





## KLİNİK ÇALIŞMA

# TIKAYICI UYKU APNESİNDE AZALMIŞ EPİFİZ BEZİ HACMİ

Dr. Nurcan YURTSEVER KUM<sup>1</sup> , Dr. Hatice Gül HATİPOĞLU ÇETİN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Ankara, Türkiye <sup>2</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı tıkayıcı uyku apnesi (TUA) ile epifiz bezi hacmi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma TUA ve basit horlama tanısı alan ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması yapılan 44 hastada yapıldı. Hastaların beyin MRG'leri epifiz bezi hacmi (EH) açısından incelendi. Hastalar apne-hipopne indekslerine (AHİ) göre dört gruba ayrıldı. Gruplar EH açısından karşılaştırıldı ve EH ile polisomnografi (PSG) bulguları arasındaki korelasyonlar araştırıldı.

**Bulgular:** Basit horlama ve TUA gruplarının ortalama EH değeri  $194,09 \pm 31,21$  mm<sup>3</sup> ve  $152,48 \pm 26,37$  mm<sup>3</sup> idi. EH için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,001$ ). EH değeri için TUA alt grupları ve basit horlama hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p=0,002$ ). Fakat TUA alt grupları arasında EH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) EH ile AHİ ve vücut kitle indeksi (VKİ) değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlendi (Sırasıyla:  $p=0,029$  ve  $p=0,030$ ).

**Sonuç:** TUA hastalarında beyin MRG'de EH azaldığı tespit edilebilir ve bu azalma AHİ ve VKİ ile ilişkilidir.

**Anahtar Sözcükler:** Tıkayıcı uyku apne sendromu, Beyin MRG, Epifiz bezi, Vücut kitle indeksi

### REDUCED PINEAL GLAND VOLUME IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

### SUMMARY

**Objective:** The aim of this study was to investigate the relation between obstructive sleep apnea (OSA) and pineal gland volume.

**Material and Methods:** This study was performed on 44 patients who were diagnosed with OSA and simple snoring, and had brain magnetic resonance imaging (MRI) scan. The brain MRIs of the patients were reviewed regarding pineal gland volume (PV). The patients were divided into four groups with regard to their apnea-hypopnea indexes (AHI). The groups were compared for PV, and the correlations between PV and polysomnography (PSG) findings were investigated as well.

**Results:** The mean PV values of the simple snoring and OSA groups were  $194.09 \pm 31.21$  mm<sup>3</sup> and  $152.48 \pm 26.37$  mm<sup>3</sup>, respectively. There was a statistically significant difference between the groups for PV ( $p=0.001$ ). There was a statistically significant difference between OSA subgroups and simple snoring patients for PV value ( $p=0.002$ ). However, there was no statistically significant difference between OSA subgroups in terms of PV value ( $p>0.05$ ). A statistically significant negative correlation was observed between PV and AHI and body mass index (BMI) values ( $p=0.029$  and  $p=0.030$ , respectively).

**Conclusion:** There was a decrease of PV on brain MRI in OSA patients, and this decrease might be associated with AHI and BMI.

**Keywords:** Brain magnetic resonance imaging, obstructive sleep apnea syndrome, Pineal gland, Body mass index

## GİRİŞ

Tıkayıcı uyku apnesi (TUA), uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan tıkanıklıkları ile karakterize, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerin yaklaşık %15-30'unu etkileyen bir halk sağlığı sorunudur<sup>1-3</sup>. Üst hava yolu obstrüksiyonu sonucu oluşan hipoksi, çeşitli proinflatuar sitokinlerin miktarını artırarak organizmada kısır bir döngüyü tetikler ve bu durum vasküler endotel hasarına ve sistemik inflamasyona neden olur. Bu sürecin sonucu olarak, TUA ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar ve kognitif bozukluklar gibi bir dizi komorbidite orataya çıkar<sup>4-7</sup>.

