

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. OKTAY İMECİK

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU ORTA YAŞLI
ERKEKLERDE OSTEOPOROZ VE OSTEOPOROZLA İLGİLİ
PARAMETRELER**

Hazırlayan
Dr. Saadet Han ASLAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA

KONYA-2010

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI VE TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI
Prof. Dr. OKTAY İMECİK

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU ORTA YAŞLI
ERKEKLERDE OSTEOPOROZ VE OSTEOPOROZLA İLGİLİ
PARAMETRELER**

Hazırlayan
Dr. Saadet Han ASLAN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
09102031 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB)	2
2.1.1. USB Sınıflaması.....	3
2.1.2. OUAS	3
2.1.2.1. Tanım	3
2.1.2.2. Prevalans	4
2.1.2.3. Fizyopatoloji.....	4
2.1.2.4. Tanı Yöntemleri	6
2.1.2.4.1. Klinik Tanı	6
2.1.2.4.1.1. Semptomlar	6
2.1.2.4.1.2. Risk Faktörleri.....	7
2.1.2.4.1.3. Fizik Muayene Bulguları.....	8
2.1.2.4.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri	9
2.1.2.4.3. Radyolojik Tanı.....	10
2.1.2.4.4. Endoskopik Tanı	11
2.1.2.4.5. Polisomnografi	11
2.1.2.5. Tedavi.....	20
2.1.2.6. OUAS Sonuçları.....	24
2.1.2.6.1. OUAS'ın Metabolik ve Endokrin Sonuçları	25
2.1.2.6.1.1. Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi	26

2.1.2.6.1.2. Hipofiz Hormonları: Büyüme Hormonu ve Prolaktin.....	27
2.1.2.6.1.3. Adrenal Hormonlar: Kortizol.....	27
2.1.2.6.1.4. Tiroid Hormonları	27
2.1.2.6.1.5. Glukoz İntoleransı/Diyabetes Mellitus.....	28
2.1.2.6.1.6. Dislipidemi	28
2.1.2.7.OUAS ile ilişkili parametreler.....	28
2.1.2.7.1.Growth Hormone (GH)	28
2.1.2.7.2.İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1).....	31
2.1.2.7.3.Testosteron	32
2.1.2.7.4.Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin (SHBG).....	33
2.2.Osteoporoz	33
2.2.1. Erkek osteoporozunun epidemiyolojisi.....	34
2.2.2. Erkek osteoporozunun etyolojisi.....	36
2.2.3.Osteoporoz Sınıflaması	36
2.2.3.1. Primer Osteoporoz.....	36
2.2.3.1.1. Tip I osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz).....	36
2.2.3.1.2. Tip II osteoporoz (Senil osteoporoz).....	37
2.2.3.1.3. Juvenil osteoporoz.....	37
2.2.3.1.4. İdiyopatik osteoporoz.....	37
2.2.3.1.5. Bölgesel osteoporoz	37
2.2.3.2. Sekonder osteoporoz	37
2.2.4. Erkek osteoporozunda klinik özellikler ve yönetim.....	40
2.2.4.1.Kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesinde DEXA.....	41
2.2.4.2. KMD Değerlerinin Yorumlanması.....	42
2.2.5. Erkek osteoporozunda tedavi	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45

3.1. Hastalar.....	45
3.2. Polisomnografi	45
3.3. Numune toplama	46
3.4. Biyokimyasal Analiz	47
3.5. Kemik Mineral Dansitesinin Değerlendirilmesi	47
3.6. İstatistiksel Analiz	47
3.7. Etik kurul onayı	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	52
6. ÖZET	61
7. SUMMARY.....	62
8. KAYNAKLAR.....	63
9. TEŞEKKÜR.....	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AHI: Apne Hipopne İndeksi

ALP: Alkalen Fosfatase

APAP: Autotitrating Positive Airway Pressure

ASDA: American Sleep Disorders Association

BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

DEXA: Dual Enerjili X-ışını Absorbsiyometri

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DM: Diyabetes Mellitus

ED: Erektıl disfonksiyon

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromyografi

EOG: Elektrookülografi

EUÖ: Epworth Uykululuk Ölçeği

FSH: Follicul Stimulated Hormone

GH: Growth Hormone

GHRH: Growth Hormone Releasing Hormone

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1

IGFBP-3: Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LH: Luteinizing Hormone

Min SaO₂: Uyku esnasında tespit elden en düşük O₂ satürasyonu

MSLT: Multiple Sleep Latency Test

MWT: Maintenance of Wakefulness Test

NREM: Non-Rapid Eye Movement

OHS: Obezite-Hipoventilasyon Sendromu

Ort SaO₂: Uyku esnasında ölçülen satürasyon değerlerinin ortalaması

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PSG: Polisomnografi

PTH: Parathormone

REM: Rapid Eye Movement

RERA: Respiratory Effort-Related Arousal

rhGH: Recombinant Human Growth Hormone

SD: Standard Deviation

SEM: Slow Eye Movement

SHBG: Sex Hormone Binding Globulin

UE: Uyku Etkinliği

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: World Health Organization

≥%90 SaO₂ süresi oranı: Uyku esnasında %90 ve üzeri satürasyonda geçen sürenin tüm uyku süresine oranı

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2)	3
Tablo 2.2 Epworth Uykululuk Ölçeği	8
Tablo 2.3 Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler.....	9
Tablo 2.4 Uyku Dönemleri ve Özellikleri.....	16
Tablo 2.5 OUAS Sınıflaması	19
Tablo 2.6 OUAS Tanı Kriterleri	20
Tablo 2.7 OUAS Sonuçları	26
Tablo 2.8 KMD değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar	43
Tablo 4.1 OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının PSG ve demografik özellikleri.....	49
Tablo 4.2 OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz ve kemik mineral dansitesi (KMD) değerleri.....	50
Tablo 4.3. OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ve kemik mineral dansitesi (KMD) değerleri ile PSG ve demografik verilerin korelasyonu	51
Tablo 4.4 OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ile kemik mineral dansitesi (KMD) değerlerinin korelasyonu	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 PSG (Uyanıklık Dönemi).....	13
Şekil 2.2 PSG (NREM Evre-1 Dönemi)	14
Şekil 2.3 PSG (NREM Evre-2 Dönemi)	14
Şekil 2.4 PSG (NREM Evre-3 Dönemi)	15
Şekil 2.5 PSG (REM Dönemi)	16
Şekil 2.6 Obstrüktif Apne.....	17
Şekil 2.7 Santral Apne.....	17
Şekil 2.8 Mikst Apne.....	18
Şekil 2.9 OUAS Tedavi Seçenekleri	21
Şekil 2.10 OUAS Tedavi Algoritması.....	25

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), ‘uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur’ (1). Toplumda oldukça sık görülen OUAS’ın ve sonuçlarının patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. OUAS’ın pek çok sistem üzerinde olumsuz sonuçlara yolaçtığı bilinmektedir. OUAS’lılarda en temel sağlık sorunlarını akut ve kronik kardiyovasküler olaylar oluşturmaktadır (2). OUAS kardiyovasküler sistem dışında, endokrin, nörolojik, psikiyatrik, göz vb. birçok sistemi olumsuz yönde etkileyebilmektedir (3).

OUAS’ta apne, hipopne gibi solunumsal olaylar uykuda sık bölünmelere neden olur ve uyku evrelerini bozar. Bu da stres cevabını uyarabilir ve stres hormonlarında artışla sonuçlanır (4). Apnelere eşlik eden hipoksinin de santral nörotransmitterler üzerine direkt etkisi olabilir (5) ve bu da hipotalamo-hipofizer aksta ve periferik endokrin bezlerin salgılarında değişikliklere neden olur (6). Uyku düzeninin bozulması, uyuyamama ve gündüz uyuyakalmalar uyku-kontrollü endokrin ritimleri bozar ve sonuçta endokrin ve metabolik anormalliklere neden olabilir.

Son yıllarda OUAS’ın sonuçları ile ilgili olarak büyüme hormonu (Growth Hormone: GH) ve İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) seviyelerinde değişikliğe yol açtığına dair bazı çalışmalar yapılmıştır (7-12). Ve orta yaşlı erkeklerde IGF-1 düzeylerindeki düşmenin osteoporozla ilişkisi bildirilmiştir (13,14). Ayrıca OUAS’ın androjenler ve seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) seviyelerinde düşmeye neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (8,15-19). Androjen seviyelerindeki düşmenin erkeklerde erken yaşta osteoporozla ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir (20-24). Bu durum, bu popülasyonda OUAS’la osteoporoz arasında yakın bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada bu ilişkinin varlığı araştırılmıştır. Hem OUAS’ta GH, IGF-1, testosteron ve SHBG seviyelerindeki değişimi göstermek, hem de bu değişimin orta yaşlı erkeklerde osteoporoz gibi toplum sağlığı açısından önemli sonuçları olan bir hastalıkla ilişkisini göstermek amaçlanmıştır. Bu ilişkinin gösterilmesi ise gelecek yıllarda postmenapozal kadınlarda olduğu kadar erkeklerde de hayat kalitesinde bozulma ve büyük mali kayıplarla önemli bir toplumsal sağlık problemi haline gelecek osteoporoz için önlem alınmasına katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB): Uyku sırasında solunum şeklinde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara USB denilmektedir.

Tablo 2.1 Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması (ICSD-2)

Santral uyku apne sendromları	Primer santral uyku apne Cheyne stockes solunum paternine bağlı gelişen santral uyku apne Yüksek rakım periyodik solunumuna bağlı gelişen santral uyk apne Cheyne- Stockes dışı tıbbi durumlara bağlı gelişen santral uyku apne İlaç veya maddeye bağlı gelişen santral uyku apne Yenidoğanın primer uyku apnesi
Obstrüktif uyku apne sendromları	Obstrüktif uyku apne, yetişkin Obstrüktif uyku apne, pediatrik
Uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar	Uyku ile ilişkili nonobstrüktif alveoler hipoventilasyon, idiyopatik Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
Tıbbi bozukluklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları	Nöromusküler ve göğüs duvarı anomalilerinden kaynaklanan hipoksemi/hipoventilasyon Pulmoner parankim ve vasküler patolojilerden kaynaklanan alt solunum yolu obstrüksiyonları nedeniyle uykuda oluşan hipoksemi/hipoventilasyon
Diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları	Sınıflanmamış

2.1.1. USB Sınıflaması

İlk defa 1991 yılında “American Academy of Sleep Medicine (AASM): Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi” tarafından “ The International Classification of Sleep Disorders (ICSD): Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması” yayınlanmış ve uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır. 2005 yılında AASM tarafından tekrar düzenlenen uykuda solunum bozuklukları sınıflaması (ICSD-2) tablo 2.1’de görülmektedir (Tablo 2.1). En sık görülen USB, OUAS’dır (1,25).

2.1.2. OUAS

2.1.2.1. Tanım

2005 yılında AASM tarafından yayınlanan Uyku Hastalıkları Uluslararası Sınıflamasına (International Classification of sleep disorders-2: ICSD–2) göre OUAS, “uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur” şeklinde tanımlanmaktadır (1).

Apne: Ağız ve burunda hava akımının en az 10 saniye süren kesilmesi olarak tanımlanmaktadır. Apne nazal basınçta bazal değere göre en az %90’lık azalma olması, solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi ve apne için belirlenen amplitüd azalmasının olay süresinin en az %90’ı boyunca sürmesidir (26).

