedavisini almakta olan Chiari tip 2 tanılı bir hasta, test sonrası CPAP desteği almaya başlamıştı; diğer hastalar uyku testi öncesi herhangi bir solunum desteği almamaktaydılar. Test öncesi herhangi bir solunum desteği almayan yedi hastadan altısına, PSG sonrası BIPAP başlanmıştı. Hiçbir hastanın daha önce yapılmış solunum fonksiyon testi yoktu, ayrıca hiçbiri Pediatrik Nöroloji kliniğinden yönlendirilmemişti. Hastalardan dördünde skolyoz, beşinde eşlik eden epilepsi, birinde göğüs deformitesi vardı. Dört hasta yatağa bağımlı, iki hasta ortez veya yürüteç kullanmaksızın mobil şekilde günlük hayatlarına devam edebilen hastalardı. İki hastada kraniyofasiyal dismorfik bulgular vardı, hiçbir hastada pulmoner hipertansiyon gelişmemişti.



**Şekil 23.** Çalışmaya dahil edilen hastaların PSG öncesi ve sonrası solunum destekleri.

Çalışmaya dahil edilen 137 hastadan 21 tanesi PSG öncesi solunum desteği almaktaydı. Bu hastaların 12'si inceleme sonrası solunum desteği almaya devam etmiş, iki hasta destekten ayrılmıştı, beş hasta trakeostomi ile invaziv mekanik ventilasyon desteği almaya devam etmekteydi, kalan iki hastanın bilgisine sistemden ulaşılamadı. PSG öncesi solunum desteği almayan 116 hastanın 54'üne PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanırken, 60 hastaya test sonrası da solunum desteği başlanmamıştı. İki hastanın test sonrası solunum desteği ve PSG bilgilerine ulaşılamadı (Şekil 23).

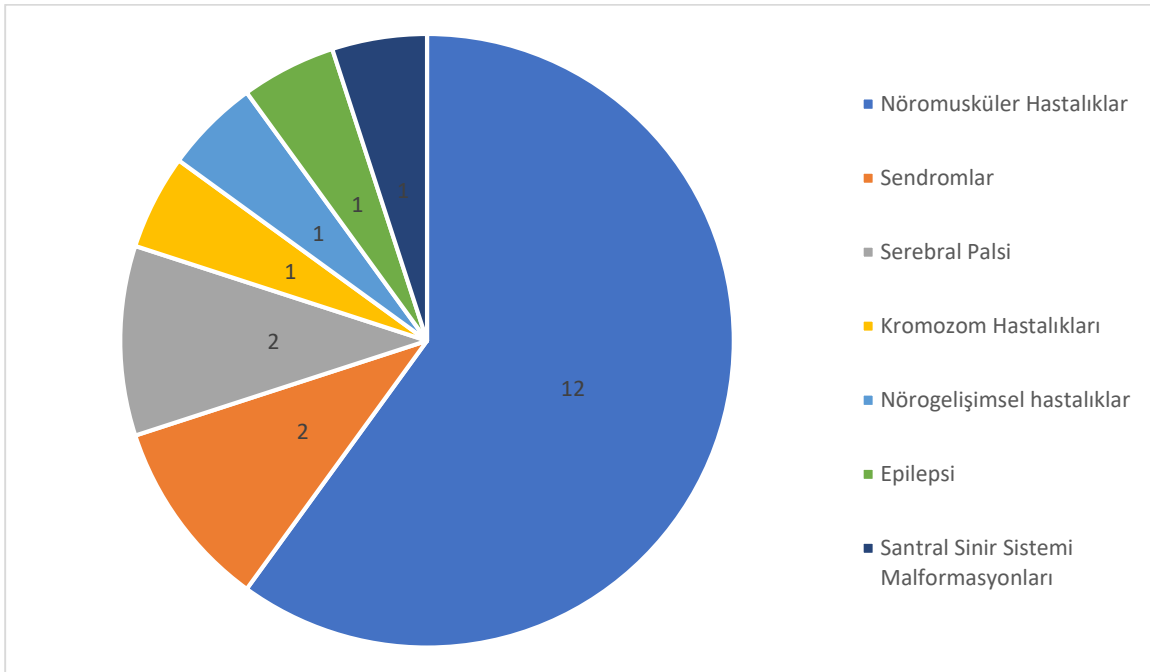
**Tablo 21.** PSG yapılmadan önce herhangi bir solunum desteği alan ve almayan grupların özellik ve bulgularının karşılaştırmalı incelenmesi.

	PSG öncesi destek almayanlar (n= 116)	PSG öncesi destek alanlar (n= 21)
Yaş (ortalama) (min, maks)	7,8 yaş (1,5 ay -18,5 yaş)	8,5 yaş (3,9 ay -16,5 yaş)
Esas hastalık tanı yaşı (ay, ortalama) (min, maks)	9 ay (1 ay-14 yaş)	8,5 ay (2 ay-12 yaş)
Cinsiyet (kız) (n, %)	57 (49,1)	13 (61,9)
Beden kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) (ortalama)(min, maks)	17,1±5,1 (10-32,4)	16,3 ± 7,1 (6,6-34,2)
Tanı grubu (n, %)		
* Sendromik Hastalar	30 (25,9)	2 (9,5)
* Kromozom Hastalıkları	13 (11,2)	1 (4,8)
* Nöromusküler Hastalıklar	29 (25)	12 (57,1)
* Serebral Palsi	14 (12,1)	2 (9,5)
* Nörogelişimsel hastalıklar	4 (3,4)	1 (4,8)
* Epilepsi	11 (9,5)	1 (4,8)
* Santral Sinir Sistemi Malformasyonu	7 (6)	1 (4,8)
* Diğer	8 (6,9)	1 (4,8)
PSG Yapılma Nedeni (n, %)		
*Belirti ve Bulgu var	81 (69,8)	7 (33,3)

-Horlama/ ağzı açık uyuma	40 (49,4)	3 (42,9)
-Gece uykuda solunum durması / sık uyanma / terleme	31 (38,3)	2 (28,6)
-Gündüz uyuklama	4 (4,9)	0 (0)
-Hipoventilasyon / Hiperkarbi	5 (6,2)	2 (28,6)
* Titrasyon gerekli	0 (0)	12 (57,1)
* Bilinmiyor	35 (30,2)	2 (9,5)
PSG yapılma sayısı (n, %)		
* 1	65 (56)	12 (57,1)
* 2	44 (37,9)	6 (28,6)
* 3	5 (4,3)	2 (9,5)
* 4	1 (9)	1 (4,8)
* 9	1 (9)	0
Uyku apnesi şiddeti (n, %)		
* Hafif	25 (21,6)	4 (19)
* Orta	19 (16,4)	3 (14,3)
* Ağır	47 (40,5)	12 (57,1)
Solunum fonksiyon testi yapılan hastalar (n, %)		
* Obstrüktif Patern	6 (5,2)	1 (4,8)
* Restriktif Patern	7 (6)	5 (23,8)
* Obstrüktif ve restriktif patern	2 (1,7)	6 (28,6)
* Normal solunum fonksiyon testi	12 (10,3)	0
Konsültasyon istenen klinik (n, %)		
* Pediatrik Nöroloji	39 (33,6)	7 (33,3)

* Genetik Bilim Dalı	26 (22,4)	0
*Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı	4 (3,4)	1 (4,8)
* Yatan hasta servisi	11 (9,5)	8 (38,1)
* Diğer	36 (31)	5 (23,8)
Skolyoz (n, %)	44 (37,9)	9 (42,9)
Göğüs deformitesi varsa (n, %)	15 (12,9)	5 (23,8)
* Pektus ekskavatum	7 (6)	4 (19)
* Pektus karinatum	8 (6,9)	-
* Bilinmiyor	-	1 (4,8)
Obezite (n, %)	21 (18,1)	2 (9,5)
Esas hastalık aktivitesi (n, %)		
* Ortez veya yürüteç kullanmıyor	65 (56)	4 (19)
* Ortez veya yürüteç yardımı ile yürüme	5 (4,3)	1 (4,8)
* Tekerlekli sandalyeye bağımlı	12 (10,3)	2 (9,5)
* Yatağa bağımlı	26 (22,4)	10 (47,6)
* Bilinmiyor	8 (6,9)	4 (19)
Kraniyofasiyal dismorfik bulgular (n, %)	50 (43,1)	7 (33,3)
Diyetisyen takibi (n, %)	26 (22,4)	2 (9,5)
Pulmoner hipertansiyon (n, %)	3 (2)	2 (9)
Fizik tedavi ve rehabilitasyon (n,%)	42 (36,2)	5 (23,8)

Değerlendirilen 137 hastadan 21'i (%15) PSG incelemesi yapılmadan önce solunum desteği almaktaydı. Bu grubun dağılımı Şekil 24'te gösterilmiş olup, hastaların %57'sini (n= 12) nöromusküler grup oluşturmaktaydı . Bu gruba ait ayrıntılı bilgi Tablo 21'de sunulmuştur. Hastaların 8'i erkek, 13 ü kızdı. Beden kitle indeksleri ortalaması  $16,3 \pm 7,1 \text{ kg/m}^2$  (min:6,6, maks: 34,2), PSG yapılma anındaki yaşları ortalama  $8,4 \text{ yaş} \pm 64,9 \text{ ay}$  (min: 3,9 ay, maks: 16,5 yaş), primer hastalıklarına tanı konma zamanının ortancası 8,5 ay (min: 2 ay , maks:12 yaş) olarak saptandı. Hastaların PSG çalışma süresi ortancası 424 dakika (min: 186 dakika, maks: 487 dakika) ortalama uyku süresi 263 dakika ( $\pm 89,4$ ), uyku etkinliği %66,4 ( $\pm 20,8$ ), uyku latansı ortancası 26 dakika (min: 0, maks: 103 dakika), uyanayazma sayısı ortancası 33,5 (min: 13, maks: 150), uyanayazma indeksi ortancası 10,4 (min: 5,1, maks:133 ), AHİ ortancası 8,3 (min: 0,8 , maks: 42,7), santral apne sayısı ortancası 2 (min: 0, maks: 48), obstrüktif apne sayısı ortancası 1 (min: 0, maks: 34), miks apne sayısı ortancası 0 (min:0, maks: 6), desatürasyon indeksi ortancası 0,7 (min: 0 , maks:95,5), ortalama oksijen satürasyonu ortancası %94 (min: %83 , maks: %98), minimum oksijen satürasyonu ortancası %83 (min: %31, maks: %95), satürasyonun %90'ın altına indiği ortalama süre 17,3 dakika (min: 0, maks: 341 dakika) olarak saptandı. Test öncesi 11 hastanın kan gazı değerlerine ulaşılabildi, ortalama  $p\text{CO}_2$   $52,2 \text{ mmHg} \pm 13,7$  olarak saptandı.



**Şekil 24.** PSG öncesi solunum desteği alan hastaların tanı dağılımları.

PSG öncesi noninvaziv solunum desteği alan 16 hastanın solunum desteği tiplerinin dağılımına bakıldığında, üç hastanın oksijen, yedi hastanın CPAP, altı hastanın BIPAP kullandığı görüldü. Bu hastalardan ikisinin PSG sonrası desteğinden ayrıldığı, 12 hastanın solunum desteğine devam ettiği görüldü, iki hastanın bilgisine ulaşılamadı. Tekrarlayan titrasyonlarla desteğinden ayrılan iki hastadan biri; serebral palsy tanılı, CPAP almakta olan bir hastaydı, oda havasına geçişten yaklaşık bir yıl sonra, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından elektif trakeostomi açıldığı bilgisine ulaşıldı. Diğer hasta, DMD tanılı, dış merkezde BIPAP başlanan, merkezimizde yapılan PSG incelemesinde AHI'nin 0,8 saptanması üzerine desteğine devam edilmesine gerek görülmemiştir. Solunum desteğine devam edilen 12 hastanın destek öncesi ve sonrası destek profillerinde değişiklik olup olmadığına bakıldığında, oksijen alan üç hastadan birine BIPAP, ikisine CPAP; CPAP alan dört hastadan üçüne BIPAP'a geçildiği görüldü (Tablo 22 ). Gruptan üç hastaya bulguları olduğu için, dokuz hastaya ise titrasyon amaçlı uyku testi yapılmıştı, şikayeti olması nedeni ile PSG yapılan hastalar, halihazırda oksijen alan ve test sonrası ağır uyku apnesi saptanarak basınç desteğine geçilen hastalardı. Hastalara PSG yapılmasını gerekli kılan belirti veya bulgular arasında, oksijen tedavisi altında iken, geceleri horlama ve ağzı açık uyuma, gece sık uyanma terleme ve kan gazında hiperkarbi saptanması yer almaktaydı. BİPAP başlanan hasta, bu üç hasta arasında yaş olarak en küçük olanıydı (3,9 ay), tekli antiepileptik ile nöbetleri kontrol altında olan ancak gelişim geriliği nedeni ile de izlenen bir epilepsi hastasıydı, test öncesine benzer şekilde, bu hastada test esnasında da hipoventilasyon saptanmıştı. Bu üç hastadan CPAP başlananların her ikisinde skolyoz, birinde pektus ekskavatum deformitesi vardı. Hastaların hiçbirisi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalından PSG incelemesine yönlendirilmemiştir. Hastaların hiçbirinde pulmoner hipertansiyon gelişmemiştir.

