



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**CHİARİ TİP I MALFORMASYONUNDA KONSERVATİF TEDAVİ  
İLE CERRAHİ TEDAVİNİN UYKU LABORATUVARI  
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İsmail İÇLEK**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. S. Çağatay ÖNAL**

**MALATYA-2023**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**CHİARİ TİP I MALFORMASYONUNDA KONSERVATİF TEDAVİ  
İLE CERRAHİ TEDAVİNİN UYKU LABORATUVARI  
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİMLER ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İsmail İÇLEK  
ORCID ID: 0000-0002-8822-5364**

**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. S. Çağatay ÖNAL**

**MALATYA-2023**

# İÇİNDEKİLER

|                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                                                | iii |
| ÖZET .....                                                                   | iv  |
| ABSTRACT.....                                                                | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                         | x   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                        | xi  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                        | xii |
| 1. GİRİŞ .....                                                               | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                      | 3   |
| 2.1. Tarihçe.....                                                            | 3   |
| 2.2. Anatomi.....                                                            | 3   |
| 2.3. FizyopatogeneZ .....                                                    | 4   |
| 2.4. Sınıflama .....                                                         | 5   |
| 2.5. Klinik.....                                                             | 6   |
| 2.6. Tanı Yöntemleri .....                                                   | 7   |
| 2.7. Chiari Malformasyonu Yönetimi .....                                     | 9   |
| 2.8. Cerrahi Tedavi.....                                                     | 10  |
| 2.9. Chiari Tip I Malformasyonu ve Uyku Problemleri.....                     | 11  |
| 2.9.1. Uyku ve Uyku Evreleri.....                                            | 11  |
| 2.9.2. Uyku Fizyolojisi .....                                                | 14  |
| 2.9.3. Uykuda Solunum Sistemindeki Değişiklikler .....                       | 14  |
| 2.9.4. Uyku ile İlgili Tanımlar .....                                        | 15  |
| 2.9.5. Uykuda Solunum Bozuklukları Tanımı ve Sınıflaması.....                | 16  |
| 2.9.6. Santral Uyku Apne Sendromu Tanımı .....                               | 17  |
| 2.9.7. Santral Apnede Santral Sinir Sistemi Hastalıkları.....                | 26  |
| 2.9.8. Tip I Chiari Malformasyonu Olan Hastalarda Solunum Bozuklukları ..... | 26  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                                      | 28  |
| 3.1. Cerrahi Teknik .....                                                    | 29  |
| 3.2. Verilerin Analizi.....                                                  | 30  |
| 4. BULGULAR.....                                                             | 31  |
| 5. TARTIŞMA .....                                                            | 42  |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....                                                 | 46  |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| KAYNAKLAR .....               | 47 |
| EKLER.....                    | 55 |
| EK-1. Etik Kurul Kararı ..... | 55 |



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız aynı zamanda tez danışmanım Prof. Dr. S. Çağatay ÖNAL olmak üzere Prof. Dr. M. Arif ALADAĞ, Prof. Dr. M. Akif DURAK, Doç. Dr. Bora TETİK, Dr. Öğr. Üyesi Ramazan PAŞAHAN; uyku fizyolojisinin temel ve klinik tıp bilimlerinde önemli bir uygulama alanı olduğunu bilen ve bizimle paylaşan Prof. Dr. Hilal ERMİŞ; asistanlık süreci içerisinde önemli kazanımlar edindiğim Nöroşirurji klinik asistanlarına; daima yardımlarını gördüğüm değerli hemşirelerimize, personellerimize ve sekreterlerimize teşekkür ederim.

Her zaman sevgi, sabır ve desteklerini hissettiğim, eğitimim boyunca her türlü fedakarlıkta bulunan sevgili eşim Sümeyye'ye ve canım kızım Serra'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde emeği ve desteği olan sevgili anneme, babama ve kardeşime teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Chiari Tip I Malformasyonunda Konservatif Tedavi ile Cerrahi Tedavinin Uyku Laboratuvarı Parametrelerindeki Değişimler Üzerine Etkisinin İncelenmesi**

**Amaç:** Chiari Malformasyon Tip 1 (CM I), beyin ve sinir cerrahisi pratiğinde sık karşılaşılan bir kraniyovertebral bileşke patolojisidir. Uykudaki solunum bozukluğu ile ilişkisi literatürde çok az sayıda vakada gösterilmiştir. Örneğin cerrahi uygulanan CM I olgularında patoloji ortadan kalktığında bir uyku bozukluğu olan santral uyku apnelerin düzeldiği gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, CM I olgularına ait uyku aktivitesinin nörofizyolojik mekanizmalarında meydana gelen olası değişiklikleri, sonrasında uygulanan konservatif veya cerrahi tedavi uygulama ile uyku ve dolayısı ile santral sinir sistemi sağlığının sürdürülmesinde meydana gelen değişiklikleri; elektrofizyolojik olarak ortaya çıkarmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde, Kasım 2014 - Eylül 2022 döneminde Chiari tip I malformasyonu tanısı ile takipli konservatif tedavi ile takip edilen ve suboksipital kraniektomi - C1 laminektomi – duraplasti operasyonu yapılan 59 hastanın İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezi Polisomnografi laboratuvarı parametreleri, dosya bilgileri ve radyolojik görüntülemeleri retrospektif şekilde incelenmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda CM I tanısı ile takip edilen 108 hastadan yaşları 17 ile 64 arasında değişmekte olan, 18'i (%30.5) erkek ve 41'i (%69.5) kadın olmak üzere toplam 59 olgu ile yapılmıştır.

CM I için yapılan ameliyat sonucunda, özellikle beyin sapı ve ponstaki temelde dekompresyon nedeniyle değişikliklere neden olmaktadır. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak ameliyat sonrası total uyku süresinin arttığı gösterilmiştir.

Uykuda NREM evre-1 %2-5, NREM evre-2 %45-55, NREM evre-3 %13-23 yaklaşık yüzdelik dilimlerden oluşmaktadır. Çalışmamızda, cerrahi olan grupta herniasyon miktarı azalmayan bir hasta olduğu için karşılaştırma yapılamamış olup, cerrahi olmayan grupta herniasyon miktarı azalırsa NREM evre-2 artmış, NREM evre-3

miktarındaki düşüş yüksek bulunmuştur. Herniasyon grupları arasında ilk uyku testindeki N2 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p:0.038$ ;  $p<0.05$ ). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; herniasyon azalan grubun N2 düzeyinde görülen artış miktarı, aynı kalan gruptan belirgin olarak yüksektir ( $p:0.040$ ;  $p<0.05$ ).

Herniasyon gruplarında ilk uyku testindeki N3 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p:0.017$ ;  $p<0.05$ ). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; herniasyon azalan grubun N3 düzeyinde izlenen azalma, aynı kalan gruptan istatistiksel düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p:0.013$ ;  $p<0.05$ ).

Çalışmamızda cerrahi tedavi uygulanan grupta BKİ düzeyi 30'un altında olan grupta ilk uyku testindeki REM sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarı, BKİ düzeyi 30 ve üzerinden olan gruptan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ). Bu da BKİ'nin tek başına uyku ile ilgili solunum bozukluğunun bir risk faktörü olduğu gerçeği ile açıklanabilir.

**Sonuçlar:** CM I tanısı ile takip edilen 108 hastadan 59'unda (%54.62) uyku ile ilişkili solunum bozukluğu prevalansını, literatürdeki diğer çalışmalara oranla yüksek olarak saptadık.

Uyku etkinliği; uyanıklıktan uykuya geçiş, uykunun sürdürülme gayreti, uykunun sürekliliği ve uyku verimliliği tarafından oluşmaktadır. Uykunun oluşabilmesi için, sempatik regülasyondan parasempatik regülasyona geçiş döneminin olması gerekmektedir. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak ameliyat sonrası total uyku süresinin arttığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz temel bulgular posterior fossa dekompresyonun uykuya bağlı solunum bozukluğunun birçok parametresinde belirgin düzelme oluşturduğunu göstermiştir. Dekompresyon yapılan hastalarda total uyku süresinde belirgin bir artış görülürken, hastaların REM süresinde artma, santral apne indeksinde ve santral apne sayısında azalma ile cerrahinin etkinliğinin literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha yüksek oranda düzelme gösterdiğini belirlemiştir.

Çalışmamızda cerrahi işlem yapılmayan uyku ile ilişkili solunum bozukluğu CM I hastalarının polisomnografi değerlendirmelerinde BKİ 30 altında olan hastaların santral apne indeksi santral apne süresi ve santral apne sayısı BKİ 30 ve üzerinde olan hastalara

göre belirgin düzeyde düşük olduğu gör÷lm÷ştür. Bu da BKİ'nin tek başına uyku ile ilgili solunum bozukluğunun bir risk faktörü olduğu gerçeği ile açıklanabilir.

Ameliyat sonrası uyku elektrofizyolojisinde ortaya çıkan olumlu değişiklikler göz önüne alındığında, uykuda elektrofizyolojik sinyal kaydı (polisomnografi) cerrahi tedavinin başarısı konusunda kriter sayılabilir, çalışmamıza ek olarak hasta sayısı arttırılıp izlem süresi uzatılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** REM, Tip 1 Chiari Malformasyonu, Uyku Elektrofizyolojisi





## ABSTRACT

### **Examination of the Effect of Conservative Treatment and Surgical Treatment on Changes in Sleep Laboratory Parameters in Chiari Type I Malformation**

**Objective:** Chiari Malformation Type 1 (CM I) is a common craniovertebral junction pathology in neurosurgery practice. Its relationship with sleep-disordered breathing has been shown in very few cases in the literature. For example, it has been shown that central sleep apnea, a sleep disorder, improves when the pathology is eliminated in CM I cases that underwent surgery. The aim of our study is to examine the possible changes in the neurophysiological mechanisms of sleep activity in CM I cases, and the changes that occur in the maintenance of sleep and therefore the health of the central nervous system with subsequent conservative or surgical treatment; to reveal electrophysiologically.

**Materials and Methods:** At İnönü University Turgut Özal Medical Center Hospital, Brain and Nerve Surgery Clinic, between November 2014 and September 2022, 59 patients were diagnosed with Chiari type I malformation and followed up with conservative treatment and underwent suboccipital craniectomy - C1 laminectomy - duraplasty surgery. University Turgut Özal Medical Center Hospital Sleep Disorders Center Polysomnography laboratory parameters, file information and radiological imaging were examined retrospectively. While evaluating the findings obtained in the study, IBM SPSS Statistics 22 program was used for statistical analysis. Significance was evaluated at  $p < 0.05$  level.

**Findings:** Our study included a total of 59 patients, 18 (30.5%) of whom were male and 41 (69.5%) of whom were female, aged between 17 and 64, out of 108 patients followed up with a diagnosis of CM I.

As a result of surgery for CM I, it causes changes due to decompression, especially in the brainstem and pons. In our study, it was shown that total sleep time increased after surgery, consistent with studies in the literature.

During sleep, NREM stage-1 consists of approximately 2-5%, NREM stage-2 45-55%, and NREM stage-3 13-23%. In our study, a comparison could not be made because there was one patient in the surgical group whose herniation amount did not decrease. If

the amount of herniation decreased in the non-surgical group, NREM stage-2 increased and the decrease in the amount of NREM stage-3 was found to be high. There is a statistically significant difference between the herniation groups in terms of the increase in the second sleep test compared to the N2 result in the first sleep test ( $p:0.038$ ;  $p<0.05$ ). As a result of the post hoc Dunn's test conducted to determine which groups the significance originates from; The increase in N2 level in the group whose herniation decreased was significantly higher than the group that remained the same ( $p:0.040$ ;  $p<0.05$ ).

There is a statistically significant difference in the amount of change seen in the second sleep test compared to the N3 result in the first sleep test in the herniation groups ( $p:0.017$ ;  $p<0.05$ ). As a result of the post hoc Dunn's test conducted to determine which groups the significance originates from; The decrease in the N3 level of the group whose herniation decreased was found to be statistically significantly higher than the group that remained the same ( $p:0.013$ ;  $p<0.05$ ).

In our study, in the surgically treated group with a BMI level below 30, the amount of increase seen in the second sleep test, according to the REM result in the first sleep test, is statistically significantly higher than in the group with a BMI level of 30 and above ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ). It may be explained by the fact that BMI alone is a risk factor for sleep-related breathing disorder.

**Results:** We found the prevalence of sleep-related breathing disorders in 59 (54.62%) of 108 patients followed up with a diagnosis of CM I, which was higher than other studies in the literature.

Sleep efficiency; It consists of the transition from wakefulness to sleep, the effort to maintain sleep, the continuity of sleep and sleep efficiency. In order for sleep to occur, there must be a transition period from sympathetic regulation to parasympathetic regulation. In our study, it was shown that total sleep time increased after surgery, consistent with studies in the literature.

The main findings of our study showed that posterior fossa decompression caused significant improvement in many parameters of sleep-related breathing disorder. While there was a significant increase in total sleep time in patients who underwent decompression, it was determined that the effectiveness of the surgery showed a higher

improvement compared to other studies in the literature, with an increase in the patients' REM time, a decrease in the central apnea index and the number of central apneas.

In our study, in the polysomnography evaluations of sleep-related breathing disorder CM I patients who did not undergo surgery, it was observed that the central apnea index, central apnea duration and central apnea number of patients with a BMI below 30 were significantly lower than those of patients with a BMI of 30 and above. This can be explained by the fact that BMI alone is a risk factor for sleep-related breathing disorders.

Considering the positive changes in sleep electrophysiology after surgery, electrophysiological signal recording during sleep (polysomnography) can be considered a criterion for the success of surgical treatment. In addition to our study, the number of patients can be increased and the follow-up period can be extended.

**Key Words:** REM, Type 1 Chiari Malformation, Sleep Electrophysiology

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                         |                                       |
|-------------------------|---------------------------------------|
| <b>AASM</b>             | : American Academy of Sleep Medicine  |
| <b>AHI</b>              | : Apne-Hipopne İndeksi                |
| <b>BKİ</b>              | : Beden Kitle İndeksi                 |
| <b>BOS</b>              | : Beyin Omurilik Sıvısı               |
| <b>BT</b>               | : Bilgisayarlı Tomografi              |
| <b>CM I</b>             | : Tip I Chiari Malformasyonu          |
| <b>CPAP</b>             | : Continuous Positive Airway Pressure |
| <b>CSS</b>              | : CHEYNE- STOKES SOLUNUMU             |
| <b>EEG</b>              | : Elektroensefalografi                |
| <b>KKY</b>              | : Konjestif Kalp Yetmezliği           |
| <b>MRG</b>              | : Manyetik Rezonans Görüntüleme       |
| <b>N1</b>               | : Evre-1                              |
| <b>N2</b>               | : Evre-2                              |
| <b>N3</b>               | : Evre-3                              |
| <b>OUA</b>              | : Obstrüktif Uyku Apnesi              |
| <b>PaCO<sub>2</sub></b> | : Parsiyel Karbondioksit Basıncında   |
| <b>PSG</b>              | : Polisomnografi                      |
| <b>RAS</b>              | : Retiküler Aktive Edici Sistem       |
| <b>REM</b>              | : Rapid Eye Movement                  |
| <b>SEM</b>              | : Slow Eye Movement                   |
| <b>SSS</b>              | : Santral Sinir Sistemi               |
| <b>SUA</b>              | : Santral Uyku Apnesi                 |
| <b>USB</b>              | : Uykuda Solunum Bozukluğu            |
| <b>ÜSY</b>              | : Üst Solunum Yolu                    |
| <b>VLPO</b>             | : Ventrolateral Preoptik Çekirdek     |
| <b>W</b>                | : Uyanıklık                           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| <b>Şekil No</b>                                                                                                                                             | <b>Sayfa No</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Şekil 2.1.</b> Mc Rae çizgisi .....                                                                                                                      | 8               |
| <b>Şekil 2.2.</b> Uyku evrelerinde elektroensefalografik dalgaların özellikleri .....                                                                       | 13              |
| <b>Şekil 2.3.</b> Hipnogram.....                                                                                                                            | 14              |
| <b>Şekil 4.1.</b> Cerrahi olmayan grupta herniasyon grupları arasında uyku<br>parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....         | 35              |
| <b>Şekil 4.2.</b> Cerrahi olan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku<br>parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....    | 36              |
| <b>Şekil 4.3.</b> Cerrahi olmayan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku<br>parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi..... | 37              |
| <b>Şekil 4.4.</b> Cerrahi olan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde<br>görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....                   | 38              |
| <b>Şekil 4.5.</b> Cerrahi olmayan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde<br>görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....                | 40              |

## TABLÖLAR DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>                                                                                                                                             | <b>Sayfa No</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 4.1.</b> Grupların genel özellikler açısından değerlendirilmesi .....                                                                              | 31              |
| <b>Tablo 4.2.</b> Gruplara göre uyku parametrelerinin değerlendirilmesi.....                                                                                | 32              |
| <b>Tablo 4.3.</b> Cerrahi olan grupta herniasyon grupları arasında uyku parametrelerinde<br>görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....            | 33              |
| <b>Tablo 4.4.</b> Cerrahi olmayan grupta herniasyon grupları arasında uyku<br>parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....         | 34              |
| <b>Tablo 4.5.</b> Cerrahi olan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku<br>parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....    | 36              |
| <b>Tablo 4.6.</b> Cerrahi olmayan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku<br>parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi..... | 37              |
| <b>Tablo 4.7.</b> Cerrahi olan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde<br>görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....                   | 38              |
| <b>Tablo 4.8.</b> Cerrahi olmayan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde<br>görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi.....                | 39              |

# 1. GİRİŞ

Chiari malformasyonları, serebellum, beyin sapı, kafa tabanı ve medulla spinalisi içeren arka beyin anormallikleri olarak tanımlanmaktadır (1). Spinal kanala doğru mobilize olan beyin dokusunun herniasyon tipine, beyin veya omurganın gelişim anomallikleri göz önüne alınarak yapılan sınıflandırmada dört ana tip Chiari malformasyonu tanımlanmıştır. Chiari'nin tanımladığı ilk üç tip malformasyon dışında Chiari malformasyonları grubunda yer alması halen tartışmalı olan dördüncü tip malformasyon (Tip IV) arka fossa yapılarında herniasyonun olmadığı gruptur. Tip 0 - Chiari benzeri anomali, Chiari malformasyonu Tip 1.5 ve kompleks Chiari malformasyonu çeşitleri klasik olarak dört grupta incelenen Chiari malformasyonlarına ek olarak klinik ve tedavi varyasyonları göz önüne alınarak oluşturulmuştur.

Kranioservikal bileşke malformasyonları arasında erişkinlerde görülen en sık patoloji, Chiari malformasyonlarıdır(2). Chiari malformasyonları arasında da en sık görüleni Tip I Chiari malformasyonudur ve erişkin tip olarak da bilinir. Fetal gelişim sırasında oluşan Tip I Chiari sendromu foramen magnumun altındaki serebellar tonsillerin servikal spinal kanala dört milimetreden daha çok sarkması ile ifade edilir(3). Bu migrasyon, kranioservikal bileşke, spinal kanal ve intrakraniyal boşluk mesafesindeki normal BOS pulsasyonlarını bloke edici rol oynayabilir. Chiari malformasyonunun bu grubu syringomiyeli/hidromiyeli ile ilişkilendirilebilir. Ancak bu sendromun klinik radyolojik korelasyonda uyumsuzluk göstermesinden dolayı klinisyenler arasında kabul edilmiş evrensel bir tanımı yoktur.

Chiari malformasyonlarının patogenezi konusunda çok farklı kuramlar mevcuttur. Hipotezler arasında en fazla kabul gören teori, oksipital kemiğin embriyonal dönemdeki gelişim kusurlarına bağlı olarak fossa cranii posteriorun dar ve küçük yapılı biçimsiz bir şekilde gelişmesinden kaynaklandığı ön plana çıkmaktadır(4). Chiari malformasyonları histolojik olarak değerlendirildiğinde Tip II ve Tip III Chiari malformasyonları nöroektodermal kökenli, Tip I Chiari malformasyonu mezodermal kökenli defekt olarak tanımlanır.

Chiari Tip I sendromunun görülme prevalansı kadın popülasyonda daha fazladır genellikle üçüncü ve dördüncü dekatta klinik semptomlar izlenir. Hastalığın radyolojik olarak kesin tanısında Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kullanılır(5). Çeşitli

radyolojik görüntülemeler üzerinden tanı koydurucu ölçümler olmakla birlikte MRG incelemesinde Mc Rae hattından 5mm ve/veya üzerinde serebellar tonsiller herniasyon izlenmesi hastalığın tanısında günümüz şartlarında anlamlı radyolojik bir veridir. Bu bulguyla beraber spinal kanalda eşlik eden syringomiyeli ve başka anomalilerde gözlemlenebilir. Syringomiyeli'nin prevalansı %30-70 arasında geniş bir aralıktadır(6).

Chiari malformasyonu ile ilişkili yaygın nörolojik bulgular arasında baş ağrısı, ataksi, boyun ağrısı, duyu eksiklik ve uyku solunum bozukluğu (USB) vardır(7,8). Chiari Tip I sendromlarının %49-%62'sinde obstrüktif uyku apnesi (OUA) ve/veya santral uyku apnesi (SUA) uyku solunum bozukluğu şeklinde görülmektedir(9,10). OUA, horlama, kişinin uykuda iken meydana gelen üst solunum yollarındaki tekrarlayıcı bütünüyle ve/veya kısmi tıkanıklığı, aralıklı olarak gece oksihemoglobin desatürasyonları ve uyku bölünmesi ile karakterize yaygın bir USB patolojisidir(11). SUA, oronazal hava akımı ve solunum çabasının birlikte en az 10 saniye süre ile kesintiye uğraması olarak tanımlanır(12). Chiari malformasyonunda USB tanısı bir gecelik polisomnografi (PSG) çalışmasıyla konulur(13). Chiari malformasyonunda altta yatan USB'ye bağlayan mekanizmanın, komprese olmuş nöral yapılardan kaynaklanan nörolojik semptomlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple semptomatik hastalar için erken dönemde cerrahi önerilmektedir ve cerrahideki amaç beyin sapındaki kompresyonu ortadan kaldırmak ve BOS sirkülasyonunu fizyolojik düzene getirmek olmalıdır(14).

Çalışmamızda, Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Nöroşirürji Servisinde Temmuz 2014 - Eylül 2022 yılları arasında Chiari tip I malformasyonu tanısı alan hastaların konservatif tedavi ve cerrahi tedavi uygulananlar arasında uyku laboratuvarı parametrelerindeki değişimin etkisi değerlendirilecektir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Chiari malformasyonunun ilk tanımını İskoç anatomisyen Cleland 1883 yılında yapmıştır(15). 1894 yılında Alman patolog Julius A. Arnold da miyelodisplastik art beyin herniyasyonu olan vakayı sunmuştur. İlerleyen süreçte 1890'lı yıllarda Avusturyalı patolog Hans von Chiari'nin 40 vakalık serisinde bahsettiği herniasyon derecesine göre sınıflandırma literatürde yerini almıştır. İlk zamanlarda arka fossa yapılarının herniasyonunun bulunduğu üç sınıf tanımlanmış daha sonra herniasyon içermeyen dördüncü tip chiari malformasyonu da sınıflandırmaya dahil edilmiştir(16,17). Günümüzde farklı tedavi yaklaşımlarının gelişmesiyle birlikte sınıflandırmaya yeni tip malformasyonlar da eklenmiştir.

Tip 2 Chiari Malformasyonunu ve bu tablonun miyelomeningosel ile ilişkisini 17. Yüzyılda ilk ifade eden Hollandalı anatomist Nicholas Tulp'tur(18). Bazı yazarlar tarafından CM I erişkin, spinal disrafizmlerle birlikte izlenen tip 2 ve 3 de pediatrik tipler olarak tanımlanmıştır (19,20). Bu tanımda CM tip 1'in erişkin dönemde daha sık görülmesinin nedeni, ekstremit ve baş ağrıları ile fokal nörolojik bulgular gibi spesifik olmayan aynı zamanda klinikte görece ılımlı seyir yanında, Chiari malformasyonu tip 2, 3 ve 4'ün daha erken yaşlarda ve daha ağır klinik sonuçlara neden olması etkili olmuştur.

Chiari malformasyonu ile ilgili olarak radyoloji alanında, DuBoulay ve arkadaşlarının 1966'da ve 1972'de miyelografi, ventrikülografi ve pnömoensefalografi gibi girişimsel yöntemlerle yürüttüğü çalışma ilk tetkikler olmuştur. Bu çalışmalarla BOS akışının, kardiyak siklusla uyumlu olarak beyinde meydana gelen ekspansiyon/kontraksiyon ile senkronize olarak değişkenlik gösterdiğini ifade etmişlerdir(21). Citrin ve arkadaşları, kardiyak siklus ile ilişkili BOS akımındaki değişiklikleri Sine-MRG (Faz-Kontrast BOS Akım MRG) kullanarak ilk kez göstermişlerdir(22). Günümüzde de Sine-MRG (Faz-Kontrast BOS Akım MRG) Chiari sendromunda, tanısal değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaktadır.

### 2.2. Anatomi

Foramen magnum; oksipital kemikte, önde klivus, yanlarda oksipital kondiller ve arkada oksipital kemiğin skuamöz kısmı ile çevrili oval şekilli bir açıklıktır. Normalde

sadece servikal kord ile devam eden medulla spinalis foramen magnumdan geçer. Cisterna magna'nın inferior uzantısı normalde foramen magnum içinde medullanın posteriorunda geniş bir BOS yastığı oluşturur. Oksipital kemiğin skuamöz kısmının iç yüzeyinde bulunan dura, foramen magnum seviyesinde silindirik bir tüp oluşturur. Serebellar hemisferler arasındaki serebellar falks derinliği, foramen magnum seviyesinde azalır. Oksipital sinüs, serebellar falks ve skuamöz oksipital duranın dural yaprakçıklarının oluşturduğu trigonda torkuladan inferiora doğru uzanır. Oksipital sinüs, foramen magnuma yaklaştıkça, sigmoid sinüslere veya jugular bulbuslara katılmak üzere foramen magnumun etrafında lateral olarak seyreden 2 farklı kola ayrılır(23).

Oksipital kemikten oluşan posterior fossa, serebellumu ve beyin sapının bir kısmını barındırır. Ancak CM'li hastalarda posterior fossaların boyutlarının daha küçük olması nedeniyle, beynin bu bölümleri boşluk içine sığmadığından serebellum ve beyin sapının fazla hacmi foramen magnumdan aşağı doğru itilir. Bu, makro/mikro fonksiyonlarını değiştirerek beynin yapılarının organizasyonel kurulumunu değiştirir. Sadece posterior fossanın anatomik varyasyonları değil aynı zamanda foramen magnum şekli ve boyutu da CM'ye katkıda bulunur.

Bu nedenle cerrahi tedavide foramen magnum dura ve onun venöz sinüslerinin sağlam anatomik bilgisi çok önemlidir. Ameliyat sırasında serebellar falksın derin kısmından ve oksipital sinüsün dikey orta hat kısmından kaçınmak için foramen magnum boyunca dura insizyonu Y şeklinde yapılır. Oksipital sinüsün 2 alt kolu, Y şeklindeki insizyonun 2 oblik kolu tarafından ayrı ayrı kesilir.

### **2.3. Fizyopatogenez**

Chiari malformasyonlarıyla ilgili olarak birçok teori mevcuttur. Tüm teoriler göz önüne alındığında hastalığın patofizyolojisini tek kalemde ele alacak teori henüz bulunmamaktadır.

Küçük posterior fossa teorisine göre embriyolojik dönemde, paraaksiyel mezodermal yetersizlik sonucu posterior fossa kemik yapılarının normalin dışında görece küçük gelişmesi nedeniyle bu alandaki hacim azlığı serebellum ve beyin sapının servikal alana herniasyonu mevcuttur(24).

Traksiyon teorisinde, serebellar tonsillerin yukarı migrasyonuna karşı direnç gösteren kaudal yerleşimli bir miyelomeningoselin neden olduğu yapışıklıkların varlığı ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre gerilim nedeniyle alt beyin aşağı doğru çekilir(25).

Nöroşizis (disrafik teori), ciltten BOS kaçışına neden olacak bir lomber spinal kord gelişim defektini savunan bir teoridir. Spinal kanaldaki BOS basıncının azalması nedeniyle tonsillerin spinal kanala herniasyonu mevcuttur(26).

Gelişimsel duraklama teorisindeki ifade embriyolojik gelişim sırasında gelişen bir duraklamaya sekonder pontin fleksura gelişmemesi ve buna bağlı olarak beyin sapının normalden daha uzun gelişmesidir. Bu nedenle servikal kanala doğru bir herniasyon durumu bulunur(27).

Aşırı büyüme teorisinde; nöral doku olan serebellumun, posterior alandaki kemik yapıya göre daha agresif ve biçimsiz boyut artışı nedeniyle serebellumun servikal kanala doğru herniasyonu ile sonuçlanır(19).

Hidrodinamik teoriye göre supratentorial alandaki pulsatil basınç ile infratentorial alandaki pulsatil basınç arasında infratentorial alan lehinde dengesizlik olması durumunda tentorium üzerine inferiora doğru basınç uygulanmakta ve bu durum posterior fossadaki yapıların sıkışmasına neden olmaktadır(28).

## **2.4. Sınıflama**

CM tip 1 serebellar tonsillerin foramen magnum'dan kaudale, servikal spinal kanala doğru en az 5 mm herniasyonu mevcuttur. Siringomiyeli çoğu olguda görülmektedir. Hidrosefali nadirdir. Büyük bir kısmı klinik bulgu vermez. Ekstremitelerde güçsüzlük, baş ağrısı, görme ve işitmeye ilgili problemler, serebellar ataksi gibi semptomlar ikinci dekada veya daha geç dönemde ortaya çıkar. Skolyoz veya kifoz gibi omurga deformiteleriyle birlikte görülebilir(29–31)

Chiari tip II malformasyonu (Chiari malformasyonu); serebellumun büyük bir kısmı, beyin sapı ve dördüncü ventrikül servikal spinal kanal içerisine doğru herniye olmuştur. Bunlara ek olarak koroid pleksus, baziler arter ve posterior inferior serebellar arter kaudal yönde yer değiştirebilir. Genellikle spina bifida, miyelomeningosel ve hidrosefali eşlik eder. Siringomiyeli nadirdir. Etiyolojisinde birçok faktör rol oynar. Genellikle beyin sapı ve kafa çiftleriyle ilgili bulgular ile kendini gösterir(29,31,32).

Chiari tip III malformasyonu; oksipital veya servikal meningesel içerisine serebellumun girdiği ve oksipital lob tarafından medulla spinalisin kaudal yönde herniye olduğu olguları içerir. BOS drenajına yardımcı olan kanallarda darlık veya Dandy Walker

malformasyonuna bağlı hidrosefali olguların yarısında görülür. Prognozu oldukça kötüdür. Nadir görülmektedir(29,33,34).

Chiari tip IV malformasyonu; serebellar hemisferlerde aplazi-hipoplazi, ponsta değişimlerle dördüncü ventrikül, sisterna magna ve bazal boşluklarda genişlemiş kistik yapılar izlenir. Nadir görülür. Nörolojik defisitler hafif-orta derecededir, genellikle tedavi gerektirmez(29,31,33).

Chiari tip 0 malformasyonu; posterior fossa elemanlarının deformasyonu ve siringohidromiyeli görülür. Serebellar tonsillerde herniasyon izlenmemektedir. Siringohidromiyeli olup tonsiller herniasyon izlenmeyen, posterior fossa dekompresyonundan fayda gören vakalar bu grup içinde yer almaktadır(35).

Chiari tip 1.5 malformasyonu; beyin sapında ve serebellar tonsillerde servikal spinal kanala doğru herniasyon vardır. Büyük bir kısmında siringohidromiyeli mevcuttur. Spina bifida bu tipte bulunmamaktadır(35).

Kompleks Chiari malformasyonu; serebellar tonsiller herniasyona, meduller kink, odontoid retrofleksiyonu, aşırı klivoservikal a ılanma, atlas oksipitalizasyonu, baziler invaginasyon, siringomiyeli ve skolyoz gibi bulguların eşlik ettiği gruptur(30,35). Bu tip sınıflandırma dışıdır.

Chiari tip 5 malformasyonu; oksipital lobların foramen magnumdan herniye olmasıdır. Çok ender görülür. Bu tip de sınıflandırma dışındadır(30,35).

## **2.5. Klinik**

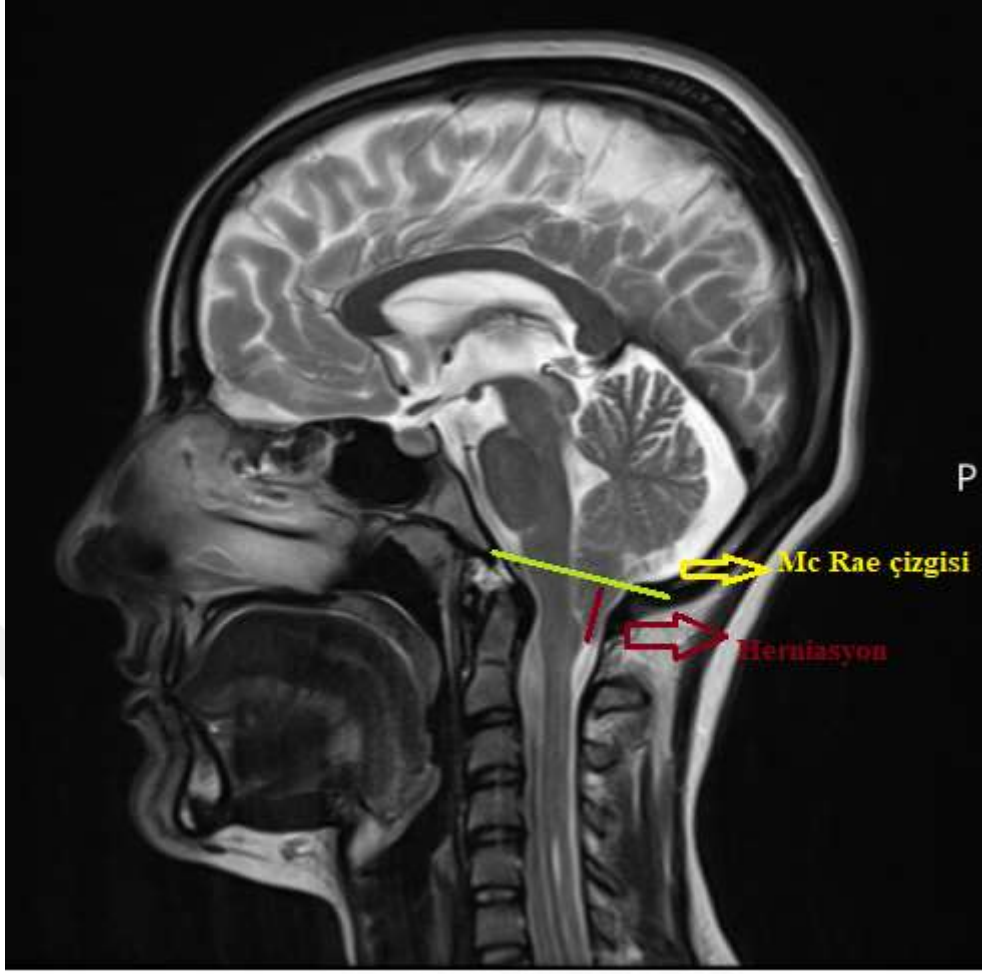
CM'nin klinik prezantasyonu, yetişkin ve pediatrik hasta popülasyonları arasında farklılık gösterir. Pediatrik hastalarda, CSA veya beslenme güçlükleri gibi beyin sapı işlev bozukluğu belirtileri gösterme ihtimali daha yüksektir(7). Bunun nedeni muhtemelen bebeklerde ve k  k çocuklarda baş ağrısını değerlendirmenin ve ağrıyı lokalize etmenin zorluğudur. Bundan dolayı pediatrik hastalarda nörolojik sekel geliştikten sonra kliniğe başvurma daha sıktır. Hem yetişkin hem de pediatrik hastalarda CM'nin en yaygın görülen semptomu, oksipital ve servikal bölgede ağrı veya baş ağrısıdır(36). Klasik olarak bu, öksürme, hapşırma veya gülme gibi valsava manevraları tarafından tetkiklenme sonucu oluşur(36). Baş ağrıları, bebekler ve k  k çocuklar gibi sözel olarak ifade seçeneği olmayan popülasyonda anamnezde dile getirilmesi zor bir

semptom olabilir. Bunun yerine, ağrı semptomları; aşırı ağlama, sinirlilik, gelişememe ve aşırı opistotonus pozisyonu olarak ortaya çıkabilir.

## **2.6. Tanı Yöntemleri**

Bilgisayarlı tomografi (BT), tek başına CM tanısı için yetersiz olmasına rağmen kraniyoservikal bileşkedeki kemik nedenli ek patolojileri gösterme açısından başvurulabilir(30,37). Eşlik eden ek patolojiler olarak; özellikle CM tip 1’de görülen hidrocefali ve platibazi, oksipitoservikal asimilasyon, kısa klivus gibi kraniyovertebral anomaliler gösterilebilir. Kraniyoservikal bileşkedeki yumuşak doku patolojileri ve servikal sirinksi göstermede BT yarar sağlamaz. MRG temininde problem yaşanan yerlerde Tomografik Miyelografi çekilebilir.

Radyolojik anlamda CM ele alınacak olursa serebellar tonsillerin foramen magnum seviyesinden inferiora 5mm veya daha fazla miktarda göç etmesi olayıdır. MRG incelemesinde sagittal, aksiyal ve koronal planda T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda incelenen kesitler 3 mm ve altında olmalıdır. Görüntülemeye tüm beyin ve tüm spinal kolon taranmalıdır. Bundan dolayı tanı aşamasında ilk başvurulacak radyolojik değerlendirme tetkiki MRG olmalıdır(6). Serebellar tonsillerin, Mc Rae Çizgisi’ni (basiondan opisthion çizilen hayali hattı) 5 mm’den (bazı kaynaklarda pediatrik olgular için 6 mm’den) fazla geçmesi CM tip 1 için tanısaldır; fakat bu spesifik bir bulgu değildir(Şekil-1)(38). MRG’de CM’deki patolojik bulgular ile sendromun tipi, herniyasyonun miktarı ve ek serebral ve spinal patolojiler (hidrocefali, siringomiyeli vb.) tespit edilebilir(39,40).



Şekil 2.1. Mc Rae çizgisi

Hastaların çoğunda herniasyon üst servikal düzeyde sonlanır. Tonsiller herniasyon %70 olguda C1, %28 olguda C2 seviyesine kadar uzanım göstermekle birlikte sirinks formasyonuna ise genellikle C4-6 düzeylerinde rastlanır(41). Tonsiller herniasyon miktarı ile klinik bulgular arasında ispatlanmış doğrudan bir ilişki yoktur, 12 mm'ye kadar tonsiller herniasyonu olan olguların bile asemptomatik seyredebildiği bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda 5-10 mm tonsiller herniasyon bulunan hastaların yaklaşık %30'unun asemptomatik olduğu bildirilmektedir(39).

Sine-MRG (Faz-Kontrast MRG), özellikle sirinksi olan vakalarda tanı anlamında değerli bir radyolojik tetkiktir. Faz-kontrast tekniği ile yapılan Sine-MRG, ventriküllerde ve subaraknoid aralıkta BOS'a ait dinamikler (akımın hızı, debisi, yönü) hakkında bilgi verir. CM tip 1 hastalarına ilk olarak Bhadelia ve arkadaşları tarafından Sine-MRG uygulanmıştır; sistolik fazda belirgin, foramen magnum seviyesinin altında cerrahi öncesi BOS akımında bozulan pulsasyon ve cerrahi sonrası BOS akışında düzelme tespit

edilmiştir(42). Haughton ve arkadaşları da servikal anterior ve posteriordan, hem sistolik (kaudal) hem diastolik (kranial) fazlarda alınan BOS akım değerlerini incelemiştir. Hem anterior hem posteriordan yapılan ölçümlerde sistolik yöndeki akımın daha belirgin arttığı tespit edilmiştir ve bu sonuç Gardner'ın hidrodinamik teorisiyle uyumludur(43,44).

Ultrasonografi, bebek ve prenatal olgularda CM tanısında yeri olan bir yöntemdir.

Nörofizyolojik testler olarak, BAEP (Brainstem Auditory Evoked Potentials = Beyinsapı İşitsel Uyandırılmış Potansiyelleri), SSEP (Somatosensory Evoked Potentials = Duyusal Uyandırılmış Potansiyeller), MEP (Motor Evoked Potentials = Motor Uyandırılmış Potansiyeller) ard beyine ve spinal korda bası durumunu değerlendirmek için kullanılabilir, erişkin hastalarda etkinlikleri daha fazladır(45,46).

## **2.7. Chiari Malformasyonu Yönetimi**

Yeni keşfedilen Chiari malformasyonu tip 1 olan bir hastada tedavi endikasyonunu değerlendirirken, durumun sadece radyolojik bir bulgu mu yoksa klinik korelasyon olup olmadığını belirlemek gerekir. Günümüzde MRG tetkiklerine artan erişim, hasta sayısında artışa neden olmuştur, bu nedenle semptomların ve nörolojik bulguların dikkatli bir klinik değerlendirmesi çok önemlidir.

Minimal şikayeti olan veya hiç şikayeti olmayan hastaların nadiren klinik veya radyolojik kötüleşme yaşadıklarını gösteren veriler mevcuttur ve bu hastalarda konservatif tedavi öncelikli olarak seçilebilir(47,48). Hastada klinik bir değişiklik yaşanmadığı sürece cerrahi müdahale düşünülmeden düzenli poliklinik takipleri önemlidir.

Cerrahi tedavi seçeneği planlanan hastalarda endikasyon prensipleri cerrahlar arasında değişmekle birlikte ana prensipler aşağıdaki gibidir:

MRG bulguları, klinik öyküsü ve CM I'e özgü ve hayat kalitesini etkileyen semptomları olan hastalar çoğunlukla cerrahi için adaylardır.

Atipik semptomları olan hastalarda semptomlar belirginse ve hayat kalitesini etkiliyorsa cerrahi düşünülebilir. Bu durumda nörolojik ve radyolojik muayene ile bu semptomlara yol açan diğer olası nedenler ekarte edilmelidir. Bu özellikle kliniğe başvuruda atipik veya karmaşık baş ağrısı, baş dönmesi ve boyun ağrısı olan hastalar için geçerlidir.

Tesadüfen saptanan CM I olan ve minimal şikayeti olan veya hiç şikayeti olmayan hastalar, kanıtlanmış siringomiyeli olsa bile konservatif tedavi seçilmelidir.

Siringomiyeli, özellikle sonraki MRG kontrollerinde belirgin ilerleme olması durumunda, hastalarda cerrahi tedavi düşünülebilir. Skolyoz ve eşlik eden siringomiyeli olan hastalarda da cerrahi tedavi öncelikli tercih olarak düşünülmelidir.

## **2.8. Cerrahi Tedavi**

Patolojinin tonsiller ektopiye bağlı olarak dar foramen magnumun olduğu düşünülen "klasik" CM I'de cerrahi tedavi, oksipito- veya kranioservikal dekompresyon olarak da isimlendirilen foramen magnumun dekompresyonudur.

Cerrahi tedavinin amacı, foramen magnumun üzerinde kraniyektomi, C1'in laminektomisi ve duraplasti ile alanın genişletilerek kranioservikal geçişte daha iyi bir boşluk koşulları yaratmaktır. Bazı durumlarda ektopik serebellar tonsiller yeterli dekompresyonu önleyecek kadar hacimliyse rezeksiyon planlanabilir. Başarılı bir ameliyattan sonra sisterna magna yeniden yapılandırılır ve BOS'un foramen magnumdan geçişi yeniden sağlanır. İşlemin riski düşüktür. En yaygın komplikasyon, yalnızca istisnai olarak yaradan açık sızıntı ve genellikle kendiliğinden iyileşme ile birlikte kas altı/deri altı BOS birikimidir (psödomeningosel).

Bazı hastalarda, dekompresyondan sonra BOS dolaşımı yeterince yeniden kurulmaz. Daha sonra, özellikle intrakraniyal pulsatil basıncın önemli ölçüde arttığı tespit edilen hastalarda ventriküloperitoneal şant yerleştirmek gerekli olabilir(49).

Chiari malformasyon tip 1'de dar foramen magnumun bir sonucu olan siringomiyeli vakaların büyük çoğunluğunda yalnızca dekompresyondan sonra kendiliğinden gerileme olacak veya stabil seyredecektir. Sirinks üzerine doğrudan müdahale bu nedenle genellikle gerekli değildir. Sirinks'in açılması veya boşaltılması (syringo-subaraknoid veya -pleural şant), foramen magnum'un yeterli dekompresyonundan sonra bile siringomiyelinin radyolojik veya klinik olarak ilerlediği çok nadir durumlarda gerçekleştirilir.

Tipik semptomları ve radyolojik bulguları olan hastalarda cerrahi tedavi sonuçları çoğunlukla yüz güldürücüdür. Ameliyat için uygun olan hastaların doğru seçilmesi kesinlikle önemlidir. Ameliyattan sonra semptomların düzelmesinin uzun zaman alabileceği konusunda hastalar önceden bilgilendirilmelidir. Postoperatif seyrinde, foramen magna cerrahi girişimin bir sonucu olarak boyunda kas ağrısının yanında sürekli veya aralıklı mide bulantısı ve baş dönmesi izlenebilir.



## **2.9. Chiari Tip I Malformasyonu ve Uyku Problemleri**

Polisomnografi sonuçları değerlendirildiğinde; serebral korteks, beyin sapı ve spinal kord patolojileri sonucu SUA görülebilir. USB oluşum nedenleri ele alındığında metabolik yol solunumun kontrol edildiği kortekste, otonom kontroller beyin sapında lokalize ve spinal yolaktaki ventrolateral, kortikospinal, retikülospinal alanda hasarlanmayla oluşur. Santral apnenin yanında obstruktif apne ve hipoksevide karşılaşılabilecek patolojiler arasında siringomyeli, Chiari tip I-II malformasyonları, basiler invaginasyon bulunmaktadır.(50).

### **2.9.1. Uyku ve Uyku Evreleri**

Uyku, sağlıklı bir yaşam için hayatımızın yarısından fazlasını geçirdiğimiz zindelik ve onarım zamanı olarak tanımlanan bir durumdur. Uyku fizyolojisinin tam olarak anlam kazanması yirminci yüzyılda yaygın olarak elektroensefalografi (EEG)'nin kullanılmaya başlanmasıyla açıklığa kavuşmuştur. Günümüzde uyku apne sendromu tanısı için olmazsa olmaz tetkik olan polisomnografi yardımı ile 1965'te Gastaut uykuyla solunum etkileşimini açıklığa kavuşturmuştur(12).

PSG; uyku esnasında nörolojik, fizyolojik, kardiyak, solunumsal ve bunlara eşlik eden diğer fizyolojik bulguların genellikle gece süresince, aynı zamanlı ve süreklilik arz ederek kaydedilmesi olarak ifade edilebilir. Bu yöntem kullanılarak uyku ve uyku ile ilgili fizyolojik/patolojik olaylar, uygulanan tedavilerin ne boyutta yarar sağladığı değerlendirilebilmektedir.

2014 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) uyku ve ilişkili olaylar konusunda sunulan raporda uyku evreleri sınıflandırılmıştır(51):

1. Uyanıklık (Wakefulness (W))
2. Evre-1 (Non-REM (N1))
3. Evre-2 (Non-REM (N2))
4. Evre-3 (Non-REM (N3))
5. REM (R)

Nöronların elektriksel aktivitesi uykunun Non-REM evresinde minimize olur. Aynı zamanda beyindeki oksijen tüketimi ve metabolik hız düşer. EEG incelenmesinde senkronizasyon giderek artar, dalgaların karakteri ise yüksek gerilimli, düşük frekanslıdır.

Uykunun REM evresinde ise nöronların elektriksel aktivitesi Non-REM evresindeki aksine artar. Beyinde metabolik hız ve ısı yükselir. EEG’de mevcut olan senkronizasyon yok olur, dalga karakteri yerini düşük gerilimli ve yüksek frekanslı hale bırakır(52).

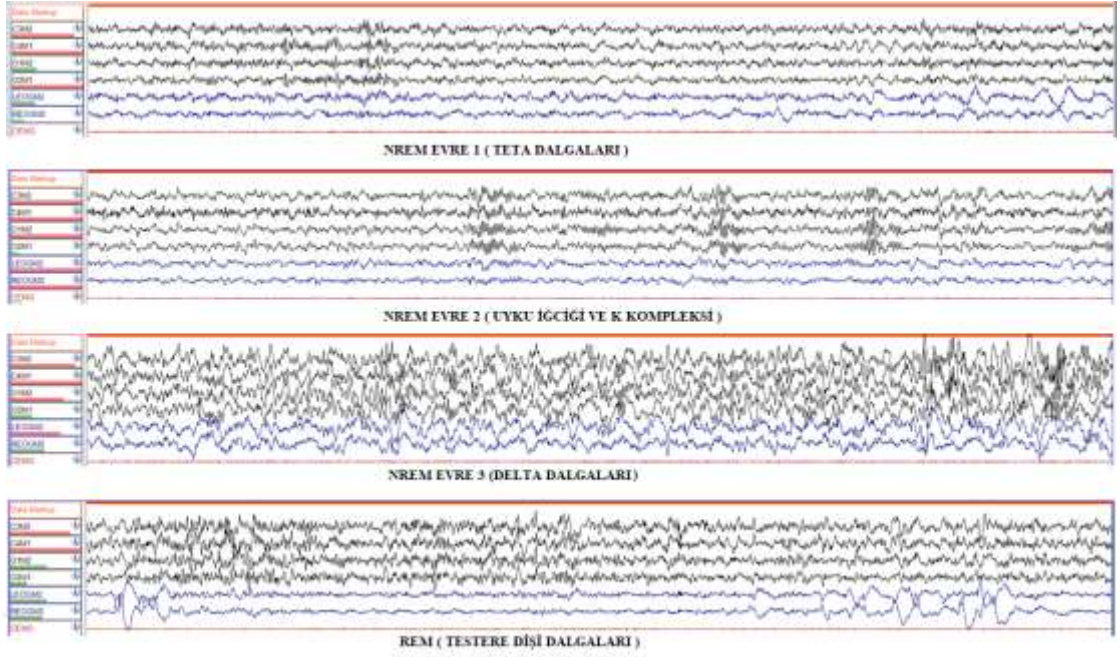
Uyanıklık (W) : Bu evre uyarılmışlık durumunun maksimum olduğu seviyeden hemen hemen uykuya geçmek üzere olunan duruma kada geniş yelpazesi bulunan evredir. EEG’de alfa ritmi izlenilir. Göz hareketleri 0.5-2 Hz frekansla hızlı ve vertikaldir. Kas aktivitesi değişken, amplitüdü yüksektir.(12,53).

Evre-1 (N1): Bireyin uyanık olduğu halden uykuya giriş dönemidir. Uyanıklıkta izlenen alfa ritmi gözlemlenmez. Onun yerine değişken olarak düşük voltajlı ve karışık frekanslı (4-7Hz) teta ritmi bulunur. Göz hareketleri 0.5sn’nin üzerinde konjuge, sinüzoidal yavaş hareketlerdir(slow eye movement-SEM). Bu evrenin başka bir göstergesi de maksimum 0.5 sn’lik keskin uçlu verteks dalgalarının olmasıdır. Kas hareketleri değişken olmakla birlikte uyanıklık evresinyle kıyaslandığında amplitüdü düşük olarak karşımıza çıkar(Şekil-2) (12,53).

Evre-2 (N2): Bu evrede kortiksten kaynaklı bioelektrik aktivite tedricen yavaşlamıştır. Kas tonusu sürekli azalma eğilimindedir. EEG’de gözlemlenen dalgalar teta ve nadiren deltadır. Diğer fazlardan ayrılan özelliği uyku içcikleri ve K kompleksinin oluşmasıdır. Uyku içciklerinin, günlük hayattaki önemi uykunun pekişmesi açısından kilit rol oynamasıdır.(12,53).

Evre-3 (N3): Kas tonusunun en düşük izlendiği evredir. EEG’de bu evre için gözlemlenmek istenilen frontal alandan köken alıp >75 mikrovolt amplitüdlü teta dalgalarının izlenmesidir. N2’de görülen uyku içcikleri ve K kompleksleri görülmez kişinin göz hareketleri bulunmaz(12,53).

REM (R): Bu evrede oluşacak dalgalar santral kısımdan köken alırlar. En yüksek 2-6 Hz olup dalgaların testere dişi gibi dönmeleri tanı koydurucudur. PSG’de göz küresi alanında göz hareketleri yazdırılır (REM: Rapid Eye Movements). Bu evrede solunumun düzenlenmesinde görevli diyafram ve bu tarz önem arz eden iskelet kasları dışında kas tonusu hemen hemen hiç yoktur. Karakteristik kas hareketi ise seyirme tarzında olanlardır(54).



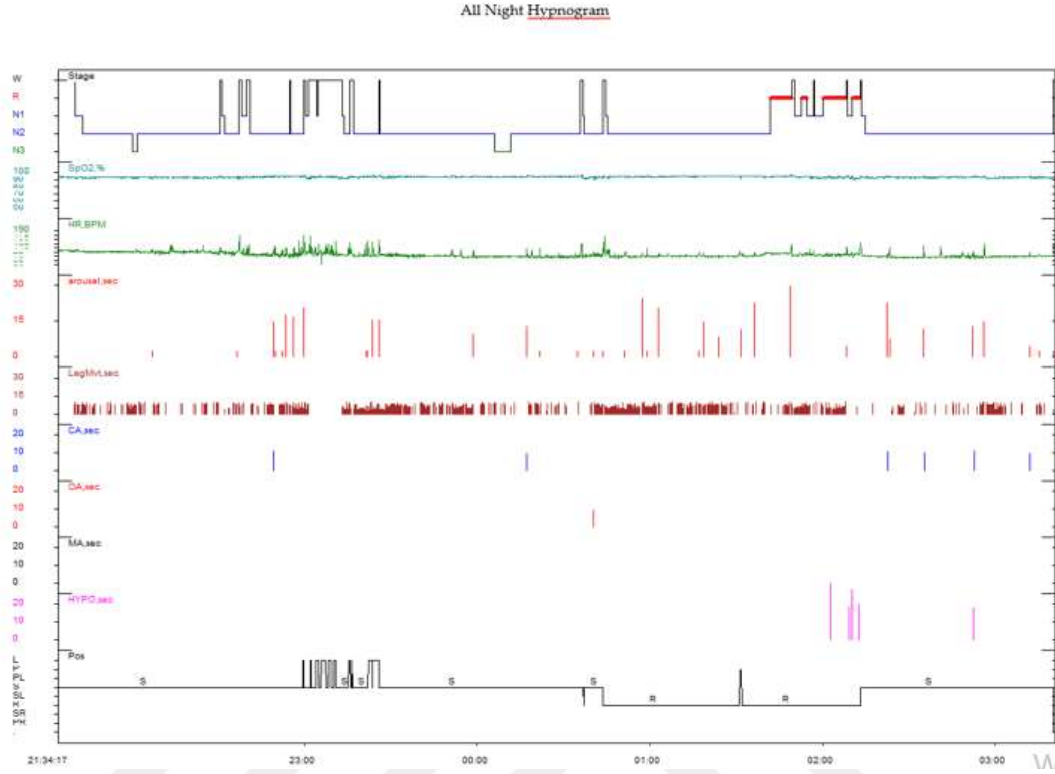
**Şekil 2.2.** Uyku evrelerinde elektroensefalografik dalgaların özellikleri

Non-REM, uykunun REM fazı dışında kalan evrelerin tümü için kullanılır. Uyku, non-REM evre-1 ile başlayıp sırasıyla evre-2, evre-3 ve yeniden evre-3, evre-2, evre-1 ve en sonunda REM uykusu şeklinde devam eder. Tüm uyku boyunca non-REM ve REM evrelerinin birbirini izlediği 4-6 siklus mevcuttur. Döngülerin her biri ortalama 90-120 dakika devam eder. Non-REM uyku, erişkinlerde toplam uyku süresinin %75'ten fazlasına hükmeder. Gece uyku durumunun başındaki döngülerde non-REM uyku daha çok yer kaplar iken sabaha doğru REM uyku oran olarak daha fazladır(52).

İlk uykuya dalma ile başlayıp en son uyanma dönemi arasında geçen süreye uyku periyodu süresi denir. Toplam uyku süresi ise uyku periyodu süresinden gece boyunca uyanık olunan sürelerin çıkarılmasıyla ortaya çıkan zamanın dakika olarak ifade edilmesidir. Bir uyku siklusu, birbirini takip eden non-REM ve REM evresinin oluşturduğu dönemdir(52). Uyku yapısı gece boyunca uyku evrelerinin şematize edilmiş haline verilen isimdir, uyku histogramı veya hipnogram olarak ifade edilir(Şekil-3).

Kan oksijen-karbondioksit göstergelerine göre uyku sırasında ventilasyon değerlendirildiğinde verilen yanıtların çeşitlilik arz ettiği bilinmektedir. Kan karbondioksit seviyesine verilen yanıtın depresyon şeklinde olması Non-REM evresinde olduğunu gösterir. Hipoksemiye karşı verilen yanıt incelendiğinde REM döneminde de non-REM döneminde de baskılanmış şekilde karşımıza çıkar. Buradaki farklılığı

oluşturan REM evresi esnasında hipoksemik durum karşısında yanıtlar non-REM dönemine göre daha iyi alınmaktadır.



Şekil 2.3. Hipnogram

### 2.9.2. Uyku Fizyolojisi

Beynin uyku sırasında tam olarak dinlenme halinden ziyade aktif durumdadır, bu halde iken beyinde aktivitenin türü değişir, senkronizasyon olur.

Beyinde bulunan pons, önbeyin ile diğer subkortikal anatomik kısımlar uykuda zihinsel olarak dinamik süreci yürütmekte görev alırlar. Uyku sırasındaki temel nörotransmitterler ise asetilkolin, serotonin ve norepinefrindir.

### 2.9.3. Uykuda Solunum Sistemindeki Değişiklikler

Solunumun kontrol edilmesinde görevli sistemsel alanlar uyku esnasında baskı altında tutulur, hiperkapni ve hipoksemiye olan solunumsal yanıt azalır(55).

Medullar respiratuar nöral aktivitede gözlemlenen düşüş Non-REM uykuda görülür. Uykunun nöronlar üzerindeki etkisi incelendiğinde genellikle nonrespiratuar kısımları etkiler, siklus halinde respiratuar uyarılarla uyarılan nöronlarda Non-REM döneminde belirgin farklılıklar görülmez. Uyanıklıkla non-REM dönemi kıyaslamasında,

retiküler formasyon uyanıklıkta solunum sistemini uyarır, non-REM evresinde solunum aktivasyonu azalır(55).

REM uykusunda solunumun düzensiz olması solunum frekansında ve amplitüdünde tepe ve dip formasyonunda değişikliklere neden olur, uyku kısa süreli santral apnelerle devre keser ve tidal hacim ile dakikadaki ventilasyon miktarı azalır. Tepe inspiratuar akım da Non-REM evresine göre %15 oranında azalma gösterir. Non-REM dönemdekini aksine REM uykusunda yardımcı solunum kaslarının aktivitesinde azalma olur. Oluşan hipoventilasyon sonucunda da SaO<sub>2</sub> düzeyi Non-REM evresine göre daha çok düşer(55).

#### **2.9.4. Uyku ile İlgili Tanımlar**

Hipopne; uyku sırasında tanısal testte nazal kanül ile elde edilen solunum sinyalinin başlangıç değere göre %30 veya üzerinde düşmesi, bu %30'luk sinyal kaybının 10 saniye veya daha uzun sürmesi ve olay öncesi bazal oksijen saturasyonunda %3 veya daha fazla azalma ve/veya olayın uyarılma ile sonlanması olarak tanımlanır. Uyarılma olmaksızın bazal oksijen saturasyonunda %4 ve üzerinde azalma da diğer kriterlerin sağlandığı durumlarda hipopne kabul edilir.

Obstrüktif apne; uyku esnasında solunum gayreti olmasına karşın ağız ve burunda hava akımının olmadığı, tekrarlayan total veya parsiyel üst solunum yolu tıkanıklıkları ile tanımlanan bir uyku bozukluğudur(56,57)

Santral apne; uyku durumunda hem hava akımının hem de solunum çabasının olmaması anlamına gelir. Santral uyku apnesi, prematür bebek ve yenidoğanlarda geçici süre olmak kaydıyla fizyolojik olarak görülebilir. Bu olay beyin sapının respiratuar nöronlarının işlevsel immatüritesi nedeniyle oluşur.

Mikst uyku apnesi; ağız ve burun hava akımının kesilmesiyle beraber solunum kaslarının aktivitesinin durması olarak meydana gelip, daha sonra hava akımının kesikliğin sürmesine rağmen, karın ve göğüste bulunan kaslarında yardımı ile solunum gayretinin yeniden başlamasıdır. Başka bir ifade ile mikst apne, başlangıçta santral apne gibi olup sona doğru yaklaşıldıkça karakterini obstrüktif apne tarzına çeviren apne formatıdır.(58).

Apne indeksi; bir saatlik uyku süresindeki apne sayısıdır.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI); uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

### **2.9.5. Uykuda Solunum Bozuklukları Tanımı ve Sınıflaması**

Uykuda solunum bozuklukları, uyku sırasında solunum sisteminde bozulma ile prezente bir tablodur. Uykuda solunum bozuklukları 5 madde şeklinde toplanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu

Santral uyku apne sendromu

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları

Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu

İzole semptom ve varyantlar:

-Horlama

-Katatreni

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında ÜSY’de tümüyle ya da kısmi olarak tıkanmaya bağlı olarak ortaya çıkan, gece oksijen değerlerinin düştüğü ve gündüz aşırı uyku durumunun bulunduğu patolojidir(59).

Santral uyku apne sendromu, OUA’dan farkı ÜSY’de tıkanma bulgusu olmadan PSG’de solunum için çabanın sarf edildiğine dair bulgu izlenmeyen apne ile kendini gösterir.

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku esnasında solunumun ventilasyon aşamasında oluşan defekt nedeniyle arteriyel parsiyel karbondioksit basıncında(PaCO<sub>2</sub>) yükselme ile ifade edilir. Uykuda ventilasyon yetersizliği nedeniyle PaCO<sub>2</sub>’nin en az 10 dakika boyunca 55 mmHg’nın üzerinde seyretmesi ya da PaCO<sub>2</sub>’nin minimum 10 dk 50 mmHg’nın üzerinde olması şartıyla, uyanıklık değerine göre, uyku sırasında PaCO<sub>2</sub>’de  $\geq 10$  mmHg’lık artış olması uyku sırasında hipoventilasyon olarak tanımlanır.

Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu tanısı için PSG, OCST veya noktürnal oksimetri takibinde arteriyel oksijen saturasyonunun en az 5 dakika boyunca erişkinlerde  $\leq 88$  ve çocuklarda  $\leq 90$  olmasıyla beraber uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması kriterleri bulunmalıdır.

İzole semptom ve varyantlar:

Basit horlama; üst solunum yolunda daralmaya bağlı olarak solunumun genellikle inspiyum aşamasında görülen apne, hipopne, solunumsal uyarılma ve hipoventilasyonun olaya katılmadığı yüksek ses olarak tanımlanır. Tanıda gerekli olan aprametreler tanıklı apne, gündüz uyku ve uyuklama durumunun olmaması, nörolojik ve/veya kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olmamasıdır.

Katatreni, REM evresinde insprasyonun derin bir şekilde yapıp ekspirasyonunda uzamış bir döngü şeklinde gerçekleştirilmesidir.

Tüm uyku süresince kayıt altına alınan apne ve hipopnelerin saatlik olarak ortalaması apne hipopne indeksi (AHİ) olarak tanımlanır. AHİ'nin 5 veya daha fazla olması uyku apnesi olarak isimlendirilmektedir. Uyku, apnenin %90-95'ini oluşturduğundan dolayı uyku apnesi ifadesi pratik olarak OUA'yı ifade eder. OUA şiddetine göre sınıflandıracak olursak; hafif ( $5 < AHİ < 15$ ), orta dereceli ( $15 < AHİ < 30$ ) ve şiddetli ( $AHİ > 30$ ) şeklinde gruplandırılabilir.

#### **2.9.6. Santral Uyku Apne Sendromu Tanımı**

Santral uyku apne sendromu, polisomnografide solunum gayretinin olmadığı, ÜSY'de tıkanma izlenmeksizin apneyle birliktedir.

- Cheyne- Stokes solunumu (CSS) ile birlikte santral uyku apne
- Cheyne- Stokes solunumu olmaksızın medikal hastalıklara bağlı santral uyku apne
- Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne
- İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apne
- İnfantların primer santral uyku apnesi
- Prematürelerin primer santral uyku apnesi
- Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apne

#### **CHEYNE- STOKES SOLUNUMUYLA BİRLİKTE SANTRAL UYKU APNE**

SUA, CSS ile birlikte tanısı için A maddesindeki ya da B maddesindeki klinik durumlardan biri mutlaka olmalıdır. Bu duruma ek olarak C+D bulunmalıdır:

A. Alt maddelerdeki klinik bulgulardan en az birine sahip olmak

1. Uyku hali
2. Uykuya geçme ya da uykudayken devam ettirmede problem, sık sık uyanma, uyku sonrası dinlenmiş olamamak
3. Solunumda problemle uyanmak
4. Horlama
5. Tanıklı apne

B. Atrial fibrilasyon/flutter, KKY veya nörolojik özgeçmişe sahip olmak

C. PSG'de [diagnostik veya pozitif hava yolu basıncı (PAP) titrasyon gecesinde saatte beş veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne, santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması solunum paterninin Cheyne-Stokes kriterlerine uyması bulgularının üçünün birden görülmesi

D. Mevcut şikayetlerin başka bir uyku bozukluğu, ilaç kullanımı ya da madde kullanımı ile açıklanamaması

Raporlama yapılırken CSS tanısı fazladan bir PSG bulgusu olarak ifade edilmelidir.

#### CHEYNE-STOKES SOLUNUMU OLMAKSIZIN MEDİKAL HASTALIKLARA BAĞLI SANTRAL UYKU APNE

Medikal patolojiye bağlı CSS görülmeden SUA tanısı için A+B+C maddelerini içermelidir:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;

1. Uyku hali
2. Uykuya geçme ya da uykudayken devam ettirmede problem, sık sık uyanma, uyku sonrası dinlenmiş olamamak
3. Solunumda problemle uyanmak
4. Horlama
5. Tanıklı apne

B. PSG'de (diagnostik veya PAP titrasyon gecesinde) saatte beş ya da daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne, santral apne ve/veya santral hipopne sayısının,



toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması, CSS paterni bulunmaması durumlarının hepsini içermelidir.

C. Santral apneleri açıklayacak medikal nörolojik özgeçmiş bulunması, madde veya ilaç kullanımı olmaması

#### YÜKSEK RAKIM PERİYODİK SOLUNUMA BAĞLI SANTRAL UYKU APNESİ

Yüksek rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi tanısı için A+B+C+D kriterleri bulunmalıdır:

A. Son zamanlarda yüksek rakıma çıkma

B. Aşağıdaki semptomlardan bir veya daha fazlasının bulunması

1. Uyku hali
2. Uykuya geçme ya da uykudayken devam ettirmede problem, sık sık uyanma, uyku sonrası dinlenmiş olamamak
3. Solunumda problemle uyanmak
4. Horlama
5. Tanıklı apne

C. Yüksek rakıma bağlı periyodik solunum semptomlarının ortaya çıkması veya yapılabilirse PSG'de daha çok NREM uyku evresinde olmak üzere, saatte beş ya da daha fazla tekrarlayan santral apne ve hipopne ataklarının gözlenmesi

D. Bu tablonun altta yatan organik herhangi bir patoloji varlığıyla açıklanamaması

Bu hastalıkta üst seviye rakım sınırı 2500 metredir. Bazı hastalarda 1500 metre rakımda bile görülebilmektedir. Periyodik solunum yüksek rakımda sık görülür, tanı için mutlaka eşlik eden semptomların bulunması gerekir.

#### İLAC YA DA MADDE KULLANIMINA BAĞLI SANTRAL UYKU APNESİ

İlaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi tanısı için A+B+C+D+E denklemini karşılıyor olması gerekir.

A. Hasta opioid veya farklı bir solunumu deprese eden ilaç kullanıyor olmalıdır

B. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Uyku hali
2. Uykuya geçme ya da uykudayken devam ettirmede problem, sık sık uyanma, uyku sonrası dinlenmiş olamamak
3. Solunumda problemle uyanmak
4. Horlama
5. Tanıklı apne

C. PSG'de (diagnostik veya PAP titrasyon gecesinde) saatte beş ya da daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne, santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması, CSS paterni bulunmaması durumlarının hepsini içermelidir.

D. Hastanın kliniği opioid ya da solunum deprese edecek ilaç verildikten sonra ortaya çıkmış olmalıdır.

E. Bu tabloyu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu bulunmamalıdır.

#### PRİMER SANTRAL UYKU APNESİ

Primer santral uyku apnesi tanısı için A+B+C+D kriterleri bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması:

1. Uyku hali
2. Uykuya geçme ya da uykudayken devam ettirmede problem, sık sık uyanma, uyku sonrası dinlenmiş olamamak
3. Solunumda problemle uyanmak
4. Horlama
5. Tanıklı apne

B. PSG'de (diagnostik veya PAP titrasyon gecesinde) saatte beş ya da daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne, santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması, CSS paterni bulunmaması durumlarının hepsini içermelidir.

C. Gündüz ve gece hipoventilasyon bulgusu olmaması

D. Bu tablonun başka bir uyku bozukluğu, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanmaması

## İNFANTLARIN VE PREMATÜRELERİN PRİMER SANTRAL UYKU APNESİ VE TEDAVİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN SANTRAL APNE

Tedavi sırasında ortaya çıkan santral apne tanısı için A+B+C maddeleri karşılanmalıdır.

A. Tanısal PSG’de saatte beşten fazla ve tamamına yakını obstrüktif tarzda apne, hipopneler veya uyarılmaların saptanması

B. Pozitif hava yolu basıncı titrasyon gecesinde yapılan PSG’de obstrüktif apneler görülmezken, birden ve persiste eden santral apne ve hipopnelerin belirmesiyle beraber aşağıdaki kriterlerin varlığı

1. Santral apne hipopne indeksi  $\geq 5$ /saat
2. Tüm apne ve hipopnelerin %50’den fazlasının santral nitelikte olması

C. Bu tablonun başka bir uyku bozukluğu ya da herhangi bir patolojik durum ile açıklanamaması

### **Fizyopatoloji**

Nonhiperkapnik SUA’nın fizyopatolojik özellikleri değerlendirildiğinde hastaların hepsinde ölçülen PaCO<sub>2</sub> artmamıştır. SUA normal periyodik solunumla birlikte gözlemlenir. Solunum merkezindeki stabil olmayan durumun periyodik solunum etki ettiği literatürdeki çalışmalar ile gösterilmiştir. Solunum kontrolündeki dengesizlikle beraber belirli bir süre PaCO<sub>2</sub> düşer ve solunumu uyaran bazal değer altında kalır(60,61). Metabolik ve davranışsal kontrol sistemleri normal solunumu sürekli kontrol altında tutar. Metabolik sistemin görevi laboratuvar bulgusu olan kan gazlarını ve asit-baz dengesini negatif geridönüş bildirisi ile sabit tutarak görevini tamamlar. Bu sistemin afferent tarafı iki mekanizmadan oluşur:

1. Periferik ve santral kemoreseptörler (arteryel ve serebral kan gazı düzeylerinin etkilediği sensörlerden bildirim alan),
2. Nervus vagus.

Uyanıklık halinde rol alan sistemler ise, metabolik, davranışsal kontrol sistemleri ve uyandırıcı nöral kontroldür. Fakat NREM evresinin başında uyandırıcı nöral kontrol

hakimiyeti yok olur ve davranışsal kontrol sistemi egemenliği biter. Bu esnada solunum sadece metabolik kontrol sisteminin elindedir. Metabolik kontrol ise NREM evresi boyunca değişkendir. En can alıcı değişkenlik uyanık halden uykuya geçiş anında olur. Bu anda uyandırıcı nöral kontrolün tesir etmemesi aynı anda PaCO<sub>2</sub> eşliğini üst seviyelere çıkartır. Uyanık haldeki arteriyel PaCO<sub>2</sub>'i genellikle yükselmiş olan seviyenin altında kalır ve sonuçta santral apne durumu ortaya çıkar. NREM evresi başladıktan sonra üst seviyedeki PaCO<sub>2</sub>'i uyanıklığa göre değerlendirildiğinde rölatif olarak hiperkapni şeklinde kavranır. Sonuç olarak hiperpne ortaya çıkar. Yapılan araştırmalarda nonhiperkapnik SUA'lı hastaların PaCO<sub>2</sub>'sinin uyanıklık ve uykuda kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük seviyede bulunmuştur.

Hipoksemi, sıralı solunumun arteriyel ile serebral PaCO<sub>2</sub>'yi uyanıklık ve uyanma esnasında uykudaki apne seviyesinin daha da altında kalmasını sağlayarak kolaylaşmasına sağlar. Bu olay yüksek irtifadaki periyodik solunum mekanizmasıyla aynı durumu belirtir. Buna rağmen, KKY'ye eşlik eden SUA ve idiyopatik SUA'da çoğunlukla hipoksemi yoktur. Santral apne sırasında gözlemlenen hipoksemi, artmış ventilasyon ve sonucunda oluşan hipokapniye bağlıdır. Akciğer hastalıklarında görülen SUA hipokseminin hipokapni yapması sonrasında oluşabilir.

SUA oluşumunu sağlayan farklı bir yöntem ise santral solunumun kontrolünde refleks inhibisyonudur. Literatüre bakıldığında bu konuyla ilgili çok fazla santral solunum kontrolünü ortadan kaldıracak refleks bulunduğu görülmektedir. En önemli refleks olarak ifade edilen Hering-Breuer pulmoner inflasyon refleksidir. ÜSY artan inhibitör refleksler santral uyku apnesine neden olur. İdiyopatik SUA'lılar sıklıkla horlar ve OSA'da da görülen artmış farengeal kollapsibiliteleri vardır. Farengeal daralmanında SUA'ya neden olduğu bazı hastalardaki bulgular ele alınarak ifade edilebilir. Bu daralmada ana bulgu farengeal kas tonusunun düşmesine neden olan PaCO<sub>2</sub> düşüşüdür(62).

### **Klinik Sınıflama**

Nonhiperkapnik SUA, primer (idiyopatik SUA) veya sekonder olabilir. Sekonder SUA'da genellikle KKY, yüksek irtifa, santral sinir sistemi hastalığı, akromegali veya böbrek yetmezliği sorumludur(60,63).

## **İdiyopatik Santral Uyku Apne Sendromu**

AASM tarafından SUA konusundaki tanımlar şu şekildedir; santral apne ve hipopneler; solunumun bütünüyle veya bir kısmının durmasına ek olarak solunum çabasının da olmayışı veya azalması ile karakterizedir. Bu tanıyı yapabilmek için aşağıdaki kriterlerin hepsinin birlikte bulunması gereklidir:

1. Hava akımında yetersizlik.
2. Özefagusta tespit edilen basınçta başlangıç seviyesindeki basınca oranla azalma.
3. Bu solunum olayının en az 10 saniye sürmesi.

Başka bir deyişle, 10 saniye veya daha fazla süre boyunca oronazal hava akımı ve solunum çabasının birlikte kesintiye uğraması santral apne, azalması ise santral hipopnedir. Özefagus basınç ölçümü solunum çabasının durup durmadığını göstermede etkin bir yöntemdir. Santral uyku apne sendromu tanısında A,B,C maddeleri beraber görülmeli ve bunlar uyku süresince ortaya çıkan apne ve hipopnelerin en az %50'sinin santral yapıda olmalıdır:

**A.** Aşağıdakilerden en az birinin bulunması;

- Gündüz ileri seviyede uyku hali,
- Gece çok sık uyarılabilirlik veya uyanma.

**B.** Gece boyunca elde edilen PSG kayıtlarında her uyku saati diliminde en az beş santral tipte apne ve/veya hipopne görülmesi.

**C.** Uyanıklıkta alınan arteriyel kan gazında PaCO<sub>2</sub>'nin 45 mmHg'dan düşük olması.

## **Fizyopatoloji**

Fizyopatolojinin temelini, uyku ve uyanıklık sırasında, PaCO<sub>2</sub>'nin artışına bağlı olarak periferik ve santral solunum sayısının artmasına bağlı hiperventile etme durumu ortaya konulmaktadır. İdiyopatik SUA'da, santral sinir sisteminde (SSS) solunum kontrolündeki instabil durumlar uyanıklık durumundan uykuya geçişi zorlaştırmakta ve uyku dönemi oluşuncaya dek santral apne meydana gelmektedir. SSS'deki bu stabil olmayan durumun altta yatan nedeni NREM'e hızlı geçişi önleyen uyarılabilirlik olabilir(60).

## **Klinik**

SUA sendromluların OUAS'lılara göre yaş ortalaması daha yüksektir. Erkek cinsiyette daha fazla görülür. Obez hastalara pratikte OUAS'lılarda daha sık rastlanır. Gündüz aşırı uyku hali mevcuttur. Horlama, kalitesiz uyku, burun tıkanıklığı, tıkanıklığa bağlı boğulma hissi ile uyanma gözlenebilir. Bu hastalar OUAS'lıların aksine insomniden, uykularına kaldığı yerden devam edememekten ve sık gece uyanmalarından yakınırırlar. SUA esnasında ileri seviyede hipoksemi izlenmediğinden polisitemi ya da kor pulmonale rastlanmaz, kardiyak aritmi de sık olarak gözlenmez(60). Uyanık halden uykuya geçerken tekrar eden santral apneler ve uyarılabilirlik esnasında oluşan hiperpneler idiyopatik SUA'nın tipik PSG bulgularıdır. Santral apnelerin yok olup solunumun düzenli hale gelmesinin nokta atışı, uykunun başladığı andır. Apne ve hipopnelerin NREM evre 2 ve REM'de daha az sıklıkta izlenip, NREM evre 3 ve 4'te görülmemesi hiperkapnik SUA'dan farkını ortaya koyar. Hiperkapnik SUA'lılarda ise apne ve hipopneler NREM evre 2'den REM'e doğru geçildikçe artar. NREM evre 3 ve 4'te nadir görülmelerinin sebebi büyük ölçüde bu evrelerde uyarılabilirliğe eğilimin NREM evre 1 ve 2'ye göre daha düşük olmasıdır(60).

## **Tedavi**

İdiyopatik SUA'da tedavi, gündüz baş ağrısı, horlama, gündüz sürekli uyku hali, huzursuz uyku ve insomni şikayetleri söz konusu olduğunda ihtiyaç haline gelir. İdiyopatik SUA'da nadiren hipoksemi vardır. Hipoksemi durumunda yüksek irtifadaki periyodik solunumdaki tedavi gibi oksijen tedavisi verilir ama her zaman sonuçlar yüz güldürücü olmayabilir. CO<sub>2</sub> inhalasyonu ile PaCO<sub>2</sub> değerini yükseltildiğinde PaCO<sub>2</sub> değerinin apne eşiği altında kalmasının önün geçilmiş olur ve santral apnelere neden olan mekanizma bloklanmış olur. Ölü boşluk hacmini arttıran maske CO<sub>2</sub> ile zenginleştirilmiş hava vermekten daha güvenilir bir metottur. Bu yöntem ile PaCO<sub>2</sub>'nin 1-3 mmHg yükseltilmesi SUA önüne geçmede yeterlidir. Hiperventile olan bir hastada PaCO<sub>2</sub>'yi arttırmak, solunumu ve solunum çabasını arttıracak için klinik uygulamada ne denli uygulanabilir onu da göz ardı etmemek gerekir, hasta açısından da konforlu bir uygulama değildir.

SUA sendromunda solunum stimüle edici ajanlar da tercih edilebilir. Asetazolamid, karbonik anhidraz inhibitörüdür ve SSS'de metabolik asidoz oluşturarak solunumu uyarır. Santral apne üzerine etkisi konusunda birbiriyle çatışan çalışmalar

mevcuttur. Santral apnelerin %70'e varan oranda azalma gösterdiği ve gün içi şikayetlerin düzeldiği yedi günlük tedavi sonrasında gösterilmiştir. Otuz gün içinde santral apnelerin %70 azaldığını ama obstrüktif olaylarda değişikliğin olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Sürekli kullanımı sonrasında vücut elektrolit dengesi bozulur, alkali idrarda kalsiyum fosfat taşları görülür, parestezi meydana gelebilir(64). Bu nedenle uzun dönem kullanımı önerilmemektedir. SUA fizyopatolojisinde, uyarılabilirliğin apneleri tetiklediği öngörüldüğü için, klinik anlamda sedatiflerin de tedavide etkili olması beklenir. Apne sayısı olarak iyileşme gösterip klinik anlamda yararı gösterilemeyen bir diğer ilacımız ise kısa etkili benzodiazepinlerdir. Bu ilaçlar hiperkapnik SUA'da kontrendikedir ve kullanımında ilaç bağımlı hale gelme ihtimali çok yüksektir.

Diğer bir tedavi çeşidi “continuous positive airway pressure (CPAP)” tedavisi santral uyku apne sayısını düşürebilir. CPAP'ın etkin olduğu alan diğer mekanizmaların yanı sıra farengeal kollapsa bağlı reflekslerin yol açtığı santral uyku apnelerinde etkin rol oynadığı bilinmektedir. ÜSY daralması sonucunda uyarılabilirlik ve hiperventilasyonun tetiklenmesini önler. Literatürde CPAP'ın tedavide etkin olup olmadığına bakacak olursa literatürde yeterli bilgi birikimi mevcut değildir; fakat idiyopatik SUA'da iyi tolere edilebilirliği zor bir yöntem olduğu bilinmektedir(60).

### **Sekonder Santral Uyku Apne Sendromu**

SUA nörolojik açıdan organik patolojiler ve nöroloji ilmi dışındaki diğer organik patolojiler eşlik edebilir. Nörolojik sebepler incelendiğinde santral, otonom ve periferik sinir sistemi ile hem santral hem de periferik sinir sisteminin birlikte etkilendiği hastalıklardan bahsedilebilir. Nörolojik olmayan nedenler de kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY, ÜSY rezistan sendromu, böbrek yetmezliği, yüksek basınçta ventilasyon veya iyatrojenik CPAP titrasyonu sayılabilir(65).

Myopatili hastalar sıklıkla gün içinde uyku hali, halsizlik ve günlük aktivitelerinde belirgin azalmadan şikayet ederler. Proksimal kas gruplarının tutulumuyla seyreden myopatilerde solunum kaslarındaki fonksiyon bozukluğu kliniğe başvurma nedeni olabilir. Myotonik distrofilerde gece uykunun bölünerek aralıklı uyuma, uykusuzluk ya da gün içinde uyuma gibi uyku ile ilişkili semptomlar görülebilir. Distrofiler, konjenital myopati ve inflamatuvar myopati mevcut olan olgularda OUA/SUA ile birlikte hipopnelerinde eşlik ettiği bildirilmektedir. Bu hastalığa sahip kişiler ilerleyen

dönemlerde tedavi gerektirecek ciddi anlamda morbite ve mortalite ile birlikte seyredebilmektedir.(66).

Özellikle REM döneminde ise solunum kaslarında eforun azalmasıyla ortaya çıkan solunum patolojileri, NREM döneminde ÜSY'de direnç artması belirginleşmektedir. Diafragmanın fonksiyon bozukluğuna neden olan asit maltaz eksikliğiyle oluşan metabolik myopatilerde USB hastalığın klinik tablosuna eşlik edebilir(67). Myopatili hastaların tümünde torakoabdominal ve solunumla ilişkili kasların yetersiz çalışması sonucu tidal volümde belirgin azalma izlenir. Belirgin değişikliklerden biri de hipoventilasyonun eşlik ettiği REM uykusu esnasında sıklıkla epizodlar halinde arterial kan gazındaki değişikliğin periferik alandan tespit edilebilen pulse ile oksijen desatürasyonunun kaydedilebilmesidir(68,69). Myopatilerle beraber nöromuskular kavşak hastalıklarında frenik sinir hasarına bağlı olarak diafragma yetersizliği ve USB ile noktalan klinik tablolar izlenebilir.

#### **2.9.7. Santral Apne ve Santral Sinir Sistemi Hastalıkları**

SUA, spinal kord, beyin sapı ve serebral korteks lezyonları sonucunda izlenebilir. Solunumun kontrol edildiği korteksle ilgili olarak metabolik yol, beyin sapındaki otonom kontrollerle spinal yolaktaki ventrolateral, kortikospinal, retikülospinal yol hasarları ile uykuda solunum bozuklukları meydana gelmektedir. Özellikle üst servikal spinal alanda oluşabilecek travma, neoplasm veya bilateral ventrolateral yol hasarı, kordotomi sonrası oluşacak ciddi hipoventilasyon, CO<sub>2</sub> retansiyonu, uyku bölünmeleri, tekrarlayıcı santral apneden uykuda ani ölümlere kadar ilerleyici patolojilere sebep olabilir. Chiari tip I-II malformasyonları,iringomyeli, basiler invaginasyon durumlarında santral apneyle beraber obsraktif apneler ve uzamış hipoksemi tabloya eşlik edebilmektedir(50).

#### **2.9.8. Tip I Chiari Malformasyonu Olan Hastalarda Solunum Bozuklukları**

CM I hastalarında uyku sırasında solunum bozuklukları ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır(70,71). Tip I CM'li hastalarda solunum bozukluklarının incelendiği bugüne kadar yayınlanmış makaleleri ele alırsak, başlangıçta çoğunun merkezi ve/veya solunumsal olaylara eğilimi olan izole vakaları sunduğunu gözlemliyoruz. Bununla birlikte, çalışılan CM-I hasta serilerinin boyutu arttıkça, merkezi solunum bozuklukları eğilimi obstrüktif patolojilerin baskınlığına dönüşmüştür. Bununla birlikte, iringomyeli veya basiler invaginasyon ile başvuran CM-I hastalarında daha fazla sayıda merkezi solunum bozukluğu olduğu gösterilmiştir(72).



CM-I hastalarında solunum bozukluklarının patofizyolojik mekanizması, santral solunumsal olaylarda, merkezi solunum merkezlerinin basısına bağılı disfonksiyon, IX ve X kranial sinirlerin basısına ve/veya mevcut siringomiyelinin genişlemesine bağılı olarak afferent sinirlerde değışikliğe bağılı olduğı varsayılır(71).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde, Kasım 2014 - Eylül 2022 döneminde Chiari tip I malformasyonu tanısı almış konservatif tedavi ile takip edilen ve suboksipital kraniyektomi - C1 laminektomi – duraplasti operasyonu yapılan 60 hastanın İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezi Polisomnografi laboratuvarı parametreleri, dosya bilgileri ve radyolojik görüntülemeleri retrospektif şekilde incelenmiştir. Çalışmamızda hastaların tanısında yapılan radyolojik ve uyku laboratuvarı parametrelerinin en az birinci yıl takibinde yenilenmesi sonucu elde edilen veri sonuçlarının ve aralarındaki istatistiksel ilişkiyi incelemektedir. Hasta verileri ve radyolojik tetkik sonuçları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınarak incelenmiş ve değerlendirilmiştir. Bütün hastalarda preoperatif ve postoperatif kraniyoservikal bileşkeyi dahil edecek şekilde alınan kranial ve tüm spinal MRG'ler ile Uyku laboratuvarı sonuçları incelenmiştir.

18 yaşın altındaki hastalar, cerrahi teknik olarak suboksipital kraniyektomi - C1 laminektomi – duraplasti yapılmayan hastalar ve en az 1 yıl süreyle poliklinik takibinde olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

1 hasta kontrol uyku laboratuvarı parametreleri değerlendirilemeden postop 7. ayında takibinde Covid-19 nedeniyle eksitus olduğu için çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmada konservatif tedavi seçeneği, rastlantısal olarak saptanmış radyolojik ve/veya uyku laboratuvarı parametrelerinde patolojik bulguları mevcut; fakat klinik bulguları olmayan hastalara uygulandı. Cerrahi tedavi uygulanan seçeneğini ise hem klinik bulgu veren bunun yanında radyolojik ve/veya uyku laboratuvarı parametrelerindeki patolojiler ile mevcut kliniğin desteklendiği hastalar oluşturdu.

Çalışmaya dahil edilen konservatif tedavi seçeneği uygulananlarda tanı anında ve en az bir yıllık takip sonrası kranial ve tüm spinal MRG ile uyku laboratuvarı parametreleri ile cerrahi tedavi uygulananlarda preop ve postoperatif en az bir yıllık takip sonrası kranial ve tüm spinal MRG ile Uyku laboratuvarı parametreleri incelendi. Hastane görüntüleme sistemi üzerinden serebellar tonsiller herniasyon miktarı, siringomyeli varlığı/yokluğu tespit edildi.

Tüm hastalara uyku laboratuvarında 55 kanallı Alice 6 bilgisayarlı sistem cihazı (Respironics; Philips, Illinois, ABD) ile tüm gece polisomnografi uygulandı. İşlem sırasında kullanılan parametreler elektroansefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), submental elektromyogram (EMG), EMG tibialis, elektrokardiyogram (EKG), oronazal hava akımı ölçümü (nazal basınç ölçer ile), torakoabdominal hareketlerin saptanması (toraks ve abdomen çevresine yerleştirilen sensörler aracılığıyla), arteriyel oksijen saturasyon ölçümü (parmak ucu probu pulse oksimetrisi), vücut pozisyon sensörü ve horlama sensörü ile tüm gece kaydedildi. 27 PSG verileri manuel bir şekilde uyku tıbbı sertifikası olan ve deneyimli bir doktor tarafından analiz edildi. Solunumsal olaylar ve uyku evreleri en son 2020 yılında revize edilen Amerikan Uyku Tıbbı Derneği'nin "AASM Scoring Manual Version 2.6 " uzlaş raporundaki skorlama kriterleri esas alınarak manuel olarak skorlanmıştır(73)(74).

Uyku laboratuvarı sonuçlarından beden kitle indeksi (BKİ), uyku fazları, uyku süreleri, uyku kalite yüzdeleri, obstrüktif-santral apne miktar ve indeks, apne-hipopne indeks değerleri araştırmacı tarafından ölçülerek kaydedildi ve takiplerdeki değişimleri tespit edildi.

### **3.1. Cerrahi Teknik**

Tüm hastaların preoperatif anestezi hazırlıkları ve tıbbi görüntülemeleri tamamlandıktan sonra, elektif şartlarda operasyona alındı. Preoperatif bir saat önceden profilaktik antibiyoterapi uygulandı. İntratrakeal genel anestezi altında, yüzükoyun nötr, baş hiperfleksiyonda, göğüs, omuzlar, pelvis ve diz desteklenerek operasyon masasına alınan hastanın başı hafif fleksiyonda olacak şekilde at nalı başlıkla sabitlendi. Gerekli saç traşı yapılmış olan hastaya preoperatif alan temizliği ve steril izolasyon sağlandı. Median lineer vertikal insizyon ile inionun yaklaşık 1 cm altından C3 seviyesine kadar cilt ciltaltı dokusu geçildi. Oksipital kemik ve spinöz çıkıntılar palpe edilerek fasya Y insizyon ile C2 üstüne kadar açıldı. C2 spinöz çıkıntısına yapışan adeleler ve ligamentum nuchae korundu. Oksiput ile C2 arası kaslar subperiostal künt disseksiyonla sıyrıldı. Duraplasti için kas dokusu üzerindeki fascia tabakası alındı. C1 vertebra posterior arkı palpe edildi. Üzerindeki kas dokusu laterallere doğru yaklaşık 1-1,5 cm toplamda 2-3 cm olacak şekilde subperiostal olarak sıyrıldı. Derin ekartmana geçildi. Oksipital kemik inferiorundan foramen magnum posterior kenarı palpe edildi. Orta hattın sinir hook yardımı ile yol açılarak Kerrison rongeur ile 3x4 cm, laterallerde oksipital kondil

sınırlarına kadar, kraniektomi yapıldı. Yine orta hattan başlayarak C1 posterior arkına da total laminektomi yapıldı. C1- foramen magnum arasında hemen her olguda izlenen ve durayı sıkıştıran ileri derecede fibrotik bandlar keskin diseksiyonla serbestleştirildi. Posterior fossa durası, oksipitalden C1'e doğru Y harfi şeklinde açıldı. Dekompresyon alanı boyunca dura açılması tamamlandıktan sonra özellikle visseral durada olmak üzere bipolar koter kullanmadan ya da düşük akımda ve asgari kullanımla kullanılarak, hemostatik ajanlar kullanılarak kanama kontrolü yapıldı. Alanda Bos geçişi ve pulsasyon izlendikten sonra alınan materyal ile duraplasti yapıldı. Operasyon lojuna serbest akımlı bir dren konularak katlar anatomik planda (adele dokusunda Vicryl, fasyada PDS, ciltaltında Vicryl, ciltte ipek sütürler ile) primer kapatıldı. Operasyon esnasında ve sonrasında kanama minimumdu. Operasyon esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Tüm hastalara postoperatif beyin-omurilik sıvısına geçen rutin antibiyoterapi uygulandı.

### **3.2. Verilerin Analizi**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilks testleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Dunn's test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Freeman Halton Exact Ki-kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 17 ile 64 arasında değişmekte olan, 18'i (%30.5) erkek ve 41'i (%69.5) kadın olmak üzere toplam 59 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması  $38.34 \pm 12.66$  yıldır. Olgular “Cerrahi Olan” (n=30) ve “Cerrahi Olmayan” (n=29) hastalar olarak iki grup altında değerlendirilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Grupların genel özellikler açısından değerlendirilmesi

|                  |             | Cerrahi Olan | Cerrahi Olmayan | p                   |
|------------------|-------------|--------------|-----------------|---------------------|
| Yaş Ort±SS       |             | 38,20±12,99  | 38,48±12,54     | <sup>1</sup> 0,933  |
| Cinsiyet n (%)   | Erkek       | 6 (%20)      | 12 (%41,4)      | <sup>2</sup> 0,134  |
|                  | Kadın       | 24 (%80)     | 17 (%58,6)      |                     |
| Herniasyon n (%) | Azalmış     | 29 (%96,7)   | 7 (%24,1)       | <sup>3</sup> 0,001* |
|                  | Aynı Kalmış | 1 (%3,3)     | 9 (%31)         |                     |
|                  | Artmış      | 0 (%0)       | 13 (%44,8)      |                     |
| Sirinks n (%)    | Var         | 16 (%53,3)   | 7 (%24,1)       | <sup>2</sup> 0,042* |
|                  | Yok         | 14 (%46,7)   | 22 (%75,9)      |                     |
| BKİ n (%)        | 30 altı     | 19 (%63,3)   | 21 (%72,4)      | <sup>2</sup> 0,640  |
|                  | 30 ve üzeri | 11 (%36,7)   | 8 (%27,6)       |                     |

<sup>1</sup>Student t test

<sup>2</sup>Continuity (yates) düzeltmesi

<sup>3</sup>Fisher Freeman Halton Exact Test

\*p<0.05

Gruplar arasında yaş ortalamaları, cinsiyet, BKİ dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Cerrahi olan grupta sirinks görülme oranı (%53.3), Cerrahi Olmayan gruptan (%24.1) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p:0.042; p<0.05).

Gruplar arasında herniasyon değişimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (p:0.001; p<0.05). Cerrahi olan grupta herniasyonun azalma oranı (%96.7), Cerrahi Olmayan gruptan (%24.1) anlamlı şekilde yüksektir.

**Tablo 4.2.** Gruplara göre uyku parametrelerinin değerlendirilmesi

|                              |                | Cerrahi Olan         | Cerrahi Olmayan      | p                  |
|------------------------------|----------------|----------------------|----------------------|--------------------|
|                              |                | Ort±SS (medyan)      | Ort±SS (medyan)      |                    |
| N1                           | Uyku Testi 1   | 22,88±17,14 (21,3)   | 17,57±8,02 (16)      | <sup>1</sup> 0,268 |
|                              | Uyku Testi 2   | 24,07±16,43 (18,3)   | 19,14±12,08 (18)     | <sup>1</sup> 0,313 |
|                              | <sup>2</sup> p | 0,636                | 0,721                |                    |
| N2                           | Uyku Testi 1   | 172±68,5 (179,3)     | 174±52,71 (160,5)    | <sup>3</sup> 0,900 |
|                              | Uyku Testi 2   | 200,85±58,03 (208,3) | 224,21±67,17 (230,5) | <sup>3</sup> 0,158 |
|                              | <sup>4</sup> p | 0,079                | 0,001*               |                    |
| N3                           | Uyku Testi 1   | 100,47±62,16 (95)    | 107,79±48,69 (102,5) | <sup>3</sup> 0,617 |
|                              | Uyku Testi 2   | 124,65±58,54 (133,3) | 114,33±64,64 (116,5) | <sup>3</sup> 0,523 |
|                              | <sup>4</sup> p | 0,105                | 0,631                |                    |
| REM                          | Uyku Testi 1   | 42,33±20,48 (43,8)   | 38,36±14,99 (34,5)   | <sup>3</sup> 0,400 |
|                              | Uyku Testi 2   | 62,48±30,37 (60,5)   | 59,81±35,67 (51,5)   | <sup>3</sup> 0,757 |
|                              | <sup>4</sup> p | 0,002*               | 0,009*               |                    |
| Total Uyku Zamanı            | Uyku Testi 1   | 337,68±65,47 (328,5) | 337,74±46,45 (342,5) | <sup>3</sup> 0,997 |
|                              | Uyku Testi 2   | 412,05±70,77 (426,8) | 418,43±69,32 (394,5) | <sup>3</sup> 0,728 |
|                              | <sup>4</sup> p | 0,001*               | 0,001*               |                    |
| Uyku Etkinliği (%)           | Uyku Testi 1   | 79,25±13,19 (81)     | 81,29±10,66 (83,5)   | <sup>1</sup> 0,590 |
|                              | Uyku Testi 2   | 82,55±11,83 (84,4)   | 83,51±11,5 (86,8)    | <sup>1</sup> 0,559 |
|                              | <sup>2</sup> p | 0,276                | 0,315                |                    |
| Santral Apne İndeksi         | Uyku Testi 1   | 4,62±14,97 (1)       | 0,73±0,86 (0,5)      | <sup>1</sup> 0,136 |
|                              | Uyku Testi 2   | 2,05±3,24 (0,8)      | 0,82±1,26 (0,4)      | <sup>1</sup> 0,089 |
|                              | <sup>2</sup> p | 1,000                | 0,840                |                    |
| Santral Apne Ortalama Süresi | Uyku Testi 1   | 11,59±8,65 (12)      | 11,02±5,62 (12,2)    | <sup>1</sup> 0,670 |
|                              | Uyku Testi 2   | 11,74±5,61 (12,4)    | 10,04±6,05 (12,5)    | <sup>1</sup> 0,523 |
|                              | <sup>2</sup> p | 0,642                | 0,675                |                    |
| Apne Hipopne İndeksi         | Uyku Testi 1   | 8,64±15,48 (3,1)     | 7,99±17,83 (1,7)     | <sup>1</sup> 0,234 |
|                              | Uyku Testi 2   | 8,38±10,69 (3,6)     | 3,53±4,49 (1,9)      | <sup>1</sup> 0,091 |
|                              | <sup>2</sup> p | 0,360                | 0,258                |                    |
| Santral Apne Sayısı          | Uyku Testi 1   | 26,47±82,78 (6)      | 4,24±5,37 (3)        | <sup>1</sup> 0,149 |
|                              | Uyku Testi 2   | 13,57±21,8 (4,5)     | 5,52±8,12 (3)        | <sup>1</sup> 0,097 |
|                              | <sup>2</sup> p | 0,471                | 0,379                |                    |

<sup>1</sup>Mann Whitney U test<sup>2</sup>Wilcoxon sign test<sup>3</sup>Student t test<sup>4</sup>Paired Samples t test

\*p&lt;0.05

Gruplara göre uyku parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

Cerrahi Olan ve Cerrahi Olmayan Grupta; ilk uyku testindeki N1, N3 sonucuna göre, ikinci uyku testinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Cerrahi Olmayan Grupta; ilk uyku testindeki N2 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).

Cerrahi Olan ve Cerrahi Olmayan Grupta; ilk uyku testindeki REM sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.05$ ). Cerrahi Olmayan gruba göre REM uyku süresindeki artış daha belirgindir.

Cerrahi Olan ile Olmayan Grupta; ilk uyku testindeki total uyku süresine göre, ikinci uyku testinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p:0.001$ ;  $p<0.05$ ).

Cerrahi Olan ve Olmayan Grupta; ilk uyku testindeki uyku etkinliği yüzdesine göre ikinci uyku testinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Cerrahi Olan ve Olmayan Grupta; ilk uyku testindeki santral apne ortalama süresine, apne hipopne indeksine, santral apne sayısına ve santral apne indeksine göre ikinci uyku testinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.3.** Cerrahi olan grupta herniasyon grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

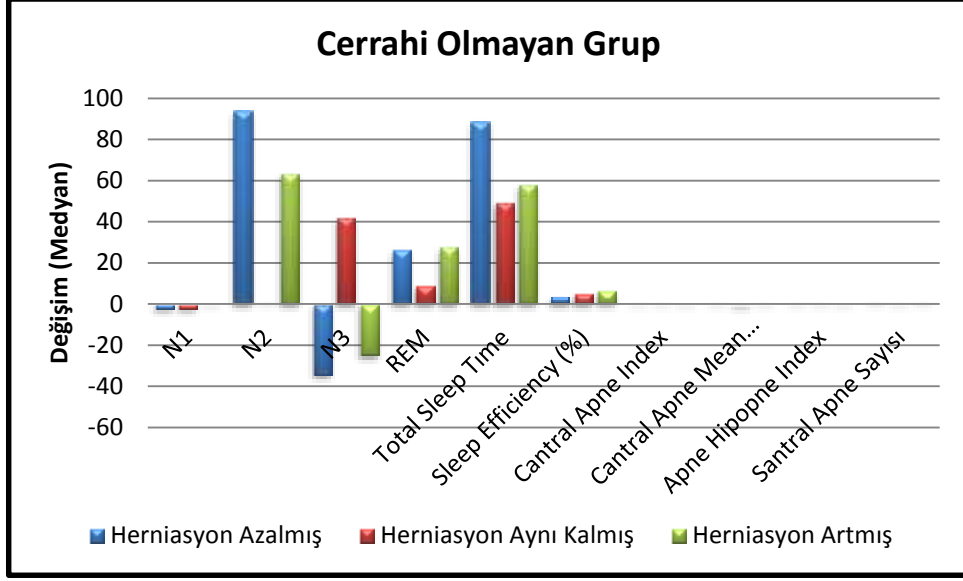
| Cerrahi Olan                 | Herniasyon         |                   | p |
|------------------------------|--------------------|-------------------|---|
|                              | Azalmış (n=29)     | Aynı Kalmış (n=1) |   |
|                              | Ort±SS (medyan)    | Ort±SS (medyan)   |   |
| N1                           | 1,02±25,42 (2,5)   | 6                 | - |
| N2                           | 32,57±85,78 (39,5) | -79               | - |
| N3                           | 24,64±80,54 (32,5) | 11                | - |
| REM                          | 21,6±32,35 (19,5)  | -22               | - |
| Total Uyku Zamanı            | 79,83±84,79 (92)   | -84               | - |
| Uyku Etkinliği (%)           | 8,08±27,9 (6,7)    | -9,44             | - |
| Santral Apne İndeksi         | -2,55±14,01 (0)    | -3,1              | - |
| Santral Apne Ortalama Süresi | 0,33±8,15 (0,3)    | -5,1              | - |
| Apne Hipopne İndeksi         | 0,17±16,22 (0,3)   | -12,7             | - |
| Santral Apne Sayısı          | -12,59±73,52 (1)   | -22               | - |

Cerrahi olan grupta herniasyon grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan Tablo-3'te Cerrahi olan grupta herniasyon düzeyi aynı kalan sadece 1 hasta olduğundan karşılaştırma yapılamamıştır.

**Tablo 4.4.** Cerrahi olmayan grupta herniasyon grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

| Cerrahi Olmayan              | Herniasyon         |                    |                   | p      |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------|--------|
|                              | Azalmış (n=7)      | Aynı Kalmış (n=9)  | Artmış (n=13)     |        |
|                              | Ort±SS (medyan)    | Ort±SS (medyan)    | Ort±SS (medyan)   |        |
| N1                           | 0,21±9,35 (-2,5)   | 0,22±15,08 (-2,5)  | 3,23±9,94 (-0,5)  | 0,417  |
| N2                           | 87,07±46,71 (93,5) | 9,28±76,53 (1)     | 58,69±42,9 (63,5) | 0,038* |
| N3                           | -45±34,01 (-34,5)  | 58,67±64,92 (42)   | -1,81±72,2 (-25)  | 0,017* |
| REM                          | 15,21±36,09 (26,5) | 19,5±55,87 (9)     | 26,15±33,49 (28)  | 0,643  |
| Total Uyku Zamanı            | 61,36±72,43 (88,5) | 87,67±84,56 (49,5) | 86,27±92,66 (58)  | 0,829  |
| Uyku Etkinliği (%)           | 1,8±13,5 (3,8)     | 9,76±20,65 (5,2)   | 1,88±20,99 (6,5)  | 0,930  |
| Santral Apne İndeksi         | -0,16±0,67 (0,1)   | -0,04±0,29 (0)     | 0,31±1,27 (-0,1)  | 0,998  |
| Santral Apne Ortalama Süresi | -0,64±5,23 (0,1)   | -3,87±9,39 (-1)    | 0,83±6,27 (0,4)   | 0,276  |
| Apne Hipopne İndeksi         | -0,69±1,92 (0,1)   | -9,51±30,04 (0)    | -3±10,53 (-0,2)   | 0,929  |
| Santral Apne Sayısı          | -0,14±3,89 (1)     | 0,33±2,65 (0)      | 2,69±7,15 (1)     | 0,768  |
| Kruskal Wallis Test          | *p<0.05            |                    |                   |        |





**Şekil 4.1.** Cerrahi olmayan grupta herniasyon grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

Cerrahi olmayan grupta herniasyon grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi Tablo 4.4'te verilmiştir.

Cerrahi Olmayan Grupta;

Herniasyon grupları arasında ilk uyku testindeki N1 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Herniasyon grupları arasında ilk uyku testindeki N2 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p:0.038$ ;  $p<0.05$ ). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; herniasyon azalan grubun N2 düzeyinde görülen artış miktarı, aynı kalan gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p:0.040$ ;  $p<0.05$ ). Diğer herniasyon grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

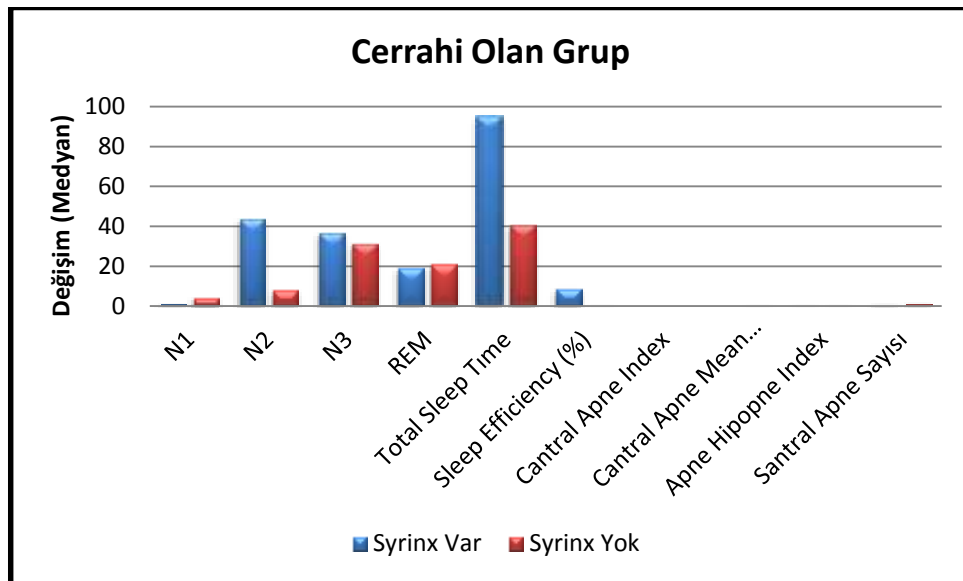
Herniasyon grupları arasında ilk uyku testindeki N3 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ( $p:0.017$ ;  $p<0.05$ ). Anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığının tespiti için yapılan post hoc Dunn's test sonucunda; herniasyon azalan grubun N3 düzeyinde görülen düşüş miktarı, aynı kalan gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p:0.013$ ;  $p<0.05$ ). Diğer herniasyon grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).

Herniasyon grupları arasında ilk uyku testindeki REM, total uyku süresi, uyku yeterlilik süresi, santral apne, santral apne ortalama süresi, apne hipopne indeksi, santral apne sayısı sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Cerrahi olan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

| Cerrahi Olan                 | Syrinx             |                     | p     |
|------------------------------|--------------------|---------------------|-------|
|                              | Var (n=16)         | Yok (n=14)          |       |
|                              | Ort±SS (medyan)    | Ort±SS (medyan)     |       |
| N1                           | -1,75±28,59 (1,3)  | 4,54±20,68 (4,3)    | 0,618 |
| N2                           | 50,53±85,17 (44)   | 4,07±84,65 (8,3)    | 0,164 |
| N3                           | 22,69±95,15 (36,8) | 25,89±59,43 (31,8)  | 0,901 |
| REM                          | 18,84±29,93 (19,5) | 21,64±36,84 (21,3)  | 0,967 |
| Total Uyku Süresi            | 90,31±69,77 (95)   | 56,14±105,79 (41)   | 0,308 |
| Uyku Etkinliği (%)           | 10,54±21,7 (8,8)   | 4,02±33,64 (0,3)    | 0,244 |
| Santral Apne indeksi         | 0,04±0,92 (0)      | -5,56±20,09 (0,2)   | 0,835 |
| Santral Apne Ortalama Süresi | 1,31±9,71 (0,2)    | -1,17±5,74 (0,4)    | 0,561 |
| Apne Hipopne indeksi         | 1,88±4,78 (0,3)    | -2,71±23,25 (0,3)   | 0,852 |
| Santral Apne Sayısı          | 1,75±5,93 (1)      | -29,64±105,09 (1,5) | 0,983 |

Mann Whitney U test



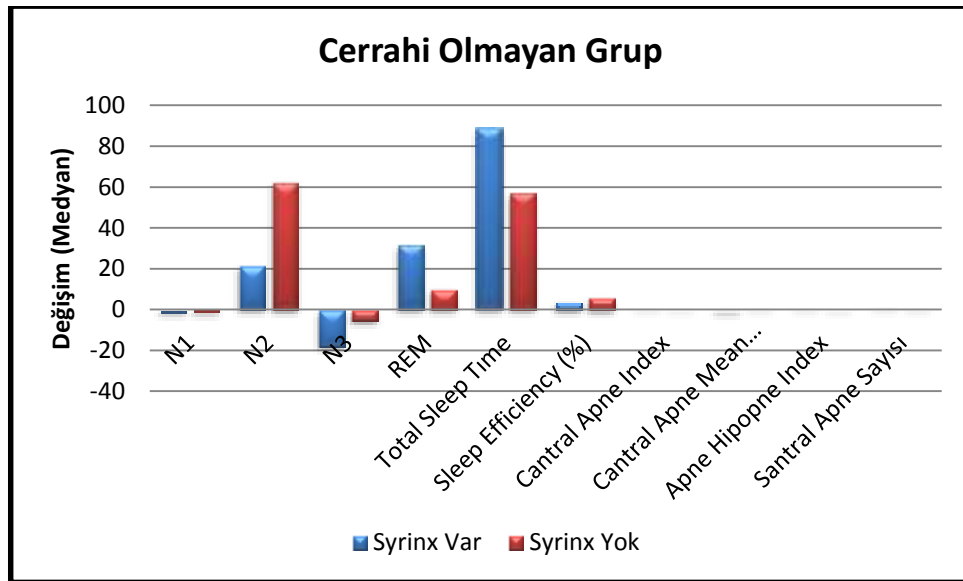
**Şekil 4.2.** Cerrahi olan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

Cerrahi olan ve Olmayan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.5)(Tablo 4.6)( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.6.** Cerrahi olmayan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

| Cerrahi Olmayan              | Sirinks            |                    | p     |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------|
|                              | Var (n=7)          | Yok (n=22)         |       |
|                              | Ort±SS (medyan)    | Ort±SS (medyan)    |       |
| N1                           | 4,21±18,1 (-1,5)   | 0,73±8,63 (-1,3)   | 0,838 |
| N2                           | 22,5±66,84 (21,5)  | 59,02±59,22 (62,5) | 0,185 |
| N3                           | 8,79±83,37 (-18)   | 5,82±70,85 (-5,3)  | 1,000 |
| REM                          | 35,79±36,31 (32)   | 16,89±41,99 (10)   | 0,193 |
| Total Uyku Zamanı            | 75,14±79,16 (88,5) | 82,45±86,55 (57,5) | 0,760 |
| Uyku Etkinliği (%)           | -0,65±12,38 (3,8)  | 5,88±20,74 (5,8)   | 0,541 |
| Santral Apne İndeksi         | 0,5±1,2 (0,1)      | -0,05±0,81 (-0,1)  | 0,230 |
| Santral Apne Ortalama Süresi | 0,43±10,4 (-1)     | -1,43±6,14 (0,1)   | 0,878 |
| Apne Hipopne İndeksi         | -12,37±33,93 (0,1) | -1,95±8,29 (-0,3)  | 0,491 |
| Santral Apne Sayısı          | 3,43±6,6 (1)       | 0,59±4,9 (0)       | 0,282 |

Mann Whitney U test

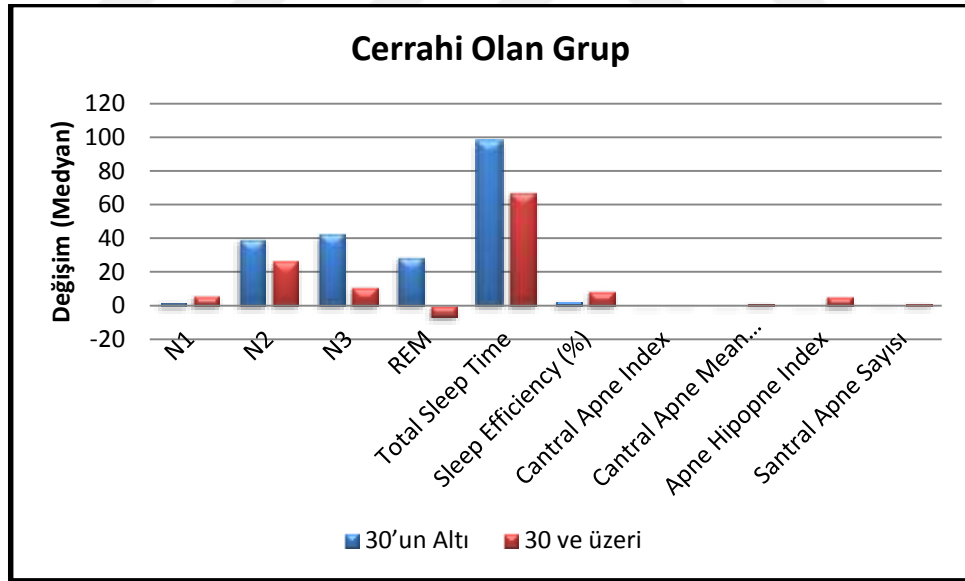


**Şekil 4.3.** Cerrahi olmayan grupta sirinksi olan ve olmayanlar arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

**Tablo 4.7.** Cerrahi olan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

| Cerrahi Olan                 | BKİ               |                    | p      |
|------------------------------|-------------------|--------------------|--------|
|                              | 30'un Altı (n=19) | 30 ve üzeri (n=11) |        |
|                              | Ort±SS (medyan)   | Ort±SS (medyan)    |        |
| N1                           | -1,16±28,1 (2,5)  | 5,23±19 (6)        | 0,505  |
| N2                           | 35,42±94 (39,5)   | 17,5±75,35 (27)    | 0,714  |
| N3                           | 20,29±77,6 (43)   | 30,91±85,21 (11)   | 0,683  |
| REM                          | 31,58±29,2 (29)   | 0,41±30,04 (-6,5)  | 0,014* |
| Total Uyku Zamanı            | 86,13±82,03 (98)  | 54,05±99,47 (67,5) | 0,344  |
| Uyku Etkinliği (%)           | 9,1±28,11 (3,1)   | 4,72±27,81 (8,7)   | 0,983  |
| Santral Apne İndeksi         | -3,55±15,69 (0)   | -0,88±10,05 (0,3)  | 0,477  |
| Santral Apne Ortalama Süresi | -0,41±8,13 (0)    | 1,11±8,27 (1,8)    | 0,491  |
| Apne Hipopne İndeksi         | -3,02±16,39 (0,2) | 4,49±15,16 (5,5)   | 0,116  |
| Santral Apne Sayısı          | -15,21±74,94 (1)  | -8,91±70,77 (2)    | 0,590  |

Mann Whitney U test      \*p<0.05



**Şekil 4.4.** Cerrahi olan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

Cerrahi olan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarları Tablo-7'de değerlendirilmiştir.

Cerrahi Olan Grupta;

BKİ düzeyi 30'un altında ve üstünde olan gruplar arasında ilk uyku testindeki N1, N2, N3 sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen değişim miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

**BKİ düzeyi 30'un altında olan grupta ilk uyku testindeki REM sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarı, BKİ düzeyi 30 ve üzeriden olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.014$ ;  $p<0.05$ ).**

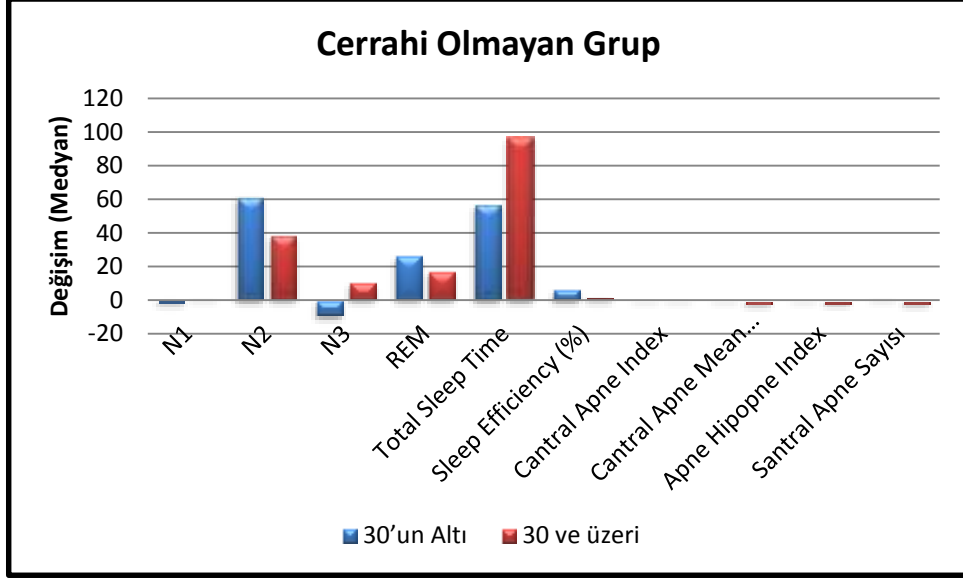
BKİ düzeyi 30'un altında ve üstünde olan gruplar arasında ilk uyku testindeki total uyku süresine, uyku yeterlilik yüzdesine, santral apne indeksine, santral apne ortalama süresine, apne hipopne indeksine, santral apne sayısına göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.8.** Cerrahi olmayan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

| Cerrahi Olmayan              | BKİ                |                     | p      |
|------------------------------|--------------------|---------------------|--------|
|                              | 30'un Altı (n=21)  | 30 ve üzeri (n=8)   |        |
|                              | Ort±SS (medyan)    | Ort±SS (medyan)     |        |
| N1                           | 0,71±8,8 (-1,5)    | 3,81±16,85 (0,8)    | 0,826  |
| N2                           | 51,67±54,51 (61,5) | 46,38±82,77 (38,8)  | 0,864  |
| N3                           | 5,6±61,28 (-9)     | 9±101,41 (10,5)     | 0,961  |
| REM                          | 22,07±40,84 (26,5) | 19,81±43,83 (17,5)  | 0,884  |
| Total Uyku Zamanı            | 81,38±81,92 (57)   | 78,88±93,3 (96,8)   | 0,845  |
| Uyku Etkinliği (%)           | 7,43±19,86 (6,5)   | -3,9±14,87 (1,6)    | 0,242  |
| Santral Apne İndeksi         | 0,3±0,96 (0,1)     | -0,48±0,51 (-0,4)   | 0,016* |
| Santral Apne Ortalama Süresi | 0,4±7,3 (0,4)      | -4,61±5,94 (-2,3)   | 0,010* |
| Apne Hipopne İndeksi         | -1,79±8,25 (0)     | -11,49±31,68 (-1,9) | 0,328  |
| Santral Apne Sayısı          | 2,57±5,42 (1)      | -2,13±3,64 (-2)     | 0,011* |

Mann Whitney U test

\* $p<0.05$



**Şekil 4.5.** Cerrahi olmayan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarlarının değerlendirilmesi

Cerrahi olmayan grupta BKİ grupları arasında uyku parametrelerinde görülen değişim miktarları Tablo 4.8'de değerlendirilmiştir.

Cerrahi Olmayan Grupta;

BKİ düzeyi 30'un altında ve üstünde olan gruplar arasında ilk uyku testindeki N1, N2, N3, REM sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

BKİ düzeyi 30'un altında ve üstünde olan gruplar arasında ilk uyku testindeki total uyku süresine, uyku yeterlilik yüzdesine, apne hipopne indeksine göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

**BKİ düzeyi 30'un altında olan grupta ilk uyku testindeki santral apne indeksi sonucuna göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarı, BKİ düzeyi 30 ve üzerinden olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.016$ ;  $p<0.05$ ).**

**BKİ düzeyi 30'un altında olan grupta ilk uyku testindeki santral apne ortalama süresine göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarı, BKİ düzeyi 30 ve üzerinden olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ( $p:0.010$ ;  $p<0.05$ ).**

**BKİ düzeyi 30'un altında olan grupta ilk uyku testindeki santral apne sayısına göre, ikinci uyku testinde görülen artış miktarı, BKİ düzeyi 30 ve üzerinden olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p:0.011; p<0.05).**



## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda CM I tanısı ile takip edilen ve uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan hastalarda cerrahi dekompresyon operasyonu yapılan ve cerrahi yapılmayan gruplarda; cerrahi dekompresyonun uyku ile ilişkili solunum bozukluğu semptomlarındaki etkinliğini tespit etmek amaçlanmıştır.

Bu amaçla CM I tanısı ile takip edilen 108 hastadan 59'unda (%54.62) uyku ile ilişkili solunum bozukluğu prevalansını 90 hastalık bir kohort üzerinde çalışma yapan Ferre ve ark.'nın çalışmasına oranla yüksek olarak saptadık(75). Literatürde birkaç çalışmada daha yüksek uykuda solunum bozukluğu prevelansı (%59-75) bildirilmiştir; ancak bu çalışmalar en fazla 40 hastanın çalışmaya dahil edildiği küçük kohortlu çalışmalardı(9,72,76,77). Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile bu alanda yapılan en fazla hasta kohortlu çalışma olmuştur.

Uyku etkinliği; uyanıklıktan uykuya geçiş, uykunun sürdürülme gayreti, uykunun sürekliliği ve uyku verimliliği tarafından oluşmaktadır. Uykunun oluşabilmesi için, sempatik regülasyondan parasempatik regülasyona geçiş döneminin olması gerekmektedir. Bu geçişle beraber preoptik alanlardaki nöronal aktivite, retiküler aktive edici sistem ve anterior hipotalamus aktivitesi azalmaktadır. Uykunun oluşmasını sağlayan bu başlangıç sistemlerinin bulunduğu anatomik alanlar, CM I için yapılan ameliyat sonucunda, özellikle beyin sapı ve ponsdaki temelde dekompresyon nedeniyle değişikliklere neden olmaktadır. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak ameliyat sonrası total uyku süresinin arttığı gösterilmiştir(78–80).

NREM'i başlatan, hipotalamus ön kısmında bulunan ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) olduğu düşünülmektedir. VLPO çekirdek, GABA ve galanın nörotransmitterleri aracılığı ile beyin sapı, pons, locus seroleus, dorsal raphe çekirdeği, laterodorsal tegmental ve pedunculopontin tegmental çekirdeklerin aktivitelerini baskı altında tutmaktadır. Seratonerjik raphe nöronlar uyku başlangıcını kolaylaştırır, GABA-erjik nöronlar da aktive edici sistemleri inhibe ederler. Bu inhibisyon sonucunda; beyin sapı, hipotalamus ve bazal ön beyin baskılanmakta, talomokortikal sistemde disfasilitasyon ve hiperpolarizasyon oluşmaktadır. Yavaş dalga uykusunun başlayıp devam etmesi GABA-erjik sistem tarafından aktive edici sistemin inhibisyonun uzatılması ve kuvvetlendirilmesi ile sağlanmaktadır. Uykunun ilk dönemi NREM Evre-



1, uyku başlamasından sonra yalnızca birkaç dakika sürer, düşük uyanma eşiğiyle beraberdir ve uyanıklıktan uykuya geçişi sağlamaktadır. Çalışmamızda CM I ameliyatının NREM Evre-1 süresine anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır. Uykunun NREM-2 evresi, EEG’ de uyku içcikleri ve K komplekslerinin ortaya çıktığı dönemdir. Uyanma için NREM-1’ dekine göre daha yoğun bir uyaran gerekmektedir. NREM-2 evresi giderek yüksek voltajlı, yavaş aktiviteye doğru ilerler ve NREM-3 evresine dönüşür. Gece içindeki uyanıklık süresi, toplam uyku periyodunun %5’ inden azdır. Uykuda NREM evre-1 %2-5, NREM evre-2 %45-55, NREM evre-3 %13-23 yaklaşık yüzdelik dilimlerden oluşmaktadır. Çalışmamızda, cerrahi olan grupta herniasyon miktarı azalmayan bir hasta olduğu için karşılaştırma yapılamamış olup, cerrahi olmayan grupta herniasyon miktarı azalırsa NREM evre-2 artmış, NREM evre-3 miktarındaki düşüş yüksek bulunmuştur(76,77).

REM uykusu mesencefalın ile ponda yer alan, kolinerjik “REM on” hücrelerinin uyarılmasıyla ortaya çıkmaktadır. REM esnasında raphe çekirdeğinde bulunan serotoninerjik, locus seroleustaki noradrenerjik ve ponda bulunan dopaminerjik nöronların aktivitesi baskılanmaktadır. Baskılanmayla beraber REM esnasında toplam asetilkolin aktivitesinin artışı oluşmaktadır. Anatomik olarak beyin sapı, mesencefalın ve pons REM uykusundan sorumlu bölgelerdir. Çalışmamızda CM I patolojisiyle takip edilen her iki grupta REM artmış fakat toplam süreye bakıldığında cerrahi olan grupta REM süresindeki artış literatürle uyumlu olarak daha fazla bulunmuştur(76,81,82).

Çalışmamızda elde ettiğimiz temel bulgular posterior fossa dekompresyonun uykuya bağlı solunum bozukluğunun birçok parametresinde belirgin düzelme oluşturduğunu göstermiştir. Dekompresyon yapılan hastalarda total uyku süresinde belirgin bir artış görülürken, hastaların REM süresinde artma, santral apne indeksinde ve santral apne sayısında azalma ile cerrahinin etkinliğinin literatürdeki diğer çalışmalara oranla daha yüksek oranda düzelme gösterdiğini belirlemiştir(72,76,83).

Temelde CM I hastalarında uyku fizyolojisinin etkilerini araştırdığımız çalışmada uykuyu etkileyen en önemli faktörlerden biri olarak görülen BKİ’nin uyku üzerindeki etkisini BKİ 30 üzerinde olan ve BKİ 30 altında olan şeklinde iki grupta ayırarak cerrahi dekompresyonun etkinliğini inceledik. Çalışmamızda cerrahi işlem yapılmayan uyku ile ilişkili solunum bozukluğu CM I hastalarının polisomnografi değerlendirmelerinde BKİ 30 altında olan hastaların santral apne indeksi santral apne süresi ve santral apne sayısı BKİ 30 ve üzerinde olan hastalara göre belirgin düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Bu

da BKİ'nin tek başına uyku ile ilgili solunum bozukluğunun bir risk faktörü olduğu gerçeği ile açıklanabilir(84,85). Biz çalışmamızda cerrahi dekompresyonun uyku fizyolojisine etkinliğini BKİ'ye göre değerlendirdiğimizde dekompresyonun BKİ 30 altında olan grubunda uykunun REM süresinin BKİ 30 ve üzerinde olan hastalara oranla daha fazla arttığını tespit ettik. Elde ettiğimiz bu sonuç CM I hastalarında da BKİ'nin uyku fizyolojisinin bozukluğunda temel bir risk faktörü olduğuna işaret etmekle birlikte kilo kontrolünün de CM I hastalarının uyku kalitesini artırmada önemli bir faktör olduğunu göstermiştir(75,84,85).

CM I'de serebellar tonsillerin foramen magnumdan herniye olması ile alt kranial sinirlerin (IX,X,XI,XII) ve solunum merkezine bası oluşturarak merkezi ve/veya obstruktif solunum olayları üretmesi, CM I'de uyku ile ilişkili solunum bozukluğunda etkili olduğu düşünülen temel mekanizmalardır(86–88). Çalışmamızda herniasyon derecesinin uyku ile ilişkili solunum parametrelerini incelediğimizde herniasyonun büyüklüğünün uykunun fizyolojik evreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe sebebiyet vermediğini gözlemledik. Temelde herniasyon varlığının uykunun fizyolojisini bozduğunu ve alt kranial sinir ve solunum merkezi basısının bir defa oluştuktan sonra herniasyonun seviyesinde artışın bir etkisi olmadığını ancak dekompresyon ile basının ortadan kaldırılmasının uyku fizyolojisine özellikle uyku süresi ve REM fazı süresinde artış ile cevap verdiğini gözlemledik.

Literatürde CM I'de USB ve özellikle OUA varlığı ve/veya derecesi kafa içi basıncının artışının bir bulgusu olarak değerlendirilmektedir(89,90). Temelde CM I hastalarında artan kafa içi basıncının serebellar tonsillerde herniasyonun artmasına ve sirinks oluşmasına veya sirinks kavitesinde büyümeye neden olma potansiyeli vardır(79). Çalışmamızda sirinks kavitesi var olan hastalarımızda dekompresyon sonrası sirinks kavitesinde belirgin düzelme olduğunu görmemize rağmen CM I ile ilişkili uyku bozukluğu olan hastaların uyku evrelerinde cerrahi dekompresyonun istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını tespit ettik. Çalışmamızda hem herniasyon derecesi hem de sirinks kavitesi büyüklüğünün uyku fizyolojisine istatistiksel olarak bir etkinliğini tespit etmemiş olmamız uyku bozukluğunun temel nedeninin alt kranial sinir ve solunum merkezinin basısı sonrasında olduğu ve basının derecesi ve büyüklüğü ile ilişkili olmadığı hipotezimizle açıklanabilir. Serebellar tonsillerin bası nedeni, takip süremizin kısa olması ve uzun takiplerle çok daha büyük bir kohort ile çalışmanın yapılması bu sonucumuzu irdeleyebilecektir.

CM I hastalarında uyku bozukluğu ile ilişkisi bir süredir bilinmektedir. Küçük kohortlu bu çalışmalarda dekompresyon cerrahisi sonrasında uyku bozukluğu parametrelerinde düzelme bildirilmiştir(75,76,83,88). Çoğu retrospektif olarak yapılan bu çalışmalardan farklı olarak biz daha büyük bir kohortta dekompresyon cerrahisinin öncesinde ve sonrasında dekompresyon cerrahisinin uykunun tüm evrelerine etkinliğini araştırdık. Bu bağlamda çalışmamızın literatüre katkı sağlayan bir çalışma olduğu kanaatindeyiz.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda beyin ve sinir cerrahisi pratiğinde sık karşılaşılan CM I olgularının uyku elektrofizyolojisi ile olası bağlantısı irdelenmiştir. CM I' de cerrahi tedavi sonrası ortaya çıkardığımız uyku fizyolojisindeki olumlu elektrofizyolojik değişikliklerden yola çıkarak şu önerileri oluşturabiliriz:

1. Beyin ve sinir cerrahisi rutini dışında erişkin nöroloji ve pediatrik nörolojide de özellikle CM I düşünülen olgular uyku fizyolojisi ve hastalıkları açısından ele alınmalıdır.
2. Uyku, beynin en önemli işlevlerinden biridir ve aynı zamanda kaliteli bir uyanıklığın ancak kaliteli bir uykuyla mümkün olacağı asla unutulmamalıdır.
3. CM I'de serebellar herniasyona bağlı olarak alt kranial sinir ve solunum merkezi basısının merkezi ve/veya obstrüktif solunum olaylarına yol açtığı patolojik süreç, dekompresyon cerrahisi ile ortadan kaldırılarak özellikle uyku süresinde artışa neden olduğu belirlenmiştir.
4. Uyku ile ilgili patolojilerde obezitenin başlıca bir etken olduğu unutulmamalı beden kitle endeksi 30'un altında olan hastalarda uygulanan CM I cerrahisinin daha etkin sonuçlar verebileceği göz ardı edilmemelidir.
5. CM I olgularında NREM periyodda uykuya geçiş ve uykunun devamlılığı ile ilgili sorunlarla karşılaşıldığı, cerrahi tedavi uygulanan hastalarda total uyku süresinde artışın sağlandığı bilinmelidir.
6. CM I olgularında uyku esnasında NREM-REM döngüsünün bozulması nedeniyle non-motor ve motor ağların integrasyonun da hatalar ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle motor ve duyuşal değişikliklerin şiddetinin arttığı düşünülmelidir. CM I olgularında uyku elektrofizyolojisinde ortaya çıkan değişiklikler, uygulanan cerrahi tedavi ile öncelikle uykuda bozulan NREM-REM döngüsünü düzeltmekte ve sonra uyku-uyanıklık dengesinin devamlılığı sağlanmaktadır.

Ameliyat sonrası uyku elektrofizyolojisinde ortaya çıkan olumlu değişiklikler göz önüne alındığında, uykuda elektrofizyolojik sinyal kaydı (polisomnografi) cerrahi tedavinin başarısı konusunda kriter sayılabilir, çalışmamıza ek olarak hasta sayısı artırılıp izlem süresi uzatılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kular S, Cascella M. Chiari I Malformation. StatPearls. 2022.
2. Chern JJ, Gordon AJ, Mortazavi MM, Tubbs RS, Oakes WJ. Pediatric Chiari malformation Type 0: a 12-year institutional experience. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Jul;8(1):1–5.
3. Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y. Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *J Neurosurg*. 1997 Jan;86(1):40–7.
4. Urbizu A, Toma C, Poca MA, Sahuquillo J, Cuenca-León E, Cormand B, et al. Chiari Malformation Type I: A Case-Control Association Study of 58 Developmental Genes. Tonn J-C, editor. *PLoS One*. 2013 Feb 21;8(2):e57241.
5. Tubbs RS. Surgical Anatomy of the Craniocervical Junction Relevant to Chiari Malformations. In: *The Chiari Malformations*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 137–46.
6. Batzdorf U. Chiari I malformation with syringomyelia. *J Neurosurg* [Internet]. 1988 May;68(5):726–30. Available from: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/68/5/article-p726.xml>
7. Greenlee JDW, Donovan KA, Hasan DM, Menezes AH. Chiari I Malformation in the Very Young Child: The Spectrum of Presentations and Experience in 31 Children Under Age 6 Years. *Pediatrics*. 2002 Dec 1;110(6):1212–9.
8. Aitken LA, Lindan CE, Sidney S, Gupta N, Barkovich AJ, Sorel M, et al. Chiari Type I Malformation in a Pediatric Population. *Pediatr Neurol*. 2009 Jun;40(6):449–54.
9. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B, Coubes P, Bobin S, Touchon J, et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec 1;78(12):1344–8.
10. Amin R, Sayal P, Sayal A, Massicote C, Pham R, Al-Saleh S, et al. The Association between Sleep-Disordered Breathing and Magnetic Resonance Imaging Findings in a Pediatric Cohort with Chiari 1 Malformation. *Can Respir J*. 2015;22(1):31–6.

11. MARCUS CL. Sleep-disordered Breathing in Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 1;164(1):16–30.
12. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2) polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Derg*. 1999;47.4:499–511.
13. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep 1;130(3):576–84.
14. Özdemir A. KGF. Chiari Tip 1 Malformasyonunda Tedavi. *Türk Nöroşir Derg*. 2015;Sayı: 2:262–71.
15. Carmel PW, Markesbery WR. Early descriptions of the Arnold-Chiari malformation. *J Neurosurg*. 1972 Nov;37(5):543–7.
16. Chiari H. Ueber Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns 1 ). *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 1891 Oct 29;17(42):1172–5.
17. CHIARI H. No TitlUeber Veranderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von kongenitaler Hydrocephalie des Grosshirnse. *Denkschr Akad Wiss, Wien*. 1895;(63):71–116.
18. Albert GW. Chiari Malformation in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2021 Aug;68(4):783–92.
19. Barry A, Patten BM, Stewart BH. Possible Factors in the Development of the Arnold-Chiari Malformation. *J Neurosurg*. 1957 May;14(3):285–301.
20. McLone DG, Knepper PA. The Cause of Chiari II Malformation: A Unified Theory. *Pediatr Neurosurg*. 1989;15(1):1–12.
21. du Boulay G, Shah SH, Currie JC, Logue V. The mechanism of hydromyelia in Chiari type 1 malformations. *Br J Radiol*. 1974 Sep;47(561):579–87.
22. Citrin C, Sherman J, Gangarosa R, Scanlon D. Physiology of the CSF flow-void sign: modification by cardiac gating. *Am J Roentgenol*. 1987 Jan 1;148(1):205–8.
23. Singh R, Arora R, Kumar R. Clinical Notes on Chiari Malformation. *J Craniofac Surg*. 2018 Jun;29(4):e417–21.

24. Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM. Morphogenesis of experimentally induced arnold-chiari malformation. *J Neurol Sci.* 1981 Apr;50(1):29–55.
25. Siasios J, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Surgical Management of Patients with Chiari I Malformation. *Int J Pediatr.* 2012;2012:1–10.
26. Nohria V, Oakes J. Chiari I Malformation: A Review of 43 Patients. *Pediatr Neurosurg.* 1990;16(4–5):222–7.
27. Daniel PM, Strich SJ. Some Observations on the Congenital Deformity of the Central Nervous System Known as the Arnold-Chiari Malformation. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1958 Apr;17(2):255–66.
28. Gardner WJ, Goodall RJ. The Surgical Treatment of Arnold-Chiari Malformation in Adults. *J Neurosurg.* 1950 May;7(3):199–206.
29. Kalkan, E, Erdi F. Temel Nöroşirürji Cilt 2. 10th edn, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2010;
30. Elster AD, Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology.* 1992 May;183(2):347–53.
31. Gardner J. Hydrodynamic Factors in Dandy-Walker and Arnold-Chiari Malformations. *Pediatr Neurosurg.* 1977;3(4):200–12.
32. Armonda RA, Citrin CM, Foley KT, Ellenbogen RG. Quantitative Cine-mode Magnetic Resonance Imaging of Chiari I Malformations. *Neurosurgery.* 1994 Aug 1;35(2):214–24.
33. WILLIAMS B. Cerebrospinal Fluid Pressure-gradients in Spina Bifida Cystica, with Special Reference to the Arnold-Chiari Malformation and Aqueductal Stenosis. *Dev Med Child Neurol.* 2008 Nov 12;17:138–50.
34. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al. Chiari I Malformation Redefined: Clinical and Radiographic Findings for 364 Symptomatic Patients. *Neurosurgery.* 1999 May;44(5):1005–17.
35. Basaran R, Efendioglu M, Senol M, Ozdogan S, Isik N. Morphometric analysis of posterior fossa and craniovertebral junction in subtypes of Chiari malformation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018 Jun;169:1–11.

36. Tubbs RS, Beckman J, Naftel RP, Chern JJ, Wellons JC, Rozzelle CJ, et al. Institutional experience with 500 cases of surgically treated pediatric Chiari malformation Type I. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Mar;7(3):248–56.
37. Badie B, Mendoza D, Batzdorf U. Posterior Fossa Volume and Response to Suboccipital Decompression in Patients with Chiari I Malformation. *Neurosurgery*. 1995 Aug 1;37(2):214–8.
38. Fakhri A, Shah MN, Goyal MS. Advanced Imaging of Chiari 1 Malformations. *Neurosurg Clin N Am*. 2015 Oct;26(4):519–26.
39. Barkovich AJ, Wippold FJ, Sherman JL, Citrin CM. Significance of cerebellar tonsillar position on MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1986;7(5):795–9.
40. Bhangoo R, Sgouros S. Scoliosis in children with Chiari I-related syringomyelia. *Child's Nerv Syst*. 2006 Sep 16;22(9):1154–7.
41. Radmanesh A, Greenberg JK, Chatterjee A, Smyth MD, Limbrick DD, Sharma A. Tonsillar pulsatility before and after surgical decompression for children with Chiari malformation type 1: an application for true fast imaging with steady state precession. *Neuroradiology*. 2015 Apr 7;57(4):387–93.
42. Bhadelia RA, Bogdan AR, Wolpert SM, Lev S, Appignani BA, Heilman CB. Cerebrospinal fluid flow waveforms: analysis in patients with Chiari I malformation by means of gated phase-contrast MR imaging velocity measurements. *Radiology*. 1995 Jul;196(1):195–202.
43. Haughton VM, Korosec FR, Medow JE, Dolar MT, Iskandar BJ. Peak systolic and diastolic CSF velocity in the foramen magnum in adult patients with Chiari I malformations and in normal control participants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Feb;24(2):169–76.
44. Gardner WJ. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1965 Jun 1;28(3):247–59.
45. Tubbs RS, Iskandar BJ, Bartolucci AA, Oakes WJ. A critical analysis of the Chiari 1.5 malformation. *J Neurosurg Pediatr*. 2004 Nov;101(2):179–83.
46. Boor R, Schwarz M, Goebel B, Voth D. Somatosensory evoked potentials in Arnold–Chiari malformation. *Brain Dev*. 2004 Mar;26(2):99–104.



47. Whitson WJ, Lane JR, Bauer DF, Durham SR. A prospective natural history study of nonoperatively managed Chiari I malformation: does follow-up MRI surveillance alter surgical decision making? *J Neurosurg Pediatr.* 2015 Aug;16(2):159–66.
48. Strahle J, Muraszko KM, Kapurch J, Bapuraj JR, Garton HJL, Maher CO. Natural history of Chiari malformation Type I following decision for conservative treatment. *J Neurosurg Pediatr.* 2011 Aug;8(2):214–21.
49. Frič R, Eide PK. Comparative observational study on the clinical presentation, intracranial volume measurements, and intracranial pressure scores in patients with either Chiari malformation Type I or idiopathic intracranial hypertension. *J Neurosurg.* 2017 Apr;126(4):1312–22.
50. Devereaux MW. Automatic Respiratory Failure. *Arch Neurol.* 1973 Jul 1;29(1):46.
51. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014 Nov;146(5):1387–94.
52. Criger, Roth D. Principles and practice of sleep medicine. Saunders Co. 2005;(4h edition).
53. Çiftçi Ulukavak T. Uyku evrelerinin skorlanması. 2007. *Uykuder 1. Uyku Bozuklukları Kursu Kitabı.*
54. E G. Uyku ve nörofizyolojisi. *EGE Psikiyatı Sürekli Yayınları-Uyku Bozuklukları.* 1996;Cilt 1(Sayı 1):13–22.
55. Krieger J. Respiratory Physiology: Breathing in Normal Subjects. 2008. 232–244 p.
56. Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2002 Dec;20(6):1594–609.
57. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive Sleep Apnea. Hypertension. 2011 Nov;58(5):811–7.
58. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15;08(05):597–619.

59. GENÇ S. YENİ UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI (ICSD-3): ICSD-3 İLE UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI SINIFLAMASINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg. 2017 Sep 1;
60. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnoea. Thorax. 1993 Jul 1;48(7):754–64.
61. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. Eur Respir J. 2017 Jan;49(1):1600959.
62. Kohnlein T. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. Thorax. 2002 Jun 1;57(6):547–54.
63. Dempsey JA, Skatrud JB. A sleep-induced apneic threshold and its consequences. Am Rev Respir Dis. 1986 Jun;133(6):1163–70.
64. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central Sleep Apnea. Chest. 2007 Feb;131(2):595–607.
65. Naughton MT. Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. Thorax. 1998 Jun 1;53(6):514–8.
66. Thalhofer S, Dorow P. Central Sleep Apnea. Respiration. 1997;64(1):2–9.
67. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999 Aug 1;22(5):667–89.
68. Grunstein RR, Hedner J, Grote L. Treatment Options for Sleep Apnoea. Drugs. 2001;61(2):237–51.
69. White DP. Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2005 Dec 1;172(11):1363–70.
70. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. J Neurosurg. 2003 Dec;99(6):1004–9.

71. Nogués M, Gené R, Benarroch E, Leiguarda R, Calderón C, Encabo H. Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology*. 1999 Jun 1;52(9):1777–1777.
72. Botelho R V., Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. Polysomnographic respiratory findings in patients with Arnold-Chiari type I malformation and basilar invagination, with or without syringomyelia: preliminary report of a series of cases. *Neurosurg Rev*. 2000 Oct 16;23(3):151–5.
73. Gilad R, Shapiro C. Sleep and Development. *Health (Irvine Calif)*. 2020;12(06):653–70.
74. Berry, R., Quan, S. and Abreu A. No Title. AASM Man Scoring Sleep Assoc Events Rules, Terminol Tech Specif Version 26 Am Acad Sleep Med Darien. 2020;
75. Ferré Á, Poca MA, de la Calzada MD, Moncho D, Romero O, Sampol G, et al. Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients. *Sleep*. 2017 Jun;40(6).
76. Gagnadoux F, Meslier N, Svab I, Menei P, Racineux JL. Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: Improvement after surgery. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):136–8.
77. Henriques-Filho PSA, Pratesi R. Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008 Jun;66(2b):344–9.
78. Pomeraniec IJ, Ksendzovsky A, Yu PL, Jane JA. Surgical History of Sleep Apnea in Pediatric Patients with Chiari Type 1 Malformation. *Neurosurg Clin N Am*. 2015 Oct;26(4):543–53.
79. Lam B. Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2000 Apr 1;1(2):139–44.
80. Vale JM do, Silva E, Pereira IG, Marques C, Sanchez-Serrano A, Torres AS. Chiari malformation and central sleep apnea syndrome: efficacy of treatment with adaptive servo-ventilation. *J Bras Pneumol*. 2014 Oct;40(5):574–8.
81. Lai Y, Siegel J. Medullary regions mediating atonia. *J Neurosci*. 1988 Dec 1;8(12):4790–6.

82. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res.* 1982 May;239(1):81–105.
83. Voutsas G, St-Laurent A, Hutchinson C, Amin R, Drake J, Narang I. The efficacy of neurosurgical intervention on sleep-disordered breathing in pediatric patients with Chiari malformation type I. *J Neurosurg Pediatr.* 2021 Jun;27(6):611–9.
84. Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, Vecchierini M-F, Chennaoui M. Sleep debt and obesity. *Ann Med.* 2014 Aug 1;46(5):264–72.
85. Quer G, Gouda P, Galarnyk M, Topol EJ, Steinhubl SR. Inter- and intraindividual variability in daily resting heart rate and its associations with age, sex, sleep, BMI, and time of year: Retrospective, longitudinal cohort study of 92,457 adults. Mortazavi B, editor. *PLoS One.* 2020 Feb 5;15(2):e0227709.
86. Neubauer JA. Mechanisms of apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 1995 Nov;1(6):491–7.
87. Phillipson EA, Bowes G. Control of Breathing During Sleep. In: *Comprehensive Physiology.* Wiley; 1986. p. 649–89.
88. Botelho RV, Bittencourt LRA, Rotta JM, Tufik S. Adult Chiari malformation and sleep apnoea. *Neurosurg Rev.* 2005 Jul 21;28(3):169–76.
89. Luigetti M, Losurdo A, Dittoni S, Testani E, Colicchio S, Gnoni V, et al. Improvement of obstructive sleep apneas caused by hydrocephalus associated with Chiari malformation Type II following surgery. *J Neurosurg Pediatr.* 2010 Oct;6(4):336–9.
90. Jennum P, Børgesen SE. Intracranial Pressure and Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 1989 Feb;95(2):279–83.

## **EKLER**

### **EK-1. Etik Kurul Kararı**