Hipopne: AASM’nin konsensus raporuna göre 2 ayrı hipopne tanımı vardır: **1-Nazal** basınçta bazal değere göre %30’luk veya daha fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ile birlikte en az %4 veya daha fazla oksijen desatürasyonu bulunması önerilmiştir. Ek olarak solunumsal olay süresinin en az %90’ında hipopnenin amplitüd azalma kriterlerini sağlaması gerekir. **2-Nazal** basınçta bazal değere göre %50’lik veya daha fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ile birlikte en az %3 veya daha fazla oksijen desatürasyonu bulunması ya da arousal olması ek olarak solunumsal olay süresinin en az %90’ında hipopnenin amplitüd azalma kriterlerini sağlamasıdır (26).

Arousal: Mikrouyanıklık diyebileceğimiz, anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişiklikle, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (26).

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder (27-29).

2.1.2.2. Prevalans

OUAS, her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Özellikle 30-60 yaş grubu obez erkeklerde sıktır, genel popülasyondan rastgele seçilen örneklemelerde erişkin erkeklerde prevalansı %4 olarak bildirilmektedir (1,30,31).

1993 yılında Young ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yaşları 30-60 arasında değişen, habitüel horlama tespit edilen 1453 kişinin 602'sine polisomnografi uygulamışlardır. AHI değerinin >5, >10, >20 oluşuna göre sırasıyla kadınlarda %9, %5, %4; erkeklerde ise %24, %15, %9 gibi yüksek oranlarda OUAS prevalansı saptamışlardır (32,33,34).

Ülkemizde Köktürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0,9-1,9 olduğu belirtilmektedir (35).

2.1.2.3. Fizyopatoloji

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Üst solunum yolu obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez (36-38). Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması halen tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş;

- subatmosferik intraluminal basınç

- ekspiratuar daralma
- azalmış ventilatuar motor out-put
- starling rezistansı

gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile “ birleşik teori” oluşturulmuştur (39,40).

Bu teoriye göre, üst solunum yolu obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farengistir. Bu fenomenin başlangıç noktası, üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatör motor out-put’un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur.

Farengeal hava yolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyansta ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma, daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon ve hipokapni ile ventilatuar motor out-put azalır ve olay yeniden başlar.

Sonuç olarak; üst solunum yolu obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler, küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın üst solunum yolunda gerçekleşmesi, bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (39,40).

2.1.2.4. Tanı Yöntemleri

Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı polisomnografi (PSG)'dir. Diğer yandan uyku çalışmaları pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır. Gerek dünyada ve gerekse ülkemizde yeterli düzeyde uyku çalışması yapabilecek laboratuvar sayısı da oldukça azdır. Bu nedenlerle PSG uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup, kesin tanı koydurmasalar da diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirilmesi gerekir (41,42).

2.1.2.4.1. Klinik Tanı

2.1.2.4.1.1. Semptomlar

OUAS'da sıkça bildirilen semptomlar habituel (hemen hemen her gece) ve yüksek sesli horlama, gündüz aşırı uykululuk hali, sabah yorgun dinlenmemiş uyanma ve baş ağrısıdır. Hastanın eşi (veya uykusuna tanık olan kişi) tarafından tanık olduğu apneler bildirilebilir. Tanıklı apne ve horlamanın sorgulanması açısından eşlerin bildiriimi önemlidir (37).

OUAS hastaları psikiyatri (depresyon, anksiyete, davranış sorunları), nöroloji (epilepsi, inme, sabah baş ağrısı, insomnia), gastroenteroloji (gastroözofageal reflü), göğüs hastalıkları (nokturnal dispne, solunum yetmezliği), kardiyoloji (hipertansiyon, sol ventrikül hipertofisi, nokturnal anjina, myokard infarktüsü, bradiaritmiler başta olmak üzere aritmiler, kalp yetmezliği, kor pulmonale, artmış pulmoner basınç), kulak burun boğaz (horlama, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı, seste kabalaşma, işitme kaybı), üroloji (noktüri, empotans, erektil disfonksiyon), endokrinoloji (hipotiroidizm, akromegali, diyabetes mellitus), hematoloji (polisitemi), anestezi (entübasyon güçlüğü) gibi birçok farklı uzmanlık alanının karşısına çıkabilir (37).

Gündüz uykululuk durumu çeşitli standart anket formları ile ölçülür. En yaygın olarak kullanılan değerlendirme formlarından Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) gün içi çeşitli durumlarda kişinin uykuya eğilimini ölçmeye çalışmaktadır. Bu ölçek hasta tarafından doldurulan; otururken ve okurken, tiyatro ve toplantı gibi yerlerde, sohbet esnasında, öğle yemeğinden sonra, televizyon karşısında, öğleden sonra istirahat halinde, bir saati aşmayan yolculukta, araba kullanırken kırmızı ışıkta uykuya dalma olasılığını sorgulamaktadır. EUÖ'nün

tek başına gündüz uykululuğu ölçmekten çok aynı hastada uykululuk durumunun gidişini izlemek için yararlı olacağı düşünülmektedir.

Bu ankette hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında Tablo 2.2'deki durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur ve 10 puan üzeri anlamlı kabul edilir (43).

Tablo 2.2 Epworth uykululuk ölçeği

DURUM	PUAN
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	
Sohbet esnasında	
Öğleden sonra istirahat halinde	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıkta	
Otururken ve okurken	
0: Hiç uyuklamam 1: bazen uyuklarım 2: Genellikle uyuklarım 3: Mutlaka uyuklarım	

Uykululuğu objektif olarak ölçmek için kullanılan Multiple Sleep Latency Test (MSLT: tekrarlanan uyku latansı testi, gün içi kayıt alınan bir odada herhangi bir uyarı olmadan hastanın uykuya dalma zamanının ölçülmesine dayanır) ve Maintenance of Wakefulness Test (MWT: Uyanıklığı sürdürme testi, uyumayı sağlayıcı uyarıların varlığında hastanın uyanık kaldığı sürenin ölçümüne dayanır) gibi testler iş koşulları kaza yapma riski taşıyan hastalarda gerekli olabilir (29,39,44-46).

2.1.2.4.1.2. Risk Faktörleri

OUAS için bilinen başlıca risk faktörleri obezite, artmış boyun çevresi, kraniyofasiyal anomaliler, hipotiroidizm ve akromegalidir. Bu etkenler, üst hava yolu açıklığını farinks çevresindeki yağ dokuda artış (obezite) veya farinks içindeki dokuda artış (hipotiroidizm, akromegali) nedeniyle daraltmakta, uyku sırasında yineleyen solunum bozukluklarını (apne ve hipopne) kolaylaştırmaktadır (44).

Hastalık patofizyolojisinde temel role sahip olan hava yolu büyüklüğü; kemik yapının, dil büyüklüğü ve tonsilleri etkileyen genetik faktörlerle, obezite gibi (kısmen) kazanılmış etkenler tarafından belirlenmektedir. Obezite ile OUAS riski yaklaşık 10-14 kat artmakta, en belirgin artış

orta yaş erişkinlerde görülmektedir (47). Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler Tablo 2.3’de belirtilmiştir (40,48).

Tablo 2.3 Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

Genel faktörler	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama Genetik İlaçlar Alkol Sigara
Anatomik Faktörler	Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon Spesifik anatomik lezyonlar
Mekanik faktörler	Hava yolu çapı ve şekli Supin pozisyon Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Vasküler faktörler Mukozal adeziv etkiler Torasik kaudal traksiyon
Nöromusküler faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları Üst solunum yolu refleksleri Dilatör kas/diyafragma ilişkisi
Santral faktörler	Hipokapnik apneik eşik Sitokinler Arousal Periyodik solunum

2.1.2.4.1.3. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede OUAS’ın kesin tanısını koyduracak bir bulgu yoktur. Ancak OUAS’ın üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler bir çok hastalıkta görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir (45).

Tipik olarak obez, kalın ve kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir (44). Fizik incelemede üst hava yolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, küçük bir orofarengial orifis, retrognati gibi) araştırılmalıdır (45,49). Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır.

Eşlik eden hastalıkların (KOA, hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur (45). Ancak fizik muayene bulgularının hiç birisi hastalık tanısı için şart değildir (44).

OUAS'ın bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır (%50-60 sensitivite ve %60-70 spesifite). Birçok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (45).

2.1.2.4.2. Yardımcı Tanı Yöntemleri

OUAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasalar da tanıyı desteklemeleri, OUAS komplikasyonlarını saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tanı yöntemlerine başvurulmaktadır (50):

- Kan tetkikleri
- İdrar tetkikleri
- Akciğer grafisi
- Solunum fonksiyon testleri
- Arteriyel kan gazları
- Arteriyel kan basıncı
- EKG
- Ekokardiyografi

- EUÖ
- MSLT
- MWT
- Pupillometri

OUAS tanısında akciğer grafisinin yeri yoktur. Ancak eşlik eden bazı hastalıkların (KOAİ, interstisyel akciğer hastalıkları vb.) ve komplikasyonlarının (kor pulmonale vb.) saptanmasında yardımcı olabilir. Solunum fonksiyon testlerinde genellikle normal veya restriktif patern izlenir. OUAS ile ilişkili bazı elektrokardiografi (EKG) değişiklikleri bildirilmiştir. Bu değişiklikler prematür ventriküler kontraksiyon, atrial aritmiler, myokard infarktüsünde görülen değişikliklerdir (bir çalışmada ST segment çökmesi) (51).

2.1.2.4.3. Radyolojik Tanı

Üst solunum yolu görüntüleme yöntemlerinin OUAS tanısına katkısı kadar, uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde de önemli yeri vardır .

Sefalometri: Baş ve boyun bölgesinin standart lateral grafisi üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları arasındaki mesafe, açı ve alan ölçümlerinin yapılarak kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak dokusuna ait anormalliklerin saptandığı bir ölçüm yöntemidir (52).

Bilgisayarlı Tomografi

Manyetik Rezonans

Floroskopi: Uyanıkken ve uykuda üst solunum yolunun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. İnceleme sırasında dil ve farengeal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır.

Akustik Refleksiyon: Ses dalgaları aracılığıyla üst solunum yolu alanının hesaplanmasını ve dinamik görüntülenmesini sağlayan noninvaziv bir tekniktir (52).

2.1.2.4.4. Endoskopik Tanı

Nazofarengolarenoskopi: OUAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi ve derecesini belirlemek amacıyla burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir (52).

2.1.2.4.5. Polisomnografi

OUAS tanısında kullanılan "altın standart" tanı yöntemi PSG'dir. Çalışma, gece boyunca devamlı olarak uyku süresince hastadan alınan çoklu fizyolojik sinyaller monitörize edilerek yapılır (53).