**Tablo 22 .** PSG öncesi noninvaziv solunum desteği alan hastaların, test öncesi (satır) ve test sonrası (sütun) solunum desteği durumları.

	Oda Havası	Oksijen	CPAP	BIPAP	Bilinmiyor
Oda Havası					
Oksijen			2	1	
CPAP	1		1	3	2
BIPAP	1			5	

\*CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı, BIPAP: İki seviyeli pozitif hava yolu basıncı.

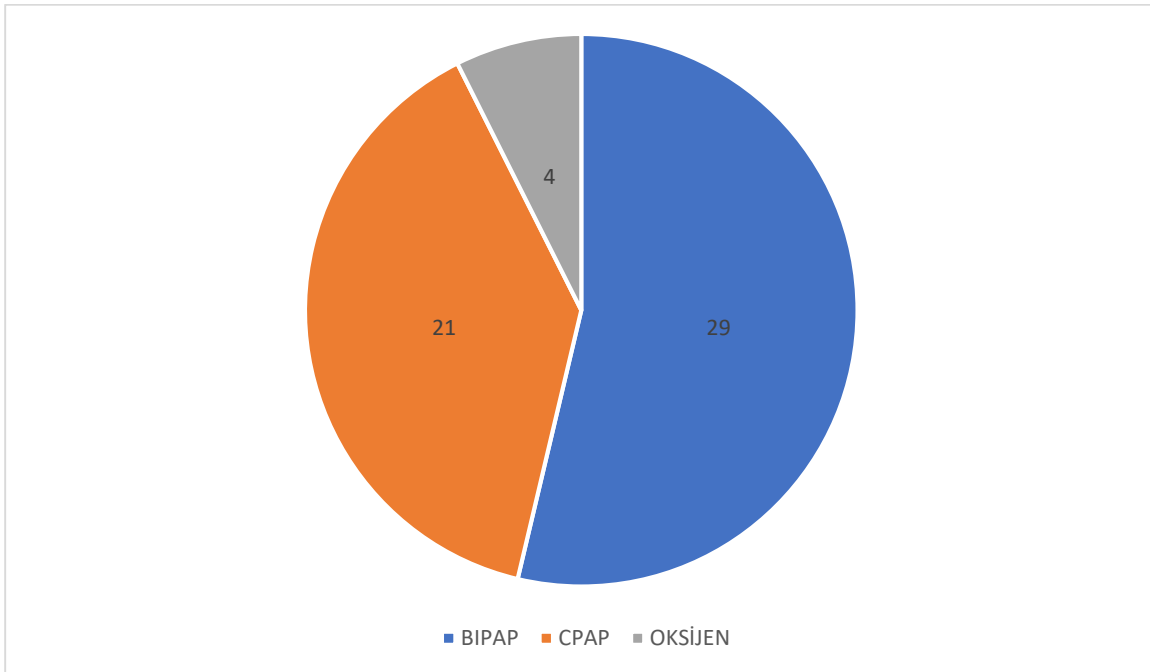
PSG yapılmadan önce herhangi bir solunum desteği almayan 116 hastanın 57'si kız, 59'u erkek idi. Hastaların beden kütle indeksleri ortalaması  $17,1 \pm 5,1 \text{ kg/m}^2$  (min:10, maks:32,4), PSG yapılma anındaki yaşlarının ortancası 7,8 yaş (min: 1,5, maks: 18,5 yaş), esas hastalıklarının tanı aldığı yaş ortancası 9 ay (min: 1 ay, maks: 14 yaş) olarak saptandı (Tablo 21). Hastaların PSG çalışma süresi ortancası 457 dakika (min: 181 dakika, maks: 548 dakika), toplam uyku süresi ortancası 316 dakika (min: 60,5, maks: 476), uyku etkinliği ortalaması %67,6 ( $\pm 19,5$ ), uyku latansı ortancası 26 dakika (min: 0, maks: 103 dakika), uyanayazma sayısı ortancası 45,5 (min:3, maks:242), uyanayazma indeksi ortancası 9,3 (min: 1,9, maks: 60), AHI ortancası 5,8 (min: 0, maks: 202), santral apne sayısı ortancası 3 (min: 0, maks: 235), obstrüktif apne sayısı ortancası 0 (min: 0, maks: 568), miks apne sayısı medyanı 0 (min: 0, maks: 39),

desatürasyon indeksi ortancası 1,1 (min: 0, maks: 80), ortalama oksijen satürasyonu ortancası %95 (min: %81, maks:%99), minimum oksijen satürasyonu ortancası %84 (min: %20, maks: %96), satürasyonun %90'ın altına indiği ortalama süre 17,3 dakika (min: 0, maks: 341 dakika) olarak saptandı. Test öncesi 59 hastanın kan gazı değerlerine ulaşılabildi;  $p\text{CO}_2$  ortancası 41 mmHg (min:29, maks:64) olarak saptandı.

116 hastanın 54'üne (%46) PSG sonrası solunum desteği başlanırken, 60 tanesine destek başlanmamıştı. Solunum desteği başlanan 54 hastanın %50 si kızdı (27 hasta). Hastaların beden kitle indeksleri ortalaması  $16.9 \text{ kg/m}^2$  (min:11, maks: 32), PSG yapılma anındaki yaşlarının ortancası 6 yaş (min: 1,5, maks: 18,5 yaş), esas hastalıklarının tanı aldığı ay ortancası 4 ay (min: 1 ay, maks: 8 yaş) olarak saptandı (Tablo 23). Bu hastalardan 13'ü sendromik (%24.1), 10'u (%18.5) nöromusküler gruptan, 10'u (%18.5) serebral palsili; kromozom hastalıkları, epilepsi ve santral sinir sistemi malformasyonları gruplarının her birinden ise altı hasta (%11.1) vardı (Tablo 24). Hastaların %75'ine belirti veya bulgusu olması nedeni ile PSG yapılmıştı. Hastalardan 24'üne (%58.5) horlama/ ağzı açık uyuma, 12'sine (%29.3) gece uykuda solunum durması/ sık uyanma/ terleme, beş hastaya (%12.2) hipoventilasyon /hiperkarbi nedeni ile PSG yapılmıştı. Solunum fonksiyon testi yapılan altı hastanın; üçünde restriktif patern, birinde obstrüktif patern saptanırken, iki hastanın solunum fonksiyon testi normal sonuçlanmıştı. Skolyoz, bu hastaların 25'inde mevcutken (%56.8), yedi hastada (%46.7) göğüs deformitesi, 27 hastada (%50) kraniyofasiyal dismorfik bulgular mevcuttu. Hastalardan 16'sı diyetisyen tarafından takip edilmekte, 41 hasta fizik

tedavi almaktaydı. 24 hasta ortez veya yürüteç kullanmadan günlük hayatına devam ederken, 18 hasta yatağa bağımlı, altı hasta tekerlekli sandalyeye bağımlı, 2 hasta ise tıbbi cihaz yardımı ile yürümekteydi (Tablo 25 ve 26).

PSG sonrası solunum desteği başlanan hastaların (n=54), PSG çalışma süresi ortancası 449 dakika (min: 181 , maks: 512) , toplam uyku süresi ortancası 287 dakika (min:98, maks:476), uyku etkinliği ortancası %66 (min: %23, maks: %98) , uyku latansı ortancası 15 dakika (min: 0, maks: 229 ) , uyanayazma sayısı ortancası 52 (min:5, maks:242), uyanayazma indeksi ortancası 11,8 (min: 1,9, maks: 60 ) , AHİ ortancası 15,2 (min:0 , maks: 202), santral apne sayısı ortancası 4 (min: 0, maks: 235), obstrüktif apne sayısı ortancası 0 (min: 0, maks: 568), miks apne sayısı medyanı 0 (min: 0, maks: 39), desatürasyon indeksi ortancası 9,8 (min: 0,30 , maks: 80), ortalama oksijen satürasyonu ortancası %93 (min: %81 , maks: %99), minimum oksijen satürasyonu ortancası %77 (min: %20, maks: %93), satürasyonun %90'ın altına indiği ortalama süre 28,1 dakika (min: 0,4 , maks: 338)olarak saptandı. İnceleme öncesi alınan kan gazı değerlerine göre pCO<sub>2</sub> ortancası 45 mmHg (min: 29, maks: 64) olarak saptandı. Yalnızca iki hastanın test esnasında hipoventilasyonu değerlendirilebilmiş, ikisinde de hipoventilasyon olduğu tespit edilmişti (Tablo 7). Uyku testi sonrası dört hastaya oksijen tedavisi, 21 hastaya CPAP, 29 hastaya BIPAP başlandı (Şekil 25 ).



**Şekil 25.** PSG sonrası solunum desteği başlanan hastaların başlanan desteklerinin dağılımı.



PSG sonrası solunum desteği başlanan hasta grubu (n= 54) ile destek başlanmayan grup (n= 60) kıyaslandığında, grupların cinsiyet dağılımlarının benzer olduğu görüldü (p= 0.72). Destek başlanan ve başlanmayan hastaların PSG yapılma anındaki yaşları birbirine benzerdi, ancak solunum desteği başlanan grubun esas hastalık tanı yaşı ortancası 4 ay (1 ay- 8 yaş), başlanmayan grubun 18 ay (1 ay-14 yıl) idi (p<0.001). Solunum desteği başlanan grubun vücut ağırlığı ortancası 16 kg (4-98), başlanmayan grubun 27 kg (7-97) olarak saptandı ve birbirinden farklıydı (P= 0.03) , ancak beden kitle indeksi ortancaları arasında fark yoktu (P=0,81)(Tablo 23).

**Tablo 23.** PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan grupların yaş, esas tanı yaşı, cinsiyet, beden kitle indeksi ve vücut ağırlıklarının ortanca, en küçük ve en büyük değerlerinin karşılaştırılması.

	PSG sonrası solunum desteği başlananlar (N=54)	PSG sonrası solunum desteği başlanmayanlar (N=60)	P
Yaş (ortalama) (min, maks)	6 yaş (1,5 ay -18,5 yaş)	8,8 yaş (7,9 ay-17,9 yaş)	P=0,08
Esas hastalık tanı yaşı (ay, ortalama) (min, maks)	4 ay (1 ay-8 yaş)	18 ay (1 ay-14 yaş)	P<0.001
Cinsiyet (kız) (n, %)	27 (49,1)	28 (50,9)	P=0.72
Beden Kitle İndeksi (kg:m <sup>2</sup> ) (min, maks)	16,7±5,3 (11-30)	17,5 ±4,8 (10-32)	P=0.81
Vücut ağırlığı (kg) (ortanca, min, maks)	16 (4-98)	27 (7-97)	P=0.03

Hastaların tanılarının, solunum desteği alıp almamaları üzerinde etkisi vardı (p=0.01); buna göre serebral palsi, santral sinir sistemi malformasyonu ve nörogelişimsel hastalığı olan çocuklar daha fazla solunum desteğine ihtiyaç duymuşlardı (Tablo 24).

PSG sonrası solunum desteği başlanmayan grubun %65'ine, başlanan grubun ise %75'ine, belirti veya bulguları olması üzerine PSG yapılmıştı. Belirti ve bulguları olup, PSG sonrası solunum desteği başlanan hastaların %58.5'inde horlama/ ağzı açık uyuma mevcuttu, gündüz uyuklama nedeni ile destek başlanan hasta yoktu, ayrıca beş hastaya hipoventilasyon

/hiperkarbi şüphesi ile PSG yapıp solunum desteği başlanmıştı. Test sonrası solunum desteği başlanmayan grupta, hiperkarbi/ hipoventilasyonu olan hasta yoktu, ayrıca gündüz uyuklama şikayeti olan dört hasta vardı (P=0.003) (Tablo 25).

**Tablo 24.** PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan hastaların tanılarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

	PSG sonrası solunum desteği başlananlar (N=54)	PSG sonrası solunum desteği başlanmayanlar (N=60)	P
Tanı grubu (n, %)			P=0.01
* Sendromik hastalar	13 (%24.1)	17 (%28.3)	
* Kromozom hastalıkları	6 (%11.1)	7 (%11.7)	
* Nöromusküler hastalıklar	10 (%18.5)	17 (%28.3)	
* Serebral palsy	10 (%18.5)	4 (%6.7)	
* Nörogelişimsel hastalıklar	3 (%5.6)	1 (%1.7)	
* Epilepsi	6 (%11.1)	5 (%8.3)	
* Santral sinir sistemi malformasyonu	6 (%11.1)	1 (%1.7)	
* Diğer	0 (%0)	8 (%13.3)	

Kulak Burun Boğaz Bilim Dalı'ndan danışılarak PSG yapılan tüm hastalara, ayrıca yatan hasta servislerinden danışılarak uyku testi yapılan hastaların çoğuna solunum desteği başlandığı saptandı ( p=0.001) (Tablo 25).

PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan grup arasında skolyoz ve göğüs deformitesi varlığı, solunum fonksiyon testi sonuçları, hastalık aktivitesi, kraniyofasiyal dismorfik bulgu varlığı, fizik tedavi desteği varlığı, diyetisyen takibi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p< 0.05). Ancak, skolyozu olan ( %56.8 ve %43.2), yatağa bağımlı (%69.2 ve %30.8), kraniyofasiyal dismorfik bulguları (%54 ve %46) olan çocuklara, test sonrası daha fazla solunum desteği başlandığı görüldü. Solunum desteği almayan grupta, en sık göğüs deformitesi pektus ekskavatum (6 hasta); solunum desteği alan grupta ise pektus karinatum (6 hasta) idi (Tablo 26).

**Tablo 25.** PSG sonrası solunum desteği başlayan ve başlanmayan hastaların, belirti/ bulgu ve konsültasyon istenen kliniklerin dağılımının karşılaştırmalı gösterilmesi.

	PSG sonrası solunum desteği başlananlar (N=54)	PSG sonrası solunum desteği başlanmayanlar (N=60)	P
Belirti/ bulgu (n, %)	41 (%75)	39 (%65)	P=0.003
- Horlama / ağzı açık uyuma	24 (%58.5)	16 (%40)	
- Gece uykuda solunum durması / sık uyanma / terleme	12 (%29.3)	19 (%47.5)	
- Gündüz uyuklama	0 (%0)	4 (%10)	
- Hipoventilasyon/ Hiperkarbi	5 (%12.2)	0 (%0)	
Konsültasyon İstenen Klinik (n,%)			P=0.001
* Nöroloji	11 (%20.4)	28 (%46.7)	
* Genetik	10 (%18.5)	16 (%26.7)	
* Kulak Burun Boğaz	4 (%7.4)	0 (%0)	
* Yatan hasta servisi	9 (%16.7)	2 (%3.3)	
* Diğer	20 (%37)	14 (%23.3)	

Test sonrası solunum desteği başlanan grup başlanmayan grupla kıyaslandığında, destek başlanan grupta PSG alışma süresi ve toplam uyku süresi belirgin olarak kısa saptandı ( $p<0.05$ ). Uyanayazma sayısı, uyanayazma indeksi, AHI, obstrüktif apne sayısı, desatürasyon indeksi, test boyunca hipoksi süresi daea yüksek; başlangıç oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu, minimum oksijen satürasyonu daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Santral apne sayıları açısından, solunum desteği başlanan grupta dağılım genişliği daha yüksek olmakla beraber fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 27).

**Tablo 26.** PSG yapılan ve yapılmayan hastaların skolyoz ve göğüs deformitesi mevcudiyeti, esas hastalık aktivitesi, kraniyofasial dismorfik bulgular, diyetisyen takibi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon açısından karşılaştırmalı gösterilmesi.

	PSG sonrası solunum desteği başlananlar (N=54)	PSG sonrası solunum desteği başlanmayanlar (N=60)	P
Skolyoz (n%)	25 (%56.8)	19 (%43.2)	P=0.1
Göğüs deformitesi (n, %)	7 (%46.7)	8 (%53.3)	P=0.95
Göğüs deformitesi varsa (n, %)			NA
* pektus ekskavatum	1	6	
* pektus karinatum	6	2	
* bilinmiyor	0	0	
Esas hastalık aktivitesi (n, %)			P=0.55
* Ortez veya yürüteç kullanmıyor	24 (%36,9)	41 (%61,1)	
* Tıbbi cihaz yardımı ile yürüme	2 (%40)	3 (%60)	
* Tekerlekli sandalyeye bağımlı	6 (%50)	6 (%50)	
* Yatağa bağımlı	1	8 (%30.8)	
* Bilinmiyor	8 (%69.2)	2 (%33.3)	
Kraniyofasiyal dismorfik bulgu (n, %)	4 (%66.7)	0	
Kraniyofasiyal dismorfik bulgu (n, %)	27 (% 54)	23 (% 46)	P=0.21
Diyetisyen takibi (n, %)	16 (% 61.5)	10 (% 38.5)	P=0.11
Fizik tedavi ve rehabilitasyon (n, %)	41 (% 53.2)	36 (% 46.8)	P=0.07

**Tablo 27.** PSG sonrası solunum desteği başlanan ve başlanmayan hastaların uyku testi parametrelerinin karşılaştırmalı gösterilmesi.

	PSG sonrası solunum desteği başlananlar (N=54)	PSG sonrası solunum desteği başlanmayanlar (N=60)	P
Toplam PSG çalışma süresi (dakika) (medyan; min-maks)	449 (181-512)	465 (283-548)	P=0.04
Toplam uyku süresi (dakika) (medyan; min-maks)	287 (98-476)	344 (60-450)	P=0.03
Uyku Etkinliği (%)	66 (23-98)	75 (15-96)	P=0.25
Uyku latansı (dakika) (medyan; min-maks)	15 (0-229)	19 (0-263)	P=0.27
Uyanayazma sayısı (medyan; min-maks)	52 (5-242)	38 (3-150)	P=0.02
Uyanayazma indeksi (medyan; min-maks)	11,8 (1,9-60)	7,9 (2,5-29)	P=0.002
Apne hipopne indeksi (medyan; min-maks)	15,2 (0-202)	2,3 (0-33,7)	P<0.001
Santral apne sayısı (medyan; min-maks)	4 (0-235)	2 (0-95)	P=0.2
Obstrüktif apne sayısı (medyan; min-maks)	0 (0-568)	0 (0-15)	P=0.009
Miks apne sayısı (medyan; min-maks)	0 (0-39)	0 (0-9)	P=0.37
Başlangıç oksijen satürasyonu (%)(medyan; min-maks)	94 (85-99)	96 (88-98)	P<0.001
Ortalama oksijen satürasyonu (%)(medyan; min-maks)	93 (81-99)	96 (90-98)	P<0.001
Minimum oksijen satürasyonu (%)(medyan; min-maks)	77 (20-93)	89 (61-96)	P<0.001
Desatürasyon indeksi (medyan; min-maks)	9,8 (0,30-80)	0,1 (0-4,9)	P<0.001
Test boyunca hipoksi süresi (dakika)(medyan; min-maks)	28,1 (0,4-338)	0,4 (0-130)	P<0.001
Test öncesi parsiyel karbondioksit basıncı (mmHg) (medyan; min-maks)	45 (29-64)	40 (32-63)	P=0.07
Test esnasında hiperkarbi (n)	2	-	Hesaplanamadı.

## 5.TARTIŞMA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı ve Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı hasta sayısı, yükü ve tıbbi kompleksite açısından ülkemizde 3. basamak referans merkezleridir. Hastane bünyesinde, Erişkin Hastanesinde 1999 yılından bu yana, Göğüs Hastalıkları Bilim Dalının aktif olarak hizmet verdiği iki adet uyku odası mevcuttur, Kulak Burun Boğaz Bilim Dalının kullanmakta olduğu ve Nöroloji Bilim Dalının video EEG eşlikli kullanmakta olduğu birer uyku odası daha vardır. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesinde ise 2015 yılından bu yana, bölüm 22 Adölesan servisindeki tek oda ile aktif olarak PSG çalışmaları yapılmaya devam etmektedir. Gece boyu izlem esnasında, hastalar gecenin nöbetçi uyku teknisyeni tarafından çalışmaya hazırlanmakta ve gece boyu izlenmekte, PSG sonucu Pediatrik Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı tarafından rapor edilmektedir.

Bu tez çalışmasında, Pediatrik Nöroloji kliniğinde takipli olup PSG incelemesi yapılan hastaların retrospektif olarak değerlendirilerek, risk altındaki gruplar ve ilişkili risk faktörlerinin tanımlanması, uyku ile ilişkili solunum problemlerinin gruplar içinde ve arasında özelliklerinin değerlendirilmesi, PSG incelemesinin hasta yönetimi ve izlemine katkısının ve tedavi planlanan hastalarda solunum destekleri ve tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışma hastalarının yer aldığı tarihler arasında toplam 508 hastaya PSG incelemesi yapıldığı, bunların 137'sinin (%26) Pediatrik Nöroloji Bilim Dalı tarafından izlenmekte olduğu saptandı. Hastaların 41'i nöromusküler hastalık, 32 hasta sendromik, 16 hasta serebral palsi, 14 hasta kromozomal hastalıklar, 12 hasta epilepsi, 9 hasta diğer nörolojik komorbiditesi olan hastalar, 8 hasta santral sinir sistemi malformasyonu, 5 hasta ise nörogelişimsel hastalık tanısı ile izlenmekteydi. PSG öncesi uyku ile ilişkili solunum problemi yaşadığı kanıtlanmamış ve herhangi bir solunum desteği almayan 54 hastaya ilk kez solunum desteği başlanmış olduğu görüldü, tüm çalışma grubunun %39'unu oluşturan bu hastaların 13'ü sendromik, 10'u nöromusküler hastalık, 10 hasta serebral palsi tanı gruplarında idi. İlk kez solunum desteği başlanan hastaların %75'ine bulgu veya belirtisi olduğu için PSG incelemesi yapılmış, hastaların kalan %25'i ise herhangi bir bulgu veya belirti olmadan uyku çalışmasına dahil edilmişti. AASM' nin iş birliği ile hazırlanan bir rehberde, çocukluk çağında PSG yapılması için

endikasyonlar literatür ile paralel şekilde önerilmektedir, ancak riskli gruplarda ön gördürücüler ve rutin tarama ile ilgili yeterli literatür verisi yoktur(188).

Şimdiye dek elde olunan pek çok veri ve derleme , gerek santral sinir sistemi matürasyonunun tamamlanmamış olması, gerekse üst hava yollarının daha dar ve kollabe olmaya yatkın olması nedeni ile, uyku ile ilişkili solunum problemlerinin küçük yaşta daha sık görüldüğünü göstermektedir(188, 189). Çalışma grubumuzda, solunum desteği başlanan ve başlanmayan hastaların PSG yapılma anındaki yaşları benzer olmakla beraber, esas hastalığa ait erken tanı alan çocukların, geç tanı alan çocuklara kıyasla daha çok solunum desteği ihtiyaçları olduğu belirlendi. Bu durum, hastalık yükünün uyku ile ilişkili solunum problemleri üzerine etkisi olarak değerlendirilebilir. Hastaların beden kitle indeksleri ile solunum desteği ihtiyaçları arasında bir ilişki saptanmadı, ancak ilginç olarak daha zayıf çocukların daha çok solunum desteği ihtiyacı olduğu belirlendi. Bu durum , bilhassa DMD tanılı hastalar olmak üzere, özellikle nöromusküler grupta kas atrofisi ve astenik duruş ile ilişkili olabilir. Çalışmaya dahil edilen gruplar arasında, özellikle serebral palsi, santral sinir sistemi malformasyonu ve nörogelişimsel hastalığı olan çocukların, oransal olarak diğer gruplara kıyasla daha fazla solunum desteğine ihtiyaç duydukları saptandı. Tüm çalışma grubunda, test öncesi hiperkarbi/ hipoventilasyonu saptanan tüm hastalara solunum desteği başlanmıştı, bu durum aslında klinikte, noktürnal hipoventilasyon sendromunun gözden kaçırıldığını düşündürmektedir. Bu nedenle PSG esnasında pCO<sub>2</sub>, hipoventilasyon şüphesi olan tüm hastalarda ölçülmelidir.

Çalışma grubumuz gözden geçirildiğinde, PSG sonrası ilk kez solunum desteği başlanan ve başlanmayan grubun, belirti veya bulgu dağılımı birbirinden farklıydı (p<0.05). Uyku apnesi tespit edilen 54 hastanın hiçbirinin PSG yapılma gerekçesi gündüz uykululuğu değildi, solunum desteği başlanmayan grupta ise 4 hasta bu şikayet ile teste dahil edilmişti. Çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemleri erişkinlerde olduğu kadar sık gündüz uykululuğuna neden olmamakta, daha çok dikkat dağınıklığı ve akademik başarıda düşüş ile karakterize uzun veya kısa dönem bilişsel hasar ile sonuçlanmaktadır(60, 190). Bu nedenle, klinikte özgül veya yaygın öğrenme güçlüğü nedeni ile izlenen hastaların mutlaka uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından erken dönemde sorgulanması, şüphe halinde ileri tetkiklerinin planlanması çocuğun nörobilişsel seyri üzerinde önemli iyi etkilere neden olacaktır. Diğer taraftan, literatürde OUAS'lı çocukların belirti veya bulgu profilinin

araştırıldığı 759 hastalık bir seride, hastaların bulguları temelde üç grupta incelenmiş, birinci gruba gece horlama/ solunum durması veya gündüz uykuluğu olan, ikinci gruba gündüz davranışsal bozuklukları olan, üçüncü gruba da yalnızca habitüel horlamanın dahil edildiği hastalar katılmış, bir hasta semptom veya belirtisi doğrultusunda üç gruba dahil edilmiştir(112). Gece horlama/ solunum durması veya gündüz uykuluğu olan grupta AHI diğer gruplara kıyasla belirgin yüksek saptanmış, üç grup içinde duyarlılık en düşük , özgüllük ise en yüksek birinci gruptaki bulgulara sahip çocuklarda belirlenmiştir(191). Çalışmamız ile farklılık gösteren bu bulgu, tanı profillerinin farklılığı ile ilişkili olarak değerlendirilebilir.

