



**Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας**

**Τμήμα Ιατρικής**



**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική  
Βιοπληροφορική»**

---

**Διπλωματική Εργασία**

Μετα-ανάλυση Τυχαιοποιημένων Ελεγχόμενων Κλινικών Δοκιμών για τη σύγκριση αμυγδαλεκτομής και παρακολούθησης σε παιδιά προσχολικής και σχολικής ηλικίας με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας αποφρακτική υπνική άπνοια.

Meta-analysis of Randomised Controlled Trials for Comparison of tonsillectomy vs watchful waiting in preschool and school children with mild to moderate sleep apnea.

**Τριμελής Επιτροπή**

Δαρδιώτης Ευθύμιος

Δοξάνη Χρυσούλα

Στεφανίδης Ιωάννης

**Λεμονιά Νούσια**

**Φεβρουάριος 2022**

## Περίληψη

**Θεωρητικό Πλαίσιο** Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αποτελεί μια όλο και περισσότερο αναγνωρίσιμη κλινική οντότητα, που επηρεάζει το 1-5% των παιδιών. Συνοδεύεται από μακροπρόθεσμες και βραχυπρόθεσμες επιπλοκές, που επηρεάζουν τη σωματική αύξηση, τις νοητικές λειτουργίες, τη σχολική απόδοση, τη συμπεριφορά και την ποιότητα ζωής. Η πιο συχνή αιτία του είναι η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων. Σκοπός της παρούσας μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών είναι η σύγκριση αμυγδαλεκτομής-αδενοειδεκτομής και απλής παρακολούθησης στη βελτίωση παραμέτρων, που αφορούν στον ύπνο των συμμετεχόντων και στην ποιότητά του.

**Μέθοδος** Αναζητήθηκαν στις βάσεις PubMed, Cochrane Library, Scopus και Clinical trials.gov τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, που συγκρίνουν την επίδραση της αμυγδαλεκτομής-αδενοειδεκτομής και της απλής παρακολούθησης στον δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης και στην ποιότητα του ύπνου των συμμετεχόντων. Επιλέχθηκαν τρεις μελέτες, που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μετα-ανάλυση και στις οποίες υπολογίστηκε η μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο (ODI<sub>3</sub>) και του συνολικού αποτελέσματος του ερωτηματολογίου OSA-18, που αξιολογεί την ποιότητα του ύπνου.

**Αποτελέσματα** Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αμυγδαλεκτομής-αδενοειδεκτομής ως προς τον δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο σε αντίθεση με το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου OSA-18, που παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο παρεμβάσεων .

**Συμπεράσματα** Από τη μετα-ανάλυση δεν προκύπτει στατιστικώς σημαντική βελτίωση του ύπνου μεταξύ αμυγδαλεκτομής/αδενοειδεκτομής και απλής παρακολούθησης σε αντίθεση με την ποιότητά του, η οποία βελτιώνεται περισσότερο μετά τη χειρουργική παρέμβαση. Τα συμπεράσματα της μετα-ανάλυσης σχετικά με τις δύο παραμέτρους, που εξετάστηκαν, δεν μπορούν να γενικευτούν στον παιδιατρικό πληθυσμό με αποφρακτική άπνοια ήπιας ή μέτριας βαρύτητας.

**Λέξεις-Κλειδιά** Σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, Μετα-ανάλυση, Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, Αμυγδαλεκτομή, Παιδιά.

## Abstract

**Background** Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is an increasingly-recognised clinical entity affecting up to 1-5 % of children. It is associated with adverse effects on growth, cognitive development, school performance, behaviour, and quality of life. In children, adenotonsillar hyperplasia is the most common cause of upper airway obstruction. The aim of this meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) is to compare adenotonsillectomy vs watchful waiting in the improvement of participants' sleep and its quality.

**Method** Three randomized controlled clinical trials that were fulfilling the inclusion criteria were retrieved from PubMed, Cochrane Library, Scopus και Clinical trials.gov. The outcome measures were oxygen desaturation index (ODI<sub>3</sub>) and the total score of OSA-18 questionnaire, which estimates sleep quality.

**Results** Meta-analysis did not show statistically significant difference between adenotonsillectomy and watchful waiting in oxygen desaturation index. In contrast the difference between the interventions for total score of OSA-18 questionnaire was statistically significant.

**Conclusions** Based on meta-analysis findings there was no statistical difference between adenotonsillectomy and watchful waiting in sleep function although its quality was much more improved after surgery. Results cannot be extrapolated to a pediatric population with mild to moderate OSA.

**Keywords** Obstructive sleep apnoea syndrome Meta-analysis, Randomized controlled trials, Tonsillectomy, Children

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	1
Abstract.....	2
Περιεχόμενα .....	3
Κατάλογος πινάκων .....	4
Κατάλογος διαγραμμάτων.....	4
1. Εισαγωγή.....	5
1.1 Ύπνος.....	5
1.2 Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία .....	5
1.3 Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥΑ) στην παιδική ηλικία .....	6
2. Μέθοδος .....	9
2.1 Ερευνητικό ερώτημα - Σκοπός της μελέτης.....	9
2.2 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών .....	9
2.3 Εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων .....	10
2.4 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού .....	11
2.5 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών .....	11
2.6 Στατιστική Ανάλυση .....	13
3. Αποτελέσματα .....	14
3.1 Μετα-ανάλυση.....	17
4. Συζήτηση .....	18
Βιβλιογραφικές Αναφορές .....	20

## Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1.1 Διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου .....	5
Πίνακας 1.2 Συμπτώματα και σημεία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα παιδιά.....	7
Πίνακας 1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια Αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε παιδιά .....	7
Πίνακας 3.1 Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.....	15
Πίνακας 3.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.....	16

## Κατάλογος διαγραμμάτων

Διάγραμμα 2.1 Διάγραμμα επιλογής μελετών.....	10
Διάγραμμα 2.2 Ποσοστιαία αναλογία κάθε κατηγορίας μεροληψίας για το σύνολο των μελετών ...	12
Διάγραμμα 2.3 Κίνδυνος μεροληψίας ανά μελέτη .....	12
Διάγραμμα 3.1 Συνολική και για κάθε μελέτη μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ODI <sub>3</sub> ) μετά από αδενοειδεκτομή-αμυγδαλεκτομή σε παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια. ..	17
Διάγραμμα 3.2 Συνολική και για κάθε μελέτη μεταβολή του score του ερωτηματολογίου OSA-18 μετά από αδενοειδεκτομή-αμυγδαλεκτομή σε παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια.....	17

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Ύπνος

Ο ύπνος αποτελεί μια δυναμική και σημαντική διεργασία, που συμβάλλει στην ορθή λειτουργία της σωματικής και νευρολογικής ανάπτυξης από τη γέννηση. Η ρύθμιση της ισορροπίας μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης εξελίσσεται κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου της ζωής και καθορίζεται από τον κερκάρδιο ρυθμό. Μετά τη γέννηση, λόγω της ανωριμότητας του νευρικού συστήματος, σύντομες περίοδοι ύπνου εναλλάσσονται με περιόδους εγρήγορσης κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Σταδιακά, με την ωρίμανση του νευρικού συστήματος, ο ύπνος επέρχεται κυρίως κατά τη διάρκεια της νύχτας, με τα παιδιά στην προσχολική και σχολική ηλικία να κοιμούνται για όλο και πιο μικρές διάρκειες χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της μέρας. Η σχέση μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης επηρεάζεται από την αλληλεπίδραση βιολογικών διεργασιών, περιβαλλοντικών και κοινωνικών παραγόντων [1].

## 1.2 Διαταραχές αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία

Οι διαταραχές αναπνοής στον ύπνο κατά την παιδική ηλικία αποτελούν ένα σύνδρομο δυσλειτουργίας του ανώτερου αεραγωγού, που χαρακτηρίζεται από ροχαλητό, αυξημένη αναπνευστική προσπάθεια, οφειλόμενη στην αύξηση της αντίστασης της περιοχής και σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων [2]. Περιλαμβάνουν κλινικές οντότητες με διαλείπουσα ήπια, μέτρια ή σοβαρή απόφραξη του ανώτερου αεραγωγού όπως αυτές απεικονίζονται στον πίνακα 1.1 [3].

Πίνακας 1.1 Διαταραχές της αναπνοής κατά τη διάρκεια του ύπνου

Ροχαλητό	Χαρακτηρίζεται από ροχαλητό (> 3 νύχτες/εβδομάδα) χωρίς επεισόδια άπνοιας, υπόπνοιας, νυχτερινές αφυπνίσεις ή διαταραχές ανταλλαγής αερίων.
Σύνδρομο αυξημένης αντίστασης ανώτερου αεραγωγού	Ροχαλητό, αυξημένο έργο της αναπνοής, συχνές αφυπνίσεις χωρίς αποφρακτικά φαινόμενα
Υποαερισμός	Ροχαλητό με αυξημένα επίπεδα τελοεκπνευστικής μερικής πίεσης CO <sub>2</sub> χωρίς συνοδά αποφρακτικά φαινόμενα
Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥΑ)	Υποτροπιάζοντα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού (άπνοια, υπόπνοια, μεικτή άπνοια) με διαταραχή της οξυγονώσεως, του αερισμού και της αρχιτεκτονικής του ύπνου

Πηγή: American Academy of pediatrics-AAP(<https://publications.aap.org>)

### 1.3 Σύνδρομο Αποφρακτικής Υπνικής Άπνοιας (ΣΑΥΑ) στην παιδική ηλικία

Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας ορίζεται ως υποτροπιάζοντα επεισόδια μερικής ή πλήρους απόφραξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού κατά τη διάρκεια του ύπνου (υπόπνοια, αποφρακτική και μεικτή άπνοια), που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της οξυγόνωσης, του αερισμού και της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ύπνου. Η συχνότητά του κυμαίνεται από 1% έως 5% στις ηλικίες από 2 έως 8 χρόνων. Τα μικρότερης ηλικίας παιδιά παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα απόφραξης του ανώτερου αεραγωγού λόγω της υπερπλασίας του φαρυγγικού λεμφικού ιστού, ο οποίος αυξάνεται σταδιακά έως την ηλικία των 6-7 χρόνων και στη συνέχεια υποστρέφει [3].

Προδιαθεσικοί παράγοντες, που οδηγούν στην εμφάνιση του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, αποτελούν η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων, η παχυσαρκία, το φύλο (συχνότερο στα αγόρια), η αλλεργική ρινίτιδα, η υποπλασία της κάτω γνάθου, διάφορες κраниοπροσωπικές ανωμαλίες (σ. Apert, σ. Crouzon, σ. Pierre-Robin), νευρομυϊκές διαταραχές (π.χ. μυϊκή δυστροφία Duchenne, εγκεφαλική παράλυση) και σύνδρομα (π.χ. σ. Down, δυσπλασία Chiari) [4, 5]. Κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας οι κυριότεροι παράγοντες, που μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση του είναι η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων [6].

Το ΣΑΥΑ εκδηλώνεται με ποικίλα συμπτώματα όπως αυξημένο έργο αναπνοής, καθυστέρηση της σωματικής αύξησης, στοματική αναπνοή, ένρινη ομιλία. Αναφέρονται επίσης διαταραχές συμπεριφοράς, ελλειμματική προσοχή και προβλήματα μνήμης. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις η υποξυγοναιμία, η υπερκαπνία και η οξέωση, που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των απνοιών και του υποαερισμού, μπορούν να προκαλέσουν πνευμονική υπέρταση και ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας (πίνακας 1.2) [7].

Πίνακας 1.2 Συμπτώματα και σημεία αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα παιδιά

Συμπτώματα	Κλινικά ευρήματα
Ροχαλητό $\geq 3$ βράδια/εβδομάδα	Παχυσαρκία
Εργώδης αναπνοή	Υπερτροφία αμυγδαλών
Επιβεβαιωμένα επεισόδια άπνοιας	Αδενοειδές προσωπείο
Νυχτερινή ενούρηση	Μικρογναθία/οπισθογναθία
Ασυνήθιστες θέσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου	Θολωτή υπερώα
Κυάνωση	Διαταραχή αύξησης
Πρωινή κεφαλαλγία	Υπέρταση
Υπνηλία κατά τη διάρκεια της μέρας	
Υπερκινητικότητα και διάσπαση προσοχής	
Μαθησιακές διαταραχές	

Πηγή: National Center for Biotechnology Information - NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>)

Η διάγνωση του ΣΑΥΑ στα παιδιά στηρίζεται στο ιστορικό, στην κλινική εξέταση και στα αποτελέσματα της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου. Τα κριτήρια για τη διάγνωσή της απεικονίζονται στον ακόλουθο πίνακα (πίνακας 1.3) [8].

Πίνακας 1.3 Διαγνωστικά Κριτήρια Αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε παιδιά

#### **A. Η παρουσία ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα κλινικά ευρήματα:**

1. Ροχαλητό
2. Εργώδης ή παράδοση αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου
3. Υπνηλία, υπερκινητικότητα, διαταραχές συμπεριφοράς, μαθησιακές δυσκολίες

#### **B. Ευρήματα πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου**

1. Ένα ή περισσότερα επεισόδια αποφρακτικής ή κεντρικής άπνοιας/υπόπνοιας ανά ώρα ύπνου
2. Υποαερισμός, που ορίζεται ως υπερκαπνία ( $P_{\text{CO}_2} > 50$  mm Hg) και/ ή αποκορεσμός σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ροχαλητό, διακοπή της ροής αέρα από τη μύτη και παράδοση κίνηση του θωρακικού και κοιλιακού τοιχώματος

Πηγή: American Academy of Sleep Medicine - AASM (<https://aasm.org>)

Η μέθοδος εκλογής για να τεθεί η διάγνωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας είναι η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ή πολύ-υπνογραφία (PSG). Η μέθοδος αυτή διεξάγεται σε εργαστήριο ύπνου και είναι μη επεμβατική. Περιλαμβάνει τη μέτρηση πολλαπλών ζωτικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια του ύπνου με ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ηλεκτροκαρδιογράφημα,



ηλεκτρομυογράφημα, ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα, παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας με καταγραφή των κινήσεων του θώρακα και της κοιλιάς, καταγραφή της ροής αέρα από το στόμα και τη μύτη, παλμική οξυμετρία. Ταυτόχρονα διενεργείται βιντεοσκόπηση για την αξιολόγηση μη φυσιολογικών κινήσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου [9].

Η αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή αποτελούν την πρώτη γραμμής θεραπεία της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας στα υγιή κατά τ' άλλα παιδιά ηλικίας μεγαλύτερης των 2 χρόνων. Μπορεί να γίνει ολική ή τμηματική αφαίρεση των αμυγδαλών ή/και των αδενοειδών εκβλαστήσεων είτε με την κλασική μέθοδο ή με νεότερες μεθόδους, που περιορίζουν πιθανές μετεγχειρητικές ανεπιθύμητες εκδηλώσεις [10, 11]. Πιο πολύπλοκες χειρουργικές τεχνικές χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της απόφραξης του αεραγωγού σε παιδιά με κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, υπογναθία ή οπισθογναθία.

Εναλλακτικές θεραπείες εφαρμόζονται σε παιδιά με ήπια αποφρακτική άπνοια και περιλαμβάνουν απώλεια βάρους για τα υπέρβαρα παιδιά, αγωγή με τοπικά κορτικοστεροειδή, μοντελουκάστη, ορθοδοντικές συσκευές, που διευρύνουν τον αεραγωγό κυρίως σε παιδιά με διαταραχές σύγκλεισης ή άλλες διαταραχές της γνάθου [12, 13]. Σε περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η χειρουργική διόρθωση, εφαρμόζεται μη επεμβατικός αερισμός συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP), ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου [14].

## 2. Μέθοδος

### 2.1 Ερευνητικό ερώτημα - Σκοπός της μελέτης

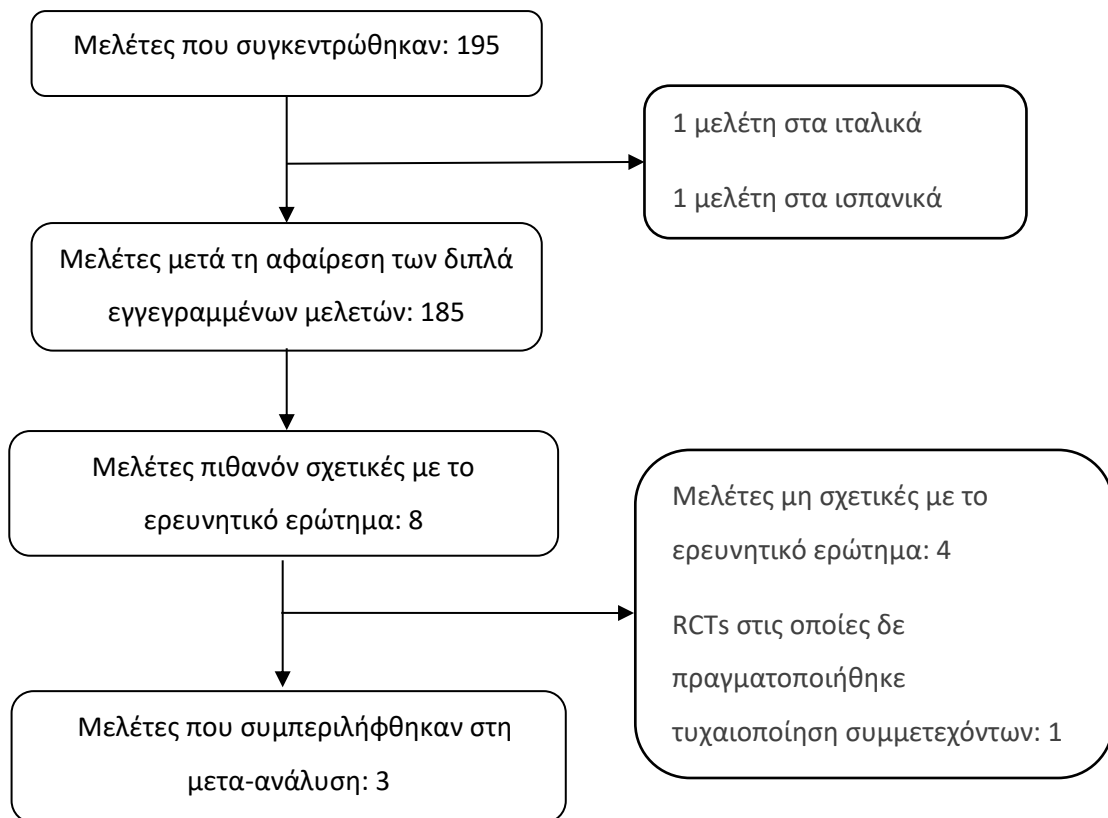
Το ΣΑΥΑ αποτελεί μια κλινική οντότητα με αρκετά σοβαρές επιπτώσεις στον παιδιατρικό πληθυσμό, τόσο σε σχέση με τη σωματική υγεία, τη συμπεριφορά, τις νοητικές λειτουργίες και την ποιότητα ζωής. Χαρακτηρίζεται από μερική ή πλήρη απόφραξη του αεραγωγού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η υπερτροφία των αδενοειδών εκβλαστήσεων και αμυγδαλών αποτελεί το πιο συχνό αίτιο εκδήλωσής της σε υγιή παιδιά. Η αδενοειδεκτομή και αμυγδαλεκτομή βελτιώνει τον ύπνο και επιδρά θετικά σε άλλες λειτουργίες, που επηρεάζονται στο πλαίσιο του συνδρόμου [15].

### 2.2 Στρατηγική αναζήτησης βιβλιογραφικών πηγών

Αναζητήθηκαν τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Randomised Controlled Trials – RCTs), που συγκρίνουν κατά πόσο η χειρουργική θεραπευτική προσέγγιση (αμυγδαλεκτομή/αδενοειδεκτομή) βελτιώνει την ποιότητα του ύπνου και άλλες λειτουργίες κατά τη διάρκειά του, σε σχέση με την απλή παρακολούθηση. Η αναζήτηση των μελετών πραγματοποιήθηκε σε ηλεκτρονικές βάσεις ιατρικής βιβλιογραφίας, όπως επίσης και σε παραπομπές που αναφέρονται στις μελέτες, που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Η αναζήτηση των RCTs έγινε στις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane Library, Scopus και Clinical trials.gov. Επιλέχθηκαν μελέτες, που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα μετά το 2000. Οι όροι αναζήτησης, που χρησιμοποιήθηκαν είναι: (“adenotonsillectomy” AND “adenoidectomy” OR “watchful waiting”) AND (“apnea” OR “snoring” OR “sleep disordered breathing”) AND (“children” OR “pediatric”) [16].

Ο αρχικός εντοπισμός των υποψήφιων για ένταξη στη μετα-ανάλυση μελετών επιτεύχθηκε από τον τίτλο και στη συνέχεια από την περίληψη. Στις περιπτώσεις που οι πληροφορίες δεν ήταν επαρκείς, αξιολογήθηκε το πλήρες κείμενο της μελέτης. Η διαδικασία της επιλογής των μελετών παρουσιάζεται στο διάγραμμα 2.1



Διάγραμμα 2.1 Διάγραμμα επιλογής μελετών

### 2.3 Εξαγωγή και καταγραφή των δεδομένων

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης καταγράφηκαν σε αρχείο MS Excel. Απορρίφθηκαν μελέτες που αναφέρονταν περισσότερες από μία φορά. Όσο αφορά στις μελέτες, που εντάχθηκαν στη μετα-ανάλυση τα στοιχεία, που καταχωρήθηκαν περιλάμβαναν το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης και τον αριθμό των συμμετεχόντων σε κάθε μελέτη, τον χρόνο παρακολούθησης τον δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο( $ODI_3$ ) και το score του ερωτηματολογίου OSA-18, που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ποιότητας του ύπνου. Η μεταβολή του δείκτη  $ODI_3$  ορίζεται ως ο αριθμός των επεισοδίων μείωσης του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης περισσότερο από 3% ανά ώρα ύπνου. Το ερωτηματολόγιο OSA-18 αποτελείται από 18 ερωτήσεις, που αφορούν στη διαταραχή του ύπνου, σε σωματικά συμπτώματα, στο συναισθηματικό stress, στη λειτουργικότητα στη διάρκεια της μέρας και στην ανησυχία των γονέων. Κάθε ερώτηση βαθμολογείται σε κλίμακα από το 1 έως το 7 και το συνολικό άθροισμα κυμαίνεται από 18 έως 126 βαθμούς, με το υψηλότερο score να συνιστά χειρότερη ποιότητα ύπνου [17]. Συνολικά συγκεντρώθηκαν οχτώ τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Η μεταβολή των παραμέτρων, που προαναφέρθηκαν μελετήθηκε μελετήθηκε μόνο σε τρεις από αυτές[18, 19, 20].

## 2.4 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Πληθυσμός: Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αφορούν παιδιά σχολικής και προσχολικής ηλικίας (2-11 χρόνων) με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας αποφρακτική υπνική άπνοια. Ο δείκτης αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας (Obstructive Apnoea Hypopnoea Index - OAHl) ορίζεται ως το άθροισμα επεισοδίων αποφρακτικής άπνοιας και υπόπνοιας, που συμβαίνουν ανά ώρα ύπνου. Ήπιας και μέτριας βαρύτητας χαρακτηρίζεται η αποφρακτική άπνοια όταν ο δείκτης OAHl  $\geq 2$  και  $\leq 10$ , σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρία (European Respiratory Society-ERS), ή OAHl  $> 5$  και  $\leq 30$  σύμφωνα με την Αμερικάνικη Εταιρεία Ιατρικής Ύπνου (American Academy of Sleep Medicine - AASM). Οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν συχνά ροχαλητό, άπνοια ή ανήσυχο ύπνο. Επιπλέον, στην κλινική εξέταση παρουσίαζαν υπερτροφία των αμυγδαλών μεγαλύτερη του σταδίου 1, σύμφωνα με τα κριτήρια κατά Brodsky. Σύμφωνα με την κλίμακα κατά Brodsky το μέγεθος των αμυγδαλών χαρακτηρίζεται σταδίου 1, όταν η κατάληψη του οροφάρυγγα είναι μικρότερη από 25%, σταδίου 2, όταν η απόφραξη του οροφάρυγγα κυμαίνεται από 25 έως 50%, σταδίου 3, όταν το ποσοστό απόφραξης του είναι μικρότερο από 75% και σταδίου 4, όταν ο βαθμός απόφραξης του υπολογίζεται με επισκόπηση μεταξύ 76% και 100% [21].

Παρέμβαση: Η θεραπευτική παρέμβαση, που μελετήθηκε είναι η αμυγδαλεκτομή/αδενοειδεκτομή σε υγιή κατά τ'άλλα παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια, ενώ η ομάδα ελέγχου τέθηκε σε απλή παρακολούθηση.

Παράμετροι, που αξιολογήθηκαν: Εκτιμήθηκε η μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ( $ODI_3$ ), όπως αυτός υπολογίστηκε από την πολύ-υπνογραφία και της συνολικής βαθμολογίας του ερωτηματολογίου OSA-18.

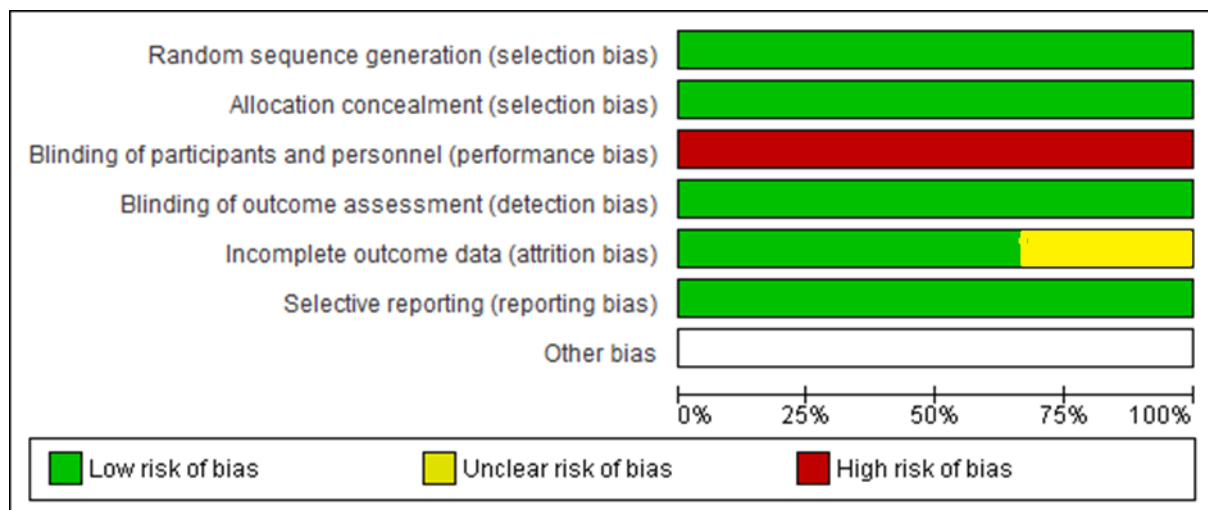
Είδη μελετών: Στη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (Randomised Controlled Trials – RCT), που δημοσιεύθηκαν την περίοδο 01/01/2000 - 30/11/2021.

Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονται υποκείμενα νοσήματα ή διαταραχές, που προκαλούν δυσλειτουργία του αεραγωγού, όπως κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, νευρομυϊκές διαταραχές, προηγηθείσα αμυγδαλεκτομή/αδενοειδεκτομή, χρωμοσωμικές ανωμαλίες, καρδιοαναπνευστική νόσος, παχυσαρκία, διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητα.

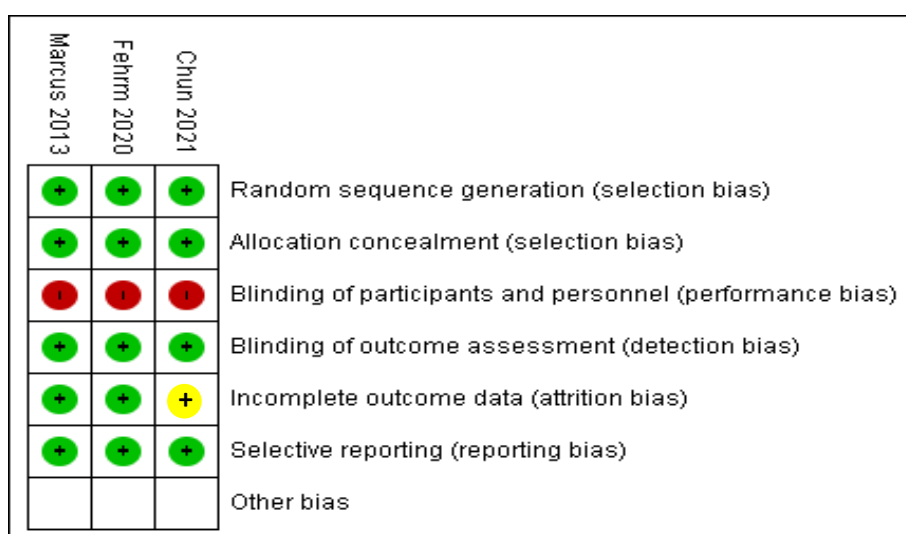
## 2.5 Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών

Η ποιότητα των μελετών ως προς τον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή τους αξιολογήθηκε με το εργαλείο Cochrane Risk of Bias 2 Tool (Rob2) [22]. Με το εργαλείο ελέγχεται αν οι μελέτες, που επιλέγονται παρουσιάζουν μεροληψία σε κάποια από τις ακόλουθες κατηγορίες: μεροληψία

επιλογής (selection bias), μεροληψία εκτέλεσης (performance bias), μεροληψία εντοπισμού (detection bias), μεροληψία απώλειας (attrition bias) και μεροληψία αναφοράς (reporting bias). Κάθε μελέτη «βαθμολογείται» για κάθε κατηγορία μεροληψίας και χαρακτηρίζεται ως «χαμηλού κινδύνου», «υψηλού κινδύνου» ή «ασαφής». Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των μελετών, που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση απεικονίζονται συνολικά στο διάγραμμα 2.2 ενώ για κάθε μελέτη χωριστά στο διάγραμμα 2.3. Οι μελέτες χαρακτηρίζονται ως «υψηλού κινδύνου» ως προς την τυφλοποίηση δεδομένου ότι οι συμμετέχοντες γνώριζαν την παρέμβαση, στην οποία θα υποβάλλονταν, και σχετικά με τη μεροληψία απώλειας (attrition bias) η μελέτη των Chun και συνεργατών [19] χαρακτηρίζεται «ασαφής», αφού δεν αναφέρονται ο αριθμός των συμμετεχόντων, που αποχώρησαν από κάθε ομάδα, και τα χαρακτηριστικά τους αντίστοιχα.



Διάγραμμα 2.2 Ποσοστιαία αναλογία κάθε κατηγορίας μεροληψίας για το σύνολο των μελετών



Διάγραμμα 2.3 Κίνδυνος μεροληψίας ανά μελέτη

## 2.6 Στατιστική Ανάλυση

Για τη μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό RevMan 5.4.1. Αξιολογήθηκε το μέγεθος επίδρασης της θεραπευτικής παρέμβασης στη μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης ( $ODI_3$ ) και στη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου OSA-18.

Και οι δύο μεταβλητές είναι συνεχείς και χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή της διαφοράς μεταξύ μετρήσεων αναφοράς και μετρήσεων παρακολούθησης. Επειδή οι μελέτες παρουσιάζουν διαφορές τόσο στο δείγμα των συμμετεχόντων όσο και στη διάρκεια της παρακολούθησης και μπορούν να επηρεάσουν διαφορετικά το μέγεθος επίδρασης, εφαρμόστηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model). Στο μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random effects model) υποθέτουμε πως οι μελέτες έχουν διαφορετικό μέγεθος επίδρασης, συνυπολογίζοντας τόσο την εντός όσο και τη μεταξύ των μελετών διακύμανση, σε αντίθεση με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect), που προϋποθέτει ότι το μέγεθος της επίδρασης (effect size) είναι πανομοιότυπο σε όλες τις μελέτες και η διαφορά των αποτελεσμάτων οφείλεται σε τυχαίο δειγματοληπτικό σφάλμα [21].

Η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες ελέγχθηκε με την  $Q$  στατιστική δοκιμασία ποιοτικά και υπολογίστηκε ποσοτικά χρησιμοποιώντας τον δείκτη  $I^2$ , που είναι ανεξάρτητος από τον αριθμό των μελετών, που συμπεριλαμβάνονται στη μετα-ανάλυση. Ο δείκτης  $I^2$  παίρνει τιμές από 0% έως 100% με τις μεγαλύτερες τιμές να εκφράζουν σημαντικού βαθμού ετερογένεια, ενώ γενικά ερμηνεύεται ως εξής: από 0% έως 25% δεν παρατηρείται ετερογένεια, από 25% έως 50% η ετερογένεια χαρακτηρίζεται ως μέτρια, από 50 έως 75% η ετερογένεια θεωρείται μεγάλη και σε ποσοστό > 75% παρατηρείται υπερβολικά μεγάλη ετερογένεια [22].

### 3. Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών μελετών σε βάσεις δεδομένων ανακτήθηκαν τρεις μελέτες [18, 19, 20]. Οι μελέτες αυτές έχουν σαν αντικείμενο διερεύνησης τη σύγκριση της επίδρασης αδενοειδεκτομής-αμυγδαλεκτομής και απλής παρακολούθησης στη βελτίωση της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και κατ'επέκταση, σε διάφορες παραμέτρους και λειτουργίες, που σχετίζονται με τον ύπνο και καθορίζονται από αυτόν.

Διενεργήθηκαν δύο μετα-αναλύσεις με βάση αυτές τις τρεις μελέτες [18, 19, 20]. Στην πρώτη συγκρίθηκε η επίδραση των δύο παρεμβάσεων στον δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ODI<sub>3</sub>). Πρόκειται για έναν δείκτη, που υπολογίζεται με τη βοήθεια της πολυκαταγραφικής μελέτης ύπνου, ο οποίος αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο εκτίμησης της βαρύτητας της αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, δεδομένου ότι η νυχτερινή οξυμετρία χρησιμοποιείται εναλλακτικά για τη διάγνωσή της σε περιπτώσεις μη δυνατότητας μελέτης ύπνου. Η δεύτερη μετα-ανάλυση αφορά στην επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων στην ποιότητα του ύπνου, όπως αυτή εκτιμάται από τη συνολική βαθμολογία, που προκύπτει από το ερωτηματολόγιο OSA-18.

Συνολικά συμπεριλήφθηκαν 244 παιδιά από 2 έως 11 χρόνων, με ήπια έως μέτρια αποφρακτική υπνική άπνοια και υπερτροφία αμυγδαλών. Κριτήρια αποκλεισμού σε όλες τις μελέτες αποτελούσαν η σοβαρή παχυσαρκία και υποκείμενα νοσήματα ή θεραπείες, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη λειτουργία του ανώτερου αεραγωγού, τη συμπεριφορά ή διάφορες νοητικές λειτουργίες.

Σε όλες τις μελέτες οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου τόσο στην αρχή για την ένταξή τους στη μελέτη όσο και σε προκαθορισμένο χρονικό διάστημα μετά την παρέμβαση (follow up), οπότε και θα διενεργούνταν η επανεκτίμηση των ασθενών.

Οι μελέτες παρουσιάζουν διαφορές στην ηλικία των συμμετεχόντων και στον προκαθορισμένο χρόνο επανεξέτασης (follow up). Επιπλέον οι ασθενείς, που συμμετείχαν στις μελέτες παρουσίαζαν αποφρακτική υπνική άπνοια με βαρύτητα που διέφερε από μελέτη σε μελέτη. Όσο αφορά στην υπερτροφία των αμυγδαλών, όπως αυτή καθορίζεται από την κατά Brodsky κατάταξη της απόφραξης του αεραγωγού από τις γλωσσικές αμυγδαλές, στη μελέτη των Fehrm και συνεργατών [21] συμμετείχαν ασθενείς με υπερτροφία αμυγδαλών βαθμού 2-4, ενώ στις άλλες δύο οι συμμετέχοντες παρουσίαζαν υπερτροφία >1. Τα χαρακτηριστικά των μελετών παρουσιάζονται στους πίνακες 3.1 και 3.2.

Πίνακας 3.1 Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση

Συγγραφέας - Έτος	Αριθμός Συμμετεχόντων	Μέση Ηλικία	Διάρκεια παρακολούθησης	ODI (Μέση Μεταβολή)		OSA-18 (Μέση Μεταβολή)	
				AT	WW	AT	WW
<i>Marcus 2013</i>	464	5-9,9y	7m	-4.8 (7.9)	-1.0 (9.9)	-21.4 (16.5)	-4.5 (19.3)
<i>Chun T Au et al</i>	140	6-11y	9m	-0.4 (2)	0.5 (3.9)	-17.3 (19.7)	-3.6 (14.1)
<i>Fehrm et al</i>	60	2-4y	9m	-0.4 (-1.3 to -0.5)	-1.0 (-1.9 to -0.1)	-23.5 (-31.5 to -15)	-17 (-24 to -10)



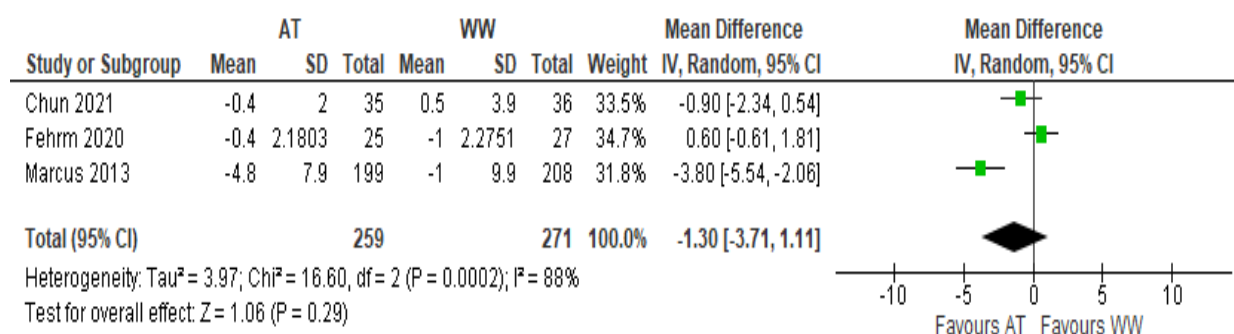
Πίνακας 3.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση

Συγγραφέας - Έτος	Κριτήρια Ένταξης	Κριτήρια Αποκλεισμού
<i>Marcus 2013</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-9.9 years</li> <li>• history of snoring</li> <li>• tonsillar hypertrophy &gt; 1</li> <li>• candidates for AT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• recurrent tonsillitis</li> <li>• ([BMI] z-score &gt; 3 (severe obesity)</li> <li>• therapy for failure to thrive</li> <li>• medications for psychiatric or behavioral disorders</li> <li>• medical conditions likely to affect the airway, cognition or behavior</li> </ul>
<i>Chun T Au et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6-11 years</li> <li>• non-obese (&lt;95th percentile)</li> <li>• habitual snoring</li> <li>• mild OSA (1 &lt;OAH1 &lt;5)</li> <li>• enlarged tonsils (≥grade 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous upper airway surgery</li> <li>• treatment for OSA</li> <li>• medications that could affect cognitive function and behaviour</li> <li>• medical condition(s) that could affect cognitive function</li> <li>• health problems that could be worsened by delayed OSA treatment</li> </ul>
<i>Fehrm et al</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥2 to &lt;5 years of age</li> <li>• History or symptoms of OSA</li> <li>• Mild to moderate OSA</li> <li>• Tonsil hypertrophy 2–4 according to Brodsky</li> <li>• Parents with sufficient knowledge of Swedish</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Craniofacial abnormality</li> <li>• Obesity (BMI z-score ≥1.67)</li> <li>• Neuromuscular disease</li> <li>• Chromosomal abnormality</li> <li>• Previous adeno-tonsillar surgery</li> <li>• Bleeding disorder</li> <li>• Cardiopulmonary disease</li> </ul>

### 3.1 Μετα-ανάλυση

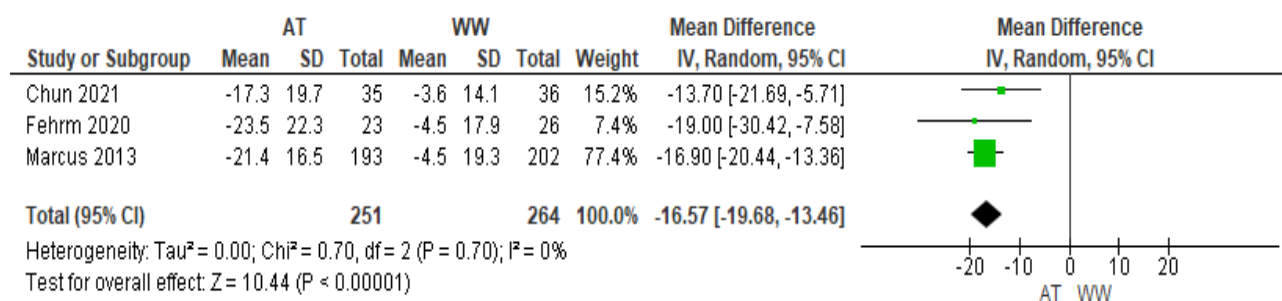
Οι παράμετροι ως προς τις οποίες εξετάστηκαν οι μελέτες, που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση είναι η μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ODI<sub>3</sub>) και η συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου OSA-18.

Για τον δείκτη αποκορεσμού του οξυγόνου η διαφορά των μέσων τιμών υπολογίστηκε σε -1.30 με 95% CI [-3.71, 1.11] και δεν είναι στατιστικά σημαντική (Διάγραμμα 3.1). Μεταξύ των μελετών παρατηρείται αρκετά μεγάλη ετερογένεια αφού I<sup>2</sup>=88% και p-value (Q) = 0.0002.



Διάγραμμα 3.1 Συνολική και για κάθε μελέτη μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης (ODI<sub>3</sub>) μετά από αδενοειδεκτομή-αμυγδαλεκτομή σε παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια.

Για τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου OSA-18 σχετικά με την ποιότητα του ύπνου η μέση τιμή των διαφορών υπολογίστηκε σε -16.57 με 95% CI [-19.68, -13.46] και είναι στατιστικά σημαντική (Διάγραμμα 3.2). Μεταξύ των μελετών δεν παρατηρείται ετερογένεια [ I<sup>2</sup> = 0% και p-value (Q) > 0.70.



Διάγραμμα 3.2 Συνολική και για κάθε μελέτη μεταβολή του score του ερωτηματολογίου OSA-18 μετά από αδενοειδεκτομή-αμυγδαλεκτομή σε παιδιά με αποφρακτική υπνική άπνοια.

## 4. Συζήτηση

Το σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας αποτελεί σημαντική κλινική οντότητα στα παιδιά καθώς σχετίζεται με πολλές βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες επιπτώσεις στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος, στην ποιότητα ζωής, στις νοητικές λειτουργίες και στη σχολική απόδοση. Η εμφάνισή του συνδέεται με πολλούς παράγοντες κινδύνου, κυριότερος από τους οποίους είναι η υπερτροφία των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Η αμυγδαλεκτομή-αδενοειδεκτομή αποτελεί την πιο συχνή θεραπευτική μέθοδο αντιμετώπισης του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας σε υγιή παιδιά [23, 24].

Η παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε για να συγκρίνει την επίδραση της αμυγδαλεκτομής-αδενοειδεκτομής και της απλής παρακολούθησης τόσο στον ύπνο όσο και στην ποιότητά του. Η μετα-ανάλυση των μελετών για τη μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης μετά τη θεραπευτική παρέμβαση δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων αντιμετώπισης. Σχετικά με τη δεύτερη παράμετρο, που εξετάστηκε και αφορά στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό και έρχεται σε συμφωνία με εκείνα των επιμέρους μελετών [18, 19, 20].

Στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης για τη μεταβολή του δείκτη αποκορεσμού της αιμοσφαιρίνης η ετερογένεια υπολογίστηκε σε 88%, όπως αποδίδεται από τον δείκτη  $I^2$  ενώ στην περίπτωση της μετα-ανάλυσης των μελετών σχετικά με τη μεταβολή του αποτελέσματος του ερωτηματολογίου OSA-18 δεν παρατηρήθηκε ετερογένεια.

Οι μελέτες, που συμπεριλήφθηκαν στις μετα-αναλύσεις διαφέρουν σε κάποια χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων με κυριότερο την ηλικία. Συγκεκριμένα η μελέτη των Fehrm και συνεργατών [20], περιλαμβάνει παιδιά προσχολικής ηλικίας ενώ στις άλλες δύο συμμετέχουν παιδιά σχολικής ηλικίας έως και έφηβοι [18, 19]. Ο λεμφικός ιστός του δακτυλίου του Waldeyer παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ανάπτυξή του μεταξύ 2 και 6 χρόνων, πριν υποστρέψει ως την εφηβεία, με αποτέλεσμα σε παιδιά προσχολικής ηλικίας να περιλαμβάνονται περιπτώσεις με μεγαλύτερης βαρύτητας απόφραξη του αεραγωγού [25, 26].

Επιπλέον, η μελέτη των Marcus και συνεργατών [18] ήταν πολυκεντρική και σ' αυτή συμμετείχαν Αφροαμερικανοί, στους οποίους, τόσο η επίπτωση όσο και η σοβαρότητα του συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας όσο και άλλων διαταραχών του ύπνου, εμφανίζονται σε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τη λευκή φυλή [27]. Στην ίδια μελέτη [18], οι μισοί από τους συμμετέχοντες ήταν υπέρβαροι ή ελαφρώς παχύσαρκοι ενώ στις άλλες δύο μελέτες [19, 20] η παχυσαρκία αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού. Αξίζει να αναφερθεί πως η παχυσαρκία αποτελεί ανεξάρτητο

παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση συνδρόμου αποφρακτικής υπνικής άπνοιας και σχετίζεται με την βαρύτητά του [27, 28]. Επιπρόσθετα, παρόμοιος αριθμός συμμετεχόντων στην ίδια μελέτη [18] αναφέρεται πως λάμβανε θεραπεία με μοντελουκάστη ή τοπικά στεροειδή για αλλεργική ρινίτιδα ή άσθμα και μετά την ένταξή του σ' αυτή. Η αλλεργική ρινίτιδα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση αποφρακτικής υπνικής άπνοιας [29, 30]. Όσο για το άσθμα σχετίζεται και αλληλεπιδρά με τέτοιο τρόπο με τη νόσο, ώστε η μία να επηρεάζει και να επιπλέκει την κλινική εικόνα της άλλης [31, 32].

Ένα μέρος της ετερογένειας μεταξύ των μελετών μπορεί να αποδοθεί στη διαφορετικότητα της παρέμβασης, που χρησιμοποιήθηκε. Στη μελέτη των Chun και συνεργατών [19] πραγματοποιήθηκε αμυγδαλεκτομή με ή χωρίς αδενοειδεκτομή, ενώ στις άλλες δύο μελέτες η θεραπευτική παρέμβαση ήταν αμυγδαλεκτομή με ταυτόχρονη αδενοειδεκτομή. Η αμυγδαλεκτομή διενεργήθηκε με την κλασική ή με νεότερες μεθόδους ανάλογα με την προτίμηση του χειρουργού, χωρίς ωστόσο να αναφέρονται στη βιβλιογραφία διαφορές μεταξύ αυτών σε σχέση με το αποτέλεσμα [33]. Στην ίδια μελέτη εφαρμόστηκε τεχνική συρρίκνωσης ρινικών κογχών σε ασθενείς με υπερτροφία ρινικών κογχών τουλάχιστον κλάσης II και αλλεργική ρινίτιδα, γεγονός που θα μπορούσε να βελτιώσει την αναπνοή κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων δεν στοιχειοθετείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών παρεμβάσεων όσο αφορά στη βελτίωση του ύπνου σε αντίθεση με την ποιότητά του, η οποία βελτιώνεται σημαντικά μετά από την αμυγδαλεκτομή-αδενοειδεκτομή σε σχέση με την απλή παρακολούθηση. Ωστόσο ο αριθμός των μελετών, που συμπεριλήφθηκαν και στις δύο μετα-αναλύσεις είναι περιορισμένος, γεγονός που καθιστά αδύνατη την εξαγωγή συμπερασμάτων για τον γενικό παιδιατρικό πληθυσμό [23].

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

- [1] Galland BC, Taylor BJ, Elder DE, Herbison P. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev* 2012;16(3): 213-22.
- [2] Carter JC, Wrede JE. Overview of Sleep and Sleep Disorders in Infancy and Childhood. *Pediatr Ann* 2017;46(4): 133-138.
- [3] Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2 to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47(1): 69-94.
- [4] Sterni LM, Tunkel DE. Obstructive sleep apnea in children: an update. *Pediatr Clin North Am* 2003;50(2): 427-43.
- [5] Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, de Vincentiis M et al. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(18):3235.
- [6] Blechner M, Williamson AA. Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016;46(1): 19-26.
- [7] Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130(3):714-55.
- [8] Chan J, Edman JC, Koltai PJ. Obstructive sleep apnea in children. *Am Fam Physician* 2004; 69(5): 1147-54.
- [9] Bitners AC, Arens R. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung* 2020;198(2): 257-270.
- [10] Passali D, Passali FM, Cambi J, Bellussi L. Role of adenotonsillectomy in OSAS children and behavioural disturbance. *Otolaryngol Pol* 2013;67(4): 187-91.
- [11] Morinière S, Roux A, Bakhos D, Trijolet JP, Pondaven S, Pinlong E et al. Radiofrequency tonsillectomy versus bipolar scissors tonsillectomy for the treatment of OSAS in children: a prospective study. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130(2): 67-72.

- [12] Machado-Júnior AJ, Zancanella E, Crespo AN. Rapid maxillary expansion and obstructive sleep apnea: A review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016;21(4): 465-9.
- [13] Yang DZ, Liang J, Zhang F, Yao HB, Shu Y. Clinical effect of montelukast sodium combined with inhaled corticosteroids in the treatment of OSAS children. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(19): 6628.
- [14] Tingting X, Danming Y, Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(2): 335-346.
- [15] Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49(6): 1449-1464.
- [16] Zintzaras E, Kaditis AG. Sleep-disordered breathing and blood pressure in children: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(2): 172-8.
- [17] American Academy of Otoralyngology - Head and Neck Surgery. Sleep outcome tool: OSA-18. <https://www.entnet.org/resource/sleep-outcome-tool-osa-18>. (Accessed 10 Feb 2022).
- [18] Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG et al. Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013;368(25): 2366-76.
- [19] Au CT, Chan KCC, Lee DLY, Leung N, Chow SMW, Chow JS. Effect of surgical intervention for mild childhood obstructive sleep apnoea on attention and behavioural outcomes: A randomized controlled study. *Respirology* 2021;26(7): 690-699.
- [20] Fehrm J, Nerfeldt P, Browaldh N, Friberg D, «Effectiveness of Adenotonsillectomy vs Watchful Waiting in Young Children With Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(7): 647-654.
- [21] Bodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* 1989;36(6): 1551-69.
- [22] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928.

- [23] Michael Borenstein, L. V. Hedges, J. P. T. Higgins and H. R. Rothstein. *Introduction-to-Meta-Analysis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2009. <https://chb.bmn.ir/Asset/files/Introduction-to-Meta-Analysis>. (Accessed 10 Feb 2022).
- [24] Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of Sleep-disordered Breathing Severity on Cognitive Performance Measures in a Large Community Cohort of Young School-aged Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(6): 739-47.
- [25] Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics* 2006;117(4):769-78.
- [26] Lo Bue A, Salvaggio A, Insalaco G. Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review. *Eur J Pediatr* 2020;179(3): 357-365.
- [27] Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1): 1527-32.
- [28] Vos WG, De Backer WA, Verhulst SL. Correlation between the severity of sleep apnea and upper airway morphology in pediatric and adult patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(1): 26-33.
- [29] Zheng M, Wang X, Zhang L. Association between allergic and nonallergic rhinitis and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18(1): 16-25.
- [30] Wang R, Mihaicuta S, Tiotiu A, Corlateanu A, Ioan IC, Bikov A. Asthma and obstructive sleep apnoea in adults and children - an up-to-date review. *Sleep Med Rev* 2022;61: Article 101564.
- [31] Liu J, Wu Y, Wu P, Xu Z, Ni X. Analysis of the impact of allergic rhinitis on the children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 138:110380.
- [32] Trivedi M, ElMallah M, Bailey E, Kremer T, Rhein LM. Pediatric Obstructive Sleep Apnea and Asthma: Clinical Implications. *Pediatr Ann* 2017;46(9):332-335.
- [33] Pynnonen M, Brinkmeier JV, Thorne MC, Chong LY, Burton MJ. Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8(8): CD004619.