Temel protokol elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromyografi (EMG)'den oluşan nörofizyolojik izlemdir. Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra, solunum ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin kaydedilmesi gereklidir. Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreleri şunlardır:

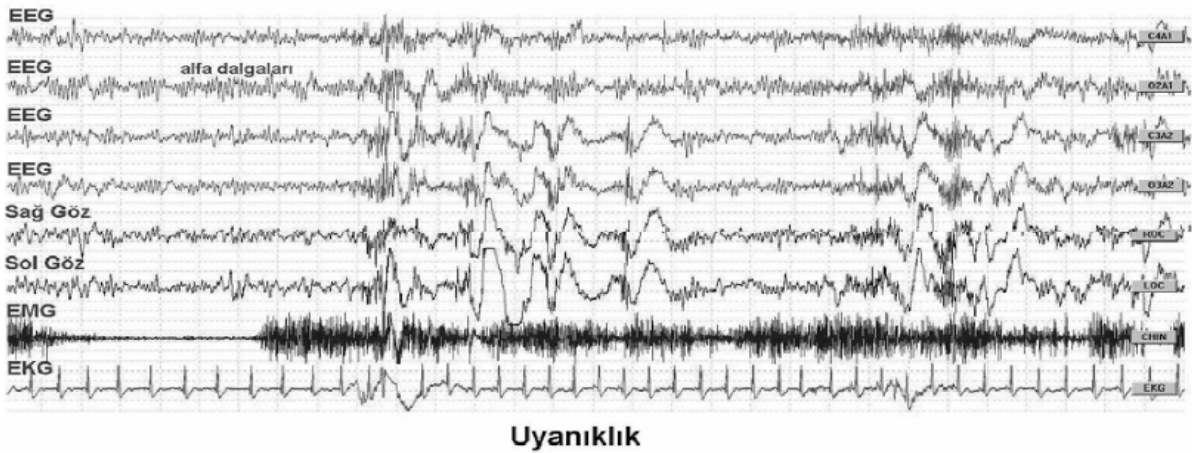
- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektromyografi (EMG-submental)
- Elektromiyografi (EMG-tibialis)
- Elektrookülografi (EOG)
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Oral/nazal hava akımı
- Torako-abdominal solunum hareketleri
- Kan oksijen saturasyonu (SaO₂)
- Vücut pozisyonu

PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir (54, 55).

Polisomnografi kayıt hızının 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır. Kayıtların yorumu, manuel, bilgisayar destekli ya da tam otomatik olarak yapılır. Değerlendirmenin, bu alanda eğitim almış uzman tarafından yapılması gerekmektedir. Hasta değerlendirildikten sonra bulgular geniş bir rapor şeklinde hazırlanarak refere eden hekime yollanmaktadır.

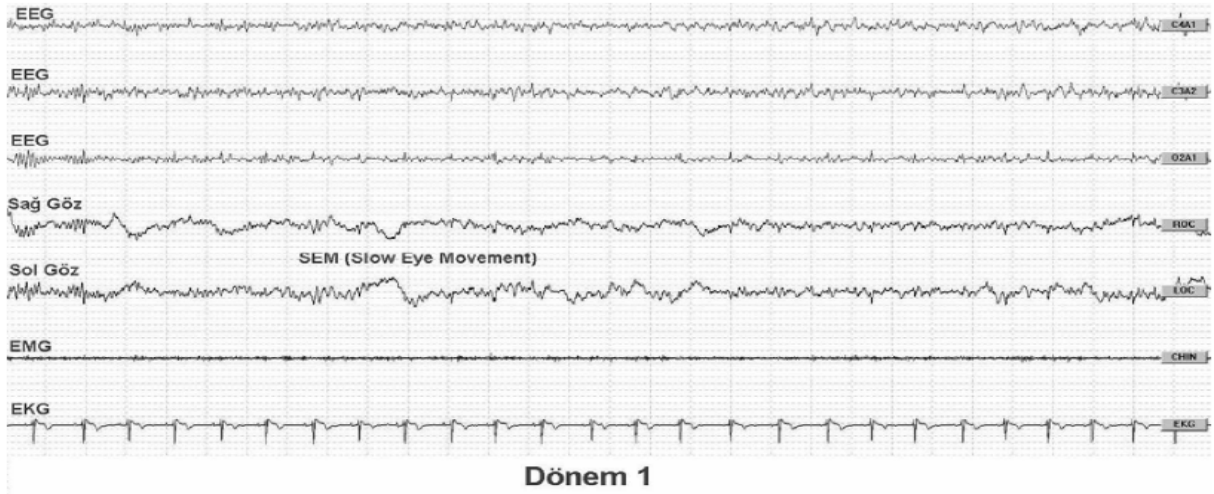
Araştırmalar, uykunun, uyanıklıktan bağımsız, santral sinir sisteminde ortaya çıkan bir dizi değişme ile oluşan, kendi içinde, sınırları açık bir şekilde tanımlanabilen dönemlerden oluştuğunu ortaya koymuştur. Uyku dönemlerinden biri hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” dönemi olan rapid eye movie (REM), diğer dönem de hızlı göz hareketlerinin olmadığı non-REM (NREM) dönemidir. NREM uykusu da kendi içinde 1, 2 ve 3. evreleri içermektedir. Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve NREM dönemlerinden oluşur. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşir. İlk REM, uykunun başlamasından 90-120 dakika sonra ortaya çıkar. İlk saatlerde yavaş dalga uykusu (NREM3) fazla, REM dönemi az, gecenin ilerleyen dönemlerinde yavaş dalga uykusu azalır, REM dönemi artar (54,55).

Uyanıklık sırasında EEG kanallarında alfa dalgaları belirgin olup bunlara çeşitli kanallardaki düzensiz aktiviteler eşlik etmektedir (Şekil 2.1) (54,55).



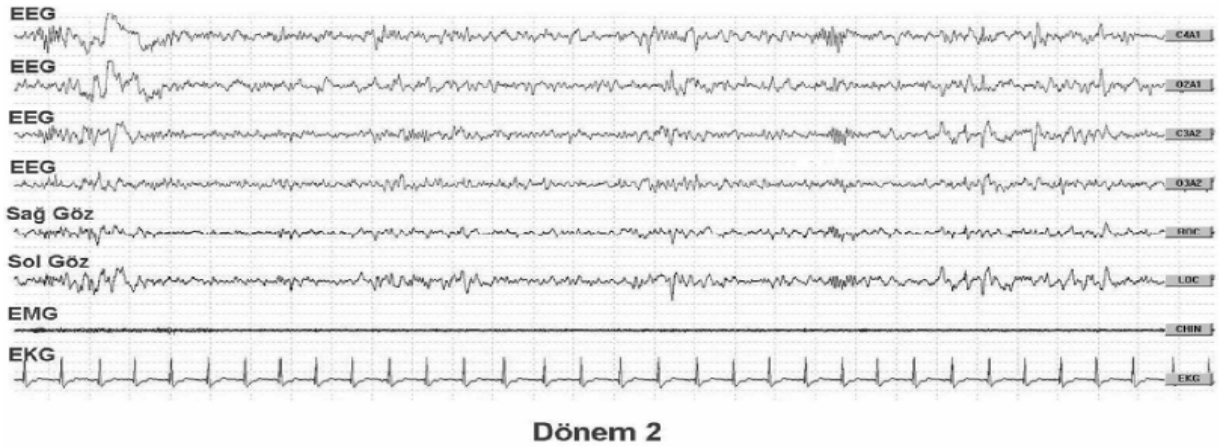
Şekil 2.1 PSG (Uyanıklık Dönemi)

NREM uykusu; Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. NREM uyku, toplam uykunun %75-80'ini oluşturmaktadır. Uykunun yaklaşık %5-10'unu oluşturan Evre 1, uyanıklıktan uykuya geçiştir. EEG'de alfa dalgalarının azalması, düşük amplitüdüli karışık frekanslı dalgaların artışı ön plana çıkmaktadır. EOG'de de yavaş göz hareketleri (Slow Eye Movement: SEM) gözlenebilir. Evre 1 in sonuna doğru, Evre 2 de rastlanan verteks keskin dalgaları görülebilir (Şekil 2.2).



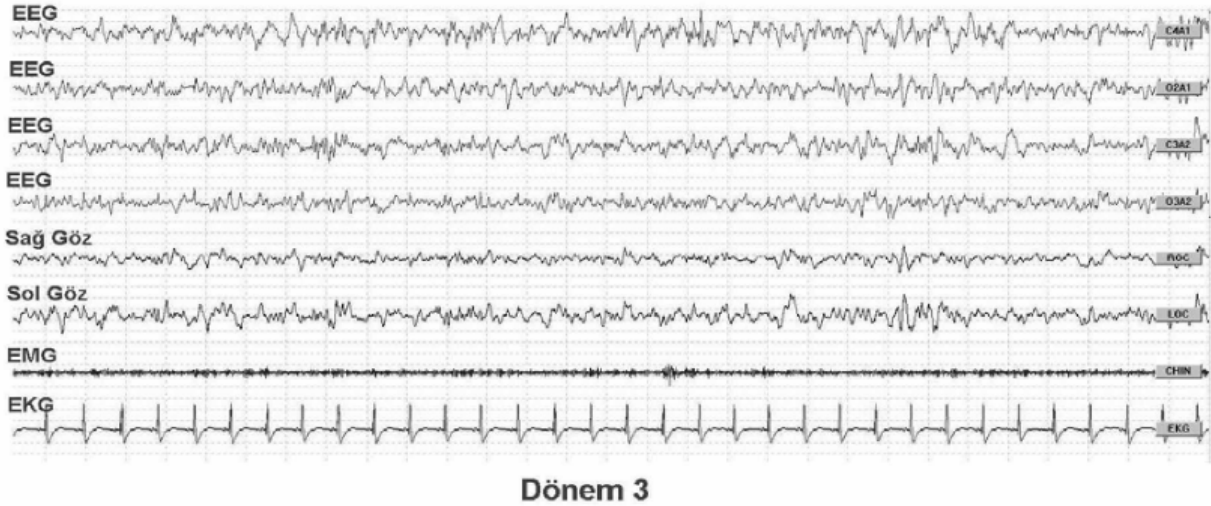
Şekil 2.2 PSG (NREM Evre-1 Dönemi)

2. dönem, uykunun %45–60 gibi büyük kısmını kapsar, uyku iğcikleri ve K kompleksler ile karakterizedir. EMG'de kas tonusu azalmıştır. EOG'de göz hareketleri ortadan kalkmaktadır. Bu değişimler, uykunun derinleşmeye başlayacağını göstergeleri olup sonraki zaman diliminde Evre 3 uyku başlayacaktır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 PSG (NREM Evre-2 Dönemi)

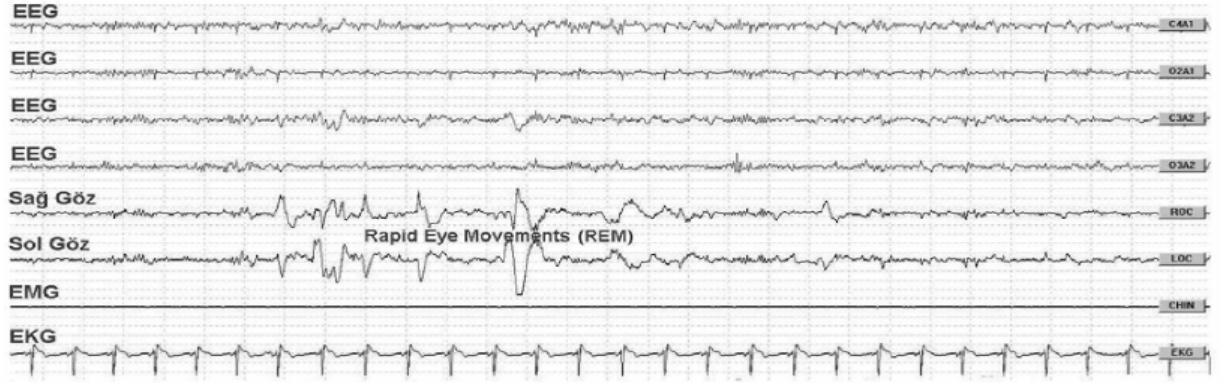
Evre3 de, düşük frekanslı senkronize dalgalar (delta dalgaları) ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde delta dalgaları bir evrenin %20-50'sini oluşturmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 PSG (NREM Evre-3 Dönemi)

Uykunun %20-30'unu oluşturan REM döneminde, tonik ve fazik değişimler temel fizyolojik aktivitelerdir (Şekil 2.5) (54,56).