Nöromusküler hastalık grubunun en büyük çoğunluğu oluşturduğu bu çalışmada, PSG öncesi solunum desteği almayan hastaların yaklaşık 1/3'üne solunum desteği başlanmıştı, ayrıca bu hastaların yarısında herhangi bir belirti veya bulgu olmaksızın yalnızca klinik şüphe ile PSG incelemesine yönlendirilmişti. İlk kez solunum desteği başlanan hastaların %80'inde skolyoz mevcuttu. İlk kez solunum desteği başlanan hastaların %80'i PSG incelemesine Pediatrik Nöroloji polikliniğinden yönlendirilmişti. Nöromusküler hastalığı olan bireylerin, skolyoz ve eşlik eden kas güçsüzlüğü ile beraber, gündüz oturur pozisyondan gece yatar pozisyona geçtiklerinde, bunun zorlu vital kapasiteyi %25 oranında azalttığı gösterilmiştir(192). Kas hastalarının, başta diyafram fonksiyonlarının azalması nedeni ile gece kompensatuar mekanizmaların da ortadan kalkması sonucu, şiddetli hipoventilasyon riski ile karşı karşıya kalması kaçınılmazdır. Bu durumun en önemli sonucu, artmış kan karbondioksit düzeyidir ve hastalığın ancak ilerleyen dönemlerinde hipoksi belirginleşir. Hasta grubunun ortalama desatürasyon indeksi, diğer gruplarla kıyaslandığında oldukça düşük saptanmıştı; bu bulgu nöromusküler hastalık grubunda yalnızca pulse oksimetre ile satürasyon takibinin ne izlemde ne de tanı ve tedavide tek başına yeterli olmadığını destekler niteliktedir. Bununla beraber, çalışma grubundaki hastaların yalnızca dokuzunun uyku çalışması ile eş zamanlı pCO<sub>2</sub> monitörize edilebilmişti; test esnasında hiperkarbi saptanan iki hasta ise serebral palsy tanısı ile izlenmekteydi ve test sonrası BIPAP desteği başlanmıştı. Nöromusküler hastalıklar grubunda en önemli uyku sorununun, hipoventilasyona bağlı hiperkarbi olduğu bilindiğinden, PSG sonrası başlanan 10 solunum desteğinin yedisi BİPAP şeklindeydi. Kalan 3 hastaya ise CPAP tedavisi başlanmıştı, bu 3 hastanın ikisi DMD, biri ise Pompe hastasıydı. CPAP başlanan DMD hastalarımız adölesan yaş grubundaydı, gündüz uyanırken kan parsitel karbondioksit basınçları 46 mm Hg ve 49 mm Hg şeklindeydi, PSG'de



obstrüktif apneleri ve hipopneleri belirgindi, hastalardan ikisi de steroid kullanmaktaydı ve biri obezdi. DMD tanılı bir grup hastada yapılan bir çalışma, bu çocukların hipoventilasyon sorununun en başta üst hava yollarındaki kas tonusunun gerek hastalığın direk etkisi gerek ise steroid kullanımına bağlı atrofi nedeni ile bozulması neticesinde üst hava yolu kollapsı ile başladığını göstermiştir (193). 34 DMD hastasının dahil edildiği bir başka çalışmada ise obstrüktif uyku apnesi saptanan 11 hastanın yaş ortancası 7 yıl, hipoventilasyon saptanan 11 hastanın yaş ortancası ise 13 yıl bulunmuş, obstrüktif sorunların hipoventilasyondan daha erken yıllarda ortaya çıktığı tezi öne sürülmüştür (127). Çalışmadaki DMD hastalarında, CPAP başlanan hastaların yaşı BIPAP başlananlardan daha küçük değildi. Gruptaki 12 SMA hastasından dördüne ilk kez solunum desteği başlanmış ve BIPAP önerilmişti, hastaların ikisinde göğüs deformitesi, üçünde ise skolyoz mevcuttu; bu faktörlerin varlığının hastaların solunum desteği ihtiyacını belirginleştirdiği düşünülmüştür. İlk kez solunum desteği başlanan dört hastadan ikisi intratekal nusinersen tedavisi almaktaydı. 2018 yılında spinal muskuler atrofili çocuklar için yayımlanan bir konsensüs raporunda, tolere edemeyen ve hiperkapnisi olmayan henüz oturamayan bebekler için için CPAP tedavisinin BIPAP yerine öncelenebileceği, ancak karbondioksit retansiyonunda neden olabileceği ve gün boyu ventilatör bağımlılığı riskini de beraberinde getirebildiği, diğer yaş gruplarında ise BIPAP önerilmesi gerektiği belirtilmiştir(133), çalışma grubumuzda solunum desteği başlanan dört hastadan üçü bebeklik çağına olmasına rağmen doğrudan BIPAP'ı tolere etmişlerdi.

Sendromik hasta grubumuzda hastaların büyük kısmını Prader-Willi Sendromu, akondroplazi ve Joubert sendromu oluşturmaktaydı. Sendromik grupta bulunan hastaların çeşitliliğinin ve sayısının az olması, tez çalışmamıza doğrudan Genetik Bilim Dalımız tarafından izlenen ve PSG incelemesi yapılan hastaların dahil edilmeyişi ile açıklanabilir. Grubun AHİ ortancası, santral sinir sistemi malformasyonlarından sonra en yüksek değerd. Prader-Willi sendromunda uyku apnesi sıklığı literatürde %0-100 arasında ve oldukça değişken olarak bildirilmiş, bizim çalışma grubumuzda 14 Prader-Willi sendromlu hastamızın sekizinde (%57) uyku apnesi saptanmış ve hepsine CPAP tedavisi başlanmıştı. Solunum desteği başlanan hastalardan altısında (%75) obezite mevcuttu. 1980 yılında yapılan bir çalışmada yaşları 15 in üzerinde olan 23 Prader-Willi hastasından dokuzunun kor pulmonale nedeni ile kaybedildiği rapor edilmiştir(84). O tarihten sonra literatürde pulmoner hipertansif kriz tanımlanan 3 yaşındaki erkek hastada , etiyojisi araştırılırken ağır uyku apnesi tespit

edilmiş, invaziv olmayan mekanik ventilasyon ve diyetle 3 ay içinde klinik ve ekokardiyografik iyileşme sağlanmıştır(194). Güncel PSG uygulamaları 1980'li yıllarda başlamış, tanı ve tedavi olanaklarının gelişmesi ile uyku sorunu olan Prader-Willi sendromlu hastaların hayat kalitesi ve sağ kalımı üzerinde ciddi iyileşmeler yaşanmıştır. Prader-Willi sendromlu hastalarda davranış bozukluklarının da uyku ile ilişkili solunum problemlerinin bir sonucu olduğu düşünülecek olursa, apnenin tanısı ve uygun şekilde yönetilmesi hem hastanın hem de ailenin hayat kalitesini oldukça yükseltir. Ancak, Prader-Willi sendromlu çocuklar ve uyku ile ilişkili solunum problemleri ile ilgili rutin bir tarama algoritması henüz oluşturulmamıştır. Çalışma grubundaki üç Joubert sendromlu hastadan ikisine gelişim geriliği, birine epilepsi eşlik etmekteydi. Gelişim geriliği hastalığının tanı kriterleri arasında tarif edilmektedir(92). Literatürde sunulan bir vaka takdimindeki hastanın santral apne sayısı 76 iken, bizim hasta grubumuzda sırayla 139 ve 194 şeklindeydi(91). Akondroplazili 0-5 yaş hastalar üzerinde Avustralya'da yapılan bir çalışmada, ilk bir yaşta hastaların %38'ine, 5 yaşını tamamlayan tüm hastaların ise üçte birine PSG yapılabilmiş, bu hasta grubunda uyku ile ilişkili solunum problemleri iyi tanımlandığından, bu oran oldukça düşük bulunmuştur (195). Akondroplazili çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemi görülme insidansı %10-40 arasında değişmektedir, ancak çalışma grubumuzdaki üç akondrodisplazili hastadan ikisine gece uykuda solunum durması şüphesi ile, birine klinisyen şüphesi ile uyku çalışması yapılmış; uyku çalışmaları normal saptanmıştı. Bu durum, hastanemizde takipli akondroplazili tüm çocukların Pediatrik Nöroloji kliniğinde takip edilmiyor olması nedeni ile çalışma grubuna dahil edilememiş olmasının bir sonucu olabilir.

Literatürde santral uyku apnesine eşlik eden en sık komorbidite, santral sinir sistemine ait konjenital malformasyonlar olarak değerlendirilmektedir(30, 196). Ancak obstrüktif uyku apnesi saptanan hastalarda , obstrüktif apne tedavi edildikten sonra santral apneler gün yüzüne çıkıp belirgin hale geldiğinden (197), obstrüktif uyku apnesi ön planda olup bu nedenle solunum desteği başlanan hastaların izlemde kontrol uyku çalışmalarında santral apne sayıları artmış saptanabilir. Bizim hasta popülasyonumuzda en yüksek santral apne sayıları, Rett sendromlu bir hastaya, Prader-Willi tanılı bir hastaya ve Joubert sendromu tanılı iki hasta olmak üzere, toplam dört hastaya aitti, bu hastaların tamamında santral apne sayısı  $\geq 5$  /saat olarak kaydedilmişti. Henüz kesin kriter sayılmasa da literatürdeki bazı çalışmalar çocuklar için  $\geq 5$  /saat santral apne sıklığının, santral apne sendromu olarak

tanımlanabileceğini belirtmektedirler(30, 198). Hasta popülasyonumuzda en yüksek santral apne sayısı ortancası ise nörogelişimsel hastalık ve santral sinir sistemi malformasyonu grubuna aitti.

Serebral palsili çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemlerinin sıklığı bilinmese de, eşlik eden risk faktörleri iyi tanımlanmıştır(138). Bizim hasta popülasyonumuzun tamamında eşlik eden epilepsi vardı, eş zamanlı EEG monitörizasyonu yapılmadığından nöbet varlığının uyku ile ilişkili solunum problemleri ile ilgisi değerlendirilememiştir. Hastaların hepsinde uykuda aktif epileptiform anomali olduğu görülmüş; iki hastada epileptik ensefalopati tanımlanmıştı. Dikkat çeken diğer bir bulgu, ilk kez solunum desteği başlanan 10 hastanın dokuzunun ailesi tarafından uykuda solunum bozuklukları ile ilgili öykü vermesidir. Bu hastalardan %66'sının belirtisi horlamaydı, bu nedenle, serebral palsy grubunda hastaların veya yakınlarının öyküde belirttiği şikayetler, kesinlikle önemsenmeli ve hastalar uyku çalışmalarına yönlendirilmelidir. PSG incelemesi yapılan serebral palsy grubu küçük bir örneklem olmakla beraber, bu hastalardan yalnızca birinin Pediatrik Nöroloji polikliniğinden uyku çalışmasına yönlendirilmesi, poliklinik koşullarında ayrıntılı sorgulama ve farkındalığın artırılması konusunda uyarıcıdır. Tüm çalışma grubunda, ortanca uyku etkinliği en düşük olan grup yine serebral palsy hastaları olarak tespit edildi. Azalmış uyku etkinliğinin kötü bilişsel sonuçlar ve hayat kalitesinde azalma ile ilişkili olduğu da bu hasta grubunda iyi tanımlanmıştır(199). Artmış kas tonusu ve bununla ilişkili artmış ağrının bu çocuklarda uyku ile ilişkili solunum problemlerini arttırdığı kanıtlanmıştır (141, 143), bizim hasta grubumuzda da solunum desteği başlanan hastaların %50'sinde spastik tip kuadripleji mevcudiyeti bu yayınları destekler niteliktedir. Bu grubun solunum desteği başlandığında ortanca yaşları 10,5 yaş olarak saptanmıştı; tüm grupta sonradan solunum desteği başlanan hastaların yaş ortancasının 6 yaş olduğu hatırlanacak olursa, sağlıklı popülasyona göre bile neredeyse 7 kat artmış bir riskle uyku ile ilişkili solunum problemleri yaşayan bu hastalara, pek çok faktörün etkisi ile (sağlık sistemi ve ailevi özellikler gibi) uyku apne tedavisinin geç dönemde başlandığı düşünülebilir. Grupta ilk kez solunum desteği başlanan 10 hastadan dördü, motor fonksiyonlar açısından morbiditesi en düşük olan ( ortez veya yürüteç dahi kullanmadıkları için) iki hasta ve tekerlekli sandalyeye bağımlı ancak yatağa bağımlı olmayan iki hasta idi, bu durum oldukça sevindiricidir çünkü morbiditesi en düşük olan hastalar, uyku ile ilişkili solunum problemleri uyku çalışması sayesinde tespit edilebilmiş ve bu sayede hastalar,

tedavi edilmemiş hipoksi ve hiperkapnin kognitif, büyüme gelişme ve kardiyak komplikasyonlardan korunmuşlardır. Diğer taraftan, tamamen yatağa bağımlılık da ailelerin gece boyu çocuğu yatış pozisyonunu kendilerinin değiştirmesi gerekliliğini yaratmakta, bu durum bile tek başına sık uyku bölünmesine ve uyku kalitesinin azalmasına neden olmaktadır(200).