Epifiz bezi, melatonin salgılayarak sirkadiyen ritimi ve uykuyu düzenleyen nöroendokrin bir organdır.<sup>8,9</sup> Melatonin, epifiz bezi tarafından salgılanan ana hormondur. Melatoninin bağışıklık sistemini düzenleyici, antioksidan, anti-amiloid, nöroprotektif ve anti-apoptotik aktivite gibi vücutta çok çeşitli fizyolojik rollere sahiptir.<sup>10,11</sup> Çeşitli radyolojik çalışmalar epifiz bezi hacmini (EH), epifiz kalsifikasyon prevalansını ve epifiz kistlerini araştırmış ve bunların melatonin sekresyonunu ile olan ilişkisi hakkında hakkında spekülasyonlar yapmıştır.<sup>13-17</sup> Çeşitli fizyolojik veya patolojik durumlar epifiz bezinin hacmini ve plazma melatonin düzeylerini etkileyebilir. Obezite, şizofreni, Alzheimer hastalığı ve primer insomnia gibi bir çok hastalık ile ilgili yapılan son araştırmalar EH' de değişiklik olduğunu bildirmiştir<sup>11-14</sup>.

Literatürde EH ile TUA arasında bir korelasyon olduğu tartışılmaktadır, ancak aralarındaki ilişki henüz net değildir. Bizde bu

İletişim kurulacak yazar: Dr. Nurcan YURTSEVER KUM, Ankara Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Ankara, Türkiye, E-mail: nurcanyurtsever@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 07 Şubat 2023, revizyonun gönderildiği tarih: 17 Mart 2023, yayın için kabul edilme tarihi: 28 Mart 2023

Kaynak gösterimi Yurtsever Kum N., Hatipoğlu Çetin H. G. Tıkayıcı Uyku Apnesinde Azalmış Epifiz Bezi Hacmi KBB-Forum 2023;22(1):093-099



çalışmada TUA ve EH arasındaki ilişkiyi manyetik rezonans görüntüleme kullanarak (MRG) araştırmayı amaçladık.

### HASTALAR VE YÖNTEM

Üçüncü basamak bir başvuru merkezinin uyku laboratuvarına gündüz uyku hali, tanıklı uyku apnesi ve/veya horlama şikayetleri ile başvuran ve tüm gece polisomnografisi (PSG) çekilen ardışık 871 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Bunlardan TUA dışında ön tanılarla beyin MRG yapılan 65 hastanın verilerine ulaşıldı (baş ağrısı veya migren: 42, vertigo: 9, kulak çınlaması veya işitme kaybı: 6, travma sonrası: 4, inme: 2, yüz felci: 2) Beyin MRG ile PSG arasındaki süre bir yıldan fazla olan 3 hasta ve EH değişikliğine neden olabilecek özelliklere sahip 18 hasta olmak üzere toplam 21 hasta çalışma dışı bırakıldı (Yaş  $\geq$  65: 3, Alzheimer hastalığı: 1, hipertansiyon: 4, diyabet: 4 ve inme: 2 ve VKİ  $\geq$  35: 5) Geri kalan 44 hastanın beyin MRG tetkikleri nöroradyolojide deneyimli ve hastaların klinik detaylarından habersiz bir radyolog tarafından EH açısından yeniden değerlendirildi.

Beyin MRG, 1,5-T Optima 360 W (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, ABD) veya 1,5-T Optima 450 W (General Electric Healthcare, Wisconsin, ABD) olmak üzere iki farklı cihazdan biri kullanılarak elde edildi. Beyin MRG için spin eko T1 ağırlıklı görüntüler [tekrar süresi (TR), 500 ms; yankı süresi (TE), 9,6 ms; dilim kalınlığı, 5 mm; dilimler arası boşluk, 1,5 mm; görüş alanı (FOV), 24  $\times$  18 cm; matris, 320  $\times$  192; uyarma sayısı (NEX), iki], hızlı toparlanan hızlı döndürme eko T2 ağırlıklı görüntüler (TR, 4.240 ms; TE, 98,1 ms; dilim kalınlığı, 5 mm; dilimler arası boşluk, 1,5 mm; FOV, 24  $\times$  18 cm; matris, 352  $\times$  224; NEX, iki) ve sıvıyla zayıflatılmış inversiyon geri kazanımı (FLAIR) görüntüleri (TR, 8402 ms; TE, 95,5 ms; dilim kalınlığı, 5 mm; dilimler arası boşluk, 1,5 mm; matris, 288  $\times$  192) elde edildi. Difüzyon ağırlıklı sekans (TR, 10.000 ms; TE, 85,8 ms; dilim kalınlığı, 4 mm; dilimler arası boşluk, 1 mm; matris, 128  $\times$  128), b-değerleri 0 olan eko düzlemsel tek atış spin eko görüntüleme ile gerçekleştirildi ve 1000 s/mm<sup>2</sup>. Difüzyon gradyanları, üç set difüzyon ağırlıklı görüntüleme (x, y ve z eksenleri) oluşturmak için üç ortogonal yönde uygulandı. Görünen difüzyon

katsayısı (ADC) değerleri otomatik olarak hesaplandı. Epifiz bezinin lineer ölçümleri, önceden alınmış T1 ağırlıklı MRG için uygun ölçüm yazılımı kullanılarak her hasta için otomatik olarak elde edildi. FLAIR ve T1 ağırlıklı görüntüleri kullandık çünkü bez için T2 ağırlıklı sekanslardan daha iyi kontrast çözünürlüğü sağladılar. Koronal ve aksiyal görüntülere ek olarak alınan sagittal kesitlerde epifiz sınırı tam olarak belirlendi. Epifiz bezinin maksimum genişliği (W) ve yüksekliği (H) medial koronal görüntülerde, uzunluğu (L) aksiyal görüntülerde ölçüldü. Hacim (V) aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır:  $V=1/2xYxLxW^{15}$ .

PSG hastanemizin uyku merkezinde tek kişilik odalarda uyku teknisyenin gözleminde spontan uyku sırasında yapıldı. Tüm gece boyunca ses ve görüntü kaydı alındı. Çalışmada Alice 5 Model PSG cihazı (Philips Respironics, Best, the Netherlands) kullanıldı. Elektroensefalogram (EEG), submental and bilateral tibialis anterior elektromyogram (EMG), elektrookulogram (EOG), nasal hava akımı, torasik ve abdominal solunum çabası, kan oksijen saturasyonu (pulse oksimetre) ve vücut pozisyonları kayıt edildi. PSG verileri American Academy of Sleep Medicine kriterlerine göre PSG sertifikası olan KBB doktoru tarafından elle raporlandı. Apne, hava akımının en az 10 saniye süreyle tamamen kesilmesi olarak tanımlandı. Hipopne, %3 desatürasyon ve göğüs duvarı hareketinde ve/veya uyarılmada azalma ile birlikte hava akımında en az %50 azalma olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi (AHI), uyku saati başına apne ve hipopne sayısı olarak tanımlandı<sup>16</sup>.

Hastalar yapılan PSG sonucuna göre; Apne-Hipopne indeksi (AHI) < 5 olanlar basit horlama, AHI skoru  $5 \leq AHI < 15$  olanlar hafif, AHI skoru  $15 \leq AHI < 30$  olanlar orta ve AHI skoru  $\geq 30$  olanlar ağır TUA olarak 4 gruba ayrıldı. EH grupları arasında karşılaştırıldı. Ayrıca EH ile demografik veriler ve PSG bulguları arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışmamız yerel etik kurul tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi'nde açıklanan etik ilkelere uygun olarak yürütüldü. (Proje No ve Tarih: E1-20-337, 27.02.2020).

İstatistiksel analizler için Windows için IBM-SPSS 21,0 sürüm istatistiksel yazılım



programı (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanıldı. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Çalışma verileri değerlendirilirken sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler yüzde ile ifade edildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren grupların karşılaştırmalarında One Way ANOVA Testi ve sonrasındaki ikili karşılaştırmalar için Bonferroni Testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. İstatistiksel analiz ilişkilerini değerlendirmek için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeylerinde değerlendirildi.

### BULGULAR

Demografik veriler, PSG ve epifiz hacim bulguları tablo 1 de gösterilmiştir. OSA grubu, 18'i (%54,5) kadın, 15'i erkek (%45,5) olmak üzere 33 hastadan oluşmaktaydı. Basit horlama grubu 6'sı (%54,5) kadın, 5'i erkek (%45,5) olmak üzere 11 hastadan oluşmaktaydı. Basit horlama ve TUA gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla  $44,18 \pm 7,29$  ve  $48,81 \pm 7,44$  yılı. Basit horlama ve TUA gruplarının ortalama VKİ sırasıyla  $28,87 \pm 2,71$  ve  $32,17 \pm 5,36$  kg/m<sup>2</sup> idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı

( $p > 0,05$ ). PSG ve beyin MRG tetkikleri arasındaki ortalama süre  $7,55 \pm 2,54$  (1-12) aydı.

Basit horlama ve TUA gruplarının ortalama EH  $194,09 \pm 31,21$  mm<sup>3</sup> ve  $152,48 \pm 26,37$  mm<sup>3</sup> idi. EH için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,001$ ) (Tablo 1).

TUA alt grupları ve basit horlama hastaları demografik veriler, PSG ve epifiz hacim bulguları açısından karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edildi. Alt gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $p > 0,05$ ), EH değeri için alt gruplar ve basit horlama hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p = 0,002$ ) (Tablo 2). Fakat TUA alt grupları arasında EH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

Tablo 3 de epifiz hacim değeri ile PSG bulguları, VKİ ve yaş arasındaki korelasyon gösterilmiştir. EH ile AHİ ve VKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenirken (Sırasıyla;  $p = 0,029$  ve  $p = 0,030$ ) ST90, Min O2 ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 3).

**Tablo 1.** TUA ve basit horlama hasaları arasındaki demografik özellikler ve epifiz hacmi bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	AHİ < 5 (n = 11)	AHİ $\geq$ 5 (n = 33)	p
	Mean $\pm$ SD	Ort $\pm$ SD	
Yaş (yıl)	$44,18 \pm 7,29$	$48,81 \pm 7,44$	<sup>a</sup> p = 0,073
Kadın	6 (54,5%)	18 (54,5%)	<sup>b</sup> p = 0,634
Erkek	5 (45,5%)	15 (45,5%)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$28,87 \pm 2,71$	$32,17 \pm 5,36$	<sup>a</sup> p = 0,093
EH (mm <sup>3</sup> )	$194,09 \pm 31,21$	$152,48 \pm 26,37$	<sup>a</sup> p = 0,001*

AHİ: Apne-hipopne indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, EH: Epifiz hacmi.

<sup>a</sup>Mann Whitney U Test

<sup>b</sup>Pearson's ki-kare Test

\*  $p < 0,05$



**Tablo 2.** Alt gruplar arasında demografik özellikler ve epifiz bezi hacim bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	<sup>1</sup> AHI < 5 (n = 11) Ort ± SD	<sup>2</sup> 5 ≤ AHI < 15 (n = 10) Ort ± SD	<sup>3</sup> 15 ≤ AHI < 30 (n = 9) Ort ± SD	<sup>4</sup> AHI ≥ 30 (n = 14) Ort ± SD	İkili karşılaştırmalar <sup>c</sup> p
Yaş (yıl)	45,18 ± 7,29	46,70 ± 7,60	48,44 ± 8,64	50,57 ± 6,60	<sup>a</sup> p = 0,204
Kadın	6 (54,5%)	6 (60,0%)	5 (55,6%)	7 (50,0%)	<sup>b</sup> p = 0,971
Erkek	5 (45,5%)	4 (40,0%)	4 (44,4%)	7 (50,0%)	
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28,87 ± 2,71	31,40 ± 4,97	30,48 ± 5,21	33,81 ± 5,62	<sup>a</sup> p = 0,086
EH (mm <sup>3</sup> )	194,09 ± 31,21	149,80 ± 24,12	156,55 ± 23,86	151,78 ± 30,68	<sup>a</sup> p = 0,002* <sup>1-2</sup> p=0,005* <sup>1-3</sup> p=0,031* <sup>1-4</sup> p=0,004* <sup>2-3</sup> p=0,100 <sup>2-4</sup> p=0,100 <sup>3-4</sup> p=0,100

AHI: Apne-hipopne indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, EH: Epifiz hacmi

<sup>a</sup>One Way ANOVA Test

<sup>b</sup>Pearson's ki-kare Test

<sup>c</sup>Bonferroni Test

\*p<0,05

**Tablo 3.** Epifiz bezi hacminin, yaş ve polisomnografi bulguları ile arasındaki korelasyon katsayıları ve p değerleri.

	AHI	Min O <sub>2</sub>	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )
ST <sub>90</sub> (dk)				
N=44				
EH (mm <sup>3</sup> )	r -0,328	-0,143	0,288	-0,029
	p <b>0,030*</b>	0,353	0,058	<b>0,029*</b>

AHI: Apne-hipopne indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, EH: Epifiz hacmi, ST<sub>90</sub>: Oksijen saturasyonun %90'ın altında olan uyku süresi, Min O<sub>2</sub>: Minimum O<sub>2</sub> saturasyonu.

r: Pearson korelasyon katsayısı

\*p<0.05

## TARTIŞMA

Bu çalışmada TUA hastalarında epifiz hacminin azaldığını ve bu azalmanın AHI ve VKİ ile ilişkili olabileceğini gösterdik.

Epifiz bezi çok değişken morfolojik özelliklere ve şekle sahip bir nöroendokrin organdır. Epifiz bezinin boyutu genetik olarak belirlenir ve genelde kişinin yaşamı boyunca değişmeden kalır. Bununla birlikte, bireyler arasında boyutu yaklaşık 20 kat değişkenlik gösterebilir. Epifiz bezinin yaklaşık %80'i pinealositlerden oluşur ve ana salgı ürünü sirkadiyen ritimde önemli bir rolü olan

melatoninidir<sup>17</sup>. Büyük epifiz bezine sahip bireyler, küçük epifiz bezine sahip bireylere göre daha fazla melatonin üretir. Melatonin uyku-uyanıklık döngüsünün düzenleyen önemli bir hormondur<sup>18</sup>.

TUA sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi henüz netlik kazanmamış olup inme, kognitif fonksiyon bozuklukları ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok komorbidite ile ilişkili olabilir. TUA'da tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklıklarına bağlı hipoksi ve inflamasyon bu hastalıkların gelişiminde en önemli faktörler olarak kabul edilmektedir<sup>19-21</sup>. TUA için tipik olan tekrarlayan





apne/hipopne nöbetleri ve uyanmalar, uyku bölünmesine ve uyku süresi ve kalitesinde azalmaya neden olur. Bu hastalardaki uyku bozukluklarının melatonin sekresyonunda bozukluklara neden olması muhtemeldir. Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar, melatonin salgılanmasının uyku ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve melatonin seviyesi düşük olan bireylerin uyku bozuklukları ve uykusuzluktan mustarip olduğunu göstermiştir<sup>18,22,23</sup>. Primer insomnia olan hastalarda, eksojen melatonin uykuya dalış süresini düzeltir, toplam uyku süresini artırır ve uyku kalitesini artırır<sup>24,25</sup>. Melatonin ayrıca jet lag semptomlarını ve gece vardiyasında çalışmaya bağlı uyku bozukluklarını etkili bir şekilde azaltır<sup>26</sup>.

TUA'da melatonin sekresyonundaki değişikliklere yol açan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca, TUA' da ki melatonin salgılama bozukluklarının nedensel bir faktör mü yoksa daha büyük ihtimalle hastalığa sekonder bir durum mu olduğu açık değildir. TUA'da tekrarlayan apne ve buna bağlı nokturnal hipoksemi epifiz bezinin işlevini etkileyebilir<sup>27</sup>.

Birçok çalışma, epifiz bezinin morfolojisinin ve işlevinin çeşitli fizyolojik koşullardan etkilendiğini göstermiştir<sup>11-14</sup>. Bumb ve ark.ları, insomnia hastalarında epifiz bezi hacminin önemli ölçüde azaldığını göstermiş ve daha düşük epifiz bezi hacimlerinin uyku bozukluklarına katkıda bulunduğunu bildirmiştir<sup>14</sup>. Son zamanlarda Alzheimer hastalarında yapılan çalışmalarda, epifiz bezi hacminin azalması ile kognitif bozukluk arasındaki ilişki olduğu ve azalmış melatonin seviyeleri bildirilmiştir<sup>28</sup>. Buna çalışmalara ek olarak, Alzheimer hastalarında azalmış epifiz hacminin uykusuzluğa yol açtığı ve uyku bozuklukları ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ileri sürülmüştür<sup>28,29</sup>.

Park ve ark.ları, yaşam boyu yüksek miktarda kahve tüketiminin epifiz bezinin parankimal hacmini azaltabileceğini ve bu düşüşün yaşamın ileri dönemlerinde uyku kalitesini bozabileceğini bildirmişlerdir<sup>30</sup>.

Barnas ve ark.ları TUA' nın serum melatonin seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu, sürekli pozitif havayolu basıncı

(CPAP) tedavisinin melatonin konsantrasyonlarını önemli ölçüde değiştirmede ancak, 3 aylık bir CPAP tedavisinin TUA' lı hastalarda melatonin salgılanmasının fizyolojik ritmini düzeltmede yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir<sup>27</sup>.

Bizim çalışmamız da TUA hastalarında EH basit horlama grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede azalmış olarak bulduk. Ayrıca EH azaldıkça AHİ'nin arttığını yani TUA şiddeti ters yönde ilişkisi olduğunu bulduk. Çalışmamızda kontrol grubu olarak aldığımız basit horlama hastalarında daha az da olsa uyku bozukluğu olmasına rağmen bu sonucu elde etmemiz TUA'nın melatonin sekresyonunda ana belirleyici olan epifiz bezi üzerine olan etkisini göstermesi açısından güçlü bir kanıt sunmaktadır.

Wetterberg ve ark.ları, melatonin düzeylerinin vücut kütlesi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir<sup>31</sup>. Azalan melatonin üretimi, insülin direncini artırır, glikoz intoleransını bozar ve sirkadiyen ritimde değişikliklere neden olarak obezite riskini artırabilir<sup>32</sup>. Bizim çalışmamızda epifiz bezi hacmi ile vücut kitle indeksi arasında negatif yönlü bir ilişki bulduk. Bu sonuç bize obezitenin hem olası hormonal yollarla hem de TUA'nın şiddetini artırarak epifiz hacminde azalmaya, dolayısıyla melatonin düzeyinde azalmaya yol açması açısından dikkat çekici olabilir.

Bazı araştırmalar epifiz hacmi ile yaş arasında bir ilişki bulmazken<sup>33,34</sup>, diğerleri bulmuştur<sup>35</sup>. Bu şekilde farklı sonuçların çıkmasının sebebi kullanılan ölçüm yöntemlerinden, epifiz bezinin boyutunda değişikliklere yola açabilecek durumların iyi belirlenememesinden ve epifiz bezinin melatonin salgılamada esas rolü oynayan parankim hacmine göre değerlendirme yapılmamasından kaynaklanmış olabilir. Literatürde epifiz kalsifikasyonunun<sup>36,37</sup> ve epifiz kistlerinin<sup>38</sup> epifiz bezinde melatonin salgılanmasını bozarak ciddi uyku bozukluklarını tetiklediğini bildirmiştir. Diğer taraftan insanlarda epifiz kalsifikasyonunun melatonin üretimini ve sirkadiyen ritmini etkilemediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur<sup>39,40</sup>. Bizim çalışmamızda da epifiz hacmi ile yaş arasında bir ilişki



bulamadık. Bu sonucu elde etmemize epifiz bezindeki kalsifikasyon ve kistleri değerlendirmememiz neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, tek merkezli ve örneklem büyüklüğünün nispeten azdı. ikincisi, çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için MRG de teknik olarak epifiz kalsifikasyonları ve kistlerinin hacmini değerlendirmek mümkün olmadı. Üçüncüsü hastaların melatonin seviyeleri ölçülmedi. Çok merkezli, daha fazla hasta sayıları ile melatonin seviyelerinin belirlendiği ve MRG de epifiz parankim hacminin ölçüldüğü prospektif çalışmalar, TUA ve epifiz bezi arasındaki ilişkiyi belirlemek için daha faydalı olacaktır.

### SONUÇ

TUA' da tekrarlayan apne ve buna bağlı uykudaki bölünmeler ve nokturnal hipoksemi epifiz bezinin hacmini azalmasına neden olabilir. EH deki bu olumsuz etkilenmeyi arttıran en önemli faktörlerden biri VKİ deki artış olabilir. MRG, TUA' a bağlı komorbiditelerin erken tanınmasında ve önlenmesinde etkili bir tanı aracı olarak kullanılabilir.

Herhangi bir çıkar çatışmamızın bulunmadığını ve finansal destek almadığımızı beyan ederiz.

### KAYNAKLAR

1. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular comorbidity. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 178: 475-481.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108: 246-249.
3. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006-1014.
4. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009; 7: 271-278.
5. Kim H, Yun CH, Thomas RJ, Lee SH, Seo HS, Cho ER, Lee SK, Yoon DW, Suh S, Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *Sleep* 2013; 36: 709-715B.
6. Lee S, Thomas RJ, Kim H, Seo HS, Baik I, Yoon DW, Kim SJ, Lee SK, Shin C. Association between high nocturnal blood pressure and white matter change and its interaction by obstructive sleep apnoea among normotensive adults. *J Hypertens* 2014; 32: 2005-2012; discussion 2012.

7. Kum RO, Baklaci D, Ozcan M, Ciliz DS, Yilmaz YF, Unal A. Increased risk of cerebral white matter lesions in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 2017; 15: 49-55.
8. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules* 2018; 23.
9. Srinivasan V, Kaur C, Pandi-Perumal S, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease: possible therapeutic value. *Int J Alzheimers Dis* 2010; 2011: 741974.
10. He H, Dong W, Huang F. Anti-amyloidogenic and anti-apoptotic role of melatonin in Alzheimer disease. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 211-217.
11. Rosales-Corral SA, Acuna-Castroviejo D, Coto-Montes A, Boga JA, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Korkmaz A, Ma S, Tan DX, Reiter RJ. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res* 2012; 52: 167-202.
12. Grosshans M, Vollmert C, Vollstaedt-Klein S, Nolte I, Schwarz E, Wagner X, Leweke M, Mutschler J, Kiefer F, Bumb JM. The association of pineal gland volume and body mass in obese and normal weight individuals: a pilot study. *Psychiatr Danub* 2016; 28: 220-224.
13. Anderson G, Maes M. Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 113-119.
14. Bumb JM, Schilling C, Enning F, Haddad L, Paul F, Lederbogen F, Deuschle M, Schredl M, Nolte I. Pineal gland volume in primary insomnia and healthy controls: a magnetic resonance imaging study. *J Sleep Res* 2014; 23: 274-280.
15. Sumida M, Barkovich AJ, Newton TH. Development of the pineal gland: measurement with MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 233-236.
16. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding S, Marcus C, Vaughn B. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine 2012.
17. Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, Mohr A, Stoter C, Wolf KJ, Herrmann WM. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 765-772.
18. Arendt J. Melatonin: characteristics, concerns, and prospects. *J Biol Rhythms* 2005; 20: 291-303.
19. Faria A, Macedo A, Castro C, Valle E, Lacerda R, Ayas N, Laher I. Impact of sleep apnea and treatments on cardiovascular disease. *Sleep Sci* 2022; 15: 250-258.
20. Mehawej J, Saczynski JS, Kiefe CI, Abu HO, Tisminetzky M, Wang W, Bamgbade BA, Ding E, Lessard D, Otabil EM, Saleeba C, Goldberg RJ, McManus DD. Association between risk of obstructive sleep apnea and cognitive performance, frailty, and quality of life among older adults with atrial fibrillation. *J Clin Sleep Med* 2022; 18: 469-475.
21. Zhu RL, Ouyang C, Ma RL, Wang K. Obstructive sleep apnea is associated with cognitive impairment in minor ischemic stroke. *Sleep Breath* 2022; 26: 1907-1914.



22. Moller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res* 2002; 309: 139-150.
23. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 11-24.
24. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One* 2013; 8: e63773.
25. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, Ford I. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 41-50.
26. Reid KJ, Abbott SM. Jet Lag and Shift Work Disorder. *Sleep Med Clin* 2015; 10: 523-535.
27. Barnas M, Maskey-Warzechowska M, Bielicki P, Kumor M, Chazan R. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Intern Med* 2017; 127: 589-596.
28. Matsuoka T, Imai A, Fujimoto H, Kato Y, Shibata K, Nakamura K, Yokota H, Yamada K, Narumoto J. Reduced Pineal Volume in Alzheimer Disease: A Retrospective Cross-sectional MR Imaging Study. *Radiology* 2018; 286: 239-248.
29. Zhang W, Chen XY, Su SW, Jia QZ, Ding T, Zhu ZN, Zhang T. Exogenous melatonin for sleep disorders in neurodegenerative diseases: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Neurol Sci* 2016; 37: 57-65.
30. Park J, Han JW, Lee JR, Byun S, Suh SW, Kim T, Yoon IY, Kim KW. Lifetime coffee consumption, pineal gland volume, and sleep quality in late life. *Sleep* 2018; 41.
31. Wetterberg L, Bratlid T, von Knorring L, Eberhard G, Yuwiler A. A multinational study of the relationships between nighttime urinary melatonin production, age, gender, body size, and latitude. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249: 256-262.
32. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 2014; 56: 371-381.
33. Acer N, Ilica AT, Turgut AT, Ozcelik O, Yildirim B, Turgut M. Comparison of three methods for the estimation of pineal gland volume using magnetic resonance imaging. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 123412.
34. Schmitz SA, Platzek I, Kunz D, Mahlberg R, Wolf KJ, Heidenreich JO. Computed tomography of the human pineal gland for study of the sleep-wake rhythm: reproducibility of a semi-quantitative approach. *Acta Radiol* 2006; 47: 865-871.
35. Sun B, Wang D, Tang Y, Fan L, Lin X, Yu T, Qi H, Li Z, Liu S. The pineal volume: a three-dimensional volumetric study in healthy young adults using 3.0 T MR data. *Int J Dev Neurosci* 2009; 27: 655-660.
36. Mahlberg R, Kienast T, Hadel S, Heidenreich JO, Schmitz S, Kunz D. Degree of pineal calcification (DOC) is associated with polysomnographic sleep measures in primary insomnia patients. *Sleep Med* 2009; 10: 439-445.
37. Nolte I, Lutkhoff AT, Stuck BA, Lemmer B, Schredl M, Findeisen P, Groden C. Pineal volume and circadian melatonin profile in healthy volunteers: an interdisciplinary approach. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30: 499-505.
38. Bumb JM, Brockmann MA, Groden C, Al-Zghloul M, Nolte I. TrueFISP of the pediatric pineal gland: volumetric and microstructural analysis. *Clin Neuroradiol* 2012; 22: 69-77.
39. Bojkowski CJ, Arendt J. Factors influencing urinary 6-sulphatoxymelatonin, a major melatonin metabolite, in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33: 435-444.
40. Commentz J, Fischer P, Stegner H, Winkler P, Helmke K, Willig R. Pineal calcification does not affect melatonin production *Journal of Neural Transmission: SPRINGER-VERLAG WIEN SACHSENPLATZ 4-6, PO BOX 89, A-1201 VIENNA, AUSTRIA, 1986:481-481.*