REM evresi, desenkronize EEG, solunum ve göz kasları dışındaki iskelet kaslarında atoni ile karakterizedir. Fazik dönemde hızlı göz hareketleri, yüz, kol, bacak kaslarında miyoklonik aktiviteler, solunum ve dolaşım sisteminde düzensizlik dikkati çekmektedir. Erkeklerde ereksiyon ortaya çıkmakta (nocturnal penil tumescence), kadınlarda da genital bölgedeki kaslarda ve uterusu ritmik kasılmalar, kalp atımında, kan basıncında, solunum sayısı ve derinliğinde değişkenlikler görülmektedir. Beyin kan akımı çalışmaları, REM sırasında, kan akımı ve oksijen kullanımının uyanıklığa benzer tarzda artış gösterdiğine işaret etmektedir. Rüyaların % 80'inin REM sırasında görüldüğü bilinmektedir. REM döneminin bilişsel süreçlerin ve özellikle bellek işlevlerinin düzenlenmesini sağladığı düşünülmektedir (57).



REM Dönemi

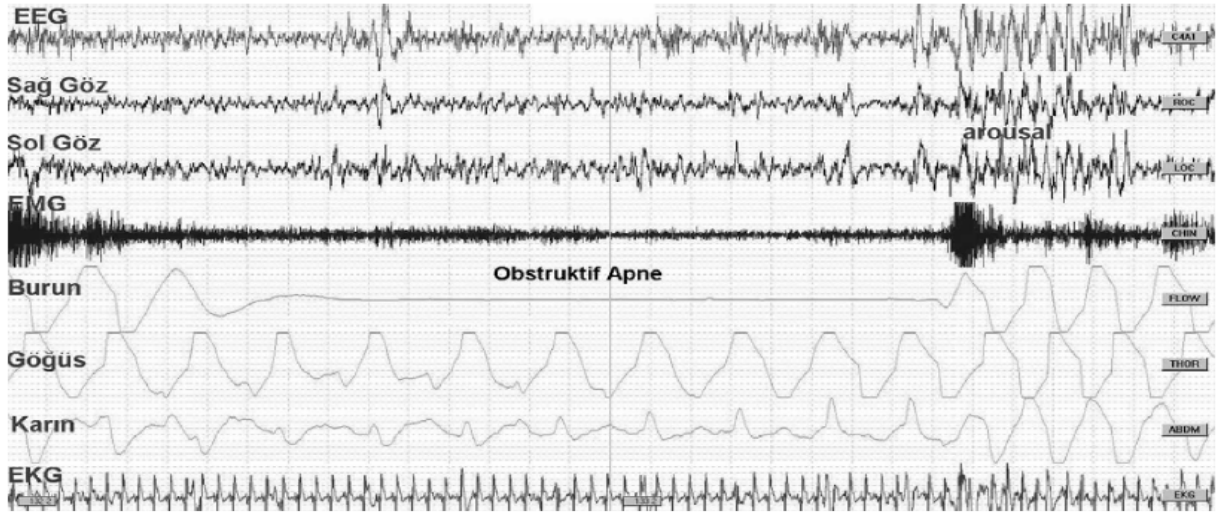
Şekil 2.5 PSG (REM Dönemi)

Tablo 2.4’de uyku dönemleri ve özellikleri görülmektedir.

Tablo 2.4 Uyku Dönemleri ve Özellikleri

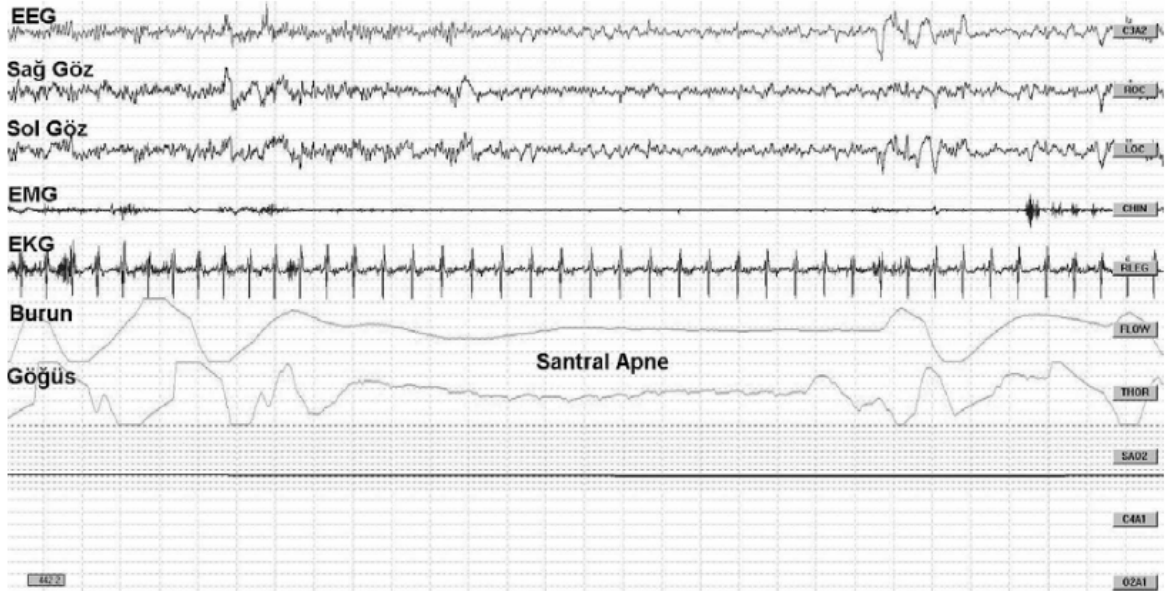
Dönem	EEG	EOG	EMG
Uyanıklık	Göz kapalı: Ritmik alfa dalgaları (Oksipitalde belirgin) Göz açık: Görece düşük voltaj, karışık frekans	İstemli göz hareketleri olabilir. Göz kırışdırma, SEM	Görece yüksek tonik aktivite ve istemli hareketler
NREM Evre1	Görece düşük voltaj, karışık frekans, bazen teta aktivitesi Verteks keskin dalgaları. Çocuklarda senkron yüksek voltaj, teta bürst	SEM	Uyanıklıktakinden daha düşük tonik aktivite
NREM Evre2	Zemin; görece düşük voltaj, karışık frekans. Uyku iğciği ve K kompleksler	Ara sıra SEM	Düşük tonik aktivite
NREM Evre3	%20 veya daha fazla oranında delta dalgaları	Yok	Düşük tonik aktivite
REM	Görece düşük voltaj, karışık frekans, teta aktivitesi, yavaş alfa, testere dişi dalgalar.	Fazik REM	Tonik supresyon, fazik dönemler

Obstrüktif apne, solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının kesilmesidir (Şekil 2.6).



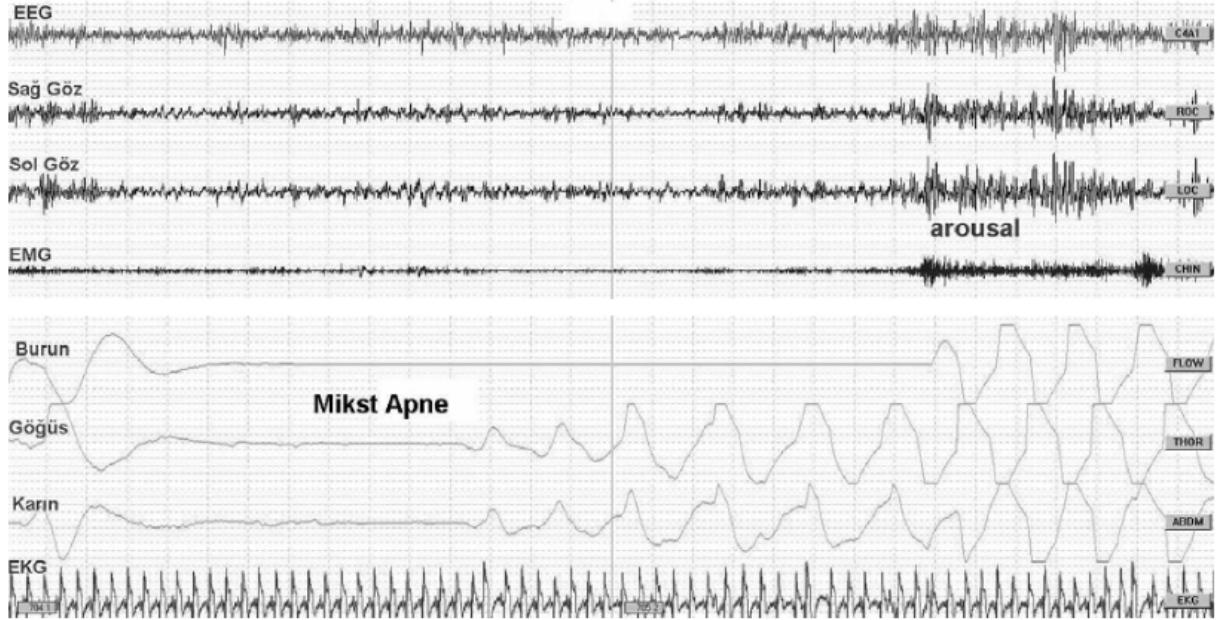
Şekil 2.6 Obstrüktif Apne

Santral apne hem solunum çabasının hem de hava akımının kesintiye uğramasıdır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Santral Apne

Mikst apne başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlaması ile obstrüktif olarak devam etmesidir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 Mikst Apne

Uyku apne sendromlu hastalarda PSG’de; yüzeysel uyku süresi (NREM evre 1 ve 2) artmış, derin uyku (NREM evre 3) periyodu azalmıştır. Sık tekrarlayan apne, hipopne, arousallar ve oksijen desaturasyonu epizodları saptanır. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler, paradoksal karın ve göğüs hareketleri dikkati çekmektedir. REM evresinde apne sıklığı, süresi, oksijen desaturasyon derecesi ve süresi artmaktadır (54-56,58-60).

OUAS açısından klinik olarak önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla, AHI dikkate alınarak yapılan sınıflandırma Tablo 2.5’de görülmektedir (55,61).

Tablo 2.5 OUAS Sınıflaması

AHI < 5	NORMAL
AHI 5-15	HAFİF
AHI 16-30	ORTA
AHI > 30	AĞIR

Uyku bozukluğu bildiren her hastaya PSG gerekmebilir. Son yıllarda solunum araştırmaları için PSG endikasyonları şu şekilde belirlenmiştir:

- AASM’de tarif edilen USB semptomlarına sahip hastalarda
- AASM’de tarif edilen diğer uyku bozuklukları semptomlarına sahip hastalarda
- USB’nin tedavisinde ve tedavisinin takibinde
- Diğer solunumsal hastalıklarda , USB semptomları varsa
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ilişkili epilepsiler
- Periyodik limb movement hastalığı
- İnsomni ile birlikte olan depresyon.

OUAS tanı kriterleri Tablo 2.6’da görölmektedir.

Tablo 2.6 OUAS tanı kriterleri (1)

TANI İÇİN A, B VE D VEYA C VE D VARLIĞI GEREKİR.
A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı
1. Gündüz aşırı uyku hali, dinlendirmeyen uyku, uyanırken istem dışı uyku epizotları, yorgunluk veya insomnia yakınmaları 2. Nefes kesilmesi veya boğulma hissi ile uyanma 3. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi
B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi
1. Bir saatlik uykuda 5 veyadaha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA*) 2. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunumsal çabanın varlığı (RERA* varlığı, en iyi özefagus manometresinin varlığı ile görülür)
C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi
1. Bir saatlik uykuda 15 veyadaha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA*) 2. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunumsal çabanın varlığı (RERA* varlığı, en iyi özefagus manometresinin varlığı ile görülür)
D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

* Respiratory Effort-Related Arousal (Solunum çabası ile ilgili arousal)

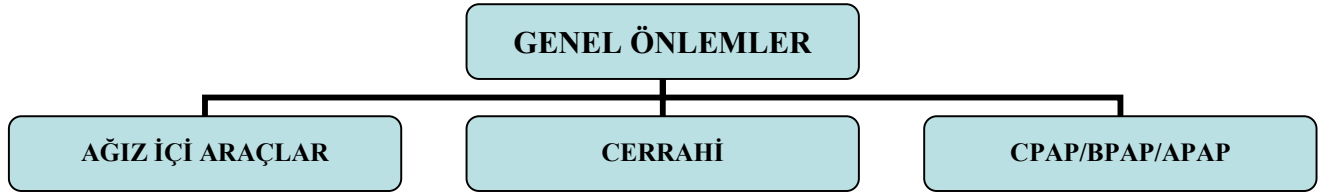
Laboratuvarda kesitsel olarak bir gecede yapılan ölçüm hastanın normal uyku düzenini yansıtmayabilir. Bu nedenle test sonucu hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. Klinik olarak OUAS'dan şüphelenilen hastalarda test sonucu normal çıksa da ikinci gece tanı amaçlı test tekrarı düşünülebilir.

2.1.2.5. Tedavi

OUAS varlığı, hastalık olan kişilerde morbidite ve mortalite riskini de beraberinde getirmektedir. Bu durumun en pratik göstergesi PSG tetkiki sonucu belirlenen AHI'dir. Özellikle AHI>20 olduğu durumlarda morbidite ve mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir (62). OUAS tedavisinde amaç;

- Semptomları azalmak,
- Medikal komplikasyonları
- Kaza yapma riskini azaltmak,
- Yaşam kalitesini arttırmaktır.

Hastalığın tedavisinde günümüze kadar denenmiş ve halen geliştirilmekte olan tedavi seçenekleri vardır. Buna göre hastaların tedavileri ne şekilde olursa olsun, öncelikle uyulması ve uygulanması gereken "Genel Önlemler" temel tedavi prensibidir (Şekil 2.9) (63,64).



Şekil 2.9 OUAS Tedavi Seçenekleri

Hastalığın etyolojisi ve apne-hipopne oluşum fizyopatolojisi dikkate alındığında, öncelikle hastalığın gelişimindeki risk faktörlerini ortadan kaldırmak gerekmektedir.

Kilo vermek: Hastaların kilo vermesi bazen tek başına dahi tedavi yöntemi olabilmektedir. En az %10 oranında zayıflamak, birçok semptomun kendiliğinden düzelmesine neden olabilir. Ancak bu hastaların gerek gece boyunca olan hipoksemileri, gerekse de gündüz aşırı yorgunluk ve hareketsizlik nedeniyle vücut yağ yakma (lipoliz) fonksiyonları azalmıştır ve zorla verdikleri kiloları kolayca geri alırlar (62,65,66). Bu amaçla mide küçültme operasyonları veya iştah azaltıcı bazı ilaçların (Fenfluramine, Phentermine vb.) kullanılması denenmiştir (65,67).

Yatış pozisyonunu değiştirmek: Sırtüstü yatış pozisyonunda apne sayısı ve süresinin arttığı gösterilmiştir. Hatta sadece sırtüstü yatar pozisyonda apne ve/veya hipopneleri olan hastalar vardır. Kişiler oturur pozisyondan yatar pozisyona geçerken gerek farenks anatomisinin değişip kollapsa yatkın hale gelmesi, gerekse yer çekiminin etkisi ve dilin arkaya doğru sarkması ile farengial alan küçülür, hava yolu obstrüksiyonu kolaylaşır (65). Yan yattıklarında tamamen normal olan hastalarda (AHI<5) bu tedavi denenebilir, ancak yan yattığında apne ve hipopnelerinde azalma olan tamamen düzelmeyen hastalar için uygun değildir. Hastaların sırtüstü yatmalarını engellemek amaçlı çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Boynu hafif yüksekte tutarak uyumak (30°- 60°) farenks alanını arttırıp apne oluşumunu azaltabilir (65,68).

Alkol, sedatif ve hipnotiklerden uzak durmak: Obstrüktif uyku apnesini agra ve eden faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Ancak, sigara ve çevresel maruziyetin de hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir.

Eşlik eden hastalıkları tedavi etmek: OUAS pek çok hastalıkla ilişkilidir. Bunların bir kısmı OUAS gelişimine katkıda bulunurken, bir kısmı da hastalık geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. Bunlar içinde en sık görülenleri; hipotroidi, akromegali, diabet, nörolojik kas hastalıkları, allerjik rinit, solunum sistemi hastalıkları (KOA, astım) vb. dir.

Özellikle hipotroidi ve akromegalinin tedavisi tam olursa apnelerin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Zira bu kişilerin farengial dilatör kas aktivitelerinde myopati nedeniyle azalma, üst solunum yollarında mukopolisakkaritlerin depolanıp bu alanı daraltması ve solunum kontrolünün bozulması sonucu apne ve hipopnelerin geliştiği bildirilmiştir. AHI'nin zayıflamadan, sadece tiroksin replasman tedavisi ile normal sınırlara gerileyebildiği gösterilmiştir.

Allerjik rinit, nazal konka hipertrofisi, nazal polip gibi nazal havayolu rezistansını arttıran durumların da mutlak tedavi edilmesi gerekir (nazal steroid, internal/eksternal mekanik dilatörler veya cerrahi olarak) (62).

Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma: OUAS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali, trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Her ne kadar bir tedavi şekli olmasa da, OUAS'lı hastalar trafik ve iş kazaları konusunda uyarılmalı, dikkat gerektiren ve tehlikeli işlerde çalışmaması gerektiği vurgulanmalıdır (66).

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)/BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)/APAP (Autotitrating Positive Airway Pressure) tedavisi: Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi OUAS'ın bugün için kabul gören standart tedavi yöntemidir. Birkaç kontrendikasyon ve yan etki dışında güvenli bir tedavi yöntemidir (69). PAP tedavisi, üst hava yoluna manüel veya otomatik olarak PSG ile elde edilen verilere dayanarak titre edilmiş sabit basınç verilmesi esasına dayanır. Titrasyonun amacı, gece boyunca oluşabilecek tüm obstrüktif olayları güvenli bir şekilde önleyebilecek en düşük basıncı saptamaktır (70,71).

AASM'nin hazırladığı rapora göre; orta ve ağır dereceli (AHI>15) OUAS'lılarda ya da hafif dereceli (AHI 5-15) OUAS'lı olup da beraberinde gündüz aşırı uyku hali, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında CPAP endikasyonu doğmaktadır. CPAP tedavisi uygulanmadan önce, OUAS tanısı almış her hastanın öncelikle düzeltici cerrahi girişim (septum deviasyonu, nazal polip gibi oluşumlar) açısından bir kulak burun boğaz uzmanı tarafından ayrıntılı muayenesi gerekir (30,72).

CPAP uygulaması ile apne-hipopne, horlama ve artmış solunum çabasının kaybolduğu, arteriyel O₂ saturasyonunun yükseldiği, kalp atımlarının stabilize olduğu görülür. Arousallar kaybolur, REM-NREM oranları düzelir ve başta aşırı uykuya eğilim olmak üzere gündüz semptomları düzelir. Günlük aktivitelerindeki fiziksel ve bilişsel performans artar (73).

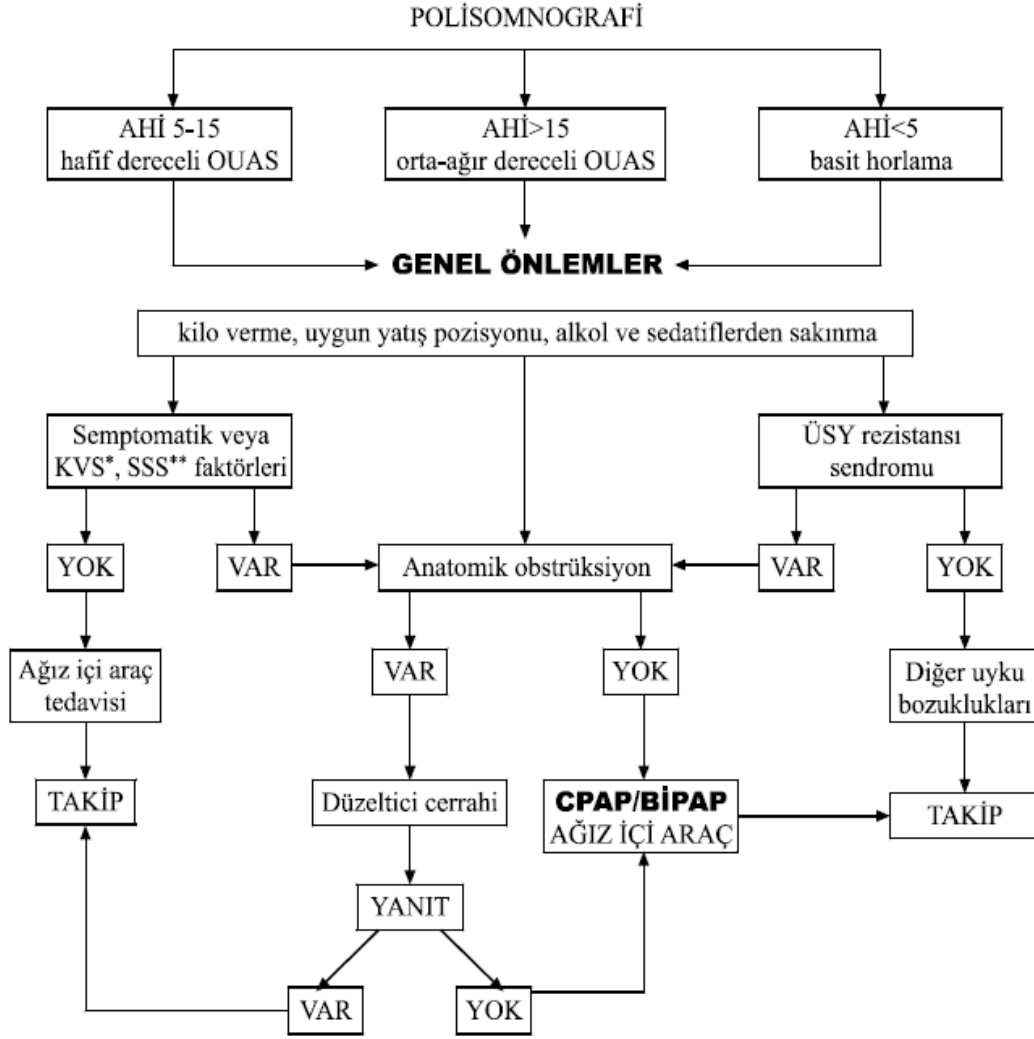
Bu tedavi formunun yaygınlaşmasıyla üst hava yollarını açık tutmak için gerekli basıncın sürekli ayarlanmasına olanak veren otomatik cihazlar (APAP) geliştirilmiştir. APAP cihazlarıyla CPAP tedavisinde kullanılması gereken basınç titre edilebilir. Pozisyonel ve REM bağımlı OUAS'ı olan hastalarda sabit basınçlı CPAP tedavisi yerine, ihtiyaca göre değişen basınç sağlayan bu cihazlar kullanılabilir. Bu yolla, CPAP'ın basınca bağlı oluşan yan etkilerinin azalacağı ve uyumsuzluğa bağlı tedavi başarısızlığının önleneceği düşünülmektedir (70,71).

BPAP tedavisi ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. BPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bu tedavi şekli pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında (KOA, restriktif akciğer hastalıkları, OHS vs.) uygulanmalıdır (30).

Ağız içi araç tedavisi: Uyku sırasında ağız içine yerleştirilen araçlar üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yollarının kollabe olmasını önlemek için kullanılırlar. AASM tarafından hazırlanan rapora göre; basit horlaması olan, kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OUAS, CPAP tedavisinin reddedildiği ya da tolere edilemediği orta ve ağır dereceli OUAS, tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasial operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda ağız içi araç tedavisi endikasyonu doğmaktadır (30).

Cerrahi tedavi: OUAS'ın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. OUAS'lı olgularda cerrahinin yeri esas olarak düzeltici cerrahi şeklinde olmalıdır. Henüz uzun süreli sonuçları olmamakla birlikte radyofrekans yöntemi bu hastaların tedavisinde denenmektedir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır (30).

OUAS Tedavi Algoritması Şekil 2.10'da görülmektedir.



* KVS: Kardiyovasküler Sistem, ** SSS: Santral Sinir Sistemi

Şekil 2.10 OUAS Tedavi Algoritması

2.1.2.6. OUAS Sonuçları

Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olarak bilinirse de, normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler yaşanmaktadır. Uyku bozukluklarının en önemli tablolarından biri olan OUAS uyku bölünmelerinden ve günüçi uykululuktan apne ile ilişkili tekrarlayan oksijen desaturasyonlarına kadar geniş bir patofizyolojik yelpaze ile ilişkilidir. Dolayısıyla ölüme kadar varan ve pekçok sistemi ilgilendiren ağır sonuçları olduğu bilinmektedir. Tablo 2.7’de OUAS’ın sonuçları görülmektedir (66,74).

Tablo 2.7 OUAS Sonuçları

Kardiyovasküler sonuçları	Sistemik Hipertansiyon Koroner Arter Hastalığı Miyokard Enfarktüsü Sol Kalp Yetmezliği Pulmoner Hipertansiyon Sağ Kalp Yetmezliği Ani Ölüm
Pulmoner sonuçları	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitesi
Nörolojik sonuçları	Serebrovasküler hastalık Güniçi aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrısı Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik sonuçları	Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza kaybı Unutkanlık Kişilik ve davranış değişiklikleri Depresyon
Endokrin sonuçları	İnsülin direnci Metabolik sendrom Libido azalması Empotans
Gastrointestinal sonuçları	Gastroözefagial reflü
Hematolojik sonuçları	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik sonuçları	Trafik kazaları Ekonomik kayıplar Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma Mortalite
Diğer sonuçlar	İşitme kaybı Glokom Papil ödem

2.1.2.6.1. OUAS'ın Metabolik ve Endokrin Sonuçları

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve uyku bozuklukları hormonlarla çeşitli yollarla etkileşebilirler. Apne ya da hipopneler uykuda bölünmeye neden olur, uyku siklus ve evrelerini bozar. Arousallar stres cevabını uyarabilir ve bu da stres hormonlarında artışla sonuçlanır (4). Hipoksinin de santral nörotransmitterler üzerine direk etkisi olabilir ve bu da hipotalamo-

hipofizer aksta ve periferik endokrin bezlerin salgılarında değişikliklere neden olur (5,6). Hiperkapni tek başına ya da hipoksi ile birlikte renin, adrenokortikotropik hormon, kortikosteroidler, aldosteron ve vazopressinin düzeylerini arttırabilir (75,76). Son olarak, uyku düzeninin bozulması, uyuyamama ve gündüz uyuyakalmalar uyku-kontrollü endokrin ritmleri bozar ve bu da endokrin ve metabolik anormallikleri neden olur.

En son yapılan çalışmalarda uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının obezite, leptin rezistansı ya da metabolik sendromda sadece klinik tabloyu tamamlamadığı, aynı zamanda bunların patofizyolojilerinde de merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmektedir (77-80).

2.1.2.6.1.1. Gonadal Fonksiyonlar Üzerine Etkisi

Geçmişte yapılmış çalışmalarda aynı yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında OUAS'lılarda düşük serum testosteron düzeyleri bulunduğu gösterilmiştir (8,16). Obstrüktif uyku apne varlığının kendisinin mi testosteron düzeylerini düşürdüğü yoksa ileri yaştaki, obez, insülin rezistansı, metabolik sendromu ve diyabetes mellitusu bulunan OUAS'lıların hipogonadal testosteron düzeylerine daha mı yatkın oldukları belirsizdir. Ancak, obez OUAS'lı erkeklerde yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş kontrollere göre, hem total hem de serbest testosteron düzeyleri daha düşük bulunmuş ve OUAS'ın ciddiyeti ile testosteron düzeyleri arasında negatif bir korelasyon gösterilmiştir (18). 43 OUAS'lının katıldığı, kontrol grubu bulunmayan longitudinal bir çalışmada Stevart ve arkadaşları 3 ay CPAP tedavisinden sonra total testosteron seviyelerinin yükseldiğini bulmuşlardır (81). Bununla birlikte, randomize, plasebo kontrollü 1 aylık bir CPAP çalışmasında Meston ve arkadaşları 101 erkek hastada total testosteron düzeylerinde hiç bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir. Aynı yazarlar, OUAS'ın ciddiyeti ile korele olan bazal luteinize edici hormon (LH) ve folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerinde düşüklük saptamışlar, ancak CPAP tedavisi sonrası anlamlı değişiklik bulamamışlardır (19).

Yapılan bir çalışmada OUAS ile bozulmuş over fonksiyonları arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (82). Gündüz uykululuk şikayeti olan 53 kadın ile yapılan bir PSG çalışmasında, menstrüel siklus fazı ve menapoz durumu açısından eşleştirme yapıldıktan sonra, yüksek AHI ile düşük serum östradiol ve progesteron seviyeleri arasında ilişki bulunmuştur. CPAP tedavisinin OUAS'lı kadınlarda over fonksiyonlarını düzeltip düzeltmediği henüz araştırılmamıştır ve bu,

menstrüel siklusa bağlı olarak over fonksiyonunu gösteren belirteçler büyük değişiklikler gösterdiğinden, zor bir iştir.

2.1.2.6.1.2. Hipofiz Hormonları: GH ve Prolaktin

Pulsatil GH sekresyonu OUAS'lı hastalarda düşüktür. CPAP uyku mimarisini iyileştirir, yavaş dalga uykusunu ve GH sekresyonunu artırır. Yapılan çalışmalarda eleştirilmiş gözlem ve plasebo CPAP kontrol grupları çoğunlukla bulunmamaktadır. Azalmış IGF-1 ve bunun CPAP tedavisi ile geri dönmesi, azalmış GH sekresyonu ile uyumludur (8). Artmış GH salgılatıcı (ghrelin) konsantrasyonlarına rağmen GH sekresyonlarında azalma olur, bu duruma azalmış somatotrop cevaplılığının yolaçmış olabileceğini düşündürmektedir (83).

Obstrüktif uyku apneli bireylerde kan prolaktin konsantrasyonları normaldir ve bu konsantrasyonlar muhtemelen CPAP tedavisi ile değişmemektedir. OUAS'da kan prolaktin konsantrasyonları normal olsa da, muhtemelen laktotrop nöroendokrin fonksiyonunda gizli regülatuar bozukluklar oluşmaktadır çünkü OUAS azalmış prolaktin sekretuar atım frekansı ile ilişkili olduğu ve CPAP ile hızla geri döndüğü gösterilmiştir (84).

2.1.2.6.1.3. Adrenal Hormonlar: Kortizol

Obstrüktif uyku apneli bireylerle obezite açısından eşleştirilmiş kontrol grubu ve normal referans popülasyonu karşılaştırıldığında kanda ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol konsantrasyonları arasında fark bulunamamıştır. Bir günlük ya da 6 aydan fazla CPAP tedavisi sabah kan kortizol düzeyini değiştirmemektedir (10,85). Bu kontrol grupsuz çalışmalar, 101 erkek hastada yapılan plasebo-kontrollü bir aylık CPAP çalışması ile doğrulanmıştır (19).

2.1.2.6.1.4. Tiroid Hormonları

Hipotiroidi OUAS için risk yaratan bir hastalıktır ancak OUAS'lı popülasyonda hipotiroidi prevalansı düşüktür ve genel popülasyondan daha yüksek değildir. Bu nedenle tarama yapılması yararlı ve maliyet-etkin değildir (86,87).

2.1.2.6.1.5. Glukoz İntoleransı/Diyabetes Mellitus

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda solunumda durmaların eşlik ettiği ya da etmediği ağır horlamanın, obeziteden bağımsız olarak, artmış glukoz metabolizması bozuklukları sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (88,89).

2.1.2.6.1.6. Dislipidemi

OUAS'lı hastalarda yapılan bazı klinik çalışmalarda lipid anormallikleri bildirilse de, şu ana kadar OUAS'ta plazma lipid profilleri geniş bir şekilde araştırılmamıştır.

2.1.2.7. OUAS ile ilişkili parametreler

2.1.2.7.1. Growth hormone (GH)

GH protein bazlı bir polipeptid hormondur. İnsanlarda ve hayvanlarda büyümeyi, hücre çoğalmasını ve rejenerasyonunu uyarır. 191 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptid hormondur. Ön hipofiz bezinin lateral kanadında somatotrop hücrelerde sentezlenir, depolanır ve salınır. Hayvanlarda doğal olarak üretilen somatotropin büyüme hormonu olarak adlandırılır, oysa rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen büyüme hormonu somatotropin olarak adlandırılır ve insanlarda 'rhGH' olarak kısaltılır (90).

GH klinik olarak çocuklarda büyüme bozukluklarının ve erişkinlerde GH eksikliği tedavisinde kullanılır. İnsan büyüme hormonu (hGH) replasman tedavisinin GH yetersizliği olan hastalarda bildirilmiş etkileri vücut ağırlığında azalma, kas kitlesinde artma, kemik dansitesinde artma, enerji düzeyinde artma, cilt tonusunda düzelme, seksüel fonksiyonlarda artma ve immün sistem fonksiyonlarında yükselmedir. hGH hala çok kompleks bir hormondur ve çoğu fonksiyonları hala bilinmemektedir (91).

hGH'un major izoformu moleküler ağırlığı 22,124 dalton olan 191 aminoasitten oluşan bir proteindir. Yapısında GH reseptörü ile fonksiyonel etkileşimi için gerekli 4 sarmal içerir.

GH sekresyonu uyarıcıları:

1-Peptid hormonlar

-GHRH (92)

-Ghrelin (93)

2-Seks hormonları (94)

-Puberte süresince androjen sekresyonu

-Östrojen

3-Klonidin ve L-Dopa (95)

4-Hipoglisemi, arjinin (96), somatostatin salınımını inhibe eden propranolol (95)

5-Derin uyku (97)

6-Perhiz, oruç (98)

7-Hareketli egzersiz (99)

GH sekresyonu inhibitörleri:

1-Somatostatin (100)

2-GH ve IGF-1'in dolaşımdaki konsantrasyonları (hipofiz ve hipotalamustan negatif feedback ile) (91)

3-Hiperglisemi (95)

4-Glukokortikoidler (99)

5-Dihidrotestosteron

hGH ön hipofizde sentezlenir ve gün boyunca pulsatil bir tarzda salgılanır. Sekresyon dalgaları 3-5 saat aralıklarla oluşur (91). Bu pikler sırasında GH plazma konsantrasyonu 5-45 ng/ml arasında değişebilir (101). En büyük ve en çok tahmin edilebilir GH pikleri uykunun başlangıcından yaklaşık 1 saat sonra ortaya çıkar (102). hGH sekresyonunun yaklaşık %50'si uykunun NREM3 döneminde oluşur (103). Pikler arasında bazal GH düzeyleri düşüktür,

çoğunlukla gündüz ve gecenin büyük bölümünde 5 ng/ml 'den daha azdır (102). GH pulsatil profili ile ilgili ek analizlerde, maksimum pikler 10-20 ng/ml civarındayken bazal seviyelerin tüm hastalarda 1 ng/ml'nin altında olduğu ifade edilmiş (104,105). Sağlıklı erişkinler yaklaşık 400 µg/gün hızla hGH sekrete ederken, genç adölesanlar yaklaşık 700 µg/gün hızla hGH sekrete ederler (106).

GH'nin vücut dokularındaki etkisi çoğunlukla anabolik olarak tanımlanır. Çocukluk çağında boy uzaması GH'nin en çok bilinen etkisidir. Çocuklar ve adölesanlardaki boy uzamasına ek olarak GH'nin vücutta diğer birçok etkisi vardır:

1- Kalsiyum retansiyonunu artırır, kemik mineralizasyonunu artırır ve güçlendirir.

2-Sarkomer hiperplazisi yoluyla kas kitlesini artırır.

3-Lipolizisi düzenler.

4-Protein sentezini artırır.

5-Beyin hariç tüm iç organlarda büyümeyi uyarır.

6-Homeostazisin sağlanmasında rol oynar.

7-Karaciğerin glukoz alımını azaltır.

8-Karaciğerde glukoneogenezi düzenler (107).

9-Pankeas adacıklarının fonksiyonlarına ve korunmasına katkıda bulunur.

10-İmmun sistemi uyarır.

En yaygın GH fazlalığı ile seyreden hastalık ön hipofizin somatotrop hücrelerinden köken alan hipofiz tümörleridir. Bu somatotrop adenomlar benigndir ve yavaş büyürler, gittikçe daha ve daha fazla GH üretirler.

GH eksikliğinin etkileri ise ortaya çıktığı yaşa göre değişir. Çocuklarda GH eksikliğinin en önemli bulguları büyüme geriliği ve kısa boydur, ki yaygın sebepleri genetik durum ve doğumsal malformasyonlardır. Aynı zamanda bu, cinsel gelişimde gecikmeye sebep olabilir. Erişkinlerde

eksikliği nadir görülür, en yaygın sebebi pitüiter adenomdur, ve diğerleri çocukluk çağındaki problemin sürmesi, diğer yapısal lezyonlar veya travma, ve çok nadiren idiyopatik GH eksikliğidir. GH eksikliği olan erişkinler, iskelet kasında göreceli bir azalmanın olduğu trunkal obezite ve, enerji ve hayat kalitesinin düştüğü çok sayıda örneği içeren nonspesifik sorunlarla karşımıza çıkar (108).

2.1.2.7.2. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1)

Bir zamanlar Somatomedin-C olarak isimlendirilen IGF-1 moleküler yapısı insüline benzeyen bir polipeptid protein hormondur. Çocukluk çağında büyümede önemli bir rol oynar ve erişkinlikte anabolik etkileri devam eder.

IGF-1, molekül içinde 3 disülfid köprülü tek zincirde 70 aminoasit içerir. Moleküler ağırlığı 7649 daltonudur. Parakrin/otokrin tarzda hedef dokularda etkili olan bir endokrin hormondur ve primer olarak karaciğer tarafından üretilir. Üretimi GH tarafından stimüle edilir ve beslenme geriliğinde, GH duyarsızlığında, GH reseptör eksikliğinde ya da GH reseptör sonrası sinyal akış yolunda bozukluk olması durumunda azaltılır. Yaklaşık olarak IGF-1'in %98'i daima 6 bağlayıcı proteinden birine bağlanır, bu proteinler Insulin-like Growth Factor Binding Protein (IGFBP) olarak adlandırılır. En çok bağlayan protein olan IGFBP-3, tüm IGF bağlanmasının %80'inden sorumludur.

IGF-1, GH etkilerinin primer mediyatörüdür. GH pitüiter bezde yapılır, dolaşıma salınır, ve sonra karaciğerde IGF-1 üretimini uyarır. IGF-1 de ardından sistemik vücut gelişimini uyarır, hemen hemen vücuttaki tüm hücrelerde büyüme düzenleyici etkilere sahiptir: Özellikle iskelet kasları, kıkırdak, kemik, karaciğer, böbrek, sinir, deri, hematopoetik hücreler ve akciğerlerde. IGF-1, insülin benzeri etkilere ek olarak aynı zamanda hücre büyümesini ve gelişmesini düzenleyebilir, özellikle sinir hücrelerindeki hücresel DNA sentezinde olduğu gibi.

İster GH, isterse IGF-1 eksikliği olsun her ikisi de boyun kısa kalmasıyla sonuçlanır. GH eksikliği olan çocuklara boylarını uzatmak için rekombinan GH verilir, IGF-1 eksikliği olan Laron sendromlu hastalar da rekombinan IGF-1 ile tedavi edilir.

Kanda IGF-1 düzeyi 10-1000 ng/dl aralığında ölçülür. Gün boyunca seviyeleri fazla bireysel dalgalanma göstermez, IGF-1 klinisyenler tarafından GH eksikliği ve fazlalığında bir tarama testi olarak kullanılır.

IGF-1 seviyelerinin yorumlanması normal aralığının geniş olması nedeniyle oldukça karmaşıktır, ve yaş, cinsiyet ve puberte evresine göre değişme gösterir. Klinik olarak anlamlı durumlar ve değişimler geniş normal aralık tarafından maskelenebilir (106).

2.1.2.7.3. Testosteron

Testosteron androjen grubundan bir steroid hormondur. Adrenal bezlerden de küçük bir miktar salgılanmasına rağmen esas olarak erkeklerde testislerden ve bayanlarda overlerden salgılanır. En önemli erkek seks hormonu ve anabolik steroiddir (109).

Testosteron, kas ve kemik kitlesi artışı ve kıllanma artışı gibi sekonder seks karakterlerinin gelişiminde ve testis, prostat gibi erkek üreme organlarının gelişiminde anahtar rol oynar (110). Ek olarak testosteron osteoporozdan korunma gibi sağlık ve iyilik halinin sürdürülmesi için zorunludur.

Ortalama olarak erişkin bir erkek vücudu erişkin bir kadına oranla 40-60 kat daha fazla testosteron üretir, fakat kadınlar davranışsal açıdan hormona daha duyarlıdır (111).

Genel olarak androjenler protein sentezini ve androjen reseptörü içeren dokularda büyümeyi düzenlerler. Testosteronun etkileri virilizan ve anabolik olarak sınıflanabilir. Testosteronun anabolik olmasının manası kemik ve kas kitlesini inşa etmesidir. Anabolik etkiler, iskelet kaslarının büyümesini ve güçlenmesini, kemik mineral dansitesinin artması ve güçlenmesini ve, kemik maturasyonu ve lineer büyümesinin uyarılmasını içerir. Androjenik etkiler, seks organlarının maturasyonunu (özellikle fetuste skrotum oluşumu ve penis) ve doğumdan sonra çoğunlukla pubertede ses kalınlaşması, sakal ve aksiller kıllanmanın gelişmesini içerir. Bunların çoğu erkek sekonder seks karakterleri içinde yer alır. Testosteronun postnatal etkileri çoğunlukla hem erkeklerde hem de kadınlarda dolaşımdaki serbest testosteronun sürekliliği ve düzeyine dayanır.

2.1.2.7.4. Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin (SHBG)

SHBG spesifik olarak testosteron ve östradiolü bağlayan bir glikoproteindir. Progesteron, kortizol ve diğer kortikosteroidler gibi diğer steroid hormonlar ise transkortinle bağlanırlar.

Testosteron ve östradiol kan dolaşımında çoğunlukla SHBG'ye ve küçük bir oranda da serum albuminine bağlanır. Sadece küçük bir bölümü serbesttir, bu yüzden biyolojik aktiftir ve hücreye girebilme ve reseptörünü aktive etme yeteneğine sahiptir. SHBG bu hormonların fonksiyonunu engeller. Böylece SHBG düzeyi tarafından seks hormonlarının biyolojik kullanılabilirliği etkilenmiş olur.

SHBG, karaciğer hücreleri tarafından üretilir ve dolaşıma salınır. SHBG üretilen diğer yerler, beyin, uterus ve plasentadır. Ek olarak testisler tarafından da üretilir; testis üretimi SHBG, androjen bağlayıcı protein olarak isimlendirilir. SHBG geni 17. kromozomda yer alır.

SHBG seviyelerinin artırılması ve azaltılması hassas bir denge ile kontrol edilmektedir. İnsülin ve IGF-1'in yüksek düzeyleri tarafından azaltılır. Aynı zamanda SHBG seviyeleri, yüksek GH, östrojen ve tiroksin seviyeleri tarafından artırılırken, yüksek androjen ve transkortin seviyeleri tarafından düşürülür. Son zamanda elde edilen kanıtlar, karaciğerde üretilen yağların SHBG seviyelerini düşürdüğünü göstermektedir (112,113).

Düşük SHBG ile seyreden durumlar polikistik over sendromu, diyabet ve hipotiroidizmdir. Yüksek SHBG ile seyreden durumlar ise gebelik, hipertiroidizm ve anoreksia nervosa'dır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar yüksek SHBG seviyeleri ile meme ve testis kanserleri arasında da bağlantı olduğunu göstermiş.

2.2. Osteoporoz

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization: WHO) tarafından osteoporoz, kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısında bozulma sonucu kemik kırılma riskine yatkınlık ve kırık riskinde artış ile karakterize sessiz, epidemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (114). Yaşam süresinin uzaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (115,116). Kadınlarda ciddi bir rahatsızlık olarak bilinen osteoporoz günümüzde erkeklerde de önemli bir

morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. İnsan yaşamı boyunca osteoporozla ilgili kırık gelişme riski kadınlarda 1/4, erkeklerde 1/8'dir (117).

Günümüzde osteoporozu multipl genetik, fiziksel, hormonal ve nutrisyonel faktörlerle ilgili bir hastalık olarak değerlendirme eğilimi vardır. Noninvazif kemik kütle ölçüm tekniklerinin klinik pratiğe girmesi, osteoporoz tanısının erkenden konulabilmesine olanak sağlamıştır (118). Osteoporozla ilgili kırık geçiren kişilerin kemik mineral dansiteleri, kırık geçirmeyen kişilere göre daha düşük bulunmaktadır. Ayrıca, kemik geometrisi (kemiğin iriliği, kalça aksının uzunluğu gibi) ile kırık riski arasında önemli derecede ilişki bulunmaktadır. Bunun ötesinde, kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümleri kemiğin mikro mimarisi hakkında fikir verememektedir. Buna karşılık kişinin uzun dönemde kırık riskini tayin etme konusunda KMD ölçümleri oldukça yetkindir. Kemik mineral dansitesinde 1 standard sapma kırık riskini 2-3 kat artırmaktadır.

Osteoporoz tamamen kemik mineral dansitesi ölçümlerine göre de tanımlanabilir. çünkü, osteoporozun klinik önemi meydana getirdiği kırıklarla ilişkilidir. Kemiğin yoğunluğu kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle WHO, osteoporoz tanımını, radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpünün kullanıldığı, ışının dual fotonlu olduğu, küçük çaplı ancak daha yüksek doğrulukta kısa çekim sürelerine olanak tanıyan ve tutarlı bir yöntem olan Dual Enerjili X-ışını Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak elde edilen KMD ölçümlerine ve kırık varlığına dayandırmaktadır.

2.2.1. Erkek osteoporozunun epidemiyolojisi

Osteoporoz prevalansı 50-59 yaş arası kadınlarda %40-55, 60-69 yaş arasında %75 ve 70 yaş üzerindeki kadınlarda %85-90 olarak bulunmuştur (119). Erkek osteoporozunun teşhisine yönelik göreceli riskin belirlenmesinde karasızlık olmasına rağmen Uluslararası Klinik Dansitometri Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda T-skoru'nun -2,5'den düşük olması ile erkeklerde osteoporoz tanısı konulur. Bu standartlar uygulandığında WHO'ya göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 1-2 milyon erkekte osteoporoz (T-skoru<-2,5) olduğu tahmin edilmektedir ve 8 ila 13 milyon arasında ise osteopenili erkek mevcuttur (T-skoru -1 ile -2.5). Yaşa uyarlanmış sıklık ise oldukça etkileyicidir: %6'sında osteoporoz, %47'sinde osteopeni. Bir başka deyişle kadınların referans standartları erkeklere uyarlandığında (kadınlar için KMD -2,5'in altında) sayı

daha da azalmaktadır; 0.3-1 milyon osteoporozlu (yaşa göre %4) ve 4-9 milyon osteopenili (yaşa göre %33) erkek ortaya çıkmaktadır. İkinci hesap epidemiyolojik veriler ile tutarlı değildir. Hangi veri tabanının kullanılacağı konusunda tartışmalar olmasına rağmen, kadınlarda olduğu gibi erkeklerde de dünya üzerinde osteoporoz gelişiminde önemli bir risk mevcuttur (120). Kalça KMD'si ile kalça kırığı arasındaki ilişkinin geniş çalışmalarda kadınlarda daha uyumlu olduğu ortaya koyulmuştur. KMD'deki her SD düşüklüğünde risk erkeklerde 3,2 kat, kadınlarda 2,1 kat artmıştır. KMD ölçümü kadınlardaki riski tanımlamakta olduğu gibi erkeklerdeki riski de tanımlamaktadır.

Erkeklerde yaşlanma kadınlarda olduğu gibi, kemik kırıklarında dramatik olarak artış meydana getirmektedir. Erkeklerdeki risk kadınlardan yaklaşık 10 yıl sonra artmaktadır. Bir erkeğin yaşam boyunca karşılaşacağı osteoporotik kırık riskinin prostat kanseri gelişme riskinden daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (121). 50 yaş üzeri insanlardaki her 4 ya da 5 kalça kırığından biri erkeklerde görülmektedir (122). Bunun ötesinde 50 yaşın üzerindeki her 5 erkekte birinde yaşamları boyunca osteoporoz ile ilişkili kırık görülmektedir (123-125). Bu sonuçlar ülke çalışmalarına göre değişiklik arz etmektedir. Örneğin Avustralya'daki bir çalışmada 60 yaşın üzerindeki her 3 erkekte birinde osteoporozla ilişkili kırık görülmektedir (126).

Önemli olarak, kalça kırığından ölüm ve sakatlıklar kadınlara kıyasla erkeklerde daha fazladır. Kalça kırığından sonra ölüm oranları 75 yaşın üzerindeki erkeklerde %20,7 ve kadınlarda %7,5'dir. Yaşa özgü sıklık artmaktadır (127). ve 2025 yılında dünya genelinde 1,16 milyon kalça kırığı olacağı hesaplanmaktadır; (21) bu sayı 1990 yılında 0,5 milyon olarak bildirilmişti (122). Bu sonuçlar gelecekte kalça kırığından daha fazla ölüm olacağını ve komplikasyon sıklığının artacağını göstermektedir.

Erkeklerde ayrıca omur kırığı riski de vardır. Bazı yayınlar omur kırığı sıklığının erkeklerde kadınların yarısı kadar olduğunu bildirmektedir. Bu oranın geçmişte farkedilenden 10 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (128). Çok uluslu büyük bir çalışmada Avrupa'daki değişik toplumlarda omur osteoporozunun sıklığını değerlendirmek amaçlandı ve sonuçta omur deformiteleri her iki cinsiyette de benzer bulundu (%15,1 erkekler, %17,2 kadınlar) (129). Çalışmanın sonuçlarından biri, beklenmeyen omur kırıklarının kırklı altmışlı yaşlarda daha yaygın olduğunun radyolojik olarak tespit edilmesidir (130,131).

Koruyucu faktörler ise; şişmanlık, multiparite, kaslı yapı, siyah ırk ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımıdır. Osteoporozun zayıf olanlara oranla obez kişilerde daha az sıklıkta geliştiği bilinmektedir. Bu durumun artmış adipozite ve obeziteye bağlı mekanik faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca obez kişilerde kemik mineral dansitesindeki artışın hiperinsülinemi, serum östrojen ve diğer serbest seks hormon konsantrasyonlarında artış ve serum SHBG'de azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Plazma leptin konsantrasyonlardaki artışın, obez kişilerde gözlenen kemik mineral dansitesi artışında kısmi bir role sahip olduğu düşünülmektedir (132).

2.2.2. Erkek osteoporozunun etyolojisi

Erkeklerde korumaya yönelik bir diğer etken de, pik kemik kütlelerinin kadınlara göre %8 ila %10 daha yükseğe ulaşmasıdır. Pik kemik kütlelerinin büyük oranda kaybı, alan yoğunluğunun ölçümü teknolojisine dayanan konvansiyonel Dual Enerjili X-Ray Absorbsiyometri (DEXA) ile değerlendirilmektedir (g/cm^2). Geniş alanların dansitesi, kuvvetlerin kemik yüzeyine daha geniş olarak yayılması sebebiyle mekanik bir avantaj sağlar. Not alınacak önemli bir durum da, volumetrik indeks (KMD, g/cm^2), gerçek kemik dansitesinin pik kemik yaşında her iki cinsiyette de aynı olduğudur. Erkeklerdeki geniş alanların yoğunluğu, puberte ya da sonraki yaşamı boyunca periostal dolum ile kemik boyutlarını arttırmasına atfedilir (133).

2.2.3. Osteoporoz Sınıflaması

2.2.3.1. Primer Osteoporoz

2.2.3.1.1. Tip I osteoporoz (Postmenopozal osteoporoz): Kadınlarda doğal menopozla birlikte ortaya çıkan östrojen eksikliğinin yol açtığı kemik kaybıdır. Tip I Osteoporoz 50-75 yaş arası kadınlarda sıktır (Kadın/erkek oranı: 6/1). Önemli bir nokta da şu ki, erkekler yaşamlarının ortasında, kadınlarınkinin aksine cinsiyet hormonlarını kaybetmiyorlar. Kadınlarda menapoz gerçekleştiğinde östrojen düzeyleri belirgin olarak düşmekte ve kemiklerde yeniden yapılanma artmaktadır. Bu süreç kemik kaybında artma ile ilişkilidir ve ardından kırık riski artmaktadır.

Kadınların aksine erkeklerde, hipoonadizm gibi bir hastalık ya da prostat kanseri gibi bir hastalık sebebiyle uygulanan medikal kastrasyon olmazsa menapoz gerçekleşmez. Orta yaşlı erkeklerde bu sebeple kemik kaybı süreci yavaş olmaktadır (134-136).

2.2.3.1.2. Tip II osteoporoz (Senil osteoporoz): Yaşlanma sürecine bağlı olarak meydana gelir. Tip II osteoporoz genellikle 70 yaşından sonra görülür. Kadın ve erkekteki sıklığı birbirine yakındır (Kadın/erkek oranı: 2/1). Kortikal ve trabeküler kemik kaybı vardır. Femur boynu, proksimal femur, proksimal tibia ve pelvis kırıkları siktir. Multipl vertebra kırıkları olabilir ve kama tarzındadır. Yaşlılarda kalsiyum emiliminde bozulma, deride D vitamini sentezinde azalma, barsakta 1,25(OH) D₃ (1,25 dihidroksivitamin D) rezistansı, intestinal D vitamini reseptörlerinde azalma sonucu iyonize kalsiyumda azalma olmaktadır. Bu sebeplerle parathormon (PTH) ve alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri hafifçe artmıştır. Kan 1,25(OH) D₃ düzeyi azalmış bulunur. Kemik formasyonu da sellüler seviyede bozulmuştur.

2.2.3.1.3. Juvenil osteoporoz: Prepubertal çocuklarda 8-14 yaşlar arasında nadiren görülen, sebebi belli olmayan, yüksek kemik döngüsü ile seyreden bir osteoporoz tipidir. Vertebrada kompresyon fraktürü, metafiz fraktürleri görülebilirse de 2-6 yıl içinde kendiliğinden düzelir.

2.2.3.1.4. İdiyopatik osteoporoz: Bu da çok sık rastlanmayan bir osteoporoz şekli olup, 30-50 yaş arasındaki erkeklerde daha sık görülür. Aksial iskelet tutulumu daha siktir. Osteoporozlu erkeklerin yaklaşık olarak %50'si altta yatan ikinci bir sebeple tanı almaktadır. Bunların dışında kalan yüksek yüzye sahip osteoporozlu erkeklerde sebep bulunamaz ve bu tür durumlar primer ya da idiyopatik osteoporoz olarak tanımlanır. Bu kategorideki erkeklerin çoğu 65 ila 70 yaşından düşük olanlardır. Daha genç osteoporozlu hastalarda sebebin açıklanması için diğer durumlar hesaba katılmalıdır (137).

2.2.3.1.5. Bölgesel osteoporoz: Refleks sempatik distrofi (Sudeck atrofisi), kalçanın geçici osteoporozu, bölgesel migratuar osteoporoz, osteolizis sendromları bölgesel osteoporoz örnekleridir.

2.2.3.2. Sekonