



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOTALAMİK OBEZİTE İLE UYKU APNESİ İLİŞKİSİ

Dr. İrem İYİGÜN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2018



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HİPOTALAMİK OBEZİTE İLE UYKU APNESİ İLİŞKİSİ

Dr. İrem İYİGÜN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Hayriye Uğur ÖZÇELİK

Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, akademik eğiticiiliğinin yanında emsal hayat duruşuyla da örnek olan, değerli tez danışmanım sayın Prof. Dr. H. Uğur ÖZÇELİK'e,

Çalışmanın tüm aşamalarında sınırsız desteğini hissettiren, tecrübelerini paylaşan, yapıcı önerilerini esirgemeyen ve proje eş yürütücülüğü görevini üstlenen sayın Prof. Dr. Ayfer ALİKAŞİFOĞLU'na,

Çalışmamın tasarlanmasında önemli katkıları bulunan sayın Prof. Dr. Z. Alev ÖZÖN ve Prof. Dr. E. Nazlı GÖNÇ'e,

Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca birikimlerinden faydalandığım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Nural KİPER, Prof. Dr. Deniz DOĞRU ERSÖZ ve Prof. Dr. Ebru GÜNEŞ YALÇIN'a,

Laboratuvar çalışmalarındaki katkısı nedeniyle Y. Müh. Havva OĞUZ'a, uyku laboratuvarının değerli teknisyenleri Nigar TOKER, Serpil AKÇAY ve Hilal TÜRKHARSLAN'a, çalışmanın istatistiksel danışmanlığını yapan sevgili arkadaşım Dr. Osman DAĞ'a,

Bilim yoluna girdiğim ilk günden itibaren üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve yanımda olan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ferdi olmaktan gurur duyduğum Hacettepe Pediatri Ailesi'ne ve hızlı destek kapsamında çalışmamı destekleyen Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne saygılarımı sunarım.

Varlığımı borçlu olduğum, her daim koşulsuz yanımda olan aileme en derin minnet ve sevgilerimle,

Dr. İrem İYİĞÜN

Ankara, 2018

ÖZET

İyigün, İ., Hipotalamik Obezite ile Obstrüktif Uyku Apnesi İlişkisi, T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2018. Hipotalamus uykunun başlatılması, sürdürülmesi ve uyanıklık döneminde önemli bir düzenleyicidir. Hipotalamik hasarlanmalarda uyku regülasyonunda bozukluğun yanında hipotalamik obezite, dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik anormallikler görülebilmektedir. Hipotalamik hasarda görülebilen bu bozukluklar nedeniyle hipotalamik obezite hastalarında uyku apnesi sıklığının, ekzojen obezite hastalarına göre daha fazla olması beklenebilir. Hipotalamik obez hastaların ekzojen obez hastalarla karşılaştırıldığında obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS)'na daha yatkın oldukları hipotezinden yola çıkarak; hipotalamik ve ekzojen obezitesi olan çocuklarda OUA sıklık ve şiddetinin karşılaştırılmasını amaçladık. Hipotalamik ve ekzojen obezitesi olan çocukların obstrüktif uyku apnesi sıklık ve şiddetinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'ne başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden ilk 30 ekzojen obez çocuğun kontrol grubunu ve 14 hipotalamik obez çocuğun çalışma grubunu oluşturduğu prospektif, kesitsel bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 14 hipotalamik obez çocuk hasta grubunu, 30 ekzojen obez çocuk ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Hipotalamik obezite grubundaki hastaların yaşı $14,58 \pm 4,44$ (6,1 – 18,6) ve ekzojen obezite grubundaki hastaların yaşı $13,08 \pm 3,16$ (6,6 – 17,1) dir. İki grubun yaş ve cinsiyet dağılımı benzer bulunmuştur. Hipotalamik obezite grubunda; 10 kraniyofarenjioma, 2 suprasellar non-glial tümör, 1 septo-optik displazi, 1 meningoensefalit sekeli, hipotalamik hasarlanma ve hidrosefalisi olan hasta bulunmaktadır. Kraniyofarenjioma hastalarının hepsi en az bir kez cerrahi geçirmiştir ve hepsinde çoklu hipofizer hormon eksikliği mevcuttur. Ekzojen obezite grubunun VKİ ve VKİ z skoru hipotalamik obezite grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında hipertansiyon varlığı, açlık glukoz, insülin düzeyleri ve oranları, dislipidemi varlığı, hsCRP ve TNF α düzeyleri, Mallampati skorları, uykululuk skorlamaları arasında fark saptanmamıştır. OUAS derecesiyle hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi varlığı ve inflamasyon belirteçleri arasında ilişki saptanmamıştır. Tüm gece yapılan polisomnografide hipotalamik obezite grubunda, ekzojen obezite

grubuna göre AHİ daha yüksek bulunmuştur. Multivaryant analizde yaş, cinsiyet ve VKİ z skoru arındırıldıktan sonra hipotalamik obezitede OUA'nın odds oranı 4,4 kat artmış bulunmuştur. Sonuç olarak hipotalamik obezite grubunda OUAS riski, ekzojen obezite grubuna göre belirgin olarak artmış bulunmuştur. Bu nedenle uykululuk şikâyeti olmasa bile tüm obez kraniyofarenjioma hastalarına rutin olarak polisomnografi yapılması önerilmektedir.

Tez çalışması Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından THD-2017-13930 proje koduyla ile ‘‘Hızlı Destek’’ kapsamında desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: uyku apnesi, obezite, kraniyofarenjioma, hipotalamik obezite, inflamasyon

ABSTRACT

İyigün, İ., Hypothalamic obesity relationship with obstructive sleep apnea, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Pediatrics, Ankara 2018.

Hypothalamus is an important regulator of sleep onset, sleep maintenance and wakefulness. Hypothalamic damage can be complicated by sleep dysregulation in addition to metabolic abnormalities including hypothalamic obesity, dyslipidemia and increased insulin resistance. Given the disturbances in hypothalamic damage, frequency of sleep apnea in hypothalamic obese patients can be more than exogenous obese subjects. We hypothesized that hypothalamic obese patients would be more prone to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in comparison to exogenous obese subjects. Thus, we aim to compare frequency and severity of obstructive sleep apnea (OSA) with hypothalamic and exogenous obesity in children. Prospective, cross sectional study consisted of 14 hypothalamic obese children in study group and 30 exogenous obese children in control group was done in patients visiting Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital Pediatric Endocrinology Clinic from January 2017 to December 2017 and firstly accepting to participate the study. Patients' age were $14,58 \pm 4,44$ (6,1 – 18,6) in hypothalamic obesity group and $13,08 \pm 3,16$ (6,6 – 17,1) in exogenous obesity group. Distributions of age and sex were similar within two groups. There were 10 craniopharyngiomas, 2 suprasellar non-glial tumors, 1 septo-optic dyslasia and 1 patient with damaged hypothalamus and hydrocephalus due to sequela of meningoencephalitis in hypothalamic obesity group. All of the craniopharyngioma patients were operated at least once and all of them had multiple hypophyseal hormone deficiency. Body mass indexes (BMI) and BMI z scores were founded higher in exogenous obesity group than hypothalamic obesity group. No differences was detected in hypertension, dyslipidemia, levels of fasting blood glucose, insulin, ratios of fasting blood glucose to insulin, hsCRP, TNF α , Mallampati scores and scoring of sleepiness between two groups. There were no correlation of degree of obstructive sleep apnea with hypertension, insulin resistance, dyslipidemia or levels of inflammatory markers. The apnea-hypopnea indexes (AHI) of hypothalamic obesity group were found higher than AHI of exogenous obesity group in full-night polysomnography. After adjusting for age, sex and BMI z score; the odds of OSA increased 4,4 fold for hypothalamic obese subjects in multivariant analysis.

As a result, risk of OSA is found significantly increased in hypothalamic obesity group than exogenous obesity group. Therefore performing of polysomnography is suggested to all of the obese craniopharyngioma patients even without a complaint of sleepiness.

This study of thesis is financially supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit (project code of THD-2017-13930) within “Rapid Support”.

Keywords: sleep apnea, obesity, craniopharyngeoma, hypothalamic obesity, inflammation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İç Kapak	ii
Teşekkür	iii
Özet	iv
Abstract	vi
İçindekiler	viii
Kısaltmalar	xi
Şekilleri Dizini	xiv
Tablolar Dizini	xiv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları	3
2.1.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	4
2.1.1.1. Patofizyoloji	4
2.1.1.2. Etiyoloji	7
2.1.1.3. Fizyolojik Sonuçlar	7
2.1.1.4. Klinik Sonuçlar	8
2.1.1.4.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	8
2.1.1.4.2. Bilişsel ve Davranışsal Etkileri	10
2.1.1.4.3. Metabolik Etkileri	11
2.1.1.5. Tanı	12
2.1.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene	12
2.1.1.5.2. Polisomnografi	14

2.1.1.5.3. Poligrafi	16
2.1.1.5.4. Tüm gece nabız oksimetre takibi	17
2.1.1.5.5. Klinik skorlamalar ve anket formları	17
2.1.1.5.6. Görüntüleme yöntemleri	17
2.1.1.6.Tedavi	18
2.2. Obezite	19
2.2.1. Epidemiyoloji	19
2.2.2. Etiyoloji	20
2.2.2.1.Ekzojen Obezite	21
2.2.2.2.Endojen Obezite	21
2.3. Obezite ile Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nun İlişkisi	22
2.3.1. Etiyoloji	22
2.3.1.1.Anatomik nedenler	22
2.3.1.2. Sistemik inflmasyon	23
2.3.1.3. Klinik Sonuçlar	23
2.4. Enerji Metabolizmasının Santral Kontrolü	25
2.4.1. Enerji Dengesinin Hipotalamik Düzenlenmesi ve Hipotalamik Obezite	26
2.4.2. Hipotalamik Obezite Patofizyolojisi	28
2.4.3. Hipotalamik Obezite Etiyolojisi	29
2.4.4. Kraniyofarenjioma	30
3. Gereç ve Yöntem	35
3.1. Kontrol Grubu	35
3.2. Çalışma Grubu	35

3.3. Çalışma Verileri	36
3.4. Çalışma Kaynakları	36
3.5. İstatistiksel Yöntemler	39
4. Bulgular	41
5. Tartışma	51
6. Sonuçlar ve Öneriler	62
7. Kaynaklar	64
EK.1. Veliye Yönelik Aydınlatılmış Onam Formu	81
Ek.2. Çocuk Rıza Formu	84

KISALTMALAR

2- AG:	2 - Araşidonogliserol
ACTH:	Adrenokortikotropin hormon
AG:	Açlık glukozu
AgRP	Aguti ilişkili peptit
AHI:	Apne-hipopne indeksi
AI:	Açlık insülini
ARC:	Arkuat nükleus
BDNF:	Beyin türevli nörotrofik faktör
CART:	Kokain-amfetamin ilişkili transkript
CB1R:	Kanabinoid reseptör tip 1
CDC:	Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi
CRH:	Kortikotropin salgılayıcı hormon
CRIP:	Kortikotropin-benzeri orta lob peptidi
CRP:	C-reaktif protein
DEHB:	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
DMV:	Vagus'un dorsal motor nükleusu
EEG:	Elektroensefalogram
EKG:	Elektrokardiyogram
ELISA:	Dolaylı enzime bağlı bağışıklık testi (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)
EMG:	Elektromyelogram
EOG:	Elektrookulogram
FABP4:	Yağ asidi bağlayıcı protein-4 (fatty acid binding protein-4)

GLP-1:	Glukagon benzeri peptit-1
HIF:	Hipoksi ile indüklenen faktör
IL:	İnterlökin
KSR2:	Ras'ın kinaz supresörü 2 (Kinase Suppressor of Ras 2)
LC:	Lokus seruleus
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LEP:	Leptin
LEPR:	Leptin reseptör
LHA:	Lateral hipotalamik alan
LGA:	Gebelik yaşına göre iri
LT-E4:	Lökotrien-E4
MC:	Melanokortin
MC4R:	Melanokortin-4 reseptörü
MCH:	Melanin konsantre edici hormon
MSH:	Melanosit uyarıcı hormon
NF-κB:	Nükleer faktör kappa-b
NPY:	Nöropeptid Y
NREM:	Hızlı göz hareketi dışı
NTRK2:	Nörotrofik reseptör tirozin kinaz 2
OUA:	Obstrüktif uyku apnesi
OUAS:	Obstrüktif uyku apnesi sendromu
OX-A:	Oreksin A
OX-B:	Oreksin B
OX-1R:	Oreksin A reseptör tip 1

PC:	Prohormon konvertaz
POMC:	Proopiomelanokortin
PSG:	Polisomnografi
PVN:	Paraventriküler nükleus
RAS:	Renin-anjiotensin sistemi
REM:	Hızlı göz hareketleri
RIA:	Enzim ilintili immün test (Radioimmünoassay)
ROHHAD:	Hızlı başlayan obezite, hipotalamik disfonksiyonu, hipoventilasyon ve otonomik disregülasyon
SGA:	Gebelik yaşına göre küçük
SH2B1:	Src homoloji 2B adaptör proteini 1
SIM-1:	Single-minded homolog-1
TNF:	Tümör nekrotizan faktör
TOÇBİ:	Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi
TrkB:	Tropomyozin reseptör kinaz B
TUB:	Tubby geni
VKİ:	Vücut kitle indeksi
V/P:	Ventrikülo-peritoneal

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.1	Obstrüktif uyku apnesi (OUA) ve obezite ilişkisi	24
Şekil.2	Çalışma grupları arasında yaş dağılımı	41

TABLolar DİZİNİ

Tablo.1	OUAS açısından öyküde sorgulanması gereken bulgular	13
Tablo.2	Polisomnografide kullanılan ölçümler	14
Tablo.3	Çocuklarda OUAS derecelendirmesi	16
Tablo.4	Çocuklarda obezite etiyolojisi	20
Tablo.5	Hipotalamik obezite etiyolojisi	30
Tablo.6	Kraniyofarenjiomada hipotalamik obezite gelişimini öngörücü faktörler	32
Tablo.7	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarının demografik bilgileri	41
Tablo.8	Hipotalamik obezite grubunun etiyoloji, cerrahi, radyoterapi uygulaması ve eşlik eden endokrinopati frekansları	42
Tablo. 9	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki komorbidite durumları	42
Tablo.10	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki ilaç kullanımı durumları	43
Tablo.11	Ekzojen ve hipotalamik obezite gruplarının antropometrik ölçümleri	
Tablo.12	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak kan basıncı ölçümlerinin ve hipertansiyon varlığının incelenmesi	44
Tablo.13	Ağır OUAS ile hipertansiyon varlığı arasındaki ilişkinin tüm katılımcılarda ve her iki grupta ayrı ayrı ve karşılaştırılmalı incelenmesi	45
Tablo.14	Uykululuk skorlamasının hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmesi	45

Tablo. 15	Uykululuk sorgulama skoruyla AHI'nin ilişkisinin ($AHI \geq 5$ 'e göre) hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmesi	46
Tablo.16	Horlamayla AHI'nin ilişkisinin ($AHI \geq 5$ 'e göre) hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmesi	46
Tablo.17	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında Mallampati skorunun karşılaştırmalı olarak incelenmesi	46
Tablo.18	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki polisomnografi bulgularının karşılaştırmalı olarak incelenmesi	47
Tablo.19	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında HbA1c yüzdesi, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranının karşılaştırmalı olarak incelenmesi	47
Tablo.20	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında AHI ile HbA1c yüzdesinin, açlık insülin düzeyinin, açlık glukoz düzeyinin ve açlık glukoz/insülin oranının karşılaştırılarak incelenmesi	48
Tablo. 21	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak LDL, trigliserid, toplam kolesterol düzeylerinin ve dislipidemi varlığının incelenmesi	49
Tablo.22	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı AHI ile dislipidemi varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi	49
Tablo.23	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında inflamatuvar belirteçlerin ayrı ayrı ve karşılaştırmalı incelenmesi	49
Tablo.24	Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında AHI ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesi	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uykuya bağlı solunum bozuklukları obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ve izole semptomlar olarak sınıflandırılan, birbiriyle bağlantılı anormalliklerdir.

Erişkinlerde OUAS için en önemli risk faktör obezite kabul edilmektedir. Çocukluk yaş grubundaki OUAS'da ise en sık adenotonsiller hipertrofi, ikinci sıkkılıkta ise obezite rol oynamaktadır. Obezitede anatomik olarak hava yolunun daralması ve nöromüsküler kontrol mekanizmalarındaki düzensizlikler uyku apnesinden sorumlu tutulmaktadır. Obezitede artan oksidatif stres ve sistemik inflamasyon düzeyi uyku apnesinde de artmakta ve her iki durumda benzer metabolik sonuçlar görülmektedir. Etiyopatogeneplerinde sorumlu tutulan bu ortak yollar, obezite ile uyku apnesi ilişkisinin yönünü açıklamadaki zorluğun başlıca nedenini oluşturmaktadır. Obezite ve uyku apnesinde benzer proinflamatuvar belirteçlerin salınımları artmış olduğu gibi benzer antiinflamatuvar belirteçlerin de baskılanmış olduğu bilinmektedir. Uyku sorunlarında gözlenen aralıklı hipoksinin inflamasyonun tetiğini çeken temel mekanizma olduğu, hipoksi ve hiperkapniye ikincil olarak proinflamatuvar sitokinler artarken, antiinflamatuvar sitokinlerde ise düşüş gözlenmektedir. Obezitede ise lipogenezi baskılayıp, lipolizi aktive ederek obeziteyi önleyici etkide bulunan IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin seviyeleri yükselmektedir. Her iki klinik durumda da oksidatif stres ve sistemik inflamasyonda artış sonucunda endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Hipotalamik hasarlanma sonucunda ortaya çıkan obezite durumlarında, uyku sorunlarının gözlenmesi basit obeziteye göre daha muhtemel olduğu düşünülmektedir. Çünkü hipotalamik hasarlanmalarda yalnızca endokrinolojik etkilenmeler değil, aynı zamanda birçok kontrol mekanizmasının etkilenmesine ikincil olarak uykunun başlatılması ve sürdürülmesi aşamalarında da sorunlar karşımıza çıkabilmektedir (1).

Hipotalamusun yapısal (tümörler, infiltratif hastalıklar, intrakraniyal cerrahiler) hasarlanması, melanokortin sisteminin genetik bozukluğu, bazı ilaç kullanımları, Prader Willi benzeri hipotalamik disfonksiyon ile birlikte giden obezite sendromları gibi hipotalamustaki enerji dengesinde görevli hipotalamik merkezlerin fonksiyonunu

bozan olayların hipotalamik obezite gelişmesine neden olduğu bilinmektedir. Hipotalamik obezite ciddi kilo alımı, hiperfaji, hiperinsulinizm, leptin direnci, sempatik aktivitede azalma ile karakterize morbidite ve mortaliteye ciddi etkisi olan önemli bir durum olmasına rağmen patogenezi henüz tam anlaşılamamıştır. Kraniyofarenjiyoma hipotalamik obezitenin en önemli nedenlerinden olup çocukluk çağının en sık görülen nonglial orijinli, histolojik olarak benign suprasellar tümörüdür. Obezite tümörün kendisine veya cerrahiye ikincil gelişebilmektedir.

Bu bilgiler ışığında hipotalamik obezitesi olan çocukların obstrüktif uyku apnesi sıklık ve şiddetinin ekzojen obezitesi olan çocuklardan farklı olup olmadığının değerlendirmek amacıyla çalışmamızı tasarladık.

Çalışmadaki ikincil amaçlarımız ise;

- Obezitede sıklığı artan klinik durumların (hipertansiyon, insülin direnci) hipotalamik ve ekzojen obezitede farklılık gösterip göstermediğinin ve bu klinik durumların obstrüktif uyku apnesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi,
- Obezite ile ilişkili klinik ve laboratuvar belirteçler ile (vücut kitle indeksi, kan şekeri, lipid profili, açlık insülin düzeyi) obstrüktif uyku apnesi ve derecesi arasındaki ilişkinin her iki grup içerisinde ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilmesi,
- Obezite-inflamasyon ilişkisini açıklamada kullanılan parametrelerin (CRP, TNF α) her iki grupta ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilmesi,
- Uyku apnesi sorgulama puanı ile apne-hipopne indeksine göre hesaplanan obstrüktif uyku apnesi derecesinin her iki grupta ayrı ayrı ve birlikte değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku kişinin kolaylıkla uyandırılabilirdiği, değiştirilmiş bilinçlik halidir ve hafızanın yeniden yapılandırılması için gerekli bir fizyolojik süreçtir. Uyku esnasında solunum mekanikleri ile ilgili birçok fizyolojik değişiklik meydana gelmektedir. Uykuya bağlı bu değişiklikler normal uykuyu bozarak hipoksemi, alveolar hipoventilasyon, pulmoner hipertansiyon gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynayabilirler.

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, noktürnal solunum ve uyku mimarisinin bozulduğu durumlardır. Çocuklarda uykuda solunum bozuklukları Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasına göre beş başlıkta; obstrüktif uyku apne sendromu, santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ve izole semptomlar ile giden durumlar şeklinde incelenmektedir.

Obstrüktif solunum bozuklukları ya da obstrüktif uyku apnesi (OUA) denildiğinde bir spektrumdan bahsedilmektedir. OUA, habitüel (primer) horlamadan OUAS'a kadar değişebilen geniş bir klinik yelpazeyi içermektedir. Klinik durumun bu OUA yelpazesi içindeki konumuna ve şiddetine göre bulgular da değişiklik gösterir. Aralıklı obstrüksiyon, artmış solunum eforu, hava akımının sınırlanması, takipne ve/veya gaz değişiminde anormallikler görülebilir. Bu anormal solunum paternleri uyku hemostazının otonomik ve kortikal bozulmalarıyla ilişkilendirilmektedir (2).

Habitüel horlama, haftada üç veya daha fazla gecede horlamanın olmasıdır. Artmış solunum eforu, apne, hipopne, uyanayazma^{*1} (arousal) olmaz. Özellikle lenfoid doku büyüklüğü olan çocuklarda görülür. Uykunun bölünmesi ya da gaz değişimi bozukluğu nadiren görülebilir. Üst solunum yolu direnç sendromu inspirasyon sırasında artan intratorasik negatif basıncın uyanayazma ve/veya uyku bölünmesine neden olduğu bir bozukluktur. Horlama ve artmış solunum iş yükü görülür ancak apne, hipopne ya da oksijen desatürasyonu gözlenmez. Üst havayolu direnç sendromunda obstrüktif uyku apne döngülerinden ziyade kalıcı kısmi üst havayolu obstrüksiyonu

¹ *Uyanayazma (arousal): elektroensefalografik bir uyanmaya davranışsal uyanmanın eşlik etmediği durumu tarifler.

olur. Bu durum hiperkapni ve/veya hipoksemiyle ilişkili olursa obstrüktif hipoventilasyon olarak adlandırılır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda ise uyku apne ve/veya hipopnelerle bölünmüştür; oksijen desatürasyonu gözlenebilir.

2.1.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OUAS; uyku sırasında, tekrarlayan, kısmi ya da tam solunum yolu obstrüksiyonlarına ikincil solunumun durması ya da düzensizleşmesiyle ortaya çıkan, belirli standart kriterlere göre skorlanarak değerlendirilen; oksijenlenme, ventilasyon ve/veya uyku paterninde bozukluklarına neden olan bir hastalıktır. Yenidoğan döneminden geriyatrik döneme kadar her yaşta görülebilmektedir. Sıklıkla gündüz aşırı uykululuk eğilimine yol açan bir hastalıktır. Üst havayolu anatomisi (makroglossi, tonsillerin büyüklüğü, retrognati, yumuşak damak ve lateral duvarların büyümesi), obezite, genetik faktörler, endokrin bozukluklar (akromegali, hipotiroidi) ve üst havayolu kas tonusunu değiştiren maddeler (alkol, sedatifler, hipnotikler) OUAS da rol oynayabilir.

Çocuklarda OUAS prevalansı %1-4 olarak bildirilmektedir. Adenotonsiller hipertrofinin görüldüğü 4-8 yaş arasında ve bazı özel durumlarda sıklığının arttığı bilinmektedir. Ebeveynleri horlama, tanıklı apne, solunum güçlüğü, huzursuz uyku gibi şikayet bildiren çocuklar, birincil sağlık hizmeti sunan hekimlerin ebeveynlere OUAS tanısına yönelik yaptığı sorgulaması pozitif olan çocuklar, adenotonsiller hipertrofi, alerjik rinit, obezite, kraniyofasiyel anormallik, anormal nöromotor tonus ya da anormal solunum kontrolü olan çocuklar, prematürite öyküsü olan veya ailesinde OUA öyküsü olan çocuklar OUAS için riskli kabul edilir (3).

Erişkinlerde erkeklerde daha sık görülmekteyken, çocuk yaş grubunda her iki cinstede eşit sıklıkta görülmektedir. Etnik kökenin de OUAS sıklığını etkilediği görülmüştür; Afro-Amerikan çocuklarda beyaz ırka göre OUAS sıklığı 4-6 kat artmış olarak bulunmuştur.

2.1.1.1. Patofizyoloji

Obstrüktif uyku apnesi, anatomik ve nöromusküler nedenlerle hava yolunun tıkanması sonucunda gözlenmektedir. Adenotonsiller hipertrofi, burun tıkanıklığı, makroglossi,

mikrognati, maksiller daralma (orta yüz geriliği, hipoplazisi), yağ dağılımı değişiklikleri gibi nedenlerle anatomik olarak hava yolunun tıkanması mümkündür.

Ancak OUA patofizyolojisinde tek etken anatomik daralma değildir. Uyanma eşiğindeki değişiklikler, faringeal kasların fazla kasılması, solunum kontrol mekanizmalarında ve akciğer hacmindeki değişikliklere neden olan nöromusküler faktörler de OUA patogenezinin sorumlusu tutulmaktadır. Anatomik ve nöromusküler nedenlerle hava yolunun tıkanmasına ikincil olarak aralıklı hipoksemi, uyku parçalanması, hipoventilasyon ve artmış solunum çabasına görülebilmektedir. Bunların yanında genetik yatkınlık ve çevresel (diyet, egzersiz, sosyoekonomik durum) bazı faktörler de eklendiğinde ise endokrinolojik, metabolik, kardiyovasküler ve nörobilişsel birçok etkilenme ortaya çıkmaktadır.

2.1.1.1.a. Anatomik nedenler

OUA olan çocukların, sağlıklı kontrollere göre hava yolu yumuşak dokularının daha geniş, faringeal hava yollarının ise daha dar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca anterior rinometri ile ölçülen nazal direnç, OUA olan çocuklarda daha yüksek bulunmuştur. Çocuklarda tidal solunum sırasındaki en dar hava yolu segmenti adenoid ile tonsiller arasındaki alandır. OUA olan çocuklardaki obstrüktif olaylar sırasında hipofarinks, yumuşak damak, tonsil ve/veya dil bölgesinde de daralma olabilir.

Üst hava yollarının herhangi bir bölgesinde tıkanıklık olduğunda, dakika ventilasyonun sağlanması için negatif basıncın artmasını gerekecektir. Negatif basınçtaki artışa bağlı olarak da hava yollarında birçok bölgede tıkanıklık (kollaps) gerçekleşecektir.

Üst hava yollarının kompliyansının yüksek oluşu nedeniyle düşük basınç değişiklikleri havayolu kesitsel yüzey alanında büyük değişikliklere yol açmaktadır. Bu nedenle hava yolu basıncında değişikliklere yol açan faktörler, OUA patofizyolojisinde çok önemlidir (4).

2.1.1.1.b. Nöromusküler nedenler

Uykuda inspirasyon sırasında aktif olan bazı faringeal dilatör kaslar hem hava yolu lümeninde genişlemeye hem de hava yolu duvarının sertleşmesine neden olurlar. Normalde çocuklarda paralizi halinde -7,4 cm_{H₂O} basınç hava yollarında kollapsa

neden olurken, uykuda ise $-25 \text{ cm}_2\text{H}_2\text{O}$ basınçta kollaps görülür (P_{crit} : kollapsa neden olan basınç değeri). Bu durum uyku sırasında üst hava yolu kaslarının dikkate değer bir aktivitesi olduğuna işaret etmektedir (5). Ancak OUA olan çocuklarda paralizi halinde P_{crit} $-2 \text{ cm}_2\text{H}_2\text{O}$, uykuda ise $-5 \text{ cm}_2\text{H}_2\text{O}$ 'dur. Özellikle uyku sırasında düşük negatif basınçlarda kollapsın görülmesi, nöromusküler kompanzasyon mekanizmalarının etkili olamadığını göstermektedir. Bu durum direkt olarak nöronal süreçlerdeki etkilenmelere bağlanabileceği gibi mukozal şişme/inflamasyon nedeniyle aferent reseptörlerin bozulmasına ikincil bir nöronal fenomen olarak da açıklanabilir.

Üst hava yollarının kollapsı sırasında dakika ventilasyonu sağlamak için artan solunum çabası sonucunda negatif luminal basınç artırılır. Negatif basınç refleksi olarak adlandırılan bu durum; havayollarının mukozal mekanoreseptörleriyle ilişkili olarak faringeal dilatör kasların aktive olması ve bu sayede havayolunun stabilize edilmesidir. İnflamasyona ikincil olarak aferent reseptörlerinin etkilenmesi sonucunda bu refleksin çalışması bozulabilir. İnflamasyonun OUA patogenezindeki temel rolü bu nöronal refleksin bozulması üzerindendir. Ayrıca inflamasyona ikincil gelişen anatomik değişikliklere bağlı olarak da OUA riski artabilir. OUA olan çocukların tonsillerinde artmış lökotrien reseptör ekspresyonunun olması (6) inflamatuvar değişikliklerin OUA üzerine olan direkt etkisinin bir örneğidir.

Uyanayazma sıklıkla solunum çabasının artması ve hiperkapni nedeniyle gerçekleşmektedir. Hipoksemi ise uyanayazma için zayıf bir uyarıcıdır. Uyanayazma eşiği evre 4'te en yüksek, evre 2'de orta düzeyde, REM uykusunda ise en düşüktür. Uyanayazma eşiğinin yüksek oluşu; mekano- ve kemoreseptörlerin faringeal dilatör kasların aktivasyonunu sağlamasına zaman tanıyarak solunumun uyanmadan stabilize edilmesini sağlar. OUA saptanan çocukların uyanayazma eşikleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksektir. Ağır OUAS saptanan çocuklarda gözlenen obstrüktif olayların ancak yarısında elektroensefalogram (EEG)'de uyanayazma görülmektedir. Ancak bu obstrüktif olayların çoğunda otonomik aktivasyon, azalmış spontan uyanmalar, artmış yavaş dalga uyku paternleri ve/veya küçük önemsiz EEG değişiklikleri görülmektedir.

Uykudaki obstrüktif olaylar en sık REM uykusunda görülmektedir. Bunun en önemli nedeni REM'de birçok nöromotor kontrol mekanizmasının uykunun diğer evrelerinden farklı oluşudur. REM uykusunun tamamında faringeal dilatör kas aktivitesi azalmıştır ancak birkaç saniyelik ani düşüşler de görülmektedir ve bu kas

aktivitesindeki ani düşüşlerin apne ve hipopne olaylarıyla aynı anda olduğu gözlenmiştir. Ayrıca REM uykusu daha düşük akciğer hacmiyle karakterizedir, bu da havayolu kollapsını kolaylaştırmakta, ventilasyon-perfüzyon uyumunu olumsuz etkilemekte ve sonuçta gaz değişim anormalliklerine neden olabilmektedir.

2.1.1.2. Etiyoloji

Çocuklardaki OUAS etiyojisi multifaktöriyeldir. Anormal havayolu yapısı, nöromüsküler kontrolün bozulması, genetik, hormonal ve metabolik birçok faktör etiyojide sorumlu tutulmaktadır.

Havayolu yapısında kemik yapılar ve yumuşak dokular önemlidir. Bu yapıları etkileyen genetik hastalıklarda (akondroplazi, mukopolisakkaridoz, Pierre Robin sekansı, Down, Prader-Willi, Treacher Collins, Crouzon, Apert, Pfeiffer sendromu) OUA sıklığı artmıştır.

Etnik köken, OUA açısından diğer bir risk faktörüdür. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indekslerinin kontrol edildiğinde Afro-Amerikalıların OUA riskinin beyaz ırka göre daha yüksek olduğu görülmüştür (7).

Prematüre doğan çocuklarda OUAS sıklığı 3-5 kat artmış olarak bulunmuştur (8). Horlaması olan, gündüz oksijen ihtiyacı kalmamasına karşın gece oksijen desteği alması gereken ve de kilo alımı yetersiz olan prematüre bebeklerde OUA varlığı araştırılmalıdır (9). Adenotonsiller hipertrofi prevelansının prematürelerde artmış olmasının yanında fasiyal asimetri ve dolikosefali gibi prematürelikle ilişkili kraniofasiyel bazı karakteristik özelliklerin de OUAS riskini artırabileceği düşünülmektedir (10). Ayrıca uzamış entübasyon ilişkili solunum yolu darlığı, artmış hipotoni insidansı okul çağına gelmiş prematürite öyküsü olan çocuklarda OUAS'nun prenatal faktörlerle ilişkisinin araştırıldığı çift kör randomize kontrollü bir çalışmada ise koryoamniyonit ve çoğul gebeliklerin artmış OUAS riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (11).

2.1.1.3. Fizyolojik Sonuçlar

Aralıklı hipoksemi, OUA olan çocuklarda sıklıkla görülür. Pulmoner basınçta artışa neden olarak kor pulmonale gelişimine katkıda bulunabilir ancak bu etki genellikle

kronik hipokseminde beklenmektedir. Hipokseminin derece ve süresiyle; nörolojik ve kardiyovasküler sonuçların arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Uyku parçalanması, erişkinlerdeki OUA'nın iyi bilinen bir sonucudur. Sempatik aktivasyona ve buna ikincil birçok sistemik duruma neden olabilir.

Alveolar hipoventilasyon ya da obstrüktif hipoventilasyon uzun süreli üst havayolu direncinin artması ve hiperkapninin bir sonucudur. Aralıklı hiperkapni, hipokseminin nöronal dokular üzerindeki etkilerini artırabilir. Serebral dolaşımı ve vazomotor aktiviteyi etkileyebilir.

2.1.1.4. Klinik Sonuçlar

Obstrüktif uyku apnesi gözlenen çocuklarda kardiyovasküler, metabolik, inflamatuvar ve nörobilişsel işlevlerde etkilenme gözlenebilir. Bu durumların OUAS ile ilişkisi artmış sempatik aktivite, nörolojik etkilenme, oksidatif stres ve inflamasyon yolları üzerinden açıklanmaya çalışılmaktadır (12).

2.1.1.4.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Kan basıncının 24 saatlik fizyolojik profilinde; gündüz saatlerindeki fiziksel aktivitelerin etkisi ve gece uykuda vagal tonusun artması, sempatik tonusun düşmesi nedeniyle kan basıncı gece uykuda bir miktar düşer ve buna “nokturnal dipping” fenomeni denmektedir. Uyanıklık durumunda kan basıncının fizyolojik değişiklikleri fiziksel aktiviteler ile ilişkiliyken, uykuda ise bireyin postürü ve uyku evresine göre değişiklik göstermektedir. NREM evresindeki sempatik tonustaki azalma nedeniyle kan basıncı düşerken, REM evresinde artan sempatik tonus nedeniyle kan basıncı uyanıklık düzeyine benzerdir. Uyku bölünmesi ve uyku açlığı durumlarında ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin ortancalarının yükseldiği gösterilmiştir. OUAS olmaksızın da uyku etkinliği düşük bireylerde kan basıncı yüksekliği riski artmaktadır. Cinsiyet, VKİ persentili ve sosyoekonomik durumlara göre ayarlama yapıldığında OUAS olmayan ancak düşük uyku etkinliği olan bireylerin prehipertansiyon açısından odds oranı 3,5 olarak bulunmuştur (13).

OUA; sistemik kan basıncı ve endotel üzerindeki etkileriyle kardiyovasküler sistemde işlevsel bozukluklara yol açabilmektedir (14, 15). OUA'nde görülen hipoksemi, reoksijenasyon, hiperkapni, artmış negatif intratorasik basınç ve uyanmalara ikincil

sempatik aktivasyon, inflamasyon, oksidatif stres, insülin direncinde artış ve renin-anjiotensin sisteminin aktivasyon olur. Bunun sonucunda ise sistemik ve pulmoner kan basıncı artar, kardiyak yeniden düzenlenme (“*remodelling*”) ve endotelial disfonksiyonu görülür (16).

Uyku sırasındaki tekrarlayan apneler kardiyovasküler ve otonomik sinir sistemi üzerindeki hemostatik dengeyi bozmaktadır. Apneler sırasında artan sempatik aktivite; sistemik ve pulmoner kan basıncının ve de sol ventrikül art yükünün artmasına neden olmaktadır. Hipoksemi ve hiperkapni, kemorefleks ilişkili sempatik aktivitenin artmasına neden olarak kardiyovasküler değişikliklere katkıda bulunur. OUA’nde negatif intratorasik basıncın artması nedeniyle sol ventrikül transmural basıncı ve art yükü artar; aort duvarı gerilir ve aortik baroreseptörler aktive edilerek kan basıncı düşürülmeye çalışılır. Ancak barorefleksin normal tamponlayıcı etkisi uyku ilişkili solunum bozukluklarında azalabilmektedir, bu durumda da kemorefleksin etkisi artmış olarak gözlenmektedir. Kısaca OUA nedeniyle artmış kemorefleks uyarımı ve de bozulmuş barorefleks duyarlılığı sistemik kan basıncının artmasındaki potansiyel mekanizmalardan biridir.

OUA olan hastaların anjiotensin II konsantrasyonları sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuştur (17). Bu duruma anjiotensin dönüştürücü enzimi kodlayan gendeki polimorfizmlerin ya da OUA ilişkili olarak RAS sisteminin aktivasyonunun sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Erişkin OUAS hastalarındaki dirençli hipertansiyon varlığının RAS sistem aktivasyonu ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (18). Ancak OUAS olan çocuklarda kan basıncı düzenlenmesindeki RAS sisteminin rolü henüz bilinmemektedir.

OUAS’daki kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisi düşük düzeyde kronik sistemik inflamasyonla da ilişkilendirilmiştir. C-reaktif protein (CRP), nitrik oksit sentetaz inhibisyonu ve hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak (19) vasküler hastalığa katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca CRP düzeyinin, nokturnal hipoksemi şiddetiyle de ilişkili olduğu bulunmuştur (20).

OUAS’da hipoksemi ve reperfüzyon ilişkili reaktif serbest oksijen radikalleri hayli artmıştır. OUA tedavi sonrasında ise bu serbest oksijen radikalleri azalmaktadır (21). İskemi ve reperfüzyonun damar duvarlarında yaptığı hasar ateroskleroz riskini de

artırmaktadır. Ayrıca OUAS’da trombosit sayı ve agregasyonunda artış görülmekte, OUA tedavisi sonrasında ise bu durumun düzeltilebilmektedir (22).

OUAS’da “kardiyak yeniden düzenlenme” olarak tariflenen; bir takım yapısal ve fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Sol ventrikül kitlesinde ve duvar kalınlığında artış görülmektedir. Apne-hipopne indeksinin 10 ve üzerinde oluşu, hipertrofi riskini 6 kat artırmaktadır. Ayrıca sol ventrikül arka duvar kalınlığının ve buna bağlı olarak da sol ventrikül diyastolik fonksiyonundaki düşüşün, uyku ilişkili solunum bozukluğunun şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). Erişkinlerde gözlenen OUA ilişkili pulmoner hipertansiyon ise çocuklarda çok nadirdir.

Sonuç olarak; OUA olan çocuklarda nörojenik faktörler (korteks, kemoreseptör ve baroreseptörler ile anormal kardiyovasküler kontrol) ve sempatik sinir sistem aktivasyonu (kronik inflamasyon, vasküler disfonksiyonu ve RAS aktivasyonu) sonucunda endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler etkiler görülebilmektedir.

2.1.1.4.2.b. Bilişsel ve Davranışsal Etkileri

Anne-bana beyanına dayalı ve/veya objektif testlerin yapıldığı birçok çalışmada uykuda solunum bozukluğu durumlarında bilişsel, davranışsal ve psikiyatrik sorunların sıklığının artmış olduğu görülmüştür. Davranışsal olarak hiperaktivite, dikkatsizlik, saldırganlık ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu; bilişsel olarak daha düşük zekâ düzeyleri, hafıza sorunları, akademik performans düşüklüğü, yönetimsel işlevlerde bozukluk görülebilmektedir. OUAS ‘da görülen aralıklı hipoksi ve uyku parçalanmasına ikincil prefrontal korteksin etkilenmesi sonucunda bilişsel ve davranışsal bozuklukların görüldüğü düşünülmektedir (24).

OUAS’da tekrarlayan solunum durmaları dokularda oksijenizasyonu bozarak hipoksi/reperfüzyon hasarı meydana getirmektedir (25). Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, dikkat eksikliği, unutkanlık, karakter ve kişilik değişikliklerine kadar değişebilen nöropsikiyatrik bozuklukların gelişmesine sebep olabilmektedir (26). Uykunun, hafıza, dikkat, öğrenme kapasitesi ve okul performansı üzerindeki etkisini değerlendiren araştırmalar uykuda solunum bozukluklarının okul performansını olumsuz etkilediğini göstermiştir (27, 28). Ortaöğrenim çağındaki öğrencilerde, uyku bozukluklarına yol açan hastalıklar dikkatsizlik ve öğrenme

güçlüğüne neden olarak okul başarısını düşürmektedir (29). OUAS semptomlarından biri olan gündüz aşırı uykululuk halini gösteren Epworth Uykululuk Ölçeği skorları yüksek olan ergenlerde okul başarısı düşük saptanmıştır (30).

2.1.1.4.2.c. Metabolik Etkileri

OUAS’da obezite, insülin direnci, dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom ve enürezis noktürna şeklinde birçok metabolik sorunla karşılaşmaktadır. OUAS’ın metabolik etkileri birçok kaynakta obeziteyle olan ilişkisi üzerinden açıklanmaktadır. Ancak OUAS ile obezite ilişkisi ve bu birlikteliğin metabolik sonuçları farklı bir başlık altında bahsedildiği için burada yalnızca direkt OUA’nin etkileri anlatılmıştır.

2.1.1.4.2.c.1. İnsülin Direnci

Birçok çalışmada OUAS ile açlık insülini arasında bağımsız bir korelasyon gösterilmiştir. Ancak 110 obez olmayan OUAS çocukta yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise OUA ile serum insülin, glukoz düzeyi, insülin/glukoz oranı arasında ilişki gösterilememiştir. Obez ve insülin direnci olan hastalar arasında OUA şiddeti arttıkça insülin direncinin artmaktadır (12, 31). Ayrıca OUA tedavisi ile de vücut kitle indeksindeki değişikliklerden bağımsız olarak insülin direnci azalmaktadır. Bu sonuçlar OUA’nin insülin direncine yol açtığının kesin bir kanıtı olmasa da obeziteye bağlı insülin direncinin ortaya çıkmasına OUA’nin katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

2.1.1.4.2.c.2. Dislipidemi

Erişkin yapılan büyük seri çalışmalarda OUA’nin dislipidemi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (32). Ancak OUAS olan erişkinlerin çoğu aynı zamanda obez olduğu için, OUA’nin lipid metabolizması üzerine kesin etkileri açıklanamamıştır. Çocuklarda yapılan birçok çalışmada ise farklı sonuçlar elde edilmiştir. OUAS olan her çocukta dislipidemi görülmemekte ancak bazı genetik faktörlerin bu duruma yatkınlığa yol açtığı düşünülmektedir. OUAS’da serum düzeyi yüksek bulunan “fatty acid binding protein-4” (FABP4) inflamasyonda, adipoz doku ve makrofajlardaki lipidlerin hücre içi düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. FABP4 genindeki varyantların değerlendirildiği bir çalışmada; bu gendeki bazı polimorfizm

durumlarında serum lipidlerinin yüksek olduğu görülmüştür (33). Bu nedenle genetik yatkınlıkların OUA’da dislipidemi görülmesini etkilediği düşünülmektedir.

2.1.1.4.2.c.3. Enürezis Noktürna

Primer horlaması olan çocuklarda enürezis noktürna sıklığının arttığı gösterilmiştir. Enürezis noktürna görülen çocuklarda yapılan sorgulamada horlama sıklığı %23,3 olarak bulunmuştur. Eski bir çalışmada PSG ile OUAS tanısı konan çocuklarda enürezis noktürna sıklığı %46 olarak bulunmuştur (34). Daha sonraki çalışmalarda ise adenotonsillektomi ile OUA tedavisi sonrasında enürezis noktürnanın sıklığının azaldığı ya da tamamen kesildiği gösterilmiştir (35). Ayrıca horlaması olan orta şiddetli OUAS olan enürezis noktürnalı çocuklara verilen intranazal kortikosteroid tedavisi sonrasında hem OUA’nın hem de enürezis noktürnanın düzeldiği görülmüştür (36).

2.1.1.5. Tanı

OUAS tanısı için belirtiler, fizik inceleme bulguları, eşlik eden hastalıklar, polisomnografi, poligrafi, gece boyu nabız oksimetre ile oksijen takibi, uyku video ve ses kayıtları, klinik skorlamalar ve çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak tanı için altın standart gece boyu yapılan polisomnografi (PSG) çalışmasıdır.

2.1.1.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Çocuklarda uykuda solunum bozukluklarının belirtileri yaşa göre farklılık göstermektedir.

Uyku laboratuvarlarının yaygınlaştığı batı toplumlarında bile çocuklarda OUA belirtilerinin başlangıcı ile hekime başvuruları arasında geçen süre ortalama 2 yıl olarak tespit edilmiştir.

Etkilenen çocuklarda gece şikayetleri olarak horlama, tanıklı apne, sık uyanma ya da uykuda sık pozisyon değiştirme, özellikle boyun ve göğüs bölgesinde terleme, noktüri ya da enürezis noktürna görülebilir. OUAS saptanan birçok çocukta horlama mevcuttur ancak tek başına horlama varlığı OUAS tanısı koydurmamaktadır. Ayrıca horlamanın şiddeti (sesin yüksekliği) apne derecesini yansıtmamaktadır. Anamnez alırken “tanıklı apne” varlığı açısından çocuğun anne ve babası sorgulanmalıdır. Ayrıca cevaplama uygun yaştaki çocuklara boğulma ya da nefes alamama hissi ile

uyanma şeklinde uykuda apne nöbetlerinin varlığı sorulmalıdır. Ancak ailelerden alınan öykünün her zaman gerçeği yansıtmayabileceği unutulmamalıdır.

Gündüz uykuğu, dikkatsizlik, sabah baş ağrısı, ağız kuruluğu, yorgunluk, okul başarısında düşüklük, hırçınlık, hiperaktivite ve kas ağrıları gibi gündüz şikayetleri de görülebilir. Gece boyunca tekrarlayan solunum problemlerine bağlı olarak sık uyku bölünmelerine bağlı olarak uyku kalitesi düşmektedir. Buna bağlı olarak da gündüz şikâyetleri ortaya çıkmaktadır. Gündüz şikayetleri arasında erişkinlerde en sık gündüz uykuğu görülmektedir. OUAS olan çocuklarda ise gündüz uykululuk sıklığı %7-10 olarak bildirilmiştir.

Tablo.1 OUAS açısından öyküde sorgulanması gereken bulgular

Gece uykudaki şikayetler	Gündüz uyanıklıktaki şikayetler
Horlama	Gündüz uykululuk
Apne (boğulma hissi)	Okul başarısında düşüklük
Tanıklı apne	Sabah baş ağrısı
Sık uyanma, sık pozisyon değiştirme	Hiperaktivite
Aşırı terleme	Dikkatsizlik
Enürezis noktürna	Hırçınlık
Ağız kuruluğu, ağız açık uyuma	Gündüz uyuklama, şekerleme
Boyun hiperekstansiyonu	Depresyon

Orta yüz gelişim defektleri, kraniyosinostozis yapan sendromlar, hipotoni, Down sendromu, Prader Willi sendromu ve nöromusküler hastalıklarda uykuda solunum bozukluklarının sıklığı artmıştır. Öykü alınırken ve fizik inceleme yapılırken bu durumlar akılda tutulmalıdır. Bunların yanında öyküde prematürite öyküsü ve ailede obstrüktif apne varlığı da sorgulanmalıdır.

OUAS olan bebek ve çocukların uyanıklık dönemlerindeki fizik incelemeleri normal olabilir. Ancak özellikle baş-boyun fizik incelemesine dikkat edilmelidir. Adenoid ve tonsiller dokunun büyük olması, tonsilin lojuna gevşek tutunması veya içeriye dönük olarak yerleşmesi, adenoidal yüz, hiponazal konuşma, burun tıkanıklığı, ağız solunumu, retrognati, mikrognati, orta yüz hipoplazisi, konka hipertrofisi, septal deviasyon, nazal polip varlığı açısından hastalar dikkatli incelenmelidir. Oronazal

açıklığın değerlendirilmesi için Mallampati ya da Friedman skoru kullanılabilir. Fizik incelemenin bir parçası olarak büyümenin değerlendirilmesi de son derece önemlidir. OUAS olan çocuklarda kilo alımında azalma ve büyüme geriliği sıklıkla bildirilmektedir. Fizik inceleme sırasında OUAS sonucunda gelişebilecek etkilenmeler açısından da dikkatli olunmalı, dikkatli bir kardiyopulmoner inceleme yapılmalıdır. Sistemik ve/veya pulmoner hipertansiyona ait fizik inceleme bulguları araştırılmalıdır.

2.1.1.5.2. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG) uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiorespiratuar, fizyolojik ve fiziksel bazı parametrelerin belli bir süre boyunca eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedildiği bir tetkiktir. Beyin dalga hareketleri (EEG), göz hareketleri (EOG), çene ve bacak kasları hareket değişiklikleri (EMG), nefes akışı, oksijen satürasyonu, göğüs ve karın hareketleri genellikle tüm gece boyunca kayıt edilirken eş zamanlı video kaydının olması da önerilmektedir. Bu kayıtlar için çok sayıda sensör ve elektrot kullanılır. Hem testin uygulanmasındaki zorluklar hem de uyku laboratuvarlarının sayıca az olması nedeniyle randevuların yoğun olması testin en önemli kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Tablo.2 Polisomnografide kullanılan ölçümler

▪ Elektroensefalogram (C ₄ -M ₁ , O ₂ -M ₁ , F ₄ -M ₁)	▪ End-tidal pCO ₂
▪ Elektromyogram (çene ve her iki bacak)	▪ Nabız oksimetre
▪ Elektrookulogram (sağ/sol)	▪ Horlama hacmi
▪ Elektrokardiyogram	▪ Vücut pozisyon sensörü
▪ Karın ve göğüs kuşağı	▪ Video ve ses kaydedicisi
▪ Akım sensörü (nazal basınç, oronazal termal sensör)	

Amerikan Uyku Tıbbı Derneği önerilerine göre; obstrüktif uyku apnesi düşünülen çocuklara, adenotonsillektomi planlanan ve işlem öncesinde özellikle obezite, kraniyofasiyel deformite, kas hastalığı, malformasyon bulunan çocuklara, tonsillektomi sonrası halen bulguları devam eden çocuklara, obstrüktif uyku apnesi

nedeniyle hızla maksiller ekspansiyon ve invazif olmayan mekanik ventilasyon uygulanacak çocuklara PSG yapılmalıdır.

Obstrüktif apnede üst solunum yollarının tam ya da kısmi tıkanmasına bağlı hava akımı kesilirken, göğüs ve karında artmış, paradoks bir hareket vardır. Santral apnede ise hava akımı kesildiğinde göğüs ve karın hareketleri de olmayacaktır. Hipopnede burun ve ağızdan olan hava akımı kesilmez, hafifler.

Çocuklardaki polisomnografi skorlaması erişkinlerden farklıdır. 18 (bazı otörlere göre 13) yaşına kadar çocuk kriterleri kullanılır.

Çocuklarda oronazal termal sensörde veya pozitif havayolu basınç cihazının akımında (titrasyon sırasında) veya herhangi bir alternatif sensörde sinyalin %90 ve daha fazla kesilmesi apne skorlamasının genel kuralıdır. Olayın süresi ve solunum çabasına göre obstrüktif, santral ya da karışık tip apne olarak tanımlanır (37).

Çocuklarda belirlenen obstrüktif uyku apnesi kriterleri;

- olayın en az iki nefes boyunca sürmesi ve
- solunumsal eforunun olmasıdır.

Erişkinlerde hava akımının 10 saniye ya da daha fazla durması apne olarak tanımlanırken; çocuk kriterlerine göre iki nefes süresince hava akımının durması apne olarak tanımlanmaktadır.

Santral apne kriterleri;

- oronazal termal sensörün %90 veya daha fazla azalması,
- bu dönemde inspiratuar efor olmaması,
- şu üçünden en az birisinin olmasıdır;

1- bu olayın en az 20 sn veya iki nefes süresince sürmesi

2- olayın uyanayazma ile ilişkili olması veya oksijen satürasyonunda %3 veya daha fazla düşme olması,

3- 1 yaş altındakiler için, bu olay sırasında kalp hızı 5 sn boyunca 50/dk altına veya 15 sn boyunca 60/dk altına düşmesidir.

Obstrüktif hipopne kriterleri;

- nazal basınç transduserinde %30 veya daha fazla düşme,
- olayın en az iki nefes boyunca devam etmesi,
- oksijen satürasyonunda %3 ve daha fazla düşme olması veya uyanayazma ile devam etmesinin yanında şu üçünden en az birisinin olmasıdır.

- 1- horlama,
- 2- nazal basınç sinyalinde düzleşme,
- 3- olay sırasında torakoabdominal paradoks olması

Karışık tip apne ise santral olarak başlayan fakat aynı epizot içinde obstrüktif olarak devam eden apne türüdür.

Obstrüktif uyku apnesini tanımlama ve ölçmede apne-hipopne indeksi (AHİ) kullanılmaktadır. Bu indeks saat başına düşen apne ve hipopnelerin toplamını gösterir; erişkinlerde AHİ'nin 5'in üzerinde olması OUAS tanısı koydururken, çocuklardaki $1 < \text{AHİ} < 5$ hafif, $5 \leq \text{AHİ} < 10$ orta, $\text{AHİ} \geq 10$ ağır OUAS olarak değerlendirilir.

Tablo.3 Çocuklarda OUAS derecelendirmesi

OUA derecesi	Apne-hipopne indeksi
Normal	< 1
Hafif	1 – 4,9
Orta	5 – 9,9
Ağır	≥ 10

Gündüz yapılan PSG tetkiki hasta ve teknisyen açısından daha konforlu olduğu için cazip görünmektedir. Ancak çocuk çağındaki gündüz uyuklamalarında REM uykusunun genellikle ortaya çıkmaması, apnelerin ise sıklıkla REM uykusunda görülmesi ve obstrüktif uyku olaylarının uykunun ilerleyen dönemlerinde artması nedeniyle OUAS tanısı için PSG'nin tüm gece boyunca yapılması önerilmektedir.

PSG yapılamadığı durumlarda, tanısal değeri daha düşük olmakla birlikte poligrafi ya da tüm gece nabız oksimetresi ölçümü yapılabilmektedir.

2.1.1.5.3. Poligrafi

Polisomnografinin randevularının yoğun olması ve uyku laboratuvarında bir gece kalma zorunluluğu gibi kısıtlılıkları nedeniyle özellikle Avrupa’da OUAS tanısı için sıklıkla poligrafiye başvurulmaktadır. Evde uygulanabilir bir tetkiktir. Poligrafide elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG) ve elektromyelogram (EMG) kaydı alınmamaktadır. Çok kanallı ölçümler ile horlama, burun hava akımı, pozisyon, oksimetre ve nabız oranları ölçümü ile apne ve hipopneler tespit edilebilmektedir. Ancak çoğunlukla toplam kayıt süresi, toplam uyku süresinden fazla olduğu için, AHİ hesaplamasında yanlış düşüklükler olabilmektedir. Evde uygulanmasa bile, laboratuvarında uygulanan respiratuar poligrafide de desatürasyona neden olmayan uyanayazmaların görüldüğü hipopneler atlandığı için, polisomnografiye göre daha düşük AHİ skorları saptandığı, hafif ve orta OUA saptanan ($1 \leq \text{AHİ} < 10$) hastalarda tedavi yaklaşımını bozacak sonuçlara neden olabileceği gösterilmiştir (38). Ayrıca altta yatan hastalığı olan çocuklarda da poligrafi önerilmemektedir.

2.1.1.5.4. Tüm gece nabız oksimetre takibi

Tüm gece nabız oksimetre ile oksijen satürasyon takibi, PSG yapılamadığı durumlarda alternatif bir uyku bozuklukları tarama testi olarak önerilmektedir. Üç veya daha fazla desatürasyon kümesi ve en az üç kez satürasyonun %90 altına düşmesi pozitif nabız oksimetre grafiği olarak kabul edilmektedir. Buna alternatif olarak da desatürasyon indeksinin (saat başına düşen en az %3 desatürasyonun olduğu olay) 3,5 olay/saat ya da üzerinde olması da kullanılabilir. Pozitif nabız oksimetre grafiğinin olması OUA nedeniyle tedavi ihtiyacı olan çocukları belirleyebilmektedir (kanıt düzeyi C). Bu nedenle kuvvetle muhtemel OUA düşünülen ancak PSG yapılamayan durumlarda uygulanabilir bir testtir (3). Ancak negatif prediktif değeri düşüktür. Çünkü çocuklardaki desatürasyona neden olmayan apne ve hipopneler saptanamamaktadır. Ayrıca hareket artefaktları nedeniyle hatalı satürasyon ölçümleri de olabilmektedir.

2.1.1.5.5. Klinik skorlamalar ve anket formları

OUAS açısından ön tarama testi olarak kullanılabilen, OUAS’da sıklıkla görülen şikayetlerin ve eşlik edebilecek komorbid durumların sorgulandığı birçok anket formu mevcuttur. Duyarlılığı, pozitif ve negatif prediktif değerleri başlıca tanı aracı olarak kullanımları için yetersiz bulunmuştur. Çocuk yaş grubunda, diğer anketlere göre daha

iyi sonuçları olan Pediatrik Uyku Anketi (“Pediatric Sleep Questionnaire”) (39) kullanılmaktadır.

2.1.1.5.6. Görüntüleme Yöntemleri

Üst hava yollarının endoskopik incelemesi, radyografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans yöntemiyle üst hava yolu anomalileri ve adenotonsiller hipertrofi saptanabilir. Floroskopik olarak glossopitozis, mikrograti ya da nöromusküler güçsüzlük gösterilebilir. Boyun grafisiyle; OUA şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilen tonsil genişliğinin, lateral grafideki faringeal derinliğe oranı ölçülebilir.

2.1.1.6. Tedavi

Polisomnografide; AHİ 5 ve üzerinde saptanan hastalara tedavi verilmelidir. Eğer hastada OUA ilişkili bir morbidite veya OUA için risk faktörü varsa 1-5 arasındaki AHİ skoruna sahip hastalara da tedavi verilmelidir. Tedavisinde etkene yönelik kilo verme, ilaçlar (nazal dekonjestanlar, LRBA), tonsillektomi, adenoidektomi, üst hava yollarındaki direncin arttığı bölgeye göre türbinektomi, septum onarımı, intranazal kortikosteroid tedavisi, hızlı maksiller ekspansiyon, çeşitli oral aparatlar, yatış pozisyonu düzenlenmesi, invazif olmayan mekanik ventilasyon, trakeostomi, invazif mekanik ventilasyon ve kraniyofasiyel cerrahi gibi seçenekler düşünülebilir.

OUAS tedavisi planlanırken hastanın özellikleri belirleyicidir. Eşlik eden adenotonsiller hipertrofi varlığında öncelikle nazal kortikosteroid tedavisi ile adenoidal hipertrofi tedavisinin denenmesi, bu tedavinin başarısız olması durumunda ise adenotonsillektomi yapılması OUAS tedavisinin birinci basamağıdır. Adenotonsillektomi tüm OUAS olan hastalarda küratif olmamaktadır, bu nedenle operasyon sonrasında hastaların takibine devam edilmesi önerilmektedir.

Obezite ve OUAS birlikteliğinde ise tedavide ilk basamak vücut ağırlığı kontrolüdür. OUAS ilişkili obezitede ve adenotonsillektomi sonrası sebat eden OUAS saptandığında nazal sürekli pozitif havayolu basıncı (nCPAP) tedavisi verilir. Bu tedavi başlatılmadan önce CPAP basınç titrasyonu yapılarak tedavide etkili olan basınç değerleri tespit edilir ve hastanın bu basınç ayarlarında nCPAP cihazını kullanması önerilir. nCPAP tedavisinin OUAS ilişkili metabolik etkileri düzelterek kilo vermeye de yardımcı olacağı düşünüldüğü için; nCPAP tedavisinin endike olduğu obez hastalarda tedavinin biran önce başlatılması oldukça önemlidir.

2.2. Obezite

Obezite; vücutta kabul edilebilir ölçülerin üzerinde aşırı yağ depolanmasıdır. Fiziksel ve/veya ruhsal sorunlara neden olarak, kişinin iyilik halinin bozukluğu bir durumdur. Çocukluk çağı obezite prevelansı özellikle son 10 yıl içinde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde oldukça artış göstermiştir. Çocukluk çağı obezitesinin ileri yaşlarda da devam etme riskinin yüksek oluşunun yanında özellikle ergenlik dönemindeki obezitenin erişkin yaştaki birçok obezite komplikasyonu için risk faktörü olduğunun anlaşılmasıyla birlikte uluslararası iş birliklerle çocukluk çağı obezitesine karşı mücadeleye önem verilmiştir (40). Obezitenin ortaya çıkmadan veya erken dönemlerinde önlenmesi amaçlanmaktadır. Tedavi gecikmesi durumunda kardiyovasküler, metabolik, psikososyal birçok komplikasyonla karşılaşmaktadır. Uykuda solunum bozuklukları da obezitenin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Obezite tanısı için vücut yağının direkt ölçüm yöntemleri, oldukça zahmetli ve pahalı yöntemlerdir. Ayrıca bu yöntemlerin çoğunun çocukluk çağında uygulanması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle vücuttaki yağın indirekt ölçümleri için antropometrik ölçümler kullanılmaktadır. Boya göre (rölatif) ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), cilt kıvrım kalınlığı bu amaçla hesaplanmaktadır. Obezite taramasında dünyada en çok kabul gören metot VKİ hesaplamasıdır. VKİ yaş ve cinsiyete göre yüzdelik eğrilerle değerlendirilir. İki yaş üzeri çocuklarda VKİ %85'in üzerinde aşırı kilolu, %95'in üzerinde ise obez, %99'un üzerinde ise morbid obez olarak değerlendirilir. İki yaş altı çocuklarda ise yaşına göre olması gereken kilonun %85'in üzerinde olması fazla kilolu olarak adlandırılır, obez denilmemektedir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Obezite sıklığı ırk, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum, eğitim durumu, yaşanan bölgenin gelişmişlik durumu gibi birçok faktöre göre farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yürütülen NHANES ("National Health and Nutrition Examination Survey") çalışmalarında 2013-2014 yılları arasında 12-19 yaş arasında ergenlerde obezite %20,6, 6-11 yaş arası çocuklarda %17,4, 2-5 yaş arası çocuklarda ise %9,4 sıklığında saptanmıştır (41). Erişkinlerde obezite sıklığı %37,9, kilolu ve obez olanlar dahil edildiğinde ise %70 gibi ürkütücü bir oranla karşılaşılmıştır.

Ülkemizde 2009 yılında 6-9 yaş grubu çocuklarda yürütülen Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırması'nda obezite sıklığı %6,5 ve kilolu olma sıklığı ise %14,3 olarak bulunmuştur (42). Türkiye genelinde ilkokul ikinci sınıfların araştırma kapsamına alındığı COSI-TUR çalışmasında ise çocukların VKİ z-skor değerlendirmeleri sonucunda kilolu olma oranı %14,2 ve obez olma oranı %8,3 olarak tespit edilmiştir (43).

2.2.2. Etiyoloji

Obezite etiyojisinde genetik, çevresel ve psikolojik birçok faktör rol oynamaktadır. Obezitenin etiyojik sınıflaması endojen ve ekzojen obezite olarak yapılmaktadır. Ekzojen obezite, enerji alımı ve harcanması arasındaki kronik bir dengesizlik sonucunda görülürken; endojen obezitede ise çeşitli genetik, sendromik ve endokrinolojik sebeplere bağlı olarak gelişir.

Tablo.4. Çocuklarda obezite etiyojisi

Ekzojen Obezite	Endojen Obezite
Enerji alımı ve harcanması dengesinde kronik dengesizlik Rafine, şeker ilaveli gıda tüketimi, ekran başında hareketsiz geçen sürenin uzun oluşu, uyku süresinin kısa oluşu	Monogenik sebepler Melanokortin 4 reseptör (MC4R), leptin (LEP), leptin reseptör (LEPR), pro-opiomelanokortin (POMC) kodlayan gen defektleri
İlaçlar Glukokortikoidler, risperidon, trisiklik antidepresanlar	Genetik sendromlar Prader-Willi, Bardet Biedl, Alström, Carpenter, Cohen, Beckwith-Wiedemann Albright'ın herediter osteodistrofisi
Metabolik programlanma sorunları Gebelik yaşına göre iri (LGA) ya da küçük doğan (SGA) bebekler ve obez ya da diyabetik anne bebekleri	Endokrinolojik sebepler Hipotiroidizm, Cushing sendromu, hipotalamik obezite, büyüme hormonu eksikliği, hiperinsülinizm

2.2.2.1. Ekzojen Obezite

Günümüzde çocuk çağı obezitesindeki en önemli hususlardan biri; kilo almaya elverişli, normal bir vücut ağırlığını korumak için çabalamanın gerektiği “obezojenik çevre” varlığıdır. Sağlıksız ya da obeziteye yatkınlık yaratan bireysel davranışlarda bireyi çevreleyen aile, okul, komşular gibi mikro-çevre ve gıda endüstrisi, devlet politikaları gibi makro-çevre önemlidir.

Enerji içeriği yüksek, paketli rafine gıdaların, şeker ilaveli içeceklerin, abur-cubur ve atıştırma tarzı, büyük porsiyonlarla ve sebze-meyveden kısıtlı beslenme; fiziksel aktivitelerin kısıtlanması, ekran karşısında geçen sürenin uzun tutulması ve uyku süresinin kısa oluşu obeziteyle ilişkili bulunmuştur.

2.2.2.2. Endojen Obezite

Endokrinopatiler, monogenik sendromlar ve diğer genetik sendromlar çocukluk çağı obezitesinin yaklaşık %10'unu oluşturur.

Hipotiroidide dinlenme halinde harcanan enerji miktarının azalması ve boy uzunluğunun kısıtlanmasına ikincil olarak VKİ'nde 1-2 kg/m² kadar hafif bir artış görülebilmektedir.

Hiperkortizolizmde büyüme geriliği, santral obezite, hirsütizm, iştahta artış ve hipertansiyon görülebilir.

Büyüme hormonu eksikliğinde boy kısalığı, hafif trunkal obezite görülür.

Hipotalamik obezite hipotalamusun hasarına ikincil olarak gelişen obeziteyi tariflemek için kullanılmaktadır. Hipotalamusun ventromedial, arkuat, paraventriküler ve dorsomedial nükleusları iştahın ve harcanan enerjinin düzenlenmesinde görevli nöropeptidleri üretirler. Bu nükleusların konjenital bir malformasyon ya da hasarlanması sonucunda hipotalamik obezite görülmektedir. Çocukluk çağındaki hipotalamik obezitenin en sık sebebi cerrahi olarak tedavi edilen kraniyofarenjiomadır. Hipofizin tümöral, anevrizmatik, inflamatuvar ve infiltratif hastalıkları, travma, kraniyel radyasyon ya da geçirilen cerrahiler nedeniyle de hipotalamik obezite gelişebilmektedir. Büyüme hormon eksikliği, hipotiroidizm, erken ya da gecikmiş ergenlik, diabetes insipidus gibi endokrinopatiler eşlik edebilir. (Bu konu hipotalamik obezite başlığı altında, ileride daha ayrıntılı olarak anlatılmıştır.)

2.3. Obezite ile Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun İlişkisi

Erişkinlerde obezite ve uykuda solunum bozukluklarının ilişkisi çok uzun zaman önce aydınlatılmıştır. Hatta bu ilişkinin ilk tarifinin Charles Dickens tarafından “Mr. Pickwick’in Maceraları” romanındaki şişman uykucu çocuk Joe karakteri üzerinden yapıldığı kabul edilmektedir. Bu sebeple obezite hipovekilasyon sendromu Pickwickian sendromu olarak da bilinmektedir. Obezite ve uykuda solunum bozuklukları uzun süre boyunca yalnızca obezitenin neden olduğu anatomik bozukluklar üzerinden açıklanmaya çalışılmış, uykuda solunum bozuklukları sistemik bir hastalıktan ziyade bölgesel bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. OUAS’ın sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesi, obeziteyle olan ilişkisi araştırıldığı sırada anlaşılmıştır. Bu farkındalık ilk kez IL-6 ve TNF- α gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin gündüz uykululuğunda ve obezitede yüksek saptanması sonrasında olmuştur (44). Bunun devamı niteliğindeki çalışmalarda ise uyku apnesinde obeziteden bağımsız olarak insülin, IL-6 ve TNF- α seviyeleri yüksek bulunmuştur.

2.3.1. Etiyoloji

2.3.1.1. Anatomik Nedenler

Obezlerde; boyun bölgesindeki cilt altı yağ dokusunun ve dil gibi üst hava yolu oluşumlarındaki yağ infiltrasyonunun artmış olması üst hava yolunun daralmasına neden olur. Tonsil ve adenoid gibi lenfoid dokuların hipertrofisi de bu daralmaya katkıda bulunabilir. Ayrıca abdomen ve göğüs kafesi içerisindeki viseral yapılar etrafındaki yağ depolanmasına ikincil olarak akciğer hacminin ve oksijen rezervinin azalması (özellikle sırt üstü yatar pozisyonda) önemli bir faktördür.

Obezitede, OUAS riskini artıran anatomik nedenler olduğu gibi fizyolojik değişiklikler de bulunmaktadır. Santral ve periferik kemoreseptörler aracılığıyla solunumu uyarıcı etkisi olduğu bilinen leptinin obeziteye ikincil etkinliğinin azalması durumunda ya da leptin rezistansının gözlemlendiği obezite durumlarında; ventilasyon cevabındaki bozulma öngörülebilmektedir. Ayrıca OUAS ve obezitede benzer proinflamatuvar belirteçlerin salınımları artmış olduğu gibi benzer antiinflamatuvar belirteçlerin de baskılanmış olduğu bilinmektedir.

2.3.1.2. Sistemik İnflamasyon

Obezitede, artan yağ dokusu nedeniyle lipogenezi baskılayıp, lipolizi aktifleştirmek için IL-6 ve TNF-a seviyelerinin arttığı; yağ dokusu miktarının inflamasyonun derecesiyle pozitif bir ilişki içinde olduğu, obezite tedavisiyle birlikte birçok inflamatuvar hastalığın şiddetinde azalma olduğu bilinmektedir. Obezitede sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek olması, birçok inflamatuvar hastalığın ve şiddetinin obezitede yüksek olması, obezite tedavisi ile birlikte bu durumların düzelmesi; obezitenin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu desteklemektedir.

OUAS ile inflamasyon ilişkisine yönelik yapılan çalışmalarda, obezitede gözlenen inflamatuvar belirteçler ile şaşırtıcı şekilde benzerlik görülmektedir. Hipoksi ve hiperkapniye ikincil olarak proinflamatuvar tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-a) ve interlökin-8 (IL-8) seviyeleri artmış bulunmuşken, IL-10 seviyesinde düşüş gözlenmiştir. Hem obezitede hem OUAS da yüksek bulunan C-reaktif protein (CRP) ve TNF- α insülin direncinin ortaya çıkmasında etkili faktörlerdir. Ayrıca ateroskleroza önleyici ve antiinflamatuvar etkilere sahip olan adiponektin düzeyi de obezlerde düşük bulunmuştur. Bu düşüklük, insülin direnci ile de yakın korelasyon göstermektedir.

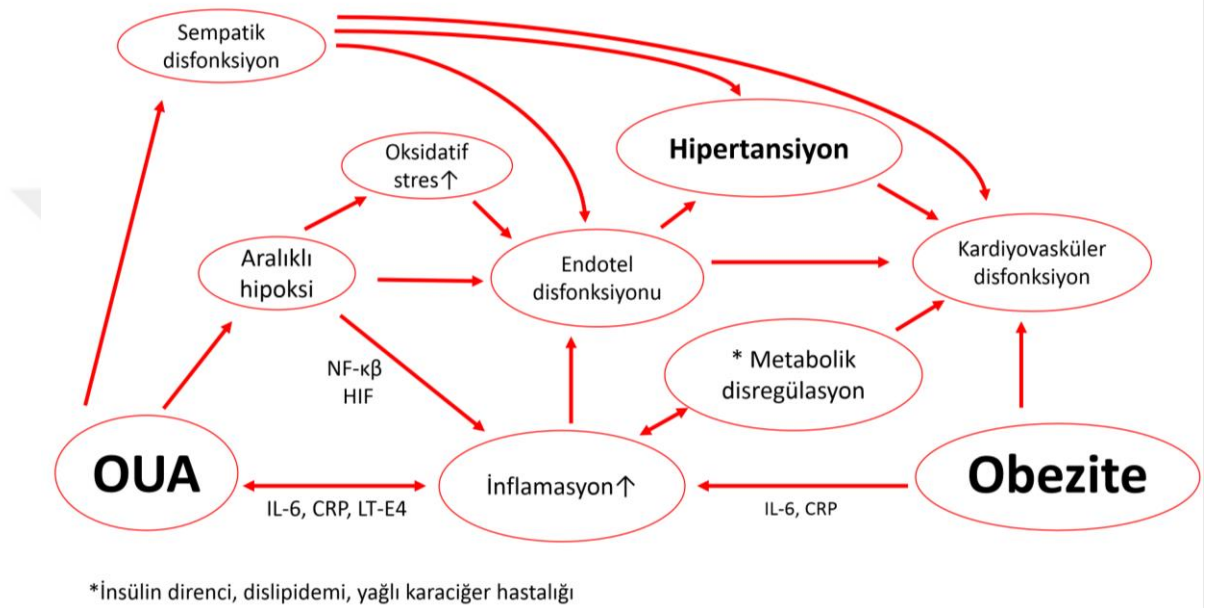
2.3.2. Klinik Sonuçlar

Obezitenin OUAS üzerine etkileri olduğu gibi; OUAS da obeziteye ya da varolan obezitenin daha ciddi hale gelmesine neden olabilir. Uykunun apnelere bağlı olarak sık bölünmesi ve uyku kalitesinin düşmesi sonucunda görülen gün içi uykululuk; günlük fiziksel aktiviteyi sınırlandırıcı bir durumdur. Ayrıca genç erişkin erkeklerde yapılan bir çalışmada uyku açlığı durumunda; tokluk hissiyle ilişkili bir hormon olan leptin düzeyinde düşüklük ve iştahı uyarıcı etkisi olduğu bilinen ghrelin düzeyinde yükselme olduğu, uyku kısıtlaması yaşayanlarda açlık ve iştahın arttığı, özellikle de karbonhidrat içerikli tüketim miktarının arttığı gözlenmiştir.(45)

Obezite ve OUAS ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; zayıf ve normal bireylere göre kilolu ve obez bireylerin AHİ skorları ve OUA şiddetinin daha yüksek olduğunu destekleyen sonuçlar olduğu gibi (46) bunu desteklemeyen sonuçlar da elde edilmiştir (47). Kısıtlı sayıda hastada vaka-kontrol çalışması şeklinde yapılan bu çalışmalara göre kesin bir yargıya varılamamış olsa da vücut kitle indeksinin AHİ ile ilişkili

olması, aşırı obez ve morbid obez hastalarda şiddetli OUAS sıklığının artmış olması şaşırtıcı değildir.

Obstrüktif uyku apnesi gözlenen çocuklarda kardiyovasküler, metabolik, inflamatuvar ve nörobilişsel işlevlerde etkilenme gözlenebilir. Obezite ve OUAS'da artmış sıklıkta gözlenen bu durumların ilişkisi sempatik sinir sistemi, oksidatif stres ve inflamasyon yolları üzerinden açıklanmaya çalışılmaktadır. (12)



Şekil 1. Obstrüktif uyku apnesi (OUA) ve obezite ilişkisi.

(CRP; C-reaktif protein, HIF; hipoksi ile indüklenen faktör, IL-6; interlökin-6, LT-E4; lökotrien-E4, NF-κβ; nükleer faktör kappa-b)

Obez ve hipertansif ergenlerde OUA sıklığı artmaktadır (48, 49). Obezite ve OUAS; benzer şekilde endotel disfonksiyonu ve sistemik hipertansiyona neden olarak kardiyovasküler sistemi etkilemektedirler.

Obstrüktif uyku apnesinin düşük düzeyde bir inflamasyonu tetiklediği, obeziteyle OUA birlikteliğinde ise inflamasyon derecesinin arttığı bilinmektedir (50). Ayrıca artmış inflamasyonun OUAS patogenezinde de önemli olduğu düşünülmektedir. AHİ skoru yüksek çocuklarda, adenotonsillektomi yapıldıktan sonra AHİ skorlarının düşmesine rağmen sistemik inflamasyon düzeylerinin azalmadığının gösterilmesi de patogenezdaki ilintili yolların varlığını desteklemektedir (51). Bu çalışmanın sonucunda OUAS tedavisinde tek hedefin AHİ skorunu düşürmek olmadığı,

komorbiditelerin risklerinden korunabilmek için ek tedavi ve yaklaşımların gerekebileceği görülmüştür.

Sistemik inflamasyon belirteci olarak genellikle; kardiyovasküler morbidite ve aterom lezyonlarında klinik önemi gösterilmiş olan “high spesifik CRP (hsCRP)” tercih edilmektedir. Ayrıca OUAS’da artmış idrar lökotrien E4 veya matriks metalloproteinaz-9 düzeyinin sistemik inflamasyon belirteci olabileceğini öngören çalışmalar da mevcuttur (52). Bu çalışmalarda sistemik inflamasyon belirteçlerinin düzeyi ile AHİ skoru ilişkili bulunmuştur. Ayrıca obezitenin birlikte görüldüğü OUAS hastalarında inflamasyon düzeyi, zayıf/normal kilolu ve OUAS olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur.

Obezitenin; insülin direnci, dislipidemi ve yağlı karaciğer hastalığı için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. OUAS’ın da obeziteyle benzer metabolik etkileri olduğu düşünülmektedir. Obez olmayan OUAS’lu çocuklarda insülin direnci riskinin artmadığı ancak obezite varlığında OUAS’nun insülin direnci riskine artırıcı bir etki yaptığı gösterilmiştir (12). Benzer bir çalışmada ise obez ve OUAS olan çocukların açlık kan şekeri ve insülin değerlerinin vücut kitle indeksinden bağımsız olarak uyanayazma indeksi, desatürasyon sayısı ve OUA şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (53). Ayrıca OUAS tedavisi olarak tonsillektomi uygulanan çocuklarda; tedavi sonrasında lipid profillerinin düzeldiği görülmüştür. Bu sonuçlar; OUAS’ın lipid profili ve inflamasyon üzerine, obezite ve vücut yağ kitlesinden bağımsız etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Özetle hem obezitede hem de OUAS’da inflamatuvar belirteçler ve leptin düzeyinde artma, adiponektinde düşüş görülmektedir. Obezite ve OUAS’ın pekiştirici etkileri sonucunda da kardiyovasküler ve metabolik etkileri belirginleşmektedir.

2.4. Enerji Metabolizmasının Santral Kontrolü

Enerji dengesinin nöroendokrin düzenlenimi merkezi sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon birimi, aferent ve eferent sistem üzerinden olur.

Eferent sistem açlık ve tokluk ilişkili beslenme sinyallerinden; merkezi sinir sistemi değerlendirme-entegrasyon birimi ventromedial hipotalamus, paraventriküler nükleus ve lateral hipotalamustan; eferent sistem ise merkezi sinir sisteminden çıkıp periferik

dokulara iletilen düzenleyici sinyallerden oluşur. Bu sistemlerdeki bozukluklar obezite ile sonuçlanabilir.

2.4.1. Enerji Dengesinin Hipotalamik Düzenlenmesi ve Hipotalamik Obezite

Hipotalamus nörojenik, hormonal ve besinle ilgili uyarıları yorumlayıp, açlık ve tokluk hissi oluşturan sinyalleri ileterek enerji alımı, harcanması ve depolanması kontrol etmekte ve bu şekilde enerji dengesinde merkezi bir rol oynamaktadır. Pankreas, karaciğer, gastrointestinal ve beyaz adipoz doku gibi periferik dokulardan gelen aferent uyarılar hipotalamusa taşınarak burada değerlendirilir. Hipotalamusun oluşturduğu uyarılar ise eferent sistem ile ilgili dokulara iletilir.

Ventromedial hipotalamusun (VMH) tokluk, lateral hipotalamusun ise açlık sinyallerini alan merkez olduğu, VMH hasarına neden olan patolojilerde obezite görülebildiği bilinmektedir. Hipotalamus oluşturduğu açlık ve tokluk uyarıları ile enerji alımını kontrol etmesinin yanında, otonom sinir sistemi ve hipofiz bezinden salgılanmasına aracılık ettiği hormonlar yoluyla da enerji tüketimini etkilemektedir.

Arkuat nükleusun içerdiği oreksijenik nöronlar aguti ilişkili protein (“agouti-related protein” AgRP) ve nöropeptit Y salgılamakta; anoreksijenik nöronlar ise proopiomelanokortin (POMC) ve kokain-amfetamin ilişkili transkript (“cocain-amphetamine-related transcript” CART) salgılamaktadır. AgRP/NPY ve POMC/CART nöronları; glukoz, aminoasit, kısa zincirli yağ asitleri, leptin, ghrelin, insülin ve gastrointestinal hormonlar gibi birçok hormonal, nöronal ve besin ilişkili periferik uyarının sensörü olarak işlev görürler (54).

POMC, prohormon konvertaz enzimi (PC1/PC3, PC2) ile kesildikten sonra posttranslasyonel düzenlenir. Hipotalamustaki POMC kesimi sırasında ACTH, melanosit uyarıcı hormon (“melanocyte stimulating hormone” MSH), beta-lipotropin, endorfinler ve kortikotropin benzeri orta lob peptidi (“corticotropin-like intermediate lobe peptide” CRIP) oluşur (55). α -MSH, paraventriküler nükleusta (PVN) melanokortin reseptör 3 ve 4 (MC3/MC4)’e agonist olarak bağlanarak besin alımını durdurucu etki gösterir. AgRP, bu MC3/MC4 uyarılarını antagonize ederek besin alımını tetikler ve enerji harcanması önlenmeye çalışılır. NPY de PVN’da Y reseptörlerine bağlanarak besin alımını tetiklemektedir (56). Bu uyarı sisteminde leptin, ghrelin, insülin ve glukagon benzeri peptid-1 (“glucagon like peptide” GLP-

1) merkezi rol alırlar. Ghrelin arkuat nükleustaki NPY nöronlarını aktive ederek, PVN'deki NPY'nin etkisini taklit eder; iştahı ve besin alımını artırır. İnsülin ve leptin ise AgRp ve NPY ekspresyonunu baskılar (57). Leptin aynı zamanda POMC ve CART ekspresyonunu da uyatarak tokluk hissini oluşturur.

İnsülin ve leptin reseptörleri beyinde birçok alana yayılmıştır. Ancak arkuat nükleus kan beyin bariyerinin görece geçirgen olduğu bir bölge olması nedeniyle, glukoz, oleik asit, lösin ve GLP1 gibi birçok hormon ve besin ilişkili uyarıyı alacak şekilde uyarlanmıştır (57). GLP-1 periferik ve santral mekanizmalar ile besin alımını kısıtlayıcı yönde çalışır. ARC'nin GLP-1 üzerinden yaptığı anoreksijenik etkinin yanında, proglukagondan oluşturulan anoreksijenik bir peptid olan oksintomodülin (OXM) ARC GLP-1 reseptörüne bağlanmaktadır. Ayrıca GLP-1 gibi bağırsak L hücrelerinde salgılanan peptid YY (PYY) de; ARC'deki NPY reseptörleriyle etkileşerek besin alımının kısıtlanması yönünde çalışır.

VMH'da besin ilişkili uyarıları algılayan nöronlar konumlanmıştır. Ayrıca beyin türevli nörotrofik faktör ("brain derived neurotrophic factor" BDNF)'yi uyatarak besin alımının kısıtlanmasını sağlayan melanokortinin etkisi de VMH üzerinde gerçekleşmektedir (58). PVN ise; CRH, oksitosin salgılar ve MC3R/MC4R ve Y reseptörlerinin ekspresyonunu uyatarak anoreksijenik yönde çalışır. Lateral hipotalamik alan (LHA) ise oreksijenik etkilidir; melanin konsantre eden hormon ("melanin concentrating hormone" MCH) ve oreksin gibi anabolik peptidleri salgılatarak iştahı artırır (59). Oreksinler (oreksin-A ve B) açlık durumunda salınan, uyanmayı, kahverengi adipogenezi, lipogenezi, emosyonel hafızayı ve otonom sistem aktivitesini uyarıcı etkisi olan peptidlerdir (60). Oreksin nöronlarının ghrelin, leptin ve glukoz gibi moleküller aracılığıyla periferik olarak düzenlendiğinin anlaşılmasıyla; bu moleküllerin oreksin üzerinden enerji hemostazı ve uyku-uyanıklık durumlarının düzenlenmesinde de önemli rolleri olabileceği düşünülmüştür (61).

Arkuat nükleusta, POMC nöronları ve POMC türevli bir peptid olan α -melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) tokluğu uyarırlar. POMC nöronları; oreksin-A (OX-A) eksprese edici uyarıları alır ve OX-A reseptör tip 1 (OX-1R) ve kanabinoid reseptör tip 1 (CB1R) i plazma membranı üzerinde eksprese eder. OX-A uyanıklığın kontrolünde, enerji hemostazının sağlanmasında önemli rolleri bulunur. OX-A, OX-1R eksprese eden hücreleri uyatarak $\Delta(9)$ -tetrahidrokanabinol'ün bir bileşeni olan,

endojen psikotropik ve iştahı etkileyen, CB1R üzerinden etkisini gösteren endokanabinoid “2-araşidonogliserol” (2-AG) biyosentezini de uyarmaktadır. POMC nöronlarındaki OX-A/OX-1R sinyalinin 2-AG biyosentezine, hiperfajiye ve kilo alımına neden olduğu, 2-AG’nin CB1R ve ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz 1/2 aktivasyonu üzerindeki etkileri sonucunda da α -MSH üretimi kesintiye uğradığı gösterilmiştir. Besin alımını kısıtlayıcı yönde çalışan α -MSH üretiminin kesintiye uğraması ve 2-AG’nin CB1R üzerindeki iştah artırıcı direkt etkileriyle dolayısıyla OX-A molekülünün iştah besin alımında oreksijenik bir rolü vardır (62). OX-A sentezi LHA’da, OX-1R ekspresyonu ise arkuat nükleustaki POMC nöronlarınca yapıldığı için LHA veya ARC’deki etkilenmeler; oreksinlerin etkisinde değişikliğe yol açabilir.

Otonomik sinir sisteminin aktivitesi ile hipotalamik sinyaller birlikte enerji dengesini düzenlemektedir. PVN, vagusun dorsal motor nükleusunu (“dorsal motor nucleus of the vagus” DMV) uyararak parasempatik sistemi kontrol eder. LHA ise lokus seruleus (LC)’u uyararak sempatik sistemi kontrol eder. Anoreksijenik uyarılar LC aracılığıyla sempatik sistemi aktive eder ve enerji harcanmasına neden olurken; oreksijenik uyarılar ise DMV üzerinden enerji depolanmasına neden olur (63). Diyetle alınan lipid ve proteinler sonrasında gastrointestinal sistemden salgılanan kolesistokinin, GLP-1 ve PYY gibi tokluk hormonları; duodenumdaki duyuşal nöron reseptörlerini aktive edebilir ve de vagus aracılığıyla uyarının hipotalamusa iletilmesine neden olabilirler.

Enerji dengesinde bahsedilen bu karmaşık yollardaki herhangi bir peptid, enzim veya reseptördeki bir genetik defekt veya nöröal ileti yollarındaki bir hasar hipotalamik obeziteye neden olabilir (64).

2.4.2. Hipotalamik Obezite Patofizyolojisi

Hipotalamik obezitede hiperleptinemi, hiperinsülinemi, sempatik sinir sistemi düzensizliği, beyaz adipoz dokuda 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz-1 aktivitesi artışı ve bozulmuş melatonin uyarısı görülmektedir.

Hipotalamik obezitede (leptin gen mutasyonlu hastalar hariç) leptin düzeyleri, benzer VKİ’ne sahip ekzojen obezitesi olan hastalara göre daha yüksektir (65). α -MSH aktivasyonu ile insülin salgılanmasını kontrol eden hipotalamusun hasarlanmalarında insülin salgısı artar, kilo alımı ve glukoz intoleransı görülür. Normalde insülinin santral olarak besin alımını ve kilo alımını baskılayıcı işlevi vardır ancak hipotalamik

obezitede görülen hiperinsülinizmin nedeni; α -MSH uyarısındaki bozukluk, vagal hiperaktivite ve santral insülin uyarısının ortadan kalkmasıdır. Bu nedenle hipotalamik obezitedeki hiperinsülinizmde kilo alımının görülmesi şaşırtıcı değildir. Hiperinsülinizm ilişkili lipogenezin uyarılması da kilo alımının bir nedeni sayılmaktadır. Hiperinsülinizm; hipotalamik cerrahi sonrası büyüme hormon eksikliği gelişen çocuklardaki lineer uzamayı sağlaması açısından da önemlidir.

VMH ve LHA hasarlı hayvan modellerinde parasempatik tonus artarken, sempatik tonusun azalması, cerrahi sonrası kraniyofarenjiomalı obez hastaların idrar katekolamin metabolitlerinin azalmış (66), aktivite skorlarının düşük bulunması hipotalamik obezitedeki otonomik sistemin düzenlenmesindeki sorunlara işaret etmektedir.

Hipotalamik obezitede melatonin seviyesinin düşük bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Melatonin eksikliğinin hipotalamik obezite patofizyolojisindeki kesin rolü bilinmemekle birlikte, katkısı olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde melatonin uygulamasının yağ kitlesi, leptin düzeyi ve vücut ağırlığında azalmaya yol açması; pankreatik melatonin reseptörleri aracılığıyla insülin salgısını azaltması bu görüşü desteklemektedir.

Hipotalamik tümör cerrahisi sonrasında glukokortikoid replasmanı yapılmasına rağmen bazı hastalarda Cushing benzeri morbid obezite geliştiğinin gözlenmesi üzerine; hipotalamik obezitede inaktif 11-ketosteroidlerin hedef dokularda 11- β hidroksi-glukokortikoide dönüşebileceği öngörülmüştür (67). Hipotalamik uyarı yollarındaki hasarlanma nedeniyle 11- β hidroksisteroid dehidrogenaz-1 aktivitesi artarak; visceral dokulardaki glukokortikoid aktivitesinin artırıldığı düşünülmektedir. Visceral dokulardaki bu aktivitenin tam olarak nasıl artırıldığı bilinmemektedir. Hücre kültürlerinde ACTH, CRH ve α -2 adrenerjik uyarıların bu enzimin aktivitesini azalttığı; β -2 adrenerjik uyarıların, inflamatuvar bazı belirteçlerin (TNF α , IL-1 β) ise enzimin aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (68).

2.4.3. Hipotalamik Obezite Etiyolojisi

Hipotalamik obezite etiyolojisi temel olarak yapısal ve fonksiyonel olarak iki başlık altında incelenmektedir. Sıklıkla yapısal hasarlanmaları sonrasında hipotalamik obezite görülmektedir.

Hipotalamik yolakların bozulmasına neden olan hipotalamik hasarlanmalar en sık hipotalamik tümörlere ikincil, çoğunlukla da tümör cerrahisi sonrasında görülmektedir. Hipotalamusun inflamatuvar hastalıklar, travma ya da radyoterapiye ikincil hasarlanması sonrasında da hipotalamik obezite görülebilmektedir. Genetik ya da sendromik bir hastalıkla ilişkili hipotalamik obezitede fonksiyonel bir hipotalamus hasarı mevcuttur.

Tablo.5. Hipotalamik Obezite Etiyolojisi

Yapısal Hipotalamik Hasar	Fonksiyonel Hipotalamik Hasar
Beyin tümörleri, infiltratif hastalıklar - Kraniyofarenjioma, gliom, germinom, ependimom, menenjiom, hamartom, pinealom, endotelioma, teratom - Kolloid kist, hipofizer makroadenom - Lösemi, metastaz, langerhans hücreli histiyositozis	Genetik sebepler LEP, LEPR, MC4R, POMC, CART, prohormon konvertaz-1, TrkB, NTRK2, BDNF, SIM-1, SH2B1, KSR2, TUB
İnflamatuvar Hastalıklar Sarkoidoz, tüberküloz, araknoidit, ensefalit	Sendromlar Prader Willi, Bardet Biedl, ROHHAD sendromu
Cerrahi	Psikotropik ilaçlar
Kraniyel radyoterapi	Antidepresanlar, antipsikotikler

(LEP: leptin, LEPR: leptin reseptör, MC4R: melanokortin-4 reseptörü, POMC: pro-opiomelanokortin, CART: kokain-amfetamin ilişkili transkript, TrkB: Tropomyozin reseptör kinaz B, NTRK2: Nörotrofik reseptör tirozin kinaz 2, BDNF: beyin türevli nörotrofik faktör, SIM-1: "Single-minded homolog-1", SH2B1: "Src homology 2B adaptor protein-1", KSR2 "Kinase Suppressor of Ras 2", TUB Tubby geni, ROHHAD "Rapid-onset Obesity with Hypothalamic Dysfunction, Hypoventilation, and Autonomic Dysregulation")

2.4.4. Kraniyofarenjioma

Hipotalamik obezite nedenleri içerisinde en detaylı çalışılan ve bildirilen kraniyofarenjiomadır (69).

Kraniyofarenjiyoma çocukluk çağının en sık görülen nonglial orijinli, histolojik olarak benign suprasellar tümörüdür.

Çocuklarda kraniyofarenjioma tanısı geciktiği için; görme kaybı (%62-84) ve nöroendokrinolojik eksiklikler (%52-87) sıklıkla eşlik etmektedir (70).

Kraniyofarenjiomanın cerrahi tedavisi sonrasında hipotalamik obezite prevalansının %55'e ulaştığı bildirilmiştir (71). Hiperfaji, bazal metabolik hızda düşme ve fiziksel aktivitenin azalması sonucunda obezite gelişmektedir. Hiperfaji olmaksızın obezite gelişen hastalarda; bazal metabolik hızın ve fiziksel aktivitenin düşük olması nedeniyle harcanan enerjinin kısıtlı olması sorumlu tutulmaktadır (72). Hipotalamik obez çocukların fiziksel aktivitelerinin benzer yaştaki ekzojen obez çocuklara göre daha az olduğu da bilinmektedir (73).

Büyüme hormon eksikliği ve insülin rezistansının sık görüldüğü kraniyofarenjiomalı çocuklarda metabolik sendrom riski de artmıştır (74). Hastaların yaklaşık yarısında yağlı karaciğer hastalığı görülmektedir (75).

Obezite tümörün kendisine veya cerrahiye ikincil gelişebilir. Cerrahi sonrası yaklaşık %50'sinde obezite gelişir ve bu vakaların yarısında ciddi hiperfaji görülür. Kilo alımının en fazla olduğu dönem cerrahiden sonra ilk 12 aydır (76). Özellikle ilk 6 ay içinde hızlı bir kilo alımı görüldükten sonra vücut ağırlığı stabil kalmaya başlar (71). Tümörün yerleşim yeri ve hipotalamik tutulum, obezite gelişme riski ve prognoz açısından çok önemli faktörlerdir. Bir seride ciddi obezite geliştirenlerin %96'sında, obezite geliştirenlerin %77'sinde ve normal kiloda kalanların %36'sında tümörün hipotalamik uzanımının olduğu gösterilmiştir (77). Diğer bir çalışmada tanı anında VKİ'de artış, anne VKİ'nin 25 kg/m²'den fazla olması, ventriküloperitoneal (V/P) şant gerektirecek hidrosefali olması obezite açısından risk faktörü olarak gösterilmiş (71) olmasına rağmen bunların risk faktörü olarak anlamlı bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (78). Tanı anındaki manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) hipotalamik tutulumun yaygınlığına göre hipotalamik obezite gelişme riski değerlendirilebilmektedir; üçüncü ventrikül tabanında, mamiller cisimcikte, anterior, medial ve en önemlisi de posterior hipotalamusta lezyon varlığında obezite sıklığı artmaktadır (76).

Kraniyofarenjioma ilişkili obezitenin mortalitesi yüksek, obezite geliştikten sonra tedavisi ise oldukça zordur. Rehabilitasyon programlarının psikososyal açılardan destekleyici olduğu ancak kilo kontrolünde başarılı olamadığı gösterilmiştir (79).

Kraniyofarenjioma hastalarında obezite önleyici müdahalelerin tanı anında başlatılması ve multidisipliner olarak takip edilmesi önemlidir.

Tablo.6 Kraniofarenjiomada hipotalamik obezite gelişimini öngörücü faktörler

- Hipotalamik tutulum
- Tanı yaşının küçük olması (<5-6 yaş)
- Tümörün histolojisi
- Radyoterapi (>51 Gy)
- Hipotalamik endokrinopati
- Ventriküloperitoneal şant gerektiren hidrosefali

Çin’de 6 farklı merkezden 612 çocuk kraniofarenjioma hastasının dahil edildiği prospektif bir çalışmada hastaların ciddi obezite geliştirme riskini öngörmeye yönelik olarak bir risk skorlaması oluşturulmuştur. Ciddi obezite gelişimi ile operasyon öncesinde obezitenin olması, tümör tipi, hidrosefali, operasyon öncesi hipotalamusun durumu ilişkili bulunmuştur. Hipotalamik tutulumun durumuna göre yapılan tümör tiplendirmesine göre (Q tip tümör hipotalamik tutulum yok, S tip tümör minimal hipotalamik hasar, T tip tümör ciddi hipotalamik hasar) T tip tümörlerde sıklıkla hiperinsülinemik obezitenin geliştiği; tip Q tümörlerde ise hastaların hipopituitarizmin klasik bulgularıyla başvurdukları görülmüştür (80).

Hipotalamusun anormal aferent hormonal sinyal iletimi düzeltilemeyeceği için, hipotalamik obezitenin farmakolojik tedavisinde eferent yollar hedef alınmaktadır. Serotonin veya noradrenalin geri alım inhibitörleri (fen-fen, fluoksetin, sibutramin) yalnızca santral olarak besin alımını kısıtlamakta ancak periferik olarak iskelet kaslarını uyarak enerji harcanmasını artırmamaktadır (81). Bu nedenle etkileri sınırlıdır. Sibutraminin hipotalamik obezite tedavisinde olumlu sonuçları bildirilse de (82) zararlı etkileri nedeniyle daha sonra piyasadan geri çekilmiştir.

Hipotalamik obezite tedavisinde hiperinsülineminin düzeltilerek VKİ’de düşme sağlanabileceği düşüncesiyle de birçok ajan denenmiştir. Diazoksit ve metforminin kombine kullanımında ilk 6 ay kilo alımının tedavi öncesine göre azaldığı ancak sık yan etkilere (kusma, ödem) neden oldukları görülmüştür (83). Hem hiperinsülineminin tedavisi hem de insülin etkisinin artırılması yoluyla hipotalamik obezitede etkili

olabileceği düşünölen somatostatin analogu olan oktreotid, pankreas beta hücrelerinde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını inhibe ederek somatostatin-5 reseptör agonisti olarak çalışmaktadır. Oktreotidin hipotalamik obezite tedavisindeki etkisinin plasebo ile karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada günde üç kez subkutan oktreotid uygulanan grupta 6 ay sonunda VKİ'nde 0,2 birim düşüş görülürken, plasebo grubunda 2,2 birim VKİ artışı görölmüştür (84). Kraniyofarenjioma tedavisi sonrasın gelişen obezite ve hiperfajinin tedavisinde dikkat eksikliği için kullanılan dekstroamfetamin gibi santral sinir sistemi uyaranlarının da etkili olabileceği düşünölmektedir (85).

Ciddi obezitenin geliştiğı hastalarda bariyatrik cerrahi de bir tedavi seçeneğidir. Literatürde hipotalamik obezitede bariyatrik cerrahi ilk kez kraniyofarenjioma tedavisi sonrası morbid obezite ve komorbiditelerin geliştiğı iki ergende bildirilmiştir (86). Daha sonra birçok yayında bariyatrik cerrahi ile kilo kaybının başarılabildiğı görölmüştür (87, 88). Ancak bariyatrik cerrahinin riskleri ve ergenlerde yol açabileceğı olumsuz etkileri göz önüne alınarak kısıtlı bir hasta grubuna uygulanabilmektedir. Umut vadeden sonuçlar olmakla birlikte hipotalamik obezitede henüz etkin bir tedavi modalitesi bulunmamakta ve en iyi tedavinin obezite önleyici-koruyucu yaklaşımlar olduğı kabul edilmektedir (89). Bu nedenle kraniyofarenjioma hastalarında obezite önleyici müdahalelerin tanı anında başlatılması, hastaların multidisipliner olarak takip edilmesi, kar-zarar dengesi çok iyi kurularak en uygun tedavi şeklinin seçilmesi önemlidir (90).

Kraniyofarenjioma tedavisinde uzun yıllar boyunca tercih edilen radikal cerrahilerin yerini hipotalamik alanı korumaya yönelik daha kısıtlı rezeksiyon yapılan cerrahilerin almasıyla birlikte hastalısız sağ kalım sürelerinde fark olmaksızın cerrahi sonrası ağır hipotalamik hasar görölme sıklığı azalmıştır (91). Günümüzde kraniyofarenjioma tedavisinde lokalize tümörler (hipotalamik ve optik yapıların anatomik tutulumu olmadığında) hipotalamik ve optik yapılara zarar vermeden tamamen çıkarılmaya çalışılmaktadır. Buna uygun olmayan yerleşimdeki tümörlerde optimal tedavi seçeneğı sınırlı hipotalamus koruyucu cerrahi ve ardından rekürrens ve progresyonu en aza indirebilmek için uygun dozlarda radyoterapi verilmesidir (92). Posterior hipotalamik alanların cerrahi lezyonları ve/veya anatomik olarak tutulumu hipotalamik sendrom

olarak adlandırılan ciddi sekellere (ciddi obezite, hayat kalitesi düşüklüğü) ve sağ kalım süresinde kısalmaya neden olduğı gösterilmiştir (72).

Çocukluk çağında başlayan kraniyofarenjioma, nöroendokrinolojik bir kronik hastalık olarak kabul edilerek, multidisipliner bir yaklaşımla hastaların yaşam kalitesi, klinik takip ve tedavileri uzun yıllar boyunca düzenlenmelidir (91, 93).



3. YÖNTEMLER

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde obezite tanısıyla izlemde olan 0-19 yaş arasındaki hastalardan, Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden ilk 30 ekzojen obezite ve 14 hipotalamik obezite hastası üzerinde prospektif, kesitsel vaka-kontrol çalışması yapılmıştır.

Proje önerisi, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.01.2017 tarihinde (Toplantı No: 2017/3) gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur (Karar no: GO 17/46 – 25).

Çalışmaya dahil edilen hasta çocuklara ve ailelerine ayrı ayrı bilgilendirme formu verilmiş, formu okuduktan sonra yazılı onamları alınmıştır. (Ek.1. Bilgilendirme/onam formları)

3.1 Kontrol Grubu

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında ilk kez obezite tanısı alan ya da obezite tanısıyla izlenmekte olan hastalardan, ekzojen obezite olduğu gösterilmiş hastalara ve vasilerine çalışma hakkında bilgi verilerek, gönüllülük esasına göre çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren ilk 30 ekzojen obezite hastası kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2 Çalışma Grubu

Hipotalamik obezite etiyolojilerinden en detaylı çalışılan ve en iyi bilinen kraniyofarenjioma olması nedeniyle çalışma grubuna Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nde takipli olan Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında polikliniğe başvuran obez kraniyofarenjioma hastalarına ve vasilerine çalışma hakkında bilgi verilerek, gönüllülük esasına göre çalışmaya katılmayı kabul eden ve yazılı onam veren ilk 30 hastanın çalışma grubu olarak çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır. Ancak planlanan süre içerisinde 10 obez kraniyofarenjioma hastası çalışmaya dahil edilebilmiştir, istenen sayıda çalışma grubuna katılan sağlanamadığı için kraniyofarenjioma dışı hipotalamik obezite

hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Suprasellar non-glial tümörü olan 2 hasta, septo-optik displazi olan 1 hasta, meningoensefalit sekeli hipotalamik hasarlanması ve hidrosefalisi olan 1 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 14 hasta (10 kraniyofarenjioma, 4 kraniyofarenjioma dışı hipotalamik obezite hastası) çalışma grubuna dahil edilmiştir.

3.3. Çalışma Verileri

Çalışma kapsamında 14 hipotalamik obezite ve 30 ekzojen obezite hastasının vücut ağırlığı, boyu ölçülerek VKİ hesaplaması, kan basıncı ölçümü, açlık kan şekeri, insülin düzeyi, lipid profili, HbA1c, hsCRP ve TNF α düzeylerinin ölçümü, tüm gece polisomnografi tetkiki ile uykululuk skorlaması yapılmıştır.

Tüm katılımcıların antropometrik ölçümleri araştırmacı tarafından çalışmaya dahil edildikleri gün yapılmış ve kayıt edilmiştir. VKİ hesaplaması; kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölümüyle (vücut ağırlığı (kg) / boy (m)²) hesaplanmıştır. Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CDC: Center of Disease Control) 2 yaş üzerindeki hastalar için 2000 yılında modifiye edilmiş olan büyüme eğrilerine göre VKİ 95 persentil üzerinde olan çocuklar obez olarak tanımlanmıştır. VKİ z skoru ise CDC tarafından önerilen $Z = [(ölçüm/M)^L - 1] / LS$ formülüne göre hesaplanmıştır. Bu formüldeki L, M ve S değerleri yaş ve cinsiyete göre CDC'nin önerdiği şekilde alınmıştır. (M ortanca değer, L box-cox transformasyonunun “üs” değeri, S değişkenlik katsayısı)

Katılımcıların kan basıncı araştırmacı tarafından katılımcı dinlenik ve sakin haldeyken sol koldan, uygun manşonla, elle, havalı barometre ile ölçülmüştür. Yüksek ya da düşük kan basıncı ölçümü saptandığında 5 dakika aralarla ölçüm tekrarlanarak, üç ölçümün ortalaması alınmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara polisomnografi tetkiki için randevu verilmiştir. Polisomnografi randevusu günü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalar muayene edilerek, uykululuk sorgulamasına yönelik olarak hastayla ve aileleriyle görüşülmüş; araştırmacı tarafından skorlaması yapılmıştır.

Kanda çalışılacak tetkikler için; polisomnografi yapılacak günün sabahında ya da tetkik tamamlandıktan sonraki sabah aç iken alınan 5 ml venöz kan örneği insülin,

hsCRP ve TNF α tetkiki çalışılması için Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarı'na, 3 ml venöz kan örneği ise glukoz, lipid profili ve HbA1C düzeyi çalışılması için Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'na gönderilmiştir. Hafta sonu şartlarında tetkik yapıldığı durumlarda Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarı açık olmadığı için alınan kan örneği santrifüje edilerek serumu ayrıldıktan sonra +4⁰C de buzdolabında 1-2 gün saklanmıştır. Merkez Laboratuvarı'na gönderilen tetkikler aynı gün içinde çalışılmıştır. Endokrinoloji Laboratuvarı'na gönderilen tetkikler -40⁰C'de saklanarak biriktirilmiş, tüm örnekler tamamlandıktan sonra aynı zamanda, aynı teknisyen tarafından tüm katılımcıların kan örnekleri birlikte çalışılmıştır.

TNF α düzeyi; ELISA (Dolaylı enzime bağlı bağışıklık deneyi “Enzyme linked immunosorbent assay”) yöntemli, serumda çalışmaya uygun, standart ve kalite kontrolleri KİT'in içinde olan “Human TNFALPHA, Elabscience®” hazır kiti, hsCRP düzeyi; ELISA yöntemli, serumda çalışmaya uygun, CRP'nin yüksek özgünlükteki türü olan, standart ve kalite kontrolleri KİT'in içinde yer alan “Human HS CRP, ELISA kit, Elabscience®” hazır kiti, insülin düzeyi ise RIA (Enzim ilintili immün test, “Radioimmunoassay”) yöntemli, serumda çalışmaya uygun, kalite kontrol çözeltisi olan “Human Insulin Beckman Coulter immunotech®, RIA” hazır kiti temin edilerek tüm hastalar için tek seferde, aynı teknisyen tarafından Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarı'nda çalışılmıştır.

Polisomnografi tetkiki tüm gece boyunca Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Bölüm 22 içindeki Uyku Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Katılımcılar her gece uyudukları rutin uyku saatinden en az bir saat önce laboratuvara gelerek hazırlıkları tamamlanmıştır. Bu hazırlık aşamasında parametrelerin kaydı için kullanılacak elektrotlar yapıştırılarak, uyku teknisyeni tarafından gerekli bilgiler hastaya ve refakatçisine anlatılmıştır. Saçlı deriye yaptırılacak olan EEG elektrotlarının içine iletkenliği artırmak için pasta sürülüp, önceden alkol ile yağı giderilmiş kafa derisine bir spanç yardımıyla %4'lük kolodyum ile uygun şekilde uyku boyunca çıkmayacak şekilde yapıştırılmıştır. EOG ile vertikal-horizontal göz hareketleri ölçülürken; sağ gözde 1 cm lateral-süperior, sol gözde 1 cm lateral-inferior

elektrodlar, mastoid bölgeye ise referans elektrodlar yerleştirilmiştir. Çene EMG kayıtları için kullanılan elektrotlar orta hatta mandibulanın alt kenarının 1 cm üstü, mandibulanın alt kenarının 2 cm altından orta hattın 2 cm sağına ve 2 cm soluna yerleştirilmiştir. Bacak EMG kaydı için, her iki bacağa, yüzeysel elektrotlar dikine ve simetrik olarak tibialis anterior kasının orta noktasına, 2-3 cm aralıklı olarak yerleştirilmiştir. Elektrokardiyogram (EKG) kaydı tek kanalla (D II) yapılmıştır. EKG elektrotları, sağ klavikula hizasında sternumun yanı ve sol göğüs duvarında 7. kosta hizasına yerleştirilmiştir. El (uygun olmadığı durumda ayak) parmaklarından birine mandal şeklindeki nabız oksimetre probu bağlanmıştır. Solunum kaydı için apne değerlendirilmesinde oronazal termal sensor, hipopne kaydı için nazal hava basınç transdüseri kullanılmıştır. Termistör solunum sırasında alınan-verilen hava ısısındaki değişikliğin, ekspirasyon havasının sıcaklığının oda havasından farklı olmasının voltaj değişikliğine neden olması ile apneleri göstermektedir (94). Polisomnografi tetkiki tamamlandıktan sonra pasta ve kolodyum ile yerleştirilmiş olan elektrotlar, aseton yardımı ile çıkartılmıştır.

Tüm hastaların polisomnografi skorlaması aynı uyku tıbbi uzmanı (çalışma yürütücüsü) tarafından yapılmıştır. Literatürde OUAS'nın araştırıldığı birçok klinik çalışmada farklı AHİ hesaplamaları yapıldığı görülmektedir; bazı yazarlar obstrüktif, mikst ya da santral apneleri bir kısım yazar ise sadece obstrüktif apneleri AHİ hesaplamasına dahil etmiştir. Biz de literatürün çoğunluğuna ve Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflamasının son versiyonundaki AHİ tanımlamasına uygun şekilde saat başına düşen obstrüktif, mikst ve santral apnelerin toplamı olarak kabul ettik (95). Birçok çalışmada OUA tanımı için 1,5, 2 ve 5 gibi farklı AHİ değerleri alındığı da görülmektedir (1, 96-100) . Ayrıca birçok uyku tıbbi otorü tarafından 13 yaşının üzerindeki çocukların PSG skorlamasının ve OUAS tanımlamasının erişkin ölçütlere göre yapılması önerilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen çocukların büyük bir kısmının 13 yaşının üzerinde ve antropometrik ölçümlerinin erişkinlere benzer olması nedeniyle gruplamayı çocukluk çağı OUAS tanımına göre yapmanın haklı eleştiriye açık bir yorum olacağı düşünülmüştür. Bu nedenle, çalışmamızda OUAS tanımlamasına göre bir sınıflama yapmak yerine hipotalamik ve ekzojen obezite grupları ortanca AHİ değerine göre karşılaştırılmıştır. İnflamatuar ve metabolik parametreler ise hem çocukluk çağı OUAS tedavi algoritmasında tedavi endikasyonu

eşği olması hem de erişkin ölçütlerine göre OUAS varlığının gösteren değer olması nedeniyle her iki grupta ayrı ayrı AHI 5'e göre karşılaştırılmıştır.

3.4. Çalışma Kaynakları

Antropometrik ölçümler, kan basıncı ölçümü, açlık kan şekeri ve lipid profili ölçümü, obez hastalarda rutin olarak Çocuk Endokrinoloji Polikliniği bünyesinde yapılmaktadır. Serum insülin, hsCRP ve TNF α ölçümleri kit dışarıdan temin edilmek suretiyle mevcut alt yapı olanaklarıyla Hacettepe Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji Laboratuvarı'nda kit dışarıdan temin edilmek suretiyle çalışılmıştır. Polisomnografi tetkiki için Hacettepe Üniversitesi Çocuk Uyku Laboratuvarı'nda mevcut alt yapı olanakları kullanılmıştır. Çalışmada gereken hizmet ve malzeme alımları; Hacettepe Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından sunulan finansal destek ile karşılanmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” yazılımı aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve istatistiksel analizler yapıldı. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi, en düşük-en yüksek değer ve ortanca değer parantez içerisinde belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılım gösteren parametrik testlerin karşılaştırılması T testi ile yapıldı

Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi, Yates Düzeltmeli Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesin Testi ve McNemar Testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi uygulandı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik bonferroni düzeltmesi uygulandı.

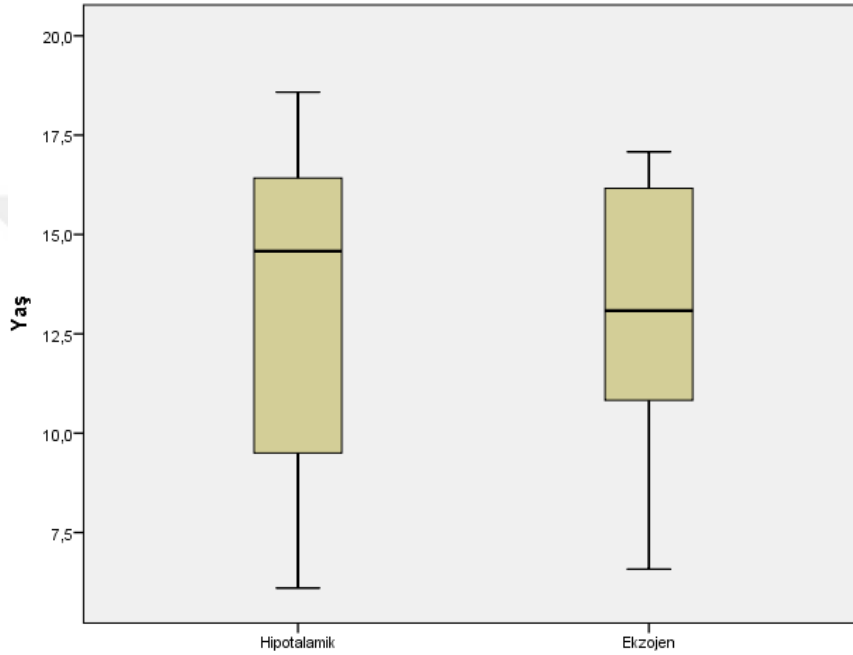
Yapılan tek değişkenli analizlerde olası faktörler belirlenerek; çok değişkenli analiz modeli oluşturuldu. Lojistik regresyon analizi kullanılarak bağımsız prediktörlerden arındırılarak çalışma grubunun aranan faktöre göre odds oranı hesaplandı.

P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 30 ekzojen obez, 14 hipotalamik obez çocuk dahil edildi. Ekzojen obezite grubunda yaş aralığı 17,1 – 6,6; ortanca yaş 13,08 ve ortalama yaş $\pm$ standart sapma $13,07 \pm 3,16$ olarak bulundu. Hipotalamik obezite grubunda ise yaş aralığı 18,6 – 6,1; ortanca yaş 14,58 ve ortalama yaş $\pm$ standart sapma $13,3 \pm 4,44$ olarak bulundu. Gruplar arası yaşlarda istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,842$).



Şekil.2 Çalışma grupları arasında yaş dağılımı

Ekzojen obezite grubunda 11 erkek (%36,6), 19 kız (%63,3) çocuk bulunurken; hipotalamik obezite grubunda ise 4 erkek (%28,6), 10 kız (%71,4) çocuk bulunmaktaydı. Gruplar arası cinslerin dağılımı benzer bulundu ($p=0,738$) (Tablo.7).

Tablo.7. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarının demografik bilgileri

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
Yaş	$13,3 \pm 4,44$ (18,6 – 6,1)	$13,07 \pm 3,16$ (17,1 – 6,6)	$p=0,842_a$
Cinsiyet			
Kız	n=10 (%34,5)	n=19 (%65,5)	$p= 0,738_b$
Erkek	n=4 (%26,7)	n= 11 (%73,3)	

a, T testiyle hesaplanmıştır.

b, Fisher'in kesinlik testiyle hesaplanmıştır.

Hipotalamik obezite grubunda; 11 kraniyofarenjioma, 2 suprasellar non-glial tümör, 1 septo-optik displazi ve 1 meningoensefalit sekeli ve hidrosefali mevcut olan hasta bulunmaktaydı (Tablo.8). Hipotalamik obezite grubundaki tüm çocuklarda komorbidite mevcut iken; ekzojen obezite grubundaki 22 çocukta (%73,3) komorbidite mevcuttu (Tablo.9).

Tablo.8 Hipotalamik obezite grubunun etiyoloji, cerrahi, radyoterapi uygulaması ve eşlik eden endokrinopati frekansları

Etiyoloji		Cerrahi	Radyoterapi	MHHE
Kraniyofarenjioma	n=10 (E=2, K=8)	n=10 (%100)	n=3 (%30)	n=10 (%100)
Suprasellar non-glial tümör	n=2 (E=1, K=1)	n=2 (%100)	n=0	n=2 (%100)
Septo-optik displazi	n=1 (E=0, K=1)	n=1 (%100)	n=0	n=1 (%100)
Meningoensefalit sekeli hipotalamik hasar, hidrosefali	n=1 (E=1, K=0)	n=0	n=0	n=1 (%100)
Endokrinopatiler				
- Hipotiroidi	n=14 (%100)			
- Büyüme hormon eksikliği	n=4 (%28,6)			
- Adrenal yetmezlik	n=14 (%100)			
- Seks steroid eksikliği	n=7 (%50)			
- Diabetes insipidus	n=10 (%71,4)			

(MHHE: multiple hipofizer hormon eksikliği)

Tablo.9. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki komorbidite durumları

	Hipotalamik obezite	Ekzojen obezite
Komorbidite durumu		p=0,041 _a
Var	n=14 (%100)	n=22 (%73,3)
Yok	n=0	n=8 (%26,7)
Komorbiditeler		
- Akut romatizmal ateş	n=0	n=1
- Astım	n=0	n=3
- DEHB	n=0	n=1
- Epilepsi	n=1	n=0
- Graves hastalığı	n=0	n=1
- Görme kaybı	n=4 (1 tam, 3 kısmi)	n=0
- Hidrosefali	n=2	n=0
- Hipertansiyon	n=2	n=14
- İnsülin direnci	n=5	n=21
- Memede basit kist	n=0	n=1
- Mental gerilik	n=2	n=1
- Osteoporoz	n=1	n=0

- Skolyoz	n=1	n=0
- Veziköüretal reflü	n=0	n=1
- Yağlı karaciğer hastalığı	n=2	n=6

a; Fisher'in kesinlik testi ile hesaplanmıştır.
(DEHB; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu)

Tablo.10 Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki ilaç kullanımı durumları

	Hipotalamik obezite	Ekzojen obezite
İlaç kullanımı		
Yok	n=0	n=22 (%73,3)
Tek ilaç	n=0	n=4 (%13,3)
Çoklu ilaç	n=14 (%100)	n=4 (%13,3)

Hipotalamik obezitesi olan çocukların tamamı birden çok ilaç kullanmaktayken, ekzojen obezitesi olan 8 hasta (%26,6) ilaç kullanmaktaydı. Hipotalamik obezite grubundaki çocukların kullandıkları ilaçlar; büyüme hormonu (n=3), desmopressin (n=10), etinil estradiol-siproteron asetat (n=1), hidrokortizon (n=14), kalsiyum-D vitamini kompleksi (n=1), klorpromazin (n=1), levetirasetam (n=2), löprolid asetat (n=1), medroksiprogesteron asetat-östradiol valerat (n=5), melatonin (n=1), metformin (n=4), multivitamin kompleksi (n=1), pantoprazol (n=1), sertralin (n=1), sodyum L-tiroksin (n=14), trileptal (n=1), ursodeoksikolik asit (n=1); ekzojen obezite grubundaki çocukların kullandığı ilaçlar ise; aripiprazol (n=1), budezonid (n=1), enalapril (n=1), etinil estradiol-siproteron asetat (n=1), metformin (n=5), metimazol (n=1), montelukast (n=1), paliperidon (n=1), penisilin (n=1) şeklindeydi.

Tablo.11 Ekzojen ve hipotalamik obezite gruplarının antropometrik ölçümleri

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
Vücut ağırlığı	62,88 ± 30,89 (23 – 132)	89,6 ± 25,84 (47,8 – 171)	p=0,005 _a
Boy	138,7 ± 20,61 (93-165)	159,8 ± 12,7 (131 – 183,3)	p=0,005 _a
VKİ	30,82 ± 8,69 (22,7 – 52,9)	34,77 ± 8,38 (25,8 – 71,2)	p=0,023 _b
VKİ z skoru	2,07 ± 0,50 (1,61 – 3,08)	2,39 ± 0,34 (1,61 – 2,92)	p=0,041 _b

a, T testiyle hesaplanmıştır.

b, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

Ekzojen obezite grubunda vücut ağırlığı aralığı 171,0-47,8; ortancası 85,2 ve ortalama vücut ağırlığı ± standart sapma 89,6 ± 25,84 kg olarak bulundu. Hipotalamik obezite grubunda ise vücut ağırlığı aralığı 23,0-132,0; ortancası 59,5 ve ortalama vücut ağırlığı

$\pm$ standart sapma $62,88 \pm 30,89$ kg olarak bulundu. Ekzojen obezite grubunda boy aralığı 131,0-183,3; ortancası 160,0 ve ortalama boy uzunluğu $\pm$ standart sapma $159,8 \pm 12,7$ cm olarak bulundu. Hipotalamik obezite grubunda ise boy aralığı 93,0-165,0; ortancası 143,4 ve ortalama boy uzunluğu $\pm$ standart sapma $138,7 \pm 20,61$ cm olarak bulundu. Ekzojen obezite grubunun VKİ z skoru aralığı 1,61 – 2,92; ortancası 2,43 ve ortalama VKİ $\pm$ standart sapma $2,39 \pm 0,34$ iken; hipotalamik obezite grubunun VKİ z skoru aralığı 1,61-3,08; ortancası 1,81 ve ortalama VKİ $\pm$ standart sapma $2,07 \pm 0,50$ bulundu. Ekzojen obezite grubunun vücut ağırlığı, boyu, VKİ ve VKİ z skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,005$, $p=0,005$, $p=0,023$ ve $p=0,041$) (Tablo.11).

Ekzojen obezite grubunun sistolik kan basıncı hipotalamik obezite grubuna göre daha yüksek, diyastolik kan basınçları ise iki grupta benzer bulundu. Hipertansiyon varlığı (yaş, cinsiyet ve boya göre sistolik ve/veya diyastolik kan basıncının 95 persentil üzerinde olması) açısından ise hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.12).

Tablo.12 Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak kan basıncı ölçümlerinin ve hipertansiyon varlığının incelenmesi

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
Sistolik kan basıncı	$107,9 \pm 11,22$ (90-130)	$119,8 \pm 16,79$ (90-150)	$p=0,020_a$
Diyastolik kan basıncı	$72,14 \pm 8,71$ (60-90)	$75,67 \pm 11,12$ (60-100)	$p=0,423_b$
Kan basıncı <95p*	n=12 (%37,5)	n=20 (%62,5)	$p=0,282_c$
Kan basıncı >95p*	n=2 (%16,7)	n=10 (%33,3)	

(* Yaş, cinsiyet ve boy persentiline göre ölçülen kan basıncının 95 persentil üzerinde olması durumu hipertansiyon olarak kabul edilmiştir.)

a, T testiyle hesaplanmıştır.

b, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

c, Fisher'in kesinlik testiyle hesaplanmıştır.

Her iki gruptaki toplam 44 çocuğun AHI skorunun 10 ve üzerinde oluşu (ağır OUAS) ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, her iki grubun kendi içindeki ağır OUAS ($AHI \geq 10$) olması ile hipertansiyon varlığı arasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo.13).

Tablo.13 Ağır OUAS ile hipertansiyon varlığı arasındaki ilişkinin tüm katılımcılarda ve her iki grupta ayrı ayrı ve karşılaştırılmalı incelenmesi

	Kan basıncı <95p	Kan basıncı >95p	Güven aralığı
--	------------------	------------------	---------------

Tüm katılımcılar (n=44)			
AHI ≥ 10	n=4 (%44,4)	n=5 (%55,6)	p=0,087 _a
AHI ≤ 10	n=28 (%80)	n=7 (%20)	
Hipotalamik obezite (n=14)			
AHI ≥ 10	n=3 (%60)	n=2 (%40)	p=0,11 _a
AHI ≤ 10	n=9 (%100)	n=0 (%0)	
Ekzojen obezite (n=30)			
AHI ≥ 10	n=1 (%25)	n=3 (%75)	p=0,095 _a
AHI ≤ 10	n=19 (%73,1)	n=7 (%26,9)	

(AHI; apne-hipopne indeksi)

a, Fisher'in kesinlik testiyle hesaplanmıştır.

Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında yapılan uykululuk skorlamasında gün içi uykululuk, horlama, dikkat dağınıklığı, gece uykuda sık uyanma ve toplam skorlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Gün içi pinekleme/kestirme iki çocukta görülürken, uykuya dalma güçlüğü yaşayan katılımcı ise yoktu. Bu nedenle bu sorgulamalara yönelik gruplar arasında istatistik kurulmadı. (Tablo.14)

Tablo.14. Uykululuk skorlamasının hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
Gün içi uykululuk	n=5 (%35,7)	n= 10 (%33,3)	p=0,87 _a
Horlama	n=8 (%57,1)	n= 21 (%70)	p=0,402 _b
Pinekleme/kestirme	n=0	n= 2 (%6,7)	
Dikkat dağınıklığı	n=4 (%28,6)	n= 3 (%10)	p=0,184 _a
Gece sık uyanma	n=9 (%64,3)	n= 12 (%40)	p=0,133 _c
Toplam skor	1,5 $\pm$ 1,29 (0 – 4)	2,0 $\pm$ 0,89 (0 – 3)	p=0,547 _d

a, Süreklilik düzeltme katsayısı 1,0 olarak hesaplanmıştır.

b, Süreklilik düzeltme katsayısı 0,619 olarak hesaplanmıştır.

c, Süreklilik düzeltme katsayısı 0,239 olarak hesaplanmıştır.

d, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

Tablo.15. Uykululuk sorgulama skoruyla AHI'nin ilişkisinin (AHI ≥ 5 'e göre) hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	Uykululuk sorgulama skoru	Güven aralığı
Hipotalamik obezite		
AHI<5	1,0 $\pm$ 1,03 (1,33)	p=0,228 _a
AHI ≥ 5	3,09 $\pm$ 1,39 (2,25)	
Ekzojen obezite		
AHI<5	2,0 $\pm$ 0,84 (1,39)	p=0,029 _a
AHI ≥ 5	2,0 $\pm$ 0,76 (2,29)	

a, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

Hipotalamik obezite grubunda $AHI \geq 5$ olmasıyla uykululuk sorgulama skoru arasında ilişki bulunmazken, ekzojen obezite grubunda $AHI \geq 5$ olanlarda uykululuk sorgulama skorunun daha yüksek olduğu bulundu (Tablo.15). Her iki grupta tedavi gerektiren OUAS ($AHI \geq 5$) ile horlama varlığı arasında anlamlı bir ilişkisi bulunmadı. Ancak ekzojen obezite grubunda $AHI \geq 5$ olan tüm hastalarda (%100) horlama mevcutken; hipotalamik obezite grubunda $AHI \geq 5$ olan hastaların (n=8) içinden, 6 hastada (%75) horlama mevcuttu (Tablo.16).

Tablo.16. Horlamayla AHI 'nin ilişkisinin ($AHI \geq 5$ 'e göre) hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	Horlama yok	Horlama var	Güven aralığı
Hipotalamik obezite			
$AHI < 5$	n=4 (%66,7)	n=2 (%33,3)	p=0,277 _a
$AHI \geq 5$	n=2 (%25)	n=6 (%75)	
Ekzojen obezite			
$AHI < 5$	n=9 (%39,1)	n=14 (%60,9)	p=0,071 _a
$AHI \geq 5$	n=0 (%0)	n=7 (%100)	

a, Fisher'in kesinlik testiyle hesaplanmıştır.

Tablo.17. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında Mallampati skorunun karşılaştırmalı olarak incelenmesi

Mallampati skoru	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
1	n=6 (%42,9)	n=14 (%46,7)	p= 0,972 _a
2	n=7 (%50)	n=14 (%46,7)	
3	n=1 (%7,1)	n=2 (%6,7)	
4	n=0	n=0	

a, Pearson ki-kare testiyle hesaplanmıştır.

Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarının Mallampati skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.17).

Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki polisomnografi bulgularının karşılaştırmalı incelemesinde; hipotalamik obezite grubunda en düşük parsiyel oksijen saturasyonu ve uyku etkinliği yüzdesi ekzojen obezite grubuna göre daha düşük bulunurken; hipotalamik obezite grubunun apne-hipopne indeksi ve desatürasyon ($spO_2 < 90$) süresi ekzojen obezite grubuna göre daha yüksek bulundu. Desatürasyon indeksi hipotalamik obezite grubunda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Uyanayazma indeksleri ise her iki grupta benzerdi.

Hipotalamik obezite grubunun AHİ aralığı 0 – 30,2; ortalanca AHİ $\pm$ standart sapma 5,8 $\pm$ 10,34 iken; ekzojen obezite grubunun AHİ aralığı 0 – 22,2; ortalanca AHİ $\pm$ standart sapma 2,0 $\pm$ 5,45 saptandı (Tablo.18).

Tablo.18. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki polisomnografi bulgularının karşılaştırmalı olarak incelenmesi

PSG bulguları	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
AHİ	5,8 $\pm$ 10,34 (0 – 30,2)	2,0 $\pm$ 5,45 (0 – 22,2)	p=0,015 _a
Uyku etkinliği (%)	67,7 $\pm$ 21,49	81,05 $\pm$ 14,13	p=0,041 _a
Uyanayazma indeksi	14,05 $\pm$ 6,61 (3,8-23,8)	10,45 $\pm$ 3,72 (4,3-18,3)	p=0,075 _b
En düşük spO2 (%)	86 $\pm$ 8,39 (63 – 94)	91 $\pm$ 5,84 (70 – 97)	p=0,046 _a
Desatürasyon süresi (dk)	0,55 $\pm$ 45,65 (0 – 171,7)	0 $\pm$ 3,88 (0 – 18,3)	p=0,034 _a
Desatürasyon indeksi	0,015 $\pm$ 11,46 (0 – 43)	0 $\pm$ 0,67 (0 – 3,6)	p=0,063 _a

a, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

b, T testiyle hesaplanmıştır.

Hipotalamik ve ekzojen obezite grupları arasında HbA1c yüzdesi, açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.19).

Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı bakıldığında, AHİ $\geq$ 5'e göre HbA1c %5,5'ten yüksek olması, AHİ $\geq$ 5'e göre açlık insülininin 25 μ IU/ml 'den yüksek olması, AHİ $\geq$ 5'e göre açlık glukozunun 110 mg/dl'den yüksek olması ve AHİ $\geq$ 5'e göre açlık glukoz/insülin oranının 7'den büyük olması arasında da anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.20).

Tablo.19. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında HbA1c yüzdesi, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranının karşılaştırmalı olarak incelenmesi

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
HbA1c (%)	5,54 $\pm$ 0,73 (4,4-7,4)	5,23 $\pm$ 0,41 (4,25-6,3)	p=0,075 _a
Açlık glukoz düzeyi (mg/dl)	86,7 $\pm$ 12,74 (71-128)	93,17 $\pm$ 10,72 (77-127)	p=0,106 _a
Açlık insülin düzeyi (uIU/ml)	29,9 $\pm$ 53,2 (1,9-211,8)	35,4 $\pm$ 35,5 (4,1-189,8)	p=0,087 _a
AG/Aİ >7	n=5 (%41,7)	n=7 (%58,3)	p=0,62 _b
AG/Aİ <7	n=9 (%28,1)	n=23 (%71,9)	

(AG açlık glukoz düzeyi, Aİ açlık insülin düzeyi)

a, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

b, Yates düzeltilmeli Pearson ki-kare testiyle hesaplanmıştır.

Tablo.20. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında AHİ ile HbA1c yüzdesinin (HbA1c $\geq$ %5,5'a göre), açlık insülin düzeyinin (açlık insülin $\geq$ 25 μ IU/ml'e göre), açlık glukoz düzeyinin (açlık glukoz $\geq$ 110 mg/dl'e göre) ve açlık glukoz/insülin oranının ($AG/Aİ \leq 7$ 'ye göre) karşılaştırılarak incelenmesi

	Hipotalamik obezite		Ekzojen obezite	
	AHİ<5	AHİ $\geq$ 5	AHİ<5	AHİ $\geq$ 5
HbA1c < %5,5	n=5 (%83,3)	n=3 (%37,5)	n=20 (%87)	n=4 (%57,1)
HbA1c $\geq$ %5,5	n=1 (%16,7)	n=5 (%62,5)	n=3 (%13)	n=3 (%42,9)
	p=0,138 _a		p=0,12 _a	
Açlık insülin < 25 μ IU/ml	n=5 (%83,3)	n=6 (%75,0)	n=14 (%60,9)	n=2 (%28,6)
Açlık insülin $\geq$ 25 μ IU/ml	n=1 (%16,7)	n=2 (%25)	n=9 (%39,1)	n=5 (%71,4)
	p=1,0 _a		p=0,204 _a	
Açlık glukoz < 110 mg/dl	n=6 (%100)	n=7 (%87,5)	n=22 (%95,7)	n=6 (%85,7)
Açlık glukoz $\geq$ 110 mg/dl	n=0 (%0)	n=1 (%12,5)	n=1 (%4,3)	n=1 (%14,3)
	p=1,0 _a		p=0,418 _a	
AG/Aİ >7	n=3 (%50)	n=2 (%25)	n=7 (%30,4)	n=0 (%0)
AG/Aİ $\leq$ 7	n=3 (%50)	n=9 (%75)	n=16 (%69,9)	n=7 (%100)
	p=0,580 _a		p=0,154 _a	

(AHİ, apne-hipopne indeksi; AG/Aİ, açlık glukoz/açlık insülin düzeyi oranı)

a, Fisher'in kesinlik testi ile hesaplanmıştır.

Hipotalamik obezite grubunda LDL ve toplam kolesterol düzeyleri ekzojen obezite grubuna göre daha yüksek ($p < 0,05$), trigliserid düzeyleri her iki grupta benzer ($p > 0,05$) saptandı. Ancak dislipidemi varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.20). Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı bakıldığında, AHİ $\geq$ 5 olmasıyla dislipidemi varlığı arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo.22).

Tablo.21. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı ve karşılaştırmalı olarak LDL, trigliserid, toplam kolesterol düzeylerinin ve dislipidemi varlığının incelenmesi

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
LDL (mg/dl)	135,86 $\pm$ 42,6 (89-234)	108,9 $\pm$ 21,47 (65-159)	p=0,040_a
Trigliserid (mg/dl)	142,36 $\pm$ 84,08 (54-284)	136,3 $\pm$ 61,56 (72-328)	p=0,605 _b
Toplam kolesterol (mg/dl)	210,64 $\pm$ 54,71 (138-332)	167,5 $\pm$ 26,43 (112-231)	p=0,013_a
Lipid profili			
- Normal	n=6 (%22,2)	n=21 (%77,8)	p=0,165 _c
- Dislipidemi (+)	n=8 (%47,1)	n=9 (%52,9)	

a, T testiyle hesaplanmıştır.

b, Mann-Whitney U testiyle hesaplanmıştır.

c, Yates düzeltilmeli Pearson ki-kare testiyle hesaplanmıştır. (LDL; düşük dansiteli lipoprotein)

Tablo.22. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı AHİ ile ($AHİ \geq 5$ 'e göre) dislipidemi varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Lipid profili normal	Dislipidemi mevcut	Güven aralığı
Hipotalamik obezite			
AHİ < 5	n=3 (%50)	n=3 (%50)	p=1,0
AHİ ≥ 5	n=3 (%37,5)	n=5 (%62,5)	
Ekzojen obezite			
AHİ < 5	n=16 (%69,6)	n=7 (%30,4)	p=1,0
AHİ ≥ 5	n=5 (%71,4)	n=3 (%28,6)	

(AHİ, apne-hipopne indeksi)

Tablo.23. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında inflamatuvar belirteçlerin ayrı ayrı ve karşılaştırmalı incelenmesi

	Hipotalamik obezite (n=14)	Ekzojen obezite (n=30)	Güven aralığı
hsCRP (pg/ml)	635,96 ± 377,47 (34,86 – 1214,8)	786,48 ± 374,5 (135,0 – 1402,2)	p=0,246 _a
TNFα (pg/ml)	25,51 ± 32,99 (6,6 – 101,3)	28,42 ± 50,97 (6,41 – 219,61)	p=0,840 _a

(hsCRP: high spesific C-reactive protein, TNFα; tümör nekrotizan faktör alfa)

a, Mann Whitney U testiyle p değeri hesaplanmıştır.

Hipotalamik ve ekzojen obezite grupları arasında inflamatuvar belirteçler olan hsCRP ve TNFα düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm katılımcılar arasında AHİ ile ($AHİ \geq 5$ 'e göre) hsCRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. VKİ z skoru ile hsCRP korelasyonu için Pearson korelasyon katsayısı -0,072 hesaplandı. Hipotalamik ve ekzojen obezite grupları içinde ayrı ayrı AHİ ile hsCRP ve TNFα ilişkisine bakıldığında da AHİ'ye göre inflamatuvar belirteç düzeylerinde anlamlı bir fark görülmedi (Tablo.23-24).

Tablo.24. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında ayrı ayrı AHİ ile ($AHİ \geq 5$ 'e göre) inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin incelenmesi

	hsCRP (pg/ml)	TNFα (pg/ml)
Hipotalamik obezite (n=14)	p=0,881 _a	p=0,248 _a
AHİ < 5 (n=6)	652,29 ± 406,24	10,68 ± 4,31
AHİ ≥ 5 (n=8)	623,71 ± 382,54	40,14 ± 39,78
Ekzojen obezite (n=30)	p=0,007 _a	p=0,873 _a
AHİ < 5 (n=23)	886,17 ± 323,99	27,66 ± 49,28
AHİ ≥ 5 (n=7)	458,91 ± 360,19	30,90 ± 60,36

(AHİ, apne-hipopne indeksi, hsCRP: yüksek spesifik C-reaktif protein, TNFα; tümör nekrotizan faktör alfa)

a, Mann Whitney U testiyle p değeri hesaplanmıştır.

Çoklu karşılaştırma için Bonferroni ayarlaması yapılmıştır.

Lojistik regresyon modelinde; hipotalamik ve ekzojen obezite grupları arasındaki $AHI < 5$ ve $AHI \geq 5$ 'e göre odds oranı hesaplanırken yaş ve cinsiyet değerlerinden arındırıldığında odds oranı hipotalamik obezitede 4,41 bulunmuştur. VKİ z skorundan da arındırıldığında ise odds oranı benzer (4,38) bulunmuştur.



5. TARTIŞMA

Uykululuk ya da uyku apnesine yönelik şikayet varlığı aranmaksızın VKİ persentiline göre obezite tanısı konan hastaların dahil edildiği ve obezite etiyolojilerine göre hipotalamik ve ekzojen obezite olarak gruplandırıldığı bu çalışmada, hastaların demografik özellikleri, uykululuk bulguları, kan basıncı ölçümleri, laboratuvar bulguları (serum inflamatuvar belirteçleri ve metabolik tetkikler), polisomnografi sonuçları, tedavileri, komorbiditeleri incelenmiş ve iki grup kıyaslanarak aradaki farklılıklar ortaya konulmuştur. Hipotalamik obezite grubu için kraniyofarenjioma ve diğer yapısal hipotalamus hasarının eşlik ettiği hastalar dahil edilmiştir. 10 kraniyofarenjioma hastasının hepsinin tanısı tümör rezeksiyonu sonrası patolojik olarak doğrulanmıştı. Kraniyofarenjioma dışı hipotalamik obezite hastalarının ikisi santral sinir sistemi tümörü (suprasellar, non-glial), biri septo-optik displazi ve biri de post-enfeksiyöz hipotalamik hasarın görüldüğü hastalardı.

Çalışmamızda hipotalamik obezite grubunda, ekzojen obezite grubuna göre obstrüktif uyku apnesi riski daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca multivaryant analizinde hastaların yaş, cinsiyet ve VKİ z skorlarının rölatif risklerinden arındırılarak oluşturulan lojistik regresyon modelinde hipotalamik obezitenin odds oranı 4,4 olarak bulunmuştur. Kraniyofarenjioma ya da diğer santral sinir sistemi tümörlerinde uyku fonksiyonlarının değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur (101-104). Ancak bu çalışmalarda uykunun başlatılmasıyla ilişkili bozukluklarla ilişkili sorunların daha yoğunlukta ele alındığı, bu grup hastalarda sekonder narkolepsiye ikincil aşırı gün içi uykululuk saptandığı görülmektedir. Bu grup hastaların apne ve hipoksilere bağlı olarak uykunun bölünmesi sonucunda uykunun sürdürülmesiyle ilişkili sorunlarının araştırıldığı kısıtlı sayıda çalışmaya rastlanmaktadır (105). Ayrıca bu çalışmaların çoğunluğunda hipotalamik obeziteden ziyade hipotalamik hasarın uyku fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri tartışılmıştır. Santral sinir sistemi tümörü sonrasında sağ kalan çocuklarda uyku fonksiyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada suprasellar yerleşimli tümörü olan obez ve aşırı kilolu çocuklarda uykuda solunum bozukluklarının daha sık olduğu gösterilmiştir (106). Ayrıca santral sinir sistemi tümörü ile takip edilen 14 çocuk hastanın retrospektif incelemesinin yapıldığı bir çalışmada ise hipotalamus/hipofiz bölgesi hasarlanan çocukların bu hasarının tümör, cerrahi, hidrosefali veya tüm beyine ya da suprasellar alana lokalize radyoterapi

uygulanmasıyla ilişkili olmasından bağımsız olarak aşırı gün içi uykululuk saptanmıştır (107). Santral sinir sistemi neoplazmı olan çocuklarda hipofiz/hipotalamus hasarının şiddetli uykululuk yakınmalarıyla ilişkili olduğu, suprasellar tümörler (108), sellar, parasellar ve hipotalamik alanları tutan tümörler (106), kraniyofarenjiomalar (109) ve pinealomalarda (110) polisomnografik olarak semptomatik narkolepsi saptandığı bildirilmiştir.

Kraniyofarenjioma ilişkili hipotalamik obezitesi olan 15 ergenin, yaş, cinsiyet ve VKİ çalışma grubuyla kontrollü karşılaştırılarak çalışmaya dahil edilen 15 ekzojen obez ergenle uykuda solunum bozukluklarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da benzer şekilde kraniyofarenjiomalı ergenlerde, ekzojen obez ergenlere göre AHİ daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada hastaların santral ve obstrüktif AHİ skorları ayrı ayrı hesaplandığında her iki AHİ skoru da kraniyofarenjioma grubunda daha yüksek bulunmuştur. Kraniyofarenjiomalı hastaların uyku latanslarının daha uzun olması nedeniyle toplam uyku sürelerinin daha uzun ve uykululuk halinin daha sık olduğu yorumu da yapılmıştır. Ayrıca kraniyofarenjioma hastalarda hem REM hem de NREM’de spO2 daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlarla da obezitenin derecesinden bağımsız olarak obezite mekanizmasının uykuda solunum bozukluklarını etkileyen bir faktör kabul edilmesi gerektiği savunulmuştur (1). Başka bir erişkin çalışmasında ise 7 kraniyofarenjioma ve 10 sağlıklı kontrolün polisomnografi bulguları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır (111). Bu çalışmada kraniyofarenjiomalı hastaların hepsi en az bir kez cerrahi geçirmiş, bir hasta radyoterapi tedavisi de almış, 6 hasta erişkin yaşta tanı alırken, 1 hasta ise 18 yaşından önce kraniyofarenjioma tanısı almıştı. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun VKİ daha yüksektir. Her ne kadar gruplar arası VKİ’de istatistiksel olarak fark saptanmasa da klinik olarak çalışmayı etkilemiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca çalışma ve kontrol grupları, polikliniğe başvuran hastalarının onamı doğrultusunda belirlenmiştir. Hipotalamik obezite tanısıyla izlenen hastaların büyük çoğunluğunun şehir dışından gelmesi, uyku testi için bir gece hastanede yatış gerekmesi nedeniyle; bu grupta uyku ile ilişkili sorun ve merakı olan hasta ve/veya velisinin çalışmaya dahil olma onamını vermede daha motive olabilecekleri, bunun da sonuçları etkilemiş olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle randomize çalışmalarla sonuçların desteklenmesi önerilir.

Kraniyofarenjiomalı hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı birçok çalışmada kraniyofarenjioma tedavisi sonrasında yaşam kalitelerinin etkilendiği (112), kişilerin yorgunluk beyanlarının daha sık (113), gün içi uykululuk ve uyku düzensizliklerinin daha sık (109, 114-117), uyku paternleri normal olmasına karşın şiddetli uykuluklarının olduğu (118, 119) bildirilmiştir. Lokal olarak tümör basısı, cerrahi tedavi ya da radyasyon hasarı nedeniyle suprakiazmatik nükleusun hasarlanarak sirkadyen işlevlerde bozulma, gündüz uykululuğu ve yorgunluğa neden olduğu düşünülmektedir (120). Kraniyofarenjiomalı hastalarda suprakiazmatik nükleusun işlevindeki bozukluğun bir belirtici olarak melatonin salınımında faz kayması olduğu, gece ve sabah erken saatlerde melatonin konsantrasyonunun düştüğü gösterilmiştir (118).

Kraniyofarenjioma ilişkili obezitesi olan 15 ergenin ekzojen obez ergenlerle karşılaştırıldığı bir çalışmada desatürasyon ($spO_2 < \%90$) süresi, REM ve NREM'deki ortalama spO_2 yüzdesi kraniyofarenjiomalı ergenlerde daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada kraniyofarenjiomalı hastalarda uyku parçalanmasının daha sık ve uyku etkinliğinin daha düşük saptanmıştır (1). Çalışmamızda da benzer şekilde hipotalamik obezite grubunun en düşük spO_2 ve uyku etkinliği yüzdesi ekzojen obezite grubuna göre daha düşük; desatürasyon ($spO_2 < \%90$) süresi daha yüksek ve uyku etkinliği daha düşük saptanmıştır. Desatürasyon indeksi ise hipotalamik obezite grubunda daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hipotalamik obezlerde apne ve hipopnelerin daha sık görülmesi ve kraniyofarenjioma nedeniyle daha önce bahsedilmiş olan sirkadyen ritmin düzenlenmesindeki sorunlar nedeniyle uyku etkinliğinin hipotalamik obez grubunda daha düşük olması ön görülebilir bir sonuçtur. Ancak uyku etkinliğindeki azalmanın, uykululuk sorgulama skorlarına yansımamış olduğu görülmektedir. Uykululuk sorgulamasının yapıldığı birçok çalışmada da beyana dayalı uykululuk değerlendirmesinin, uyku testi sonuçlarıyla örtüşmediği gösterilmiştir (121). Özellikle hipotalamik hasarın görüldüğü santral sinir sistemi tümörlerinde, hipotalamik hasara ikincil kişinin uykululuk durumunu doğru değerlendiremeyebileceği; yorgunluğa bağlı olduğundan daha fazla uykululuk tarifleyebileceği gibi, özellikle beyana dayalı sorgulamalarda varolan uykuluk sorunlarını uygun şekilde tarifleme motivasyonunu kaybetmiş olabileceği düşünülmektedir (105, 107, 113).

Hipotalamik obezite grubundaki hastaların hepsinde obezitelerinin nedeni olan hipotalamik hasarlanmaya ikincil endokrinopatiler eşlik ettiği için komorbidite görülme oranı %100 iken, ekzojen obezite grubundaki 22 çocukta (%73,3) komorbidite mevcuttu (Tablo.9). Çocukluk çağı obezitesinde 5000'den fazla çalışmanın tarandığı bir derlemede obezitede en sık görülen komorbiditelerin metabolik risk faktörleri ve astım olduğu saptanmıştır (122). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde ekzojen obezite grubunda en sık insülin rezistansı, hipertansiyon, yağlı karaciğer hastalığı ve astımın eşlik ettiği görülmüştür. Hipotalamik obezite grubunda ise; hipotiroidi ve adrenal yetmezlik tüm hastalarda mevcutken, diabetes insipidus %71,4, seks steroid eksikliği %50 ve büyüme hormon eksikliği ise %28,6 oranında mevcuttu. Hipofiz hormon eksikliklerinin uykuda solunum bozukluklarını artırma potansiyeli mevcuttur (123). Hipofizer hormon eksikliğinin görüldüğü hastaların hepsine replasman tedavisi verilse bile otoregülasyon ve geri besleme mekanizmalarının farklı çalıştığı farklı hastalarda verilen tedavilerin oluşturacağı hormon seviyeleri de farklı olacaktır (124). Büyüme hormon tedavisinin adenoid ve tonsiller dokuda hipertrofiye yol açarak OUA riskini artırdığı bilinmektedir (125).

Hipotalamik ve ekzojen obezite grupları homojen bir yaş dağılımı göstermekteydi, hastaların çoğunluğu 11-17 yaş arasındaki gençlerden oluşmaktaydı (Şekil.2). Ancak hastaların antropometrik ölçümleri gruplar arasında farklılık göstermekteydi. Ekzojen obezite grubunun vücut ağırlığı, boy uzunluğu, VKİ ve VKİ z skoru istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. Obezitenin tedavi edilebilen kronik bir hastalık olduğu bilincinin topluma henüz yeteri kadar yerleşmemiş olması nedeniyle ciddi ya da morbid obezite durumu görülene kadar birçok aşırı kilolu ve obez çocuk ve gencin herhangi bir sağlık kuruluşuna sorunu çözmeye yönelik başvuruda bulunmadığı bilinmektedir (126). Çalışmamızdaki ekzojen obezite hastalarının kendilerince sorun teşkil edecekleri boyutta bir vücut ağırlığı artışı olması durumunda poliklinik başvurularının olduğu; hipotalamik obezite grubunda ise temel sorunun hipotalamik hasar ve/veya buna yol açan santral sinir sistemi tümörü olduğu, bu hasta grubunda obezite riskinin artmış olması nedeniyle erken dönemde obezite mücadele programları uygulanması ve hastaların erken dönemde bilinçlendirilmesi nedeniyle vücut ağırlığı kontrolünün ekzojen obezite grubuna göre daha iyi sağlanmış olabileceği düşünülmüştür. Her ne kadar toplum temelli çalışmada yaşa ve cinsiyete

göre vücut kitle indeksinin %95'in üzerinde olması OUA için bir risk faktörü olarak tespit edilmemiş olsa da (127) obez çocuk ve ergenlerde OUAS prevalansının (%13-61), genel pediatri popülasyonuna göre (%1-6) 2-10 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (128). Çalışmamızda VKİ ile AHİ arasında beklenen yönde bir ilişki saptanmamıştır. Hipotalamik obezite grubunun VKİ'nin, ekzojen obeziteye göre düşük olmasının bu sonuca yol açabileceği düşünülmüştür. Bu nedenle VKİ kontrollü karşılaştırılmış grupların belirlendiği daha kapsamlı çalışmalar, daha doğru bir yorumlamaya imkan verecektir.

Çocukluk çağı obezitesinde kan basıncı yüksekliği riski artmaktadır (129). Obez ergenlerin %30'unda kan basıncı yüksekliğinin görüldüğü bildirilmiştir (130). Bizim çalışmamızda ekzojen obezite grubunun sistolik kan basıncı hipotalamik obezite grubuna göre daha yüksek, diyastolik kan basınçları iki grupta benzerdi. Ekzojen obezite grubunun VKİ ve VKİ z skorlarının daha yüksek olması nedeniyle sistolik kan basıncı ölçümlerinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür. Literatürde OUA'nın kan basıncı yüksekliği için obeziteden bağımsız bir risk faktörü olduğu ve OUA tedavisi sonrasında hastaların kan basıncı regülasyonunun daha kolay sağlandığı gösterilmiştir (131). Erişkinlerde 24 saat boyunca kan basıncı takibinin yapıldığı çalışmalarda, CPAP tedavisi sonrasında, tedavi verilemeyen ya da konservatif tedavi verilen hastalara göre sistolik kan basıncında 2,5 mm_Hg, diyastolik kan basıncında 1,5 – 2 mm_Hg, dirençli hipertansiyonu olanlarda ise sistolik kan basıncında 4,7 – 7,2 mm_Hg, diyastolik kan basıncında ise 2,9 – 4,9 mm_Hg düşüş gözlenmiştir (132-135). Çocuklarda yapılan çalışmalarda da uykuda solunum bozukluklarının kan basıncı üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir ancak çocuklardaki kan basıncı ile uykuda solunum bozuklukları ilişkisi, erişkinlerdeki kadar güçlü değildir. Çocuklarda ambulator kan basıncı ölçümünün yapıldığı çalışmalarda uykuda solunum bozukluklarının özellikle noktürnal hipertansiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (136). Horlaması olan 95 çocuğun (45 obez, 50 zayıf-normal) ambulator kan basıncı ölçümünün yapıldığı başka bir çalışmada ise desatürasyon indeksiyle kan basıncı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (137). OUAS şüphesiyle ileri merkeze yönlendirilen çocukların 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümlerinin yapıldığı bir çalışmada; orta ve ağır OUAS saptanan çocukların kan basınçlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (138). Bizim çalışmamızda ise AHİ skorunun 5 ve üzerinde olması (normal-hafif OUAS ile orta-ağır OUAS arasında) ya da 10 ve üzerinde olması

(normal-hafif-orta OUAS ile ağır OUAS durumu) ile hipertansiyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo.12). Bu sonuçları değerlendirirken; bizim çalışmamızda ağır OUAS saptanan çocukların VKİ dağılımının grubun geneline benzer olduğu, OUAS şiddetiyle kan basıncının ilişkili bulunduğu çalışmada ise ağır OUAS olan çocukların VKİ'lerinin hafif ve orta OUAS grubuna göre daha yüksek olduğu, bu nedenle kan basıncı farkının ortaya çıkmasında obezite derecesinin OUA'dan daha yüksek bir etki gücüne sahip olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca klinik olarak kan basıncı yüksekliğine neden olmasa bile obezite ve OUAS'ın ayrı ayrı endotelial fonksiyon bozukluğa yol açtıkları bilinmektedir (139-141). Bu iki klinik durumun birlikteliğinin endotel disfonksiyonu üzerindeki etkilerinin araştırıldığı; obez, obez-olmayan, OUAS olan ve olmayan çocuklarda modifiye hiperemik test ile endotel fonksiyonunun değerlendirildiği bir çalışmada; endotel disfonksiyonu en yüksek olarak obez ve OUA olan grupta, ikinci sıklıkta obez olup OUA olmayan grupta ve en düşük insidans ise zayıf ve OUA olan grupta görülmüştür (142). OUAS tanısı alan çocuklarda ambulator (24 saat) kan basıncı ölçümlerinin yapıldığı bir çalışmada ise; apne, desatürasyon ve obezite frekansları kan basıncı ile ilişkili bulunmuştur (143). Bizim çalışmamızda hastaların nokturnal kan basıncı ölçümleri yapılmamıştır. Gündüz poliklinik şartlarında yapılmış olan kan basıncı ölçümlerine göre gruplar arasında hipertansiyon varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Özellikle nokturnal kan basıncı değişikliklerinin belirgin olup, gün içi kan basıncı değişikliklerinin daha nadiren görüldüğü çocukluk çağında, OUAS ile kan basıncı ilişkisini açıklamada sadece gündüz ölçümlerinin yeterli olmayacağı, 24 saat kan basıncı monitorizasyonu yapılmasının daha uygun olacağı görülmektedir. Bizim gibi teknik eleman ve teçhizat yetersizliği nedeniyle her OUAS olan obez çocuğa 24 saatlik kan basıncı monitorizasyonu yapamadığımız kliniklerde ise; hastaların her poliklinik vizitinde kan basıncı yüksekliğine yönelik semptomatik olarak sorgulanması ve kan basıncı ölçümü yapılarak takip edilmesi uygun olacaktır.

Uyku bozukluklarına yönelik olan sorgulama ve anketlerin, uyku çalışmalarının sonuçlarıyla karşılaştırıldığı çalışmalarda; uykuda solunum bozukluklarının tespitinde doğru sonuçlar yansıtamadığı gösterilmiştir. Obezitede emosyonel stres de arttığı için erişkin obezite hastalarının uykululuk sorgulamalarına verdikleri yanıtların objektif uyku çalışmalarının sonuçlarını yansıtmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle uykululuk sorgulama skorları düşük olan hastalarda bile klinik olarak risk faktörleri mevcutsa

uyku çalışması yapılması önerilmektedir. Bu sonuçlara benzer şekilde çalışmamızdaki hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarında yapılan uykululuk skorlamasında gün içi uykululuk, horlama, dikkat dağınıklığı, gece uykuda sık uyanma varlığı açısından bir fark saptanmadığı gibi, bu sorgulama sonuçlarının AHI ile de ilişkisi saptanmamıştır (Tablo.13). Gruplar içinde ayrı ayrı karşılaştırıldığında ise; hipotalamik obezite grubunda $AHI \geq 5$ veya $AHI < 5$ olmasıyla uykululuk sorgulama skoru arasında ilişki bulunmazken, ekzojen obezite grubunda $AHI \geq 5$ olanlarda uykululuk sorgulama skorunun daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo.14). Bu sonuçtan hipotalamik obezite grubunda, ekzojen obezlere göre daha düşük uykululuk yakınmalarında bile tedavi gerektirir düzeyde OUAS saptanabileceği görülmektedir. Bu nedenle obez çocuklarda OUAS varlığından şüphelenildiğinde uykululuk sorgulaması OUAS açısından destekleyici olmasa bile uyku çalışması yapılması önerilmeli, özellikle de hipotalamik obez çocuklarda bu konuda daha titiz davranılmalıdır. Ayrıca OUAS’da en sık görülen klinik şikâyet olan horlamanın, $AHI \geq 5$ (tedavi gerektiren OUAS) veya $AHI < 5$ olmasıyla bir ilişkisi saptanmadı. Ancak tedavi gerektiren OUAS saptanan tüm ekzojen obez çocuklarda horlama görülmekteyken, hipotalamik obezite grubunda ise tedavi gerektiren OUAS saptanan hastaların %25’inde horlama görülmemiştir (Tablo.15).

Çocukluk çağı OUAS’da en sık sorumlu tutulan neden adenotonsiller hipertrofidir. Literatürde adenotonsiller hipertrofinin saptanmasında tonsil hacminin ultrasonografik ölçümü (144), tonsil dokusunun evresi ve adenoidal obstrüksiyonun kulak-burun-boğaz hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirmesi, tonsillektomi preperatlarının hacminin ölçümü (145), sefalometrik radyografide adenoid/nazofarinks oranı hesaplanması (146) gibi çok çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Ayrıca çocukluk çağı OUAS’da Mallampati skorunun tonsil hacmi ve AHI yüksekliğiyle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda da hipotalamik ve ekzojen obezite grupları arasında adenotonsiller hipertrofinin değerlendirmesi için aynı araştırmacı tarafından yapılan Mallampati skorları karşılaştırılmıştır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır. Büyüme hormon tedavisi alan kraniyofarenjioma hastalarında lenfoid hiperplazi gelişebileceği öngörülebilse de çalışmada sınırlı sayıda büyüme hormon tedavisi alan hasta olduğu için istatistiksel sonucu etkilememiş olabilir. Ayrıca VKİ z skorunun daha yüksek olması, ekzojen obezite grubunun adenotonsiller doku hacminin daha büyük olmasına sebep olmuş olabilir. Ancak bu faktörlerin birlikte yorumlanmasına

olanak tanıyan bir multivaryant analiz yapmak için yeterli sayıda hasta olmadığından kesin bir yorumda bulunulamamıştır.

OUAS ile açlık insülin düzeylerinin karşılaştırıldığı obez olmayan 110 çocukta OUAS şiddetiyle açlık insülini ya da HOMA seviyeleri arasında bir ilişki gösterilememiştir (148). Ancak obezitenin eşlik ettiği durumlarda OUAS'ın insülin duyarlılığında bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir (12). Küçük bir obez Latin erkek kohortunda OUA'nın uykunun bölünmesi ve aralıklı hipoksemiye neden olarak artmış insülin direncine yol açtığı görülmüştür (149). Bizim çalışmamızda AHİ ile insülin düzeyi veya insülin direnci arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak gruplar arasında VKİ z skorları farklı olduğu için OUA'nın metabolik etkileri obeziteden bağımsız bir şekilde yorumlanamamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da VKİ daha yüksek olan ekzojen obezite grubunun açlık insülin düzeyinin, hipotalamik obezite grubuna göre yüksek olması klinik olarak anlamlı bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Obezite ile OUA'nın insülin üzerine etkilerinin hipotalamik hasara ikincil obezitede artması beklenebilecek bir sonuçken; hipotalamik ve ekzojen obezite grupları arasında HbA1c, açlık glukoz düzeyi, açlık insülin düzeyi ve açlık glukoz/insülin oranlarında bir fark saptanmamıştır (Tablo.18). Hipotalamik obezitenin patogenezinde hiperinsülinizmin de olduğu kabul edilmesine karşın; hipotalamik obezler ile VKİ'leri benzer ekzojen obezlerin açlık insülin düzeylerinin benzer bulunduğu birçok çalışma mevcuttur. (65, 150) Bunun yanında oral glukoz testinden iki saat sonra bakılan insülin cevabının ise hipotalamik obezitede ekzojen obeziteye göre artmış olduğu görülmüştür (65, 151). Kraniyofarenjiomalı obezlerde ekzojen obezlere göre insülin direncinin daha yüksek, insülin duyarlılığının ise düşük bulunması yemek sonrası ghrelin salınımının ve PYY cevabının körelmiş olması (yemek sonrası kan ghrelin ve PYY düzeylerindeki yüzdelik değişiminin düşük olması) ile ilişkilendirilmiştir (152).

Çalışmamızda AHİ ile dislipidemi varlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo.21). Bu sonuca benzer şekilde horlama şikâyeti olan 135 çocuğun (64 orta-ağır OUAS, 56 hafif OUAS ve 16 kontrol) incelendiği çalışmada gruplar arası toplam kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir; lipid profilindeki değişikliklerin uykudaki solunum bozukluklarının şiddetinden ziyade vücut yağ dağılımının lipid profilini etkilediği savunulmuştur (153). OUAS tedavisi de dislipidemiye etkilemektedir. 62 çocuk (35 obez, 27 sağlıklı) üzerinde

yapılan bir çalışmada adenotonsillektomiden 6-12 aylık izlem süresi sonunda total kolesterol ve LDL düzeylerinde düşüş, HDL düzeyinde ise artış olduğu gösterilmiştir (12). Japonya’da erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada nazal CPAP tedavisi başladıktan 6 aylık izlem süresi sonrasında VKİ’ndeki düşüşe paralel olarak LDL düzeyinde düşme ve HDL düzeyinde yükselme olduğu gösterilmiştir (154). Ağır OUAS olan 220 obez erişkinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise 108 hastaya gerçek CPAP tedavisi verilirken, 112 hastaya ise yalancı CPAP tedavisi başlatılmış; toplam kolesterol düzeyinde düşüş gerçek CPAP tedavisi alanlarda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla düştüğü görülmüştür (155). Ancak daha sonra erişkinlerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda CPAP tedavisinin lipid profiline etkisi gösterilmemiştir (153). Hipotalamik obezitede ise artmış inflamasyon, hiperinsülinizm ve otonomik disregülasyona ikincil olarak metabolik etkilerin, ekzojen obeziteye göre daha belirgin olması beklenmektedir. Çalışmamızda hipotalamik obezite grubunda LDL ve toplam kolesterol düzeyleri ekzojen obezite grubuna göre daha yüksek bulunurken, trigliserid düzeyleri her iki grupta benzer saptanmıştır. Ancak dislipidemi varlığı açısından gruplar arasında bir fark saptanmamıştır (Tablo.20). Bu bulgularla hipotalamik obezitenin, lipid profili üzerine ekzojen obeziteye göre daha belirgin bir etkisi olduğunu söylenemez. Ancak literatürde bundan farklı sonuçlar bildirilmiştir. Kraniofarenjiomalı çocukların yaş, cinsiyet, VKİ ve puberte evresi benzer olan sağlıklı çocuklarla karşılaştırmasında; kraniofarenjiomalı çocuklarda artmış abdominal yağ, daha yüksek açlık trigliserid düzeyi ve daha düşük açlık HDL düzeyi saptanmıştır (74). Ayrıca kraniofarenjiomalı erişkin ve çocuk hastaların beslenme durumlarının ve endokrinolojik etkilenelemlerinin incelendiği bir çalışmada; çocukluk çağı kraniofarenjioma hastalarının lipitten zengin beslenme eğiliminde oldukları, obeziteyle birlikte bu tarz bir beslenme şeklinin dislipidemiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (156). Beslenme tarzının yanında, genetik ve metabolik birçok faktör, hipotalamik obeziteye eşlik edebilecek endokrinopatiler ve bu endokrinopatileri düzeltmek için verilen replasman tedavileri de dislipidemi üzerinde etkilidir. Büyüme hormon eksikliği görülen kraniofarenjioma hastalarının rekombinant büyüme hormonu tedavisi sonrasında trigliserid düzeyinde düşme ve karaciğer yağlanmasında düzelme görülmüştür (157). Hipotalamik obezitenin lipid düzeyleri etkisinin aydınlatılabilmesi için dislipidemi açısından

öngörülen tüm risk faktörlerinin ayrıntılı incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sağlıklı insanlarda salınımları sirkadyen bir patern gösteren TNF α , IL-1b ve IL-6 gibi sitokinler fizyolojik uyku düzenlemesinde rol almaktadır (158, 159). IL-6 salınımının azalması iyi bir gece uykusu ve ertesi gün iyilik haliyle ilişkili olduğu (160), artmış salınımının ya da ekzojen olarak IL-6 uygulamasının artmış uykululuk ve yorgunluğa yol açtığı gösterilmiştir (161). Artmış gündüz uykululuğu olan hasta gruplarında (OUA 12 hasta, narkolepsi 11 hasta, idiopatik hipersomni 8 hasta) sitokin seviyelerinin incelendiği bir çalışmada; TNF α düzeyi narkolepsi ve OUA olan grupta yüksek, IL-6 ise sadece OUA olan grupta yüksek bulunmuştur (162). Ayrıca aynı çalışmada TNF α noktürnal uyku düzensizliği ve hipoksi derecesiyle, IL-6 ise noktürnal uyku düzensizliği, hipoksi derecesi ve de VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Düşük düzeyde sistemik inflamasyon durumlarında belirteç olarak kullanılan CRP'nin üretimi de IL-6 tarafından uyarılarak gerçekleşmektedir (163). OUA'da görülen kardiyovasküler hastalıklardan sorumlu tutulan artmış inflamasyonun belirteci olarak CRP/hsCRP düzeyinin AHİ düzeyiyle ve kardiyovasküler hastalık şiddetiyle ilişkili bulunduğu çalışmalar (50, 164-166) olduğu kadar, bu ilişkinin gösterilememiş olduğu çalışmalar (167-169) da mevcuttur. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde CRP/hsCRP'nin AHİ ile ilişkili olduğu, OUA patofizyolojisindeki inflamasyonu yansıtmada uygun bir belirteç olduğu belirtilmiştir (170). Ancak bizim çalışmamızda AHİ ile hsCRP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hipotalamik ve ekzojen obezite grupları içinde ayrı ayrı AHİ ile hsCRP ve TNF α ilişkisine bakıldığında da AHİ'ye göre inflamatuvar belirteç düzeylerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo.22-23). Ayrıca VKİ z skoru ile hsCRP korelasyonu için Pearson korelasyon katsayısı -0,072 hesaplanmıştır. Ancak kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılan bir çalışma olduğu için obezite ve hipotalamik hasarın inflamasyon üzerine etkilerinin aydınlatılamadığı düşünülmüştür.

Sonuçta; hipotalamik obezitede ekzojen obeziteye göre VKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak OUAS riski belirgin olarak artmaktadır. Ancak hasta çocuk ya da ebeveyninin beyanına dayalı uykululuk skorlamaları bu riski değerlendirmede yetersizdir. Bu nedenle kraniyofarenjiomalı tüm hastalar polisomnografi yapılarak OUA açısından araştırılmalıdır. Hipotalamik obezitenin OUAS ile ilişkisini ve bu

ilişkinin anatomik, metabolik, inflamatuvar ve hormonal patogeneziini açıklamaya yönelik daha kapsamlı ve geniş hasta popölasyonları üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Hipotalamik obezitede, ekzojen obezite grubuna göre yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak AHİ daha yüksek bulunmuştur.
2. Obezitesi olan her çocuğun her poliklinik vizitinde uykuda solunum bozuklukları açısından klinik sorgulamasının yapılması önerilir.
3. Gündüz uykululuğu, horlama, gün içinde pinekleme gibi uykuyla ilişkili bir şikâyeti olmasa bile tüm obez kraniyofarenjioma hastalarına rutin olarak polisomnografi yapılmalıdır.
4. Hipotalamik ve ekzojen obeziteli çocuklarda gündüz ölçümlerine göre hipertansiyon sıklığı açısından fark saptanmamıştır.
5. Gündüz ölçümlerine göre OUA derecesi ile kan basıncı yüksekliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.
6. OUAS olan obez çocukların kan basıncı değerlendirmesi için ambulator kan basıncı ölçümü yapılması önerilir.
7. Hipotalamik obezitede, açlık trigliserid ve toplam kolesterol düzeyleri ekzojen obeziteye göre daha yüksektir. Ancak dislipidemi varlığı açısından fark saptanmamıştır.
8. Hipotalamik ve ekzojen obezite grubundaki çocuklarda açlık insülin, glukoz düzeyleri ve insülin direnci arasında fark saptanmamıştır.
9. Hipotalamik ve ekzojen obezite gruplarındaki tüm hastaların inflamatuvar belirteç düzeyleri (hsCRP ve TNF α) normal düzeylerdedir ve gruplar arasında fark saptanmamıştır.
10. AHİ ile inflamatuvar belirteç düzeyleri (hsCRP ve TNF α) arasında bir ilişki saptanmamıştır.
11. Hipotalamik obezitede ekzojen obeziteye göre artan OUAS riski; sistemik inflamasyon artışı ya da hiperinsülinizm ile açıklanamamıştır.
12. Polisomnografide AHİ ≥ 10 saptanan toplam 9 hastaya (4 ekzojen obez, 5 hipotalamik obez) CPAP tedavisi başlanmıştır.
13. OUAS erken dönemde farkedilip gecikmeden tedavisi planlanırsa; gündüz uykululuk ve yorgunluk gibi fiziksel aktiviteyi kısıtlayan OUAS komplikasyonları önlenabilir ve bu yolla obezite tedavisinde de olumlu sonuçlar alınabilir.

14. Hipotalamik obezitede ekzojen obeziteye göre artan OUAS riskinin patogenezinin aydınlatılmasına yönelik ileri araştırmaların yapılması önerilir.
15. Hipotalamik obezlerde OUAS tedavisinin metabolik parametreler ve kilo kontrolüne olan etkilerinin izlendiği devam çalışmasının yapılması önerilir.



KAYNAKLAR

1. O'Gorman CS, Simoneau-Roy J, Pencharz P, MacFarlane J, MacLusky I, Narang I, et al. Sleep-disordered breathing is increased in obese adolescents with craniopharyngioma compared with obese controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2211-8.
2. Katz E.S. (2012) Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Putting It All Together. In: Kheirandish-Gozal L., Gozal D. (eds) *Sleep Disordered Breathing in Children. Respiratory Medicine.* Humana Press, Totowa, NJ
3. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Algorithm for the diagnosis and treatment of pediatric OSA: a proposal of two pediatric sleep centers. *Sleep Med.* 2012;13(3):217-27.
4. Katz E.S. (2012) Pathophysiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea: Putting It All Together. In: Kheirandish-Gozal L., Gozal D. (eds) *Sleep Disordered Breathing in Children. Respiratory Medicine.* Humana Press, Totowa, NJ
5. Marcus CL, Katz ES, Lutz J, Black CA, Galster P, Carson KA. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res.* 2005;57(1):99-107.
6. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittan KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest.* 2004;126(1):13-8.
7. Palmer LJ, Buxbaum SG, Larkin EK, Patel SR, Elston RC, Tishler PV, et al. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(12):1314-21.
8. Kaditis A. Premature Birth: An Important but Frequently Overlooked Risk Factor for OSA. *Sleep.* 2012;35(11):1441-2.
9. Sharma PB, Baroody F, Gozal D, Lester LA. Obstructive Sleep Apnea in the Formerly Preterm Infant: An Overlooked Diagnosis. *Frontiers in Neurology.* 2011;2:73.
10. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-

- year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr*. 2003;142(4):383-9.
11. Tapia IE, Shults J, Doyle LW, Nixon GM, Cielo CM, Traylor J, et al. Perinatal Risk Factors Associated with the Obstructive Sleep Apnea Syndrome in School-Aged Children Born Preterm. *Sleep*. 2016;39(4):737-42.
 12. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1142-9.
 13. Javaheri S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Sleep quality and elevated blood pressure in adolescents. *Circulation*. 2008;118(10):1034-40.
 14. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation*. 2007;116(20):2307-14.
 15. Walter LM, Nixon GM, Davey MJ, Anderson V, Walker AM, Horne RS. Autonomic dysfunction in children with sleep disordered breathing. *Sleep Breath*. 2013;17(2):605-13.
 16. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, Gozal D. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):416-33.
 17. Barceló A, Elorza MA, Barbé F, Santos C, Mayoralas LR, Agustí AGN. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *European Respiratory Journal*. 2001;17(4):728-32.
 18. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens*. 2012;26(5):281-7.
 19. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*. 2002;106(12):1439-41.
 20. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J. C-reactive protein and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:2410-22.
 21. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in

- obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):566-70.
22. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;16(4):648-52.
 23. Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, et al. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol*. 2005;95(6):801-4.
 24. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002;11(1):1-16.
 25. Yarlagadda A, Kaushik S, Clayton AH. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and metabolic syndrome in psychiatric and nonpsychiatric settings. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008;5(8):48-50.
 26. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep*. 2000;23 Suppl 4:S102-8.
 27. Tonetti L, Fabbri M, Filardi M, Martoni M, Natale V. Effects of sleep timing, sleep quality and sleep duration on school achievement in adolescents. *Sleep Med*. 2015;16(8):936-40.
 28. Millman RP. Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics*. 2005;115(6):1774-86.
 29. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep*. 2010;33(11):1447-56.
 30. Shin C, Kim J, Lee S, Ahn Y, Joo S. Sleep habits, excessive daytime sleepiness and school performance in high school students. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;57(4):451-3.
 31. Bhushan B, Maddalozzo J, Sheldon SH, Haymond S, Rychlik K, Lales GC, et al. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(5):854-9.

32. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):677-82.
33. Bhushan B, Khalyfa A, Spruyt K, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Bhattacharjee R, et al. Fatty-acid binding protein 4 gene polymorphisms and plasma levels in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2011;12(7):666-71.
34. Wang RC, Elkins TP, Keech D, Wauquier A, Hubbard D. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118(1):69-73.
35. Basha S, Bialowas C, Ende K, Szeremeta W. Effectiveness of adenotonsillectomy in the resolution of nocturnal enuresis secondary to obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2005;115(6):1101-3.
36. Alexopoulos EI, Kaditis AG, Kostadima E, Gourgoulisanis K. Resolution of nocturnal enuresis in snoring children after treatment with nasal budesonide. *Urology*. 2005;66(1):194.
37. 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: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619.
38. Tan H-L, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HPR, Kheirandish-Gozal L. Overnight Polysomnography versus Respiratory Polygraphy in the Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2014;37(2):255-60.
39. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
40. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57.
41. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2016: With Chartbook on Long-term Trends in Health. Hyattsville, MD. 2017

42. Anonim, 2011. Türkiye’de Okul Çağı Çocuklarında (6-10 Yaş Grubu) Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ) Projesi Araştırma Raporu, Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Milli Eğitim Bakanlığı, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 834.
43. Anonim, 2014. Türkiye Çocukluk Çağı (7-8 Yaş) Şişmanlık Araştırması (COSI-TUR)
44. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(5):1313-6.
45. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004;141(11):846-50.
46. Barone JG, Hanson C, DaJusta DG, Gioia K, England SJ, Schneider D. Nocturnal enuresis and overweight are associated with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2009;124(1):e53-9.
47. Shen Y, Xu Z, Shen K. Urinary leukotriene E4, obesity, and adenotonsillar hypertrophy in Chinese children with sleep disordered breathing. *Sleep*. 2011;34(8):1135-041.
48. Reade EP, Whaley C, Lin JJ, McKenney DW, Lee D, Perkin R. Hypopnea in pediatric patients with obesity hypertension. *Pediatr Nephrol*. 2004;19(9):1014-20.
49. Mathew JL, Narang I. Sleeping too close together: obesity and obstructive sleep apnea in childhood and adolescence. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(3):211-8.
50. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*. 2005;111(15):1978-84.

51. Chu L, Yao H, Wang B. Impact of adenotonsillectomy on high-sensitivity C-reactive protein levels in obese children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147(3):538-43.
52. DeBoer MD, Mendoza JP, Liu L, Ford G, Yu PL, Gaston BM. Increased systemic inflammation overnight correlates with insulin resistance among children evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2012;16(2):349-54.
53. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr.* 2002;140(6):654-9.
54. Haliloglu B, Bereket A. Hypothalamic obesity in children: pathophysiology to clinical management. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(5-6):503-13.
55. Wardlaw SL. Hypothalamic proopiomelanocortin processing and the regulation of energy balance. *Eur J Pharmacol.* 2011;660(1):213-9.
56. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron.* 2003;37(4):649-61.
57. Woods SC, D'Alessio DA. Central control of body weight and appetite. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(11 Suppl 1):S37-50.
58. King BM. The rise, fall, and resurrection of the ventromedial hypothalamus in the regulation of feeding behavior and body weight. *Physiol Behav.* 2006;87(2):221-44.
59. Lee M, Korner J. Review of physiology, clinical manifestations, and management of hypothalamic obesity in humans. *Pituitary.* 2009;12(2):87-95.
60. Sakurai T. Roles of orexins in the regulation of body weight homeostasis. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(5):e414-20.
61. Sakurai T. Roles of orexins and orexin receptors in central regulation of feeding behavior and energy homeostasis. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2006;5(3):313-25.
62. Morello G, Imperatore R, Palomba L, Finelli C, Labruna G, Pasanisi F, et al. Orexin-A represses satiety-inducing POMC neurons and contributes to obesity via stimulation of endocannabinoid signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(17):4759-64.

63. Lustig RH. Autonomic dysfunction of the beta-cell and the pathogenesis of obesity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2003;4(1):23-32.
64. Haliloglu B., Bereket A. (2018) Central Control of Energy Metabolism and Hypothalamic Obesity. In: Freemark M. (eds) *Pediatric Obesity. Contemporary Endocrinology*. Humana Press, Cham
65. Guran T, Turan S, Bereket A, Akcay T, Unluguzel G, Bas F, et al. The role of leptin, soluble leptin receptor, resistin, and insulin secretory dynamics in the pathogenesis of hypothalamic obesity in children. *Eur J Pediatr*. 2009;168(9):1043-8.
66. Roth CL, Hunneman DH, Gebhardt U, Stoffel-Wagner B, Reinehr T, Muller HL. Reduced sympathetic metabolites in urine of obese patients with craniopharyngioma. *Pediatr Res*. 2007;61(4):496-501.
67. Tiosano D, Eisentein I, Militianu D, Chrousos GP, Hochberg Z. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase activity in hypothalamic obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):379-84.
68. Friedberg M, Zoumakis E, Hiroi N, Bader T, Chrousos GP, Hochberg Z. Modulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in mature human subcutaneous adipocytes by hypothalamic messengers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):385-93.
69. Ahmet A, Blaser S, Stephens D, Guger S, Rutkas JT, Hamilton J. Weight gain in craniopharyngioma--a model for hypothalamic obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19(2):121-7.
70. Muller HL. Craniopharyngioma. *Endocr Rev*. 2014;35(3):513-43.
71. Muller HL, Bueb K, Bartels U, Roth C, Harz K, Graf N, et al. Obesity after childhood craniopharyngioma--German multicenter study on pre-operative risk factors and quality of life. *Klin Padiatr*. 2001;213(4):244-9.
72. Muller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):81-9.
73. Bereket A, Kiess W, Lustig RH, Muller HL, Goldstone AP, Weiss R, et al. Hypothalamic obesity in children. *Obes Rev*. 2012;13(9):780-98.

74. Srinivasan S, Ogle GD, Garnett SP, Briody JN, Lee JW, Cowell CT. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):81-6.
75. Hoffmann A, Bootsveld K, Gebhardt U, Daubenbuchel AM, Sterkenburg AS, Muller HL. Nonalcoholic fatty liver disease and fatigue in long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(3):389-97.
76. Roth CL, Eslamy H, Werny D, Elfers C, Shaffer ML, Pihoker C, et al. Semiquantitative analysis of hypothalamic damage on MRI predicts risk for hypothalamic obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23(6):1226-33.
77. Muller HL, Gebhardt U, Etavard-Gorris N, Korenke E, Warmuth-Metz M, Kolb R, et al. Prognosis and sequela in patients with childhood craniopharyngioma -- results of HIT-ENDO and update on KRANIOPHARYNGEOM 2000. *Klin Padiatr.* 2004;216(6):343-8.
78. Daousi C, Dunn AJ, Foy PM, MacFarlane IA, Pinkney JH. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. *Am J Med.* 2005;118(1):45-50.
79. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Waldeck E, Springer S, Muller HL. [Childhood craniopharyngioma with hypothalamic obesity - no long-term weight reduction due to rehabilitation programs]. *Klin Padiatr.* 2014;226(6-7):344-50.
80. Li D, Pan J, Peng J, Zhang S, Huang G, Zhang X, et al. Risk score for the prediction of severe obesity in pediatric craniopharyngiomas: relative to tumor origin. *Pediatr Res.* 2017.
81. Molloy PT, Berkowitz R, et al. (1998). "Pilot study of evaluation and treatment of tumor-related obesity in pediatric patients with hypothalamic/chiasmatic gliomas and craniopharyngiomas" in *Proceedings of the International Pediatric Oncology Meeting, Rome*, 156.
82. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C. Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4101-6.
83. Hamilton JK, Conwell LS, Syme C, Ahmet A, Jeffery A, Daneman D. Hypothalamic Obesity following Craniopharyngioma Surgery: Results of a

- Pilot Trial of Combined Diazoxide and Metformin Therapy. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011;2011:417949.
84. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, Christensen RK, Kaste SC, Schreiber RE, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2586-92.
 85. Mason PW, Krawiecki N, Meacham LR. The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):887-92.
 86. Rottembourg D, O'Gorman CS, Urbach S, Garneau PY, Langer JC, Van Vliet G, et al. Outcome after bariatric surgery in two adolescents with hypothalamic obesity following treatment of craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22(9):867-72.
 87. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, Wallenius V, Janssen JA, Delhanty PJ, et al. Efficacy and safety of bariatric surgery for craniopharyngioma-related hypothalamic obesity: a matched case-control study with 2 years of follow-up. *Int J Obes (Lond)*. 2017;41(2):210-6.
 88. Bretault M, Boillot A, Muzard L, Poitou C, Oppert JM, Barsamian C, et al. Clinical review: Bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2239-46.
 89. Lustig RH. Hypothalamic obesity after craniopharyngioma: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2011;2:60.
 90. Muller HL. Craniopharyngioma: long-term consequences of a chronic disease. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(11):1241-4.
 91. Daubenbuchel AM, Muller HL. Neuroendocrine Disorders in Pediatric Craniopharyngioma Patients. *J Clin Med*. 2015;4(3):389-413.
 92. Muller HL. Risk-adapted treatment and follow-up management in childhood-onset craniopharyngioma. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(5):535-48.
 93. Muller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera JP. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(5):299-312.

94. Riha R. Polysomnography. In: Simond A, Backer W eds. Respiratory Sleep Medicine. ERS handbook, UK, 2012. s:120-30
95. American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, third ed., American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.
96. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(1):43-8.
97. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2366-76.
98. Nandalike K, Shifteh K, Sin S, Strauss T, Stakofsky A, Gonik N, et al. Adenotonsillectomy in obese children with obstructive sleep apnea syndrome: magnetic resonance imaging findings and considerations. *Sleep.* 2013;36(6):841-7.
99. O'Brien LM, Sitha S, Baur LA, Waters KA. Obesity increases the risk for persisting obstructive sleep apnea after treatment in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(9):1555-60.
100. Mitchell RB, Kelly J. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(1):104-8.
101. Foschi M, Sambati L, Zoli M, Pierangeli G, Cecere A, Mignani F, et al. Site and type of craniopharyngiomas impact differently on 24-hour circadian rhythms and surgical outcome. A neurophysiological evaluation. *Auton Neurosci.* 2017;208:126-30.
102. Zoli M, Sambati L, Milanese L, Foschi M, Faustini-Fustini M, Marucci G, et al. Postoperative outcome of body core temperature rhythm and sleep-wake cycle in third ventricle craniopharyngiomas. *Neurosurg Focus.* 2016;41(6):E12.
103. Khan RB, Merchant TE, Sadighi ZS, Bello MS, Lu Z, Sykes A, et al. Prevalence, risk factors, and response to treatment for hypersomnia of central origin in survivors of childhood brain tumors. *J Neurooncol.* 2018;136(2):379-84.

104. Armstrong TS, Shade MY, Breton G, Gilbert MR, Mahajan A, Scheurer ME, et al. Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. *Neuro Oncol.* 2017;19(3):323-35.
105. Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med.* 2014;15(7):749-54.
106. Mandrell BN, Wise M, Schoumacher RA, Pritchard M, West N, Ness KK, et al. Excessive daytime sleepiness and sleep-disordered breathing disturbances in survivors of childhood central nervous system tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(5):746-51.
107. Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP, Moertel CL, Mahowald M. Sleep in children with neoplasms of the central nervous system: case review of 14 children. *Pediatrics.* 2003;112(1 Pt 1):e46-54.
108. Marcus CL, Trescher WH, Halbower AC, Lutz J. Secondary narcolepsy in children with brain tumors. *Sleep.* 2002;25(4):435-9.
109. Muller HL, Muller-Stover S, Gebhardt U, Kolb R, Sorensen N, Handwerker G. Secondary narcolepsy may be a causative factor of increased daytime sleepiness in obese childhood craniopharyngioma patients. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19 Suppl 1:423-9.
110. Krahn LE, Boeve BF, Oliver L, Silber MH. Hypocretin (orexin) and melatonin values in a narcoleptic-like sleep disorder after pinealectomy. *Sleep Med.* 2002;3(6):521-3.
111. Pickering L, Klose M, Feldt-Rasmussen U, Jennum P. Polysomnographic findings in craniopharyngioma patients. *Sleep Breath.* 2017;21(4):975-82.
112. Poretti A, Grotzer MA, Ribi K, Schonle E, Boltshauser E. Outcome of craniopharyngioma in children: long-term complications and quality of life. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):220-9.
113. Dekkers OM, Biermasz NR, Smit JW, Groot LE, Roelfsema F, Romijn JA, et al. Quality of life in treated adult craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(3):483-9.
114. Kalapurakal JA, Goldman S, Hsieh YC, Tomita T, Marymont MH. Clinical outcome in children with craniopharyngioma treated with primary surgery and radiotherapy deferred until relapse. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(4):214-8.

115. Muller HL, Handwerker G, Gebhardt U, Faldum A, Emser A, Kolb R, et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness. *Cancer Causes Control*. 2006;17(4):583-9.
116. Palm L, Nordin V, Elmqvist D, Blennow G, Persson E, Westgren U. Sleep and wakefulness after treatment for craniopharyngioma in childhood; influence on the quality and maturation of sleep. *Neuropediatrics*. 1992;23(1):39-45.
117. Rehman HU, Atkin SL. Sleep disturbances and cardiac arrhythmia after treatment of a craniopharyngioma. *J R Soc Med*. 1999;92(11):585-6.
118. Lipton J, Megerian JT, Kothare SV, Cho YJ, Shanahan T, Chart H, et al. Melatonin deficiency and disrupted circadian rhythms in pediatric survivors of craniopharyngioma. *Neurology*. 2009;73(4):323-5.
119. van der Klaauw AA, Biermasz NR, Pereira AM, van Kralingen KW, Dekkers OM, Rabe KF, et al. Patients cured from craniopharyngioma or nonfunctioning pituitary macroadenoma (NFMA) suffer similarly from increased daytime somnolence despite normal sleep patterns compared to healthy controls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(5):769-74.
120. Pickering L, Jennum P, Gammeltoft S, Poulsen L, Feldt-Rasmussen U, Klose M. Sleep-wake and melatonin pattern in craniopharyngioma patients. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6):873-84.
121. Muzumdar H, Arens R. Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):263-73.
122. Pulgarón ER. Childhood Obesity: A Review of Increased Risk for Physical and Psychological Co-morbidities. *Clinical therapeutics*. 2013;35(1):A18-A32.
123. Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics*;31(1):15-36.
124. Kim SY. Diagnosis and Treatment of Hypopituitarism. *Endocrinology and Metabolism*. 2015;30(4):443-55.
125. Gerard JM, Garibaldi L, Myers SE, Aceto T, Jr., Kotagal S, Gibbons VP, et al. Sleep apnea in patients receiving growth hormone. *Clin Pediatr (Phila)*. 1997;36(6):321-6.

126. Çocukluk ve Ergenlik Döneminde Obezite, T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Dairesi Başkanlığı, Ankara (2012), Sağlık Bakanlığı Yayın No: 729.
127. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):242-52.
128. Andersen IG, Holm JC, Homoe P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment - A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:190-7.
129. Jing L, Nevius CD, Friday CM, Suever JD, Pulenthiran A, Mejia-Spiegler A, et al. Ambulatory systolic blood pressure and obesity are independently associated with left ventricular hypertrophic remodeling in children. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2017;19:86.
130. Falkner B. Monitoring and management of hypertension with obesity in adolescents. *Integr Blood Press Control*. 2017;10:33-9.
131. Bakker JP, Edwards BA, Gautam SP, Montesi SB, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):365-9.
132. Bratton DJ, Stradling JR, Barbe F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax*. 2014;69(12):1128-35.
133. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.
134. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(22):2407-15.
135. de Oliveira AC, Martinez D, Massierer D, Gus M, Goncalves SC, Ghizzoni F, et al. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.

136. Li AM, Au CT, Sung RY, Ho C, Ng PC, Fok TF, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax*. 2008;63(9):803-9.
137. Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130(4):1009-17.
138. Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Analysis of 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children With Obstructive Sleep Apnea: A Hospital-Based Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1568.
139. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015;20:15-26.
140. Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(5):365-9.
141. Virdis A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(2):83-5.
142. Bhattacharjee R, Kim J, Alotaibi WH, Kheirandish-Gozal L, Capdevila OS, Gozal D. Endothelial dysfunction in children without hypertension: potential contributions of obesity and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(3):682-91.
143. Xu Z, Li B, Shen K. Ambulatory blood pressure monitoring in Chinese children with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(3):274-9.
144. Asimakopoulos P, Pennell DJL, Mamais C, Veitch D, Stafrace S, Engelhardt T. Ultrasonographic assessment of tonsillar volume in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;95:1-4.
145. Balaban O, Walia H, Tumin D, Jatana KR, Raman V, Tobias JD. Assessment of adenotonsillar size and caregiver-reported sleep symptoms among 3-6 year old children undergoing adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;91:43-8.
146. Tatlipinar A, Atalay S, Esen E, Yilmaz G, Koksall S, Gokceer T. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin like growth factors and the

- adenoid/nasopharynx ratio in pediatric patients: a blind, prospective clinical study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):248-52.
147. Kumar HV, Schroeder JW, Gang Z, Sheldon SH. Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):985-90.
 148. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Damani E, Karadonta I, Kostadima E, Tsolakidou A, et al. Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(6):515-23.
 149. Lesser DJ, Bhatia R, Tran WH, Oliveira F, Ortega R, Keens TG, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatr Res*. 2012;72(3):293-8.
 150. Shaikh MG, Grundy RG, Kirk JM. Hyperleptinaemia rather than fasting hyperinsulinaemia is associated with obesity following hypothalamic damage in children. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(6):791-7.
 151. Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, Adeli K, Daneman D, Hamilton J. Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):364-70.
 152. Roth CL, Gebhardt U, Muller HL. Appetite-regulating hormone changes in patients with craniopharyngioma. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):36-42.
 153. Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, et al. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung*. 2009;187(1):17-22.
 154. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999;100(7):706-12.
 155. Robinson G, Pepperell J, Segal H, Davies R, Stradling J. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax*. 2004;59(9):777-82.

156. Nogueira MC, Berbel Junior AS, Koenigkam-Santos M, Moreira AC, Nonino CB, de Castro M. Nutritional and endocrinologic evaluation of patients with craniopharyngioma. *Clin Nutr ESPEN*. 2015;10(6):e213-e8.
157. Mao JF, Wang X, Xiong SY, Zheng JJ, Yu BQ, Nie M, et al. [Effect of recombinant human growth hormone therapy on metabolic parameters in patients with craniopharyngioma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(42):3286-90.
158. Opp MR, Kapas L, Toth LA. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1992;201(1):16-27.
159. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(3):131-40.
160. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2603-7.
161. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1690-4.
162. Trakada G, Chrousos G, Pejovic S, Vgontzas A. Sleep Apnea and its association with the Stress System, Inflammation, Insulin Resistance and Visceral Obesity. *Sleep medicine clinics*. 2007;2(2):251-61.
163. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86.
164. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
165. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;113(6):e564-9.
166. Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, Guillaume M, Cauchie P, Brohee D, et al. Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor

- of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respiration*. 2006;73(2):243-6.
167. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Germanis A, Zintzaras E, et al. Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):282-6.
168. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Gulati V, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med*. 2008;9(2):149-56.
169. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(8):1507-11.
170. Li K, Wei P, Qin Y, Wei Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(19):e6850.

EK.1. VELİYE YÖNELİK AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın.....

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı ve Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı'nda "Hipotalamik obezite ile obstrüktif uyku apnesi ilişkisi" isimli ortak bir araştırma yapmaktadır. Çalışmamızda şişman bazı çocuklarda uykuda solunum durmasının olup, olmadığı araştırılacaktır.

Bu çalışmada poliklinik muayenelerinde yapıldığı şekilde çocuğunuzun boy, kilo ve kan basıncı ölçümleri yapılacaktır. Obezite ile ilişkili bazı laboratuvar testleri için çocuğundan 5 ml kan örneği alınacaktır. Bu işlem sırasında çocuğunuz biraz acı duyabilir.

Uykuya bağlı solunum bozuklukları birbiriyle bağlantılı birçok anormalliği içermektedir. En sık görülen uyku bozukluklarından birisi olan uykuda solunumun durmasına uyku apnesi denmektedir. Obezitede, uyku apnesi olasılığı artmaktadır. Bu çalışmaya sizin çocuğunuzu davet etmemizin nedeni obezite tanısının olmasıdır. Çocuğunuzda apne gözlenip gözlenmediğini anlamak amacıyla polisomnografi adı verilen bir cihaz ile gece uykusu boyunca video görüntülemesi eşliğinde beyin dalgaları, göz hareketleri, nefesle göğüs ve karında olan hareketler, burundan hava akımları, çene ve bacak hareketleri kayıt edilecektir. Çocuğunuza uykuda bu kayıtların yapılabilmesi için bir gece boyunca çocuğunuz ile beraber özel bir odada kalmanız gerekecektir. Beyin dalgalarının kayıt edilebilmesi için saçlı deri üzerine elektrotlar, köpük benzeri iletken bir madde üzerine yerleştirilecektir. Ayrıca çenesine, bacaklarına ve göz etrafına bazı iletkenler yerleştirilecektir. Nefes hareketlerini kayıt etmek için göğsüne ve karnına kemerler takılacaktır. Çocuğunuzun burun delikleri önüne takılan ince borucuklar ile uyku sırasında nefesinin durup, durmadığı izlenecektir. Uykuda oksijen takibi parmağına takılan bir alet ile yapılacaktır. Kayıt sırasında çocuğunuza acı verici herhangi bir işlem yapılmayacaktır.

Çalışmaya dahil olması durumunda çocuğunuza ait klinik bilgiler yalnızca bilimsel amaçlarla kullanılacak ve kimliğiniz her zaman gizli tutulacaktır. Çocuğunuzun bu araştırmaya katılmasından dolayı sizden herhangi bir para talep edilmeyecektir. Aynı şekilde size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sonucunda çocuğunuzda uyku apnesi saptanması durumunda buna yönelik önlemler ve tedavi seçenekleri size anlatılacaktır.

Edinilen sonuçlar çocuğunuzun kimlik bilgileri ile ilişkilendirilmeden çalışma verisi olarak araştırmada kullanılacaktır. Çocuğunuz ile ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Çocuğunuz ile ilgili tıbbi bilgiler kimlik belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçlar dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Araştırmaya katılmak zorunda olmadığınız gibi araştırmaya katılmayı kabul ettiğinizde, istediğiniz anda ayrılma hakkına da sahipsiniz. Ancak bu kararınızı bize önceden bildirirseniz araştırmanın bozulmasına meydan vermemiş olursunuz. Katılmak istemediğinizde şu anda sürdürülen tedavi işlemleri bundan etkilenmeyecektir.

Katılımcı Velisinin Beyanı

Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK veya onun görevlendirdiği hekimler tarafından obeziteyle uyku apnesi ilişkisini inceleyen klinik araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi ile riskleri ve çocuğumun tıbbi ve genetik bilgileri ile ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma hakkında ve çocuğumun hastalığı ile ilgili sorularım için Dr. İrem İYİĞÜN ile temas edebileceğim bana bildirildi. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile velisi bulunduğum çocuğumun katılmasına olurum vardır.

Katılımcı	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza
Tanık	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel	İmza

Hekim:

Adı Soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :

Görüşme tarih ve saati:

Bu çalışmada elde edilecek çocuğumla ilgili bilgileri,

Öğrenmek istiyorum ()

Öğrenmek istemiyorum ()

☐ Çocuğumdan alınan kodlanmış örneğin* yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.

☐ Çocuğumdan alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.

☐ Çocuğumdan alınan kodlanmış örneğin gelecekte her türlü çalışmada (kimliğim ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

*Kodlanmış örnek: Çocuğunuzdan alınan örneğe bir kod numarası verilir.

Kod numarasını yalnızca araştırmacı bilir ve çocuğunuzun kimlik bilgilerinize yalnızca araştırmacı ulaşabilir. Böylece kimlik bilgileri gizli tutulmuş olur.

EK.2. ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili kardeşim,

Benim adım Dr. Uğur Özçelik. Obezite adı verdiğimiz fazla yağlanması olan çocuklarda; uykuda solunum bozukluklarını araştıracağımız bir çalışma yapıyoruz. Seni de bu çalışmaya davet etmek istiyorum.

Obezite enerji alımının enerji tüketiminden fazla olduğunda görülen aşırı yağ depolanmasıdır. Fiziksel aktivitenin kısıtlanmasında durumunda enerji tüketiminin az olması ya da fazla miktarda enerji içeren besin tüketimi obeziteye neden olabilir. Obezite sadece diyet ve egzersiz ile tedavisi mümkün olabilen bir hastalıktır. Ancak tedavi edilmediği takdirde birçok ikincil soruna neden olabilir. Uykuya bağlı solunum bozuklukları da obezitede görülebilen bir sorundur. En sık görülen uyku bozukluklarından birisi olan uykuda solunumun durmasına uyku apnesi denmektedir.

Bu çalışmaya katılırsan poliklinik muayenelerinde yapıldığı şekilde boy, kilo ve kan basıncın ölçülecek. Senin uykuda solunumunun nasıl olduğunu anlamak için sana ve anne/babana sorular soracağız. Obezite ile ilişkili bazı laboratuvar testleri için kolundan 5 ml kan örneği alınacak. Kan verirken, iğne vücuduna batırıldığı anda biraz canın acıyabilir ancak sonrasında acı duymayacaksın ve işlem saniyeler içinde bitecek.

Daha sonra bir gece hastanede bu iş için yapılmış özel bir odada uyurken, polisomnografi adı verilen bir cihaz ile gece uykun boyunca video görüntülemesi eşliğinde beyin dalgaların ve nefesinin durumu kayıt edilecektir. Beyin dalgalarının kayıt edilebilmesi için saçlı deri üzerine elektrotlar köpük benzeri iletken bir madde üzerine yerleştirilecektir. Ayrıca çenene ve bacağına yerleştirilen elektrotlar ile çene ve bacak kaslarının hareketi ve göz etrafına yerleştirilen iletkenler ile de göz hareketlerin kayıt edilecektir. Nefesinin izlenmesi için burun deliklerinin önüne ince borular konulacaktır. Soluk alıp verirken göğüs ve karın hareketlerin de bu bölgelere takılan kemerler ile izlenecektir. Uykuda oksijenin düşüp, düşmediği ise parmağına takılan bir alet ile izlenecektir. Kayıt sırasında acı verici herhangi bir işlem yapılmayacaktır. Sadece gece boyunca vücuduna yapıştırılmış olan telleri çıkarmadan uyuman gerekmektedir. Vücuduna birçok telin bağlanması rahatsızlık hissi verebilir, ancak canını acıtacak ya da yakacak herhangi bir işlem olmayacaktır. Sabah olduğunda

ise bu teller sana acı vermeden çıkarılacaktır. Sonrasında başına telleri yapıştırmak için sıkılan köpük benzeri maddeyi temizlemek için saçını yıkaman gerekecektir.

Araştırmayı ben Prof. Dr. Uğur Özçelik ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan, normal kontrol randevuna geldiğin zaman seni çalışmaya alacağız. Kontrole geldiğinde araştırmak istediğimiz bulgularla ilgili sorular sana ve anne/babana sorulacak.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz. Bu çalışma sonuçlarını başkalarına vermeyeceğiz, yalnızca senin ismini vermeden bilimsel çalışmalarda ya da öğrenci doktor ağabey ve ablalarına ders anlatmak amacıyla kullanabiliriz. Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsin, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz. Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzaladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Katılımcının Beyanı

Prof. Dr. Uğur ÖZÇELİK veya onun görevlendirdiği hekimler tarafından obeziteyle uyku apnesi ilişkisini inceleyen klinik araştırma hakkında bana bilgi verildi. Araştırmanın amacı, uygulama biçimi, riskleri, tıbbi bilgilerim ile ilgili gizliliğin sağlanacağı konusunda yeterli açıklama yapıldı. Araştırma hakkında ve hastalığım ile ilgili sorularım için Dr. İrem İYİĞÜN ile temas edebileceğim bana bildirildi. İstedğim zaman araştırmadan çekilebileceğimi biliyorum. Araştırmaya katılımımın tamamen gönüllü olduğu, katılmam ya da katılıp daha sonra araştırmadan çekildiğim durumda tedavi ve tetkiklerimin bundan etkilenmeyeceği belirtildi. Bu araştırmaya kendi gönüllü onayım ile katılıyorum.

Görüşme tarih ve saati:

Katılımcı	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel
İmza			

Tanık	Adı Soyadı	Doğum Tarihi	Adres/Tel
İmza			

Hekim;

Adı Soyadı :

Adres :

Tel :

İmza :