Kromozom hastalıkları grubunun büyük kısmını Down sendromu oluşturmaktaydı. Down sendromlu çocuklarda uyku apne sıklığı ve klinik korelasyonu araştırmak için yapılan bir çalışmada, çalışmaya dahil edilen hastaların %77'sinde OUAS tespit edilirken, apne tespit edilen hastaların yalnızca %32'si klinisyenler tarafından yönlendirilmiştir(201). Down sendromlu 122 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada, herhangi bir belirtisi olmayan hastaların %53.8'inde OUAS saptanmıştır(128). Bizim çalışmamızda ise Pediatrik Nöroloji polikliniğinde izlenen 10 Down sendromlu hastaya uyku çalışması yapılmış, bunların tamamında apne tespit edilirken, beş hasta şikayeti olması nedeni ile uyku çalışmasına yönlendirilmiştir. Şikayeti olmamasına rağmen, klinik şüphe ile uyku çalışması yapılarak solunum desteği başlanan hasta sayısı ise üçtü. Solunum desteği başlanan hiçbir hasta Pediatrik Nöroloji polikliniğinden yönlendirilmemişti. Şikayeti olsun veya olmasın, PSG yapılan hastalardan dokuzu, AAP önerileri doğrultusunda 4 yaşından küçük; tek bir hasta 9,7 yaşındaydı ve bu hastaya herhangi bir solunum desteği başlanmamış, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı önerileri alınması önerilmiştir. Yapılan 136 hastalık bir çalışmada , AAP Rehberi(106) öncesinde ve sonrasında bu grup hastalara yaklaşım arasında farklılık araştırılmış, yapılan uyku çalışma sayıları arasında fark bulunmamakla birlikte; başlanan testlerin başarı ile bitirilme oranlarında anlamlı artış saptanmıştır(202). Bu durum, rehberin endikasyon gerektiren gruba karşı klinisyen ve teknisyenlerin bakış açısı ve tetkik gerekliliğinin uygun değerlendirilmesi konusunda yol gösterdiğini kanıtlamaktadır. Vaka serimizde Turner sendromlu bir hastaya horlama nedeni ile PSG yapılmış, ancak uyku çalışması normal sonuçlanarak, şikayeti primer horlama olarak değerlendirilmiştir. 1p36 delesyonu olan bir hastaya, sık uyanma/ uykuda solunum durması şüphesi ile uyku çalışması yapılmış, hipopnelerle giden uyku apne sendromu tanısı ile CPAP başlanmıştır. Literatürde ilgili yayına rastlanmamakla birlikte, olasılıkla eşlik eden kraniyofasiyal dismorfik bulguları hastamızı uyku sorunlarına yatkın hale getirmişti.

Epilepsi ve uyku ile ilişkili solunum problemleri hem erişkin hem çocuklar üzerinde çok çalışılmıştır. Dirençli epilepsi nedeniyle izlenen 39 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların %46'sında obstrüktif uyku apnesi saptanmıştır. OUAS olan grubun yaşı daha büyük, daha çok erkek cinsiyette ve daha çok geceleri nöbet geçirdiği, hastaların yaptığı anket skorları OUAS'lı grupta daha yüksek saptanmıştır(203). Bizim hasta grubumuzun %75'inde uyku apnesi saptanmıştı. Literatürdeki en yüksek oran 30 epilepsili çocuk hastanın dahil edildiği bir gruba ait olup, %80 olarak bildirilmişti(204). Çalışmalarda elde edilen uyku sorunu sıklığının değişkenliği, bu hastalara nörogelişimsel ve yapısal pek çok komorbiditenin eşlik edebiliyor olmasına bağlanabilir. Nöbetin şekli, EEG bozukluğu, kullanılan antiepileptik ilaçların türü ve sayısının OUAS ile ilişkisi saptanmamış olmakla beraber, barbiturat ve benzodiazepin grubuna bağlı üst hava yollarında tonusun azalmasına bağlı, valproik aside bağlı kilo alımı nedeni ile de OUAS görülebilir, ancak bu konuda kanıtli bir sonuç yayınlanmamıştır. Bizim hasta grubumuzda, uyku çalışması yapılan tüm hastalar, semptom anketi kullanılsa da yakınma belirtmişlerdi; diğer taraftan hastalar uyku çalışmasına Pediatrik Nöroloji Polikliniğinden yönlendirilmemişti. Grupta obstrüktif apne sayısı en yüksek olan hasta, jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren ve valproik asit kullanan bir hastaydı, ancak buna bağlı kilo alımı veya obezitesi mevcut değildi, yüksek obstrüktif apne sayısı altta yatan hastalığı olan osteopetrozisin neden olduğu üst hava yollarındaki daralma ve servikal vertebralarındaki anormalliğe bağlandı. İlk kez solunum desteği başlanan altı hastadan üçü, fenibarbital, frisium ve karbamazepinden biri veya birkaçını kullanmaktaydı, bu hastaların santral apne ve hipopneleri ön plandaydı, obstrüktif apne sayıları sıfır ile iki arasında değişmekteydi. Bu durum, ilaçların santral etkisi veya deşarjların kendisi ile ilişkili olabilir. Ayrıca test öncesi herhangi bir solunum desteği almayıp test sonrası destek başlanan ve başlanmayan grup arasında da ilaç profili ve sayısı açısından dağılım farklılığı yoktu. Epilepsinin kendisi, kullanılan ilaçların direk veya dolaylı etkisinin yahut her ikisinin birden uyku ile ilişkili solunum problemleri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir, ancak hangi faktörün ana belirleyici olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Dirençli epilepsi varlığının uyku ile ilişkili solunum problemlerini arttırdığı düşünülmektedir(174). Çalışmamızdaki 12 epilepsili çocuktan ikisinde dirençli epilepsi mevcuttu, bunlardan birine uyku çalışması sonrasında BIPAP başlanırken diğerine destek başlanmamıştı. Tüm hasta grupları arasında desatürasyon indeksi en yüksek saptanan ikinci grup, epilepsi grubu idi. Erişkin epilepsili hastalar için eşlik eden iktal hipoksemi %37-57 aralığında tanımlanırken, çocuklar için literatürde net veri

yoktur. Literatürde santral apneler, fokal nöbetlerle ilişkili bulunmakla beraber, bizim hasta grubumuzda beş hastamızın desatürasyon indeksi PSG raporunda yer almaktaydı, bunlardan dördünün desatürasyon indeksi yüksekti ve hepsine solunum desteği başlanmıştır. Bu hastalardan ikisi jeneralize nöbet geçirmekte, ikisinin ise fokal nöbeti mevcuttu. Epilepsi hasta popülasyonumuzun küçük olması verilere genelleme yapmayı kısıtlamaktadır.

Santral sinir sistemi malformasyonları, geniş bir gruptur. Çalışmamızda santral sinir sistemi malformasyonu olan bu grup, diğer gruplarla kıyaslandığında apne hipopne indeksi ortancası ve desatürasyon indeksi ortancası en yüksek; santral apne sayısı ortancası ise nörogelişimsel hastalık grubundan sonra en yüksek olan gruptu. Hastaların tamamına şikayetleri olduğu için PSG yapılmış ancak hiçbir hasta Pediatrik Nöroloji polikliniğinden yönlendirilmemişti. Çalışma grubunda solunum desteği başlanan 6 hastanın tamamında santral apneler baskındı, bu bulgu literatür bilgisi ile paralel olsa da(185), bir yayında obstrüktif apneler santral apnelerden daha sık bildirilmiştir(186). 83 hastanın katıldığı bir çalışmada, desatürasyonun uyku ile ilişkili solunum problemlerini göstermede %100 duyarlı, %67 özgül olduğu bildirilmiştir(185), bu grupta pulse oksimetrenin diğer gruplara kıyasla daha yol gösterici olması, hastaların azalmış kas kuvvetine bağlı hareket artefaktlarının azalmış olmasında bağlanmaktadır. Hasta grubumuzun desatürasyon indeksi, tüm popülasyonun en yüksek ortancasına sahipti. Bu nedenle PSG yapılamayan veya ertelenmek zorunda kalan durumlarda, noktürnal pulse oksimetre ile evde izlem, santral sinir sistemi malformasyonu olan hastalarda uyku ile ilişkili solunum problemlerini ön görmede ve böylece seçilmiş hastalar için PSG'yi öncelemede faydalı olabilir. Korpus kallozum agenezili hastalar ve ilişkili uyku sorunları ile ilgili yapılan çalışmalar, daha çok uyku mimarisi üzerine yoğunlaşmıştır, uyku ile ilişkili solunum problemleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanamamıştır. Grubumuzda korpus kallozum agenezisi olan bir hasta vardı, bu hastaya epilepsi de eşlik etmekteydi. Hastanın PSG'sinde, apne veya hipopne saptanmamış ancak hipopne sayısı oldukça yüksek (166 / test boyunca) olması üzerine CPAP desteği başlanmıştır. Hastanın nöbetlerinin daha çok uykuda başı geriye atma şeklinde ve elektroensefalografik olarak da daha çok sol hemisferden köken alan sık diken dalga deşarjları olduğu öğrenilmiştir. Eş zamanlı EEG incelemesi yapılamamakla beraber, hastanın hipopnelerinin belirgin hale gelmesinde noktürnal nöbetler ve uykudaki epileptiform deşarjlar katkı sağlamış olabilir. Chiari malformasyonu nedeni ile uyku apnesi ve hipoventilasyon yaşayan çocuk hastaların

sıklığı literatürde %24-77 arasında değişken şekilde bildirilmektedir, pek çok vaka takdiminin varlığı ve hasta gruplarının küçük olması bu değişkenliğe neden olmaktadır. Grubumuzda Chiari malformasyonu olan 3 hasta vardı, tamamı tip 2 malformasyona sahipti. Hastalardan biri test öncesi oksijen desteği almakta, diğer ikisi ise herhangi bir destek almamaktaydı. Tüm hastalara şikayetleri olması üzerine PSG yapılmış, önceden oksijen almakta olan hasta CPAP'a geçirilmiş, iki hastaya ise BIPAP desteği başlanmıştır. Hastaların üçünde de PSG'de en belirgin bozukluk, artmış santral apne sayısı ve hipoksi süresiydi; hiçbir hastaya cerrahi işlem uygulanmamıştı. Chiari malformasyonlu çocukların %24'ünde uyku ile ilişkili solunum problemlerinin saptandığı 53 hastalık bir vaka serisinde, hidrosefali santral apne varlığı ile; siringomyeli ise obstrüktif apne varlığı ile ilişkili bulunmuştur(179). Çalışma grubumuzdaki Chiari tip 2 malformasyonlu üç hastanın tamamında hidrosefali mevcuttu, ikisinde meningomyelosele varken hiçbirinde siringomyeli yoktu. Santral sinir sistemi malformasyonu olan hastalarımızın ikisinde izole hidrosefali ve ventriküloperitoneal şant mevcuttu. Literatürde şant sonrası veya dekompresyon ile Chiari malformasyonlu çocukların PSG bulgularında iyileşme saptandığı bildirilmiştir(186). Hastalarımızın tamamına şantları mevcut iken uyku çalışması yapıldığı için, cerrahinin uyku ile ilişkili solunum problemleri üzerine etkisi kıyaslanamadı. Literatürde L3 seviyesi üzerindeki meningomyelosele, eşlik eden skolyoz varlığı ve restriktif akciğer hastalığı bu hasta grubunda uyku ile ilişkili solunum problemleri gelişimini arttıran risk faktörleri arasında belirtilmektedir(185). Hasta grubumuzda meningomyeloseleli olan iki hastamıza da solunum desteği başlanmıştır, bu hastaların ikisinde de skolyoz vardı ve yatağa bağımlıydılar.

Nörogelişimsel hastalığı olan beş hastamızdan biri disleksi tanılı, kalan dördü ise gelişim geriliği nedeni ile izlenmekteydi; grupta DEHB ve otizm tanılı hastamız yoktu. Disleksili çocukların daha uzun Non-REM uykusu uydukları ve bu süreçteki uyku içciklerinin de sağlıklı kontrollere göre daha yoğun saptandığı bildirilmiştir(157, 158). Bu durumun, beynin öğrenmeyi kolaylaştırmak için geliştirdiği bir kompanzasyon mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu gruptaki uyku ile ilişki solunum problemleri ile ilgili yapılan çalışmalar ise kısıtlıdır. Bizim hasta grubumuzda disleksi tanılı tek bir hastamız vardı, hastamızın uyku latansı literatüre paralel şekilde uzundu, ancak Non-REM ve REM süresi yaşı ile uyumlu idi ve uyku ile ilişkili solunum problemi saptanmamıştı. Literatürde 17 Rett sendromlu kız hasta üzerinde yapılan bir PSG çalışmasında, 13 hastanın AHİ indeksi 1.5/saat'in üzerinde

saptanmış, baskın olarak apnelerin obstrüktif karakterde olduğu, yalnızca iki hastada miks apne olduğu, hiçbir hastada santral apne olmadığı rapor edilmiştir(205). Aynı çalışmada hastaların %41'ine uyku ile ilişkili solunum problemi yaşadıklarına dair şüphe olduğu için, kalan hastalara ise skolyoz cerrahisi nedeni ile uyku çalışması yapılmıştı; hastaların 15'ine epilepsi, tamamında skolyoz eşlik etmekteydi. Hastaların %76'sında uyku apnesi tespit edilmişti. Miks apne saptanan hastalara yalnızca oksijen tedavisi başlanmıştı. Ancak 13 Rett sendromlu hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise hastaların santral apne sayısı ortalamaları, obstrüktif apne sayısı ortalamalarından yüksek saptanmıştır (206). Grubumuzda bir kız hasta Rett sendromu tanısı ile izlenmekteydi, epilepsi tedavisi almaktaydı, ailesi tarafından gece uykuda solunumun zaman zaman durduğu öyküsü verilmişti, uyku çalışmasında bu hastanın santral apne sayısı tüm popülasyondaki en yüksek sayıydı (235 santral apne/ gece boyu), hastamıza BIPAP desteği başlanmıştı. Bu hasta nedeni ile nörogelişimsel grubun santral apne ortancası tüm gruplar arasında en yüksek olarak saptanmıştı.

AASM'nin 2018 yılında yayımladığı en son rehberde, EEG, EMG, EOG, EKG kaydedilmesi, oronazal termal akım sensörü kullanılması, ETCO<sub>2</sub> ölçümü yapılması, pulse oksimetre ile arteriyel oksijen saturasyonu takibi yapılması, vücut pozisyonunun monitörize edilmesi, göğüs ve karın hareketlerinin kaydedilmesi, video ve ses kaydı yapılması önerilmektedir. İdeal bir PSG raporunda ise uyku evrelerinin analizi, uyanayazma durumu, solunum olayları, gaz alışverişinin ve kalp hızının değerlendirilmesi, ekstremitte hareketleri ve horlamanın yer alması gerektiği belirtilmiştir. Merkezimizdeki PSG odası ve hizmetleri gözden geçirilecek olursa, hipoventilasyon değerlendirmesi için önerilen ETCO<sub>2</sub> takibi hariç, kuvvetle önerilen tüm parametreler değerlendirilebilmektedir. Uzun bir süredir teknik imkansızlıklar nedeni ile yapılamayan ETCO<sub>2</sub> ölçümü, çalışma grubunda nokturnal hipoventilasyonu olan özellikle nöromusküler hastalığı olan çocukların değerlendirilmesinde eksikliğe neden olmuştur. Son birkaç ay içinde tekrar ETCO<sub>2</sub> ölçümü yapılmaya başlanması bu açıdan sevindiricidir.

Hastane bünyesinde, Down sendromu gibi kromozomal hastalığı olan çocuklar, Prader- Willi sendromu, Rett sendromu veya iskelet displazisi olan sendromik grupta olan hastalar, eşlik eden nörolojik komorbiditesi var ise çalışmaya dahil edilmiş, doğrudan Genetik Bilim Dalının izleminde olan hastaların PSG verileri dahil edilmemiştir. Bu alt gruplarda kısıtlı



sayıda hastanın değerlendirmesi, sonuçların yorumlanması, literatür ile karşılaştırılması ve genellemeler yapmak açısından zor olsa da, klinik bir örneklem ve yansıma oluşturabilir.

## 6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Pediyatrik Nöroloji polikliniğinde takip edilen hastaların çeşitliliği, klinik heterojenite ve artmış hastalık yükleri göz önünde bulundurulduğunda, uyku ile ilişkili solunum problemleri için hastaların sorgulanması ve PSG için öncelenmeyi hak eden hastaların, ilgili risk faktörleri ile iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmada, esas olarak Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı izleminde olan epilepsi hasta grubunda, hastaların hepsinde öyküde uykuda solunum problemleri için yakınmalar olmasına rağmen, hiçbir hastanın Pediyatrik Nöroloji polikliniğinden PSG incelemesine yönlendirilmemiş olması üzerinde düşünmeyi hak eder. Nitekim, geniş tanı spektrumu ve üçüncü basamak bir referans merkezi olarak, yeni güncel tanı metotları ve tedavi protokollerinin yanı sıra, standart bakımın ve izlemin temel parçalarının da gözden kaçırılmaması ve klinikte farkındalığın artırılması, çalışmamızın en temel amaçlarından biridir. Benzer bir özelleştiriyi nöromusküler hastalıklar grubunda da izlemde olan hasta sayıları, halen tedavi almakta olan özel alt grupları düşünerek yapabiliriz. Çalışma grubunda oldukça az nörogelişimsel ve davranışsal hastalığı olan çocuk bulunmakla beraber, çalışma grubunda santral apnesi en yüksek olan hastanın Rett sendromu tanısı olan hasta olduğu ve literatürün de buna işaret ettiği göz önünde bulundurularak, Genel Pediyatri, Gelişimsel Pediyatri, Pediyatrik Nöroloji ve Genetik Bilim Dalı, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı gibi özellikle nörogelişimsel bozukluğu ve davranış dürtü bozukluğu olan çocukları ilk aşamada değerlendiren ekiplerin, uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından dikkatli ve sorgulayıcı olması önerilir. Pediyatrik Göğüs Hastalıkları ve PSG incelemesinin hasta yönetimine katkısını farklı nörolojik hastalık gruplarında dikkate getiren bu çalışma, multidisipliner çalışmanın ötesinde, proaktif girişimlerde bulunabilmek ve standart bakım koşullarının gereğini sağlamak açısından farkındalığımızın artması, ayrıntılı öykü alma ve risk faktörlerini değerlendirme açısından uyarıcıdır.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi bünyesinde Uyku Laboratuvarına ayrılacak oda, deneyimli ekip ve teknik olanak sağlanması temel bir gerekliliktir. Uyku çalışmasına aday yüksek hasta sayısı göz önünde bulundurulduğunda, hem

tanı ve titrasyon hem de izlem için yalnızca tek bir PSG yatağının var olması, tedavi ve izlem sürelerinde aksamalara neden olduğundan, tetkik için yatak sayısının artırılması dileğimizdir.

Diğer taraftan, ev tipi uyku çalışmasının da seçilen özel alt gruplarda gündeme gelmesi planlanabilir. Nitekim, adenotonsiller hipertrofi çocuklarda obstrüktif uyku apnesinin değerlendirilmesindeki faydasının araştırıldığı bir çalışmada, 21 çocuk hasta hem evde hem de uyku laboratuvarında gece uyku çalışmasına alınmış; evde çocukların uyku etkinliği anlamlı daha yüksek bulunmuş, ancak çalışma süresi, apne hipopne indeksi, desatürasyon indeksi ve pulse ile ölçülen oksijen satürasyonu arasında evde ve laboratuvar arasında anlamlı fark saptanmadığı rapor edilmiştir(207). Teknik imkanların kısıtlı olduğu merkezlerde, evde yapılan uyku çalışmaları ile erken tanı ve erken tedavi başlanarak olumsuz sonuçların öüne geçilebilir.

Pediyatrik Nöroloji Bilim Dalı açısından video-EEG monitörizasyon incelemesi ile birlikte PSG incelemesinin yapılması, elektrofizyolojik kayıtların değerlendirilmesine epileptologların da dahil edilmesi, uyku evreleri ve uyku mimarisinin değerlendirilmesi yanı sıra zemin aktivitesi ve epileptiform deşarjların ayrıntılı olarak tanımlanmasına, uyku ile ilişkili solunum problemi ve epilepsi arasında ilişkinin hasta temelinde kurulmasına ve hastaların yönetimine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak;

1. Uyku mimarisinin uyku apnesi nedeni ile bozulması, özellikle altta yatan komorbid nörolojik hastalığı olan çocuklarda bilişsel yıkımı daha da hızlandırır ve yaş ile beraber zihinsel ve bellek işlevlerinde daha hızlı bir kötüleşmeye neden olur. Hastaların objektif veya sübjektif yakınmaları varlığında veya klinik yakınmaların olmadığı durumlarda da, risk faktörleri değerlendirilerek uyku ile ilişkili problemlerin ipuçlarını yakalayabilmek için, klinisyenlerin şüphe eşiği düşük olmalıdır.
2. Kuadriplejik serebral palsi hastaları, uyku ile ilişkili solunum problemleri için riski artmış bir alt gruptur; uyku çalışmaları için öncelenmelidirler.
3. Epilepsi tanılı tüm çocuk hastalar, uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından ayrıntılı şekilde her kontrolde sorgulanmalıdır. Dirençli epilepsisi olan tüm hastalar uyku çalışmasına yönlendirilmelidir.

4. Nöromusküler hastalıklar başlığı altında izlenen hastalar noktürnal hipoventilasyon sendromu başta olmak üzere solunum yetmezliği ve silik bulgular açısından ayrıntılı sorgulanmalı, standart bakımın bir parçası olarak Pediatrik Göğüs Hastalıkları izlemi ve uyku çalışmalarına yönlendirilmelidir.
5. Down sendromu olan hastalarda, herhangi bir şikayetleri olmasa da, 4 yaş civarı uyku çalışması ve sonuçlarla ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır.
6. İskelet displazisi olan tüm hastalar, horlama açısından taranmalı, özellikle 3 yaşın altında uyku ile ilişkili solunum problemleri açısından ayrıntılı sorgulanmalıdır.
7. Santral sinir sistemi malformasyonu olan hastalar, evde bir gece noktürnal pulse oksimetre ile monitörize edilmeli, desatürasyon izlenenlere PSG uygulanmalıdır. Skolyoz varlığı, yüksek yerleşimli defekt varlığı, yatağa bağımlılık ve restriktif akciğer hastalığı kriterlerinden biri varlığında, PSG yapılmalıdır.
8. Hasta yönetimi ve zamanında alınabilecek önleyici önlemler nedeniyle, Pediatrik Nöroloji Polikliniğinde farkındalığın artması ve her hasta grubunda uyku ile ilişkili problemler açısından ayrıntılı sorgulamayı davranış haline getirmek temel hedefimiz olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Grigg-Damberger MM. Sleep and Sleep Problems in Children with Neurologic Disorders. *Therapy in Sleep Medicine* 2012. p. 493-518.
2. Somboon T, Grigg-Damberger MM, Foldvary-Schaefer N. Epilepsy and Sleep Related Breathing Disturbances. *Chest*. 2019.
3. Paruthi S, Brooks LJ, D'Ambrosio C, Hall WA, Kotagal S, Lloyd RM, 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(6):785-6.
4. Daan S, Beersma D, Borbély AA. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1984;246(2):R161-R83.
5. Franken P. Long-term vs. short-term processes regulating REM sleep. *J Sleep Res*. 2002;11(1):17-28.
6. Fort P, Bassetti CL, Luppi PH. Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *European Journal of Neuroscience*. 2009;29(9):1741-53.
7. Landmann N, Kuhn M, Piosczyk H, Feige B, Baglioni C, Spiegelhalder K, et al. The reorganisation of memory during sleep. *Sleep Med Rev*. 2014;18(6):531-41.
8. De Koninck J, Lorrain D, Christ G, Proulx G, Coulombe D. Intensive language learning and increases in rapid eye movement sleep: evidence of a performance factor. *International Journal of Psychophysiology*. 1989;8(1):43-7.
9. Mandai O, Guerrien A, Sockeel P, Dujardin K, Leconte P. REM sleep modifications following a Morse code learning session in humans. *Physiology & behavior*. 1989;46(4):639-42.
10. Smith C, Lapp L. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*. 1991;14(4):325-30.
11. Datta S. Avoidance task training potentiates phasic pontine-wave density in the rat: a mechanism for sleep-dependent plasticity. *Journal of Neuroscience*. 2000;20(22):8607-13.
12. Poe GR, Nitz DA, McNaughton BL, Barnes CA. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain research*. 2000;855(1):176-80.
13. Bi G-q, Poo M-m. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *Journal of neuroscience*. 1998;18(24):10464-72.
14. Mölle M, Yeshenko O, Marshall L, Sara SJ, Born J. Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *Journal of neurophysiology*. 2006;96(1):62-70.
15. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
16. Tauman R, Gozal D. Obstructive sleep apnea syndrome in children. *Expert review of respiratory medicine*. 2011;5(3):425-40.
17. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(1):25-34.
18. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58(1):23-30.

19. Bhargava S. Diagnosis and management of common sleep problems in children. *Pediatrics in Review*-Elk Grove. 2011;32(3):91.
20. Marcus CL, Chapman D, Ward SD, McColley SA, Herrerias CT, Stillwell PC, et al. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):704-12.
21. Diercks GR, Wentland C, Keamy D, Kinane TB, Skotko B, de Guzman V, et al. Hypoglossal nerve stimulation in adolescents with Down syndrome and obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2018;144(1):37-42.
22. Munoz A, Mayoralas L, Barbe F, Pericas J, Agusti An. Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*. 2000;15(4):676-81.
23. Jaimcharyatam N, Rodriguez CL, Budur K. Does CPAP treatment in mild obstructive sleep apnea affect blood pressure? *Sleep Med*. 2010;11(9):837-42.
24. Marcus CL, Carroll JL, Bamford O, Pyzik P, Loughlin GM. Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(4):1297-301.
25. Guilleminault C, Dement W, Monod N. Sudden (infant) death syndrome: apnea during sleep. New hypothesis. *La Nouvelle presse medicale*. 1973;2(20):1355-8.
26. Harman K, Weichard AJ, Davey MJ, Horne RS, Nixon GM, Edwards BA. Assessing ventilatory control stability in children with and without an elevated central apnoea index. *Respirology*. 2020;25(2):214-20.
27. Javaheri S, Dempsey J. Central sleep apnea. *Comprehensive Physiology*. 2013;3(1):141-63.
28. McLaren AT, Bin-Hasan S, Narang I. Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:49-57.
29. Baillieux S, Revol B, Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, Pepin JL. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13(6):545-57.
30. Kritzinger FE, Al-Saleh S, Narang I. Descriptive analysis of central sleep apnea in childhood at a single center. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(10):1023-30.
31. Pomeraniec IJ, Ksendzovsky A, Pearl LY, Jane JA. Surgical history of sleep apnea in pediatric patients with Chiari type 1 malformation. *Neurosurgery Clinics*. 2015;26(4):543-53.
32. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Treml M, Kehl V, et al. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;142(2):440-7.
33. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature genetics*. 2003;33(4):459.
34. Viliam Donic ZT. Hypoventilation Syndromes/ Chronic Respiratory Insufficiency in Sleep. In: Anita K. Simonds WDB, editor. *ERS Handbook Respiratory Sleep Medicine* 2012. p. 48-51.
35. De Pontual L, Trochet D, Caillat-Zucman S, Shenab OAA, Bougneres P, Crow Y, et al. Delineation of late onset hypoventilation associated with hypothalamic dysfunction syndrome. *Pediatric research*. 2008;64(6):689-94.
36. Muzumdar H, Arens R. Central alveolar hypoventilation syndromes. *Sleep medicine clinics*. 2008;3(4):601-15.
37. Boing S, Randerath WJ. Chronic hypoventilation syndromes and sleep-related hypoventilation. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1273-85.
38. Mokhlesi B. Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review. *Respiratory care*. 2010;55(10):1347-65.
39. Simonds A, Muntoni F, Heather S, Fielding S. Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1998;53(11):949-52.
40. Simonds AK. Chronic hypoventilation and its management. *European Respiratory Review*. 2013;22(129):325-32.

41. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax*. 2005;60(9):754-60.
42. Philby MF, Macey PM, Ma RA, Kumar R, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Reduced regional grey matter volumes in pediatric obstructive sleep apnea. *Scientific reports*. 2017;7:44566.
43. Horne RS, Roy B, Walter LM, Biggs SN, Tamanyan K, Weichard A, et al. Regional brain tissue changes and associations with disease severity in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2017;41(2):zsx203.
44. Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(2):188-93.
45. Chan K, Shi L, So H, Wang D, Liew A, Rasalkar D, et al. Neurocognitive dysfunction and grey matter density deficit in children with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med*. 2014;15(9):1055-61.
46. Rosenzweig I, Williams SC, Morrell MJ. The impact of sleep and hypoxia on the brain: potential mechanisms for the effects of obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(6):565-71.
47. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev*. 2015;20:27-45.
48. Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function. *Physiology (Bethesda)*. 2014;29(1):39-48.
49. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain: a journal of neurology*. 1998;121(4):561-79.
50. Reis DJ, Golanov EV, Galea E, Feinstein DL. Central neurogenic neuroprotection: central neural systems that protect the brain from hypoxia and ischemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;835(1):168-86.
51. Skaper SD, Facci L, Zusso M, Giusti P. Neuroinflammation, Mast Cells, and Glia: Dangerous Liaisons. *Neuroscientist*. 2017;23(5):478-98.
52. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2011;12(5):489-96.
53. Andreou G, Vlachos F, Mankanikas K. Effects of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea on cognitive functions: evidence for a common nature. *Sleep disorders*. 2014;2014.
54. Schönwald SV, Carvalho DZ, de Santa-Helena EL, Lemke N, Gerhardt GJ. Topography-specific spindle frequency changes in obstructive sleep apnea. *BMC neuroscience*. 2012;13(1):89.
55. Carvalho DZ, Gerhardt GJ, Dellagustin G, de Santa-Helena EL, Lemke N, Segal AZ, et al. Loss of sleep spindle frequency deceleration in Obstructive Sleep Apnea. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(2):306-12.
56. Espa F, Ondze B, Deglise P, Billiard M, Besset A. Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clinical neurophysiology*. 2000;111(5):929-39.
57. Daurat A, Foret J, Bret-Dibat JL, Fureix C, Tiberge M. Spatial and temporal memories are affected by sleep fragmentation in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2008;30(1):91-101.
58. Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(4):1328-32.
59. Miglis MG. *Sleep and neurologic disease*: Academic Press; 2017.
60. Sadeh A, Gruber R, Raviv A. Sleep, neurobehavioral functioning, and behavior problems in school-age children. *Child development*. 2002;73(2):405-17.
61. Andreou G, Agapitou P. Reduced language abilities in adolescents who snore. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(2):225-9.
62. Goldstein AN, Walker MP. The role of sleep in emotional brain function. *Annual review of clinical psychology*. 2014;10:679-708.
63. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2009;6(8):e1000132.

64. Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(4):401-8.
65. Berry RB, L. Albertario C, M. Harding S, M. Lloyd R, T. Plante D, F. Quan S, et al. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Rules*. 2018;Version 2.5.
66. Tan H-L, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HP, Kheirandish-Gozal L. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(2):255-60.
67. Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27(4):267-72.
68. Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *European respiratory journal*. 1996;9(10):2127-31.
69. Ibáñez V, Silva J, Cauli O. A survey on sleep assessment methods. *PeerJ*. 2018;6:e4849.
70. Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*. 2014;37(9):1465-75.
71. Biggs SN, Vlahandonis A, Anderson V, Bourke R, Nixon GM, Davey MJ, et al. Long-term changes in neurocognition and behavior following treatment of sleep disordered breathing in school-aged children. *Sleep*. 2014;37(1):77-84.
72. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993;91(2):398.
73. Clarke D, Waters J, Corbett J. Adults with Prader-Willi syndrome: abnormalities of sleep and behaviour. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1989;82(1):21-4.
74. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):209-17.
75. Spielman AJ, Thorpy MJ, Sher A. Sleep in the Prader-Willi syndrome. *Archives of neurology*. 1985;42(2):110-.
76. Miller J, Wagner M. Prader-Willi syndrome and sleep-disordered breathing. *Pediatric annals*. 2013;42(10):e210-e4.
77. Arens R, Gozal D, Burrell BC, Bailey SL, Bautista DB, Keens TG, et al. Arousal and cardiorespiratory responses to hypoxia in Prader-Willi syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153(1):283-7.
78. Arens R, Gozal D, Omlin KJ, Livingston FR, Liu J, Keens TG, et al. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 1994;77(5):2224-30.
79. Waldrop TG. Posterior hypothalamic modulation of the respiratory response to CO<sub>2</sub> in cats. *Pflügers Archiv*. 1991;418(1-2):7-13.
80. Dillon G, Waldrop T, editors. Electrophysiological and morphological properties of caudal hypothalamic hypoxic-and-hypercapnic-sensitive neurons in vitro. *Soc Neurosci Abstr*; 1992.
81. Lee C-H, Hsu W-C, Ko J-Y, Yeh T-H, Lin M-T, Kang K-T. Adenotonsillectomy for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Children with Prader-Willi Syndrome: A Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2019:0194599819893115.
82. KAPLAN J, FREDRICKSON PA, RICHARDSON JW, editors. *Sleep and breathing in patients with the Prader-Willi syndrome*. 1991: Elsevier.
83. Harris JC, Allen RP. Is excessive daytime sleepiness characteristic of Prader-Willi syndrome?: The effects of weight change. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1996;150(12):1288-93.
84. Laurance B, Brito A, Wilkinson J. Prader-Willi Syndrome after age 15 years. *Archives of disease in childhood*. 1981;56(3):181-6.
85. Harris J, Allen R. Sleep disordered breathing and circadian disturbances of REM sleep in Prader Willi syndrome. *Sleep Res*. 1985;14:235.
86. Orenstein DM, Boat TF, Stern RC, Doershuk CF, Light MS. Progesterone treatment of the obesity hypoventilation syndrome in a child. *The Journal of pediatrics*. 1977;90(3):477-9.

87. Miller JL, Shuster J, Theriaque D, Driscoll DJ, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5(05):448-53.
88. Whitman BY, Myers SE. Prader-Willi syndrome and growth hormone therapy: take a deep breath and weigh the data. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(2):224-6.
89. Lindgren A, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, et al. Effects of growth hormone treatment on growth and body composition in Prader—Willi syndrome: a preliminary report. *Acta Paediatrica*. 1997;86(S423):60-2.
90. Lindgren A, Hellström L, Ritzen E, Milerad J. Growth hormone treatment increases CO<sub>2</sub> response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader-Willi syndrome. *European journal of pediatrics*. 1999;158(11):936-40.
91. Wolfe L. Joubert syndrome associated with severe central sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010;6(04):384-8.
92. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *Journal of child neurology*. 1999;14(9):583-90.
93. Waller D, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois P, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2008;146(18):2385-9.
94. Trotter TL, Hall JG. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics*. 2005;116(3):771-83.
95. Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, Dorst JP, Kopits SE, Trojak JE, et al. Respiratory complications of achondroplasia. *The Journal of pediatrics*. 1983;102(4):534-41.
96. Afsharpaiman S, Saburi A, Waters KA. Respiratory difficulties and breathing disorders in achondroplasia. *Paediatric respiratory reviews*. 2013;14(4):250-5.
97. Zaffanello M, Cantalupo G, Piacentini G, Gasperi E, Nosetti L, Cavarzere P, et al. Sleep disordered breathing in children with achondroplasia. *World Journal of Pediatrics*. 2017;13(1):8-14.
98. Dessoffy KE, Modaff P, Pauli RM. Airway malacia in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2014;164(2):407-14.
99. Bland J, Emery J. Unexpected death of children with achondroplasia after the perinatal period. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1982;24(5):489-92.
100. Hecht JT, Nelson FW, Butler LJ, Horton WA, Scott Jr CI, Wassman ER, et al. Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. *American journal of medical genetics*. 1985;20(2):355-60.
101. Tenconi R, Khirani S, Amaddeo A, Michot C, Baujat G, Couloigner V, et al. Sleep-disordered breathing and its management in children with achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(4):868-78.
102. Gadoth N, Oksenberg A. Sleep and sleep disorders in rare hereditary diseases: a reminder for the pediatrician, pediatric and adult neurologist, general practitioner, and sleep specialist. *Frontiers in neurology*. 2014;5:133.
103. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13(3):221-7.
104. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008;16(11):1336-40.
105. Lukowski AF, Milojevich HM, Eales L. Cognitive Functioning in Children with Down Syndrome: Current Knowledge and Future Directions. *Adv Child Dev Behav*. 2019;56:257-89.
106. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Am Acad Pediatrics*; 2011.
107. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. *Sleep*. 2016;39(3):699-704.
108. Shires CB, Anold SL, Schoumacher RA, Dehoff GW, Donepudi SK, Stocks RM. Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(7):768-72.



109. Mitchell RB, Call E, Kelly J. Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2003;129(6):642-5.
110. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988;81(1):102-10.
111. Styles M, Cole T, Dennis J, Preece M. New cross sectional stature, weight, and head circumference references for Down's syndrome in the UK and Republic of Ireland. *Archives of disease in childhood*. 2002;87(2):104-8.
112. Lukowski AF, Slonecker EM, Milojevich HM. Sleep problems and recall memory in children with Down syndrome and typically developing controls. *Res Dev Disabil*. 2019;96:103512.
113. Edgin JO, Anand P, Rosser T, Pierpont EI, Figueroa C, Hamilton D, et al. The arizona cognitive test battery for down syndrome: Test-retest reliability and practice effects. *American journal on intellectual and developmental disabilities*. 2017;122(3):215-34.
114. Edgin JO. Cognition in Down syndrome: a developmental cognitive neuroscience perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science*. 2013;4(3):307-17.
115. Sanford J, Super E, Lam D, Pinter J. DOES OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AFFECT DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME? *Sleep*. 2019;42:2.
116. Shete MM, Stocks RMS, 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. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(3):241-4.
117. Gjevre J, Hussein N, Taylor-Gjevre R. Sleep-Disordered Breathing in Turner's Syndrome. *Chest*. 2013;144(4):941A.
118. Watanabe K, Hara K, Miyazaki S, Iwase K. Sleep and EEG features of newborns with 18 and 13 trisomy syndromes. *Brain and Development*. 1979;1(1):7-15.
119. Mellies U, Dohna-Schwake C, Stehling F, Voit T. Sleep disordered breathing in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders*. 2004;14(12):797-803.
120. Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, et al. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology*. 1998;50(2):535-8.
121. Nishino S, Kanbayashi T, Fujiki N, Uchino M, Ripley B, Watanabe M, et al. CSF hypocretin levels in Guillain–Barre syndrome and other inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2003;61(6):823-5.
122. S.Sakamuri, Day JW. Sleep and Neuromuscular Diseases. In: Miglis MG, editor. *Sleep and Neurologic Diseases*2017. p. 184-97.
123. Alves RS, Resende MB, Skomro RP, Souza FJ, Reed UC. Sleep and neuromuscular disorders in children. *Sleep Med Rev*. 2009;13(2):133-48.
124. Goldberg A. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a. *Chest*. 1999;116(2):521.
125. Alves RS, Resende MB, Skomro RP, Souza FJ, Reed UC. Sleep and neuromuscular disorders in children. *Sleep Med Rev*. 2009;13(2):133-48.
126. Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *American Review of Respiratory Disease*. 1982;126(5):758-62.
127. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris MA, Cooper DM. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. *Journal of paediatrics and child health*. 2005;41(9-10):500-3.
128. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds A. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax*. 2005;60(12):1019-24.
129. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(4):347-61.

130. Piper A, Sullivan C. Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *European Respiratory Journal*. 1996;9(7):1515-22.
131. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(3):197-207.
132. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2012;13(3):e161.
133. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of child neurology*. 2007;22(8):1027-49.
134. Kansagra S, Austin S, DeArmev S, Kazi Z, Kravitz RM, Kishnani PS. Longitudinal polysomnographic findings in infantile Pompe disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2015;167(4):858-61.
135. Kansagra S, Austin S, DeArmev S, Kishnani PS, Kravitz RM. Polysomnographic findings in infantile Pompe disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(12):3196-200.
136. Simard-Tremblay E, Constantin E, Gruber R, Brouillette RT, Shevell M. Sleep in children with cerebral palsy: a review. *Journal of child neurology*. 2011;26(10):1303-10.
137. Newman CJ, O'Regan M, Hensey O. Sleep disorders in children with cerebral palsy. *Developmental medicine and child neurology*. 2006;48(7):564-8.
138. Zucconi M, Bruni O, editors. *Sleep disorders in children with neurologic diseases. Seminars in pediatric neurology*; 2001: Elsevier.
139. Hill CM, Parker RC, Allen P, Paul A, Padoa KA. Sleep quality and respiratory function in children with severe cerebral palsy using night-time postural equipment: a pilot study. *Acta Paediatrica*. 2009;98(11):1809-14.
140. Wright M, Tancredi A, Yundt B, Larin H. Sleep issues in children with physical disabilities and their families. *Physical & occupational therapy in pediatrics*. 2006;26(3):55-72.
141. Ramstad K, Jahnsen R, Lofterod B, Skjeldal O. Continuous intrathecal baclofen therapy in children with cerebral palsy—when does improvement emerge? *Acta Paediatrica*. 2010;99(11):1661-5.
142. McCarty SF, Gaebler-Spira D, Harvey RL. Improvement of sleep apnea in a patient with cerebral palsy. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2001;80(7):540-2.
143. Lundy CT, Doherty GM, Fairhurst CB. Botulinum toxin type A injections can be an effective treatment for pain in children with hip spasms and cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009;51(9):705-10.
144. Elsayed RM, Hasanein BM, Sayyah HE, El-Auoty MM, Tharwat N, Belal TM. Sleep assessment of children with cerebral palsy: Using validated sleep questionnaire. *Annals of Indian Academy of Neurology*. 2013;16(1):62.
145. Lindblom N, Heiskala H, Kaski M, Leinonen L, Nevanlinna A, Iivanainen M, et al. Neurological impairments and sleep-wake behaviour among the mentally retarded. *J Sleep Res*. 2001;10(4):309-18.
146. Hartzell LD, Guillory RM, Munson PD, Dunham AK, Bower CM, Richter GT. Tongue base suspension in children with cerebral palsy and obstructive sleep apnea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2013;77(4):534-7.
147. Braam W, Didden R, Smits M, Curfs L. Melatonin treatment in individuals with intellectual disability and chronic insomnia: a randomized placebo-controlled study. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2008;52(3):256-64.
148. Cohen SR, Lefavre J-F, Burstein FD, Simms C, Kattos AV, Scott PH, et al. Surgical treatment of obstructive sleep apnea in neurologically compromised patients. *Plastic and reconstructive surgery*. 1997;99(3):638-46.

149. Piazza CC, Fisher WW, Kahng SW. Sleep patterns in children and young adults with mental retardation and severe behavior disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1996;38(4):335-44.
150. Clesi CD. *Sleep Disturbances in Children with Autism Spectrum Disorder: The University of Alabama at Birmingham*; 2018.
151. Tsai M-H, Hsu J-F, Huang Y-S. Sleep problems in children with attention deficit/hyperactivity disorder: current status of knowledge and appropriate management. *Current psychiatry reports*. 2016;18(8):76.
152. Dadgarnia MH, Baradaranfar MH, Fallah R, Atighechi S, Ahsani AH, Baradaranfar A. Effect of adenotonsillectomy on ADHD symptoms of children with adenotonsillar hypertrophy. *Acta Medica Iranica*. 2012:547-51.
153. Trickett J, Heald M, Oliver C, Richards C. A cross-syndrome cohort comparison of sleep disturbance in children with Smith-Magenis syndrome, Angelman syndrome, autism spectrum disorder and tuberous sclerosis complex. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2018;10(1):9.
154. Miano S, Bruni O, Elia M, Trovato A, Smerieri A, Verrillo E, et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med*. 2007;9(1):64-70.
155. Buckley AW, Rodriguez AJ, Jennison K, Buckley J, Thurm A, Sato S, et al. Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010;164(11):1032-7.
156. Cortiella C, Horowitz SH. The state of learning disabilities: Facts, trends and emerging issues. New York: National center for learning disabilities. 2014;25:2-45.
157. Mercier L, Pivik R, Busby K. Sleep patterns in reading disabled children. *Sleep*. 1993;16(3):207-15.
158. Bruni O, Ferri R, Novelli L, Terribili M, Troianiello M, Finotti E, et al. Sleep spindle activity is correlated with reading abilities in developmental dyslexia. *Sleep*. 2009;32(10):1333-40.
159. Carotenuto M, Esposito M, Cortese S, Laino D, Verrotti A. Children with developmental dyslexia showed greater sleep disturbances than controls, including problems initiating and maintaining sleep. *Acta Paediatrica*. 2016;105(9):1079-82.
160. Ramirez J-M, Ward CS, Neul JL. Breathing challenges in Rett syndrome: lessons learned from humans and animal models. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2013;189(2):280-7.
161. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Sjøraas CL, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163908.
162. Langdon-Down M, Brain WR. Time of day in relation to convulsions in epilepsy. *The Lancet*. 1929;213(5516):1029-32.
163. Crespel A, Baldy-Moulinier M, Coubes P. The relationship between sleep and epilepsy in frontal and temporal lobe epilepsies: practical and physiopathologic considerations. *Epilepsia*. 1998;39(2):150-7.
164. Bazil CW, Walczak TS. Effects of sleep and sleep stage on epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsia*. 1997;38(1):56-62.
165. Gogou M, Haidopoulou K, Eboriadou M, Pavlou E. Sleep apneas and epilepsy comorbidity in childhood: a systematic review of the literature. *Sleep Breath*. 2015;19(2):421-32.
166. Langan Y, Nashef L, Sander J. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. 2005;64(7):1131-3.
167. Hughes JR. A review of sudden unexpected death in epilepsy: prediction of patients at risk. *Epilepsy & Behavior*. 2009;14(2):280-7.
168. Parhizgar F, Nugent K, Raj R. Obstructive sleep apnea and respiratory complications associated with vagus nerve stimulators. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7(04):401-7.
169. Louis EKS, Faber K. Reversible sleep-related stridor during vagus nerve stimulation. *Epileptic disorders*. 2010;12(1):76-80.
170. Hsieh T, Chen M, McAfee A, Kifle Y. Sleep-related breathing disorder in children with vagal nerve stimulators. *Pediatric neurology*. 2008;38(2):99-103.
171. Zaami B, Grebe R, Berquin P, Wallois F. Vagus nerve stimulation induces changes in respiratory sinus arrhythmia of epileptic children during sleep. *Epilepsia*. 2009;50(11):2473-80.

172. Zambrelli E, Saibene AM, Furia F, Chiesa V, Vignoli A, Pipolo C, et al. Laryngeal motility alteration: A missing link between sleep apnea and vagus nerve stimulation for epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(1):e24-e7.
173. Segal E, Vendrame M, Gregas M, Loddenkemper T, Kothare SV. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on seizure outcomes in children with epilepsy. *Pediatric neurology*. 2012;46(6):359-62.
174. Li P, Ghadersohi S, Jafari B, Teter B, Sazgar M. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure*. 2012;21(9):717-21.
175. Des Portes V, Rolland A, Velazquez-Dominguez J, Peyric E, Cordier M-P, Gaucherand P, et al. Outcome of isolated agenesis of the corpus callosum: A population-based prospective study. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22(1):82-92.
176. NIELSEN T, MONTPLAISIR J, LASSONDE M. Sleep architecture in agenesis of the corpus callosum: laboratory assessment of four cases. *J Sleep Res*. 1992;1(3):197-200.
177. Castriotta R, Chowdhury A, Vaid A, Majid R. Agenesis of the corpus callosum: effect on sleep architecture. *Sleep Med*. 2017;40:e47-e8.
178. Yumer MH, Nachev SS, Dzhendov TY, Kalev OK. Chiari type II malformation: a case report and review of literature. *Folia medica*. 2006;48(1):55-9.
179. Losurdo A, Dittoni S, Testani E, Di Blasi C, Scarano E, Mariotti P, et al. Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(04):371-7.
180. Khatwa U, Ramgopal S, Mylavarapu A, Prabhu SP, Smith E, Proctor M, et al. MRI findings and sleep apnea in children with Chiari I malformation. *Pediatric neurology*. 2013;48(4):299-307.
181. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux J. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. *Neurology*. 2006;66(1):136-8.
182. Campisi R, Ciancio N, Bivona L, Di Maria A, Di Maria G. Type I Arnold-Chiari malformation with bronchiectasis, respiratory failure, and sleep disordered breathing: a case report. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2013;8(1):15.
183. Aarts LA, Willemsen MA, VandenBussche NL, van Gent R. Nocturnal apnea in Chiari type I malformation. *European journal of pediatrics*. 2011;170(10):1349-52.
184. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. *Journal of neurosurgery*. 2010;112(4):800-7.
185. Waters KA, Forbes P, Morielli A, Hum C, O'Gorman AM, Vernet O, et al. Sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(4):672-81.
186. Patel DM, Rocque BG, Hopson B, Arynchyna A, Ralee' Bishop E, Lozano D, et al. Sleep-disordered breathing in patients with myelomeningocele. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2015;16(1):30-5.
187. Holinger PC, Holinger LD, Reichert TJ, Holinger PH. Respiratory obstruction and apnea in infants with bilateral abductor vocal cord paralysis, meningomyelocele, hydrocephalus, and Arnold-Chiari malformation. *The Journal of pediatrics*. 1978;92(3):368-73.
188. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011;34(3):379-88.
189. Sateia MJ. International classification of sleep disorders. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
190. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev*. 2006;10(5):323-37.
191. Wu Y, Feng G, Xu Z, Li X, Zheng L, Ge W, et al. Identification of different clinical faces of obstructive sleep apnea in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2019;127:109621.
192. Allen S, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *British journal of diseases of the chest*. 1985;79:267-71.
193. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1994;49(2):157-61.

194. Deschildre A, Martinot A, Fourier C, Nguyen-Quang J, Hue V, Derambure P, et al. Effects of hypocaloric diet on respiratory manifestations in Willi-Prader syndrome. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1995;2(11):1075-9.
195. Ireland PJ, Johnson S, Donaghey S, Johnston L, Ware RS, Zankl A, et al. Medical management of children with achondroplasia: evaluation of an Australasian cohort aged 0–5 years. *Journal of paediatrics and child health*. 2012;48(5):443-9.
196. Felix O, Amaddeo A, Arroyo JO, Zerah M, Puget S, Cormier-Daire V, et al. Central sleep apnea in children: experience at a single center. *Sleep Med*. 2016;25:24-8.
197. Waters KA, Everett FM, Bruderer J, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea: the use of nasal CPAP in 80 children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(2):780-5.
198. Dosier L, Roth H, Fan Z, Vaughn B. 0795 CO2 Measurements in Infants and Young Children Diagnosed with Central Sleep Apnea by Polysomnography. *Sleep*. 2018;41:A295.
199. Didden R, Korzilius H, Aperlo Bv, Overloop Cv, Vries Md. Sleep problems and daytime problem behaviours in children with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2002;46(7):537-47.
200. Quine L. Severity of sleep problems in children with severe learning difficulties: description and correlates. *Journal of community & applied social psychology*. 1992;2(4):247-68.
201. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SLD. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1991;88(1):132-9.
202. Hsieh A, Gilad A, Wong K, Cohen M, Levi J. Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: Screening and Effect of Guidelines. *Clin Pediatr*. 2019;58(9):993-9.
203. Malow BA, Levy K, Maturen K, Bowes R. Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology*. 2000;55(7):1002-7.
204. Becker DA, Fennell EB, Carney PR. Daytime behavior and sleep disturbance in childhood epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5(5):708-15.
205. Amaddeo A, De Sanctis L, Arroyo JO, Khirani S, Bahi-Buisson N, Fauroux B. Polysomnographic findings in Rett syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2019;23(1):214-21.
206. Carotenuto M, Esposito M, D'Aniello A, Rippa CD, Precenzano F, Pascotto A, et al. Polysomnographic findings in Rett syndrome: a case–control study. *Sleep Breath*. 2013;17(1):93-8.
207. Jacob S, Morielli A, Mograss M, Ducharme F, Schloss M, Brouillette R. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(4):241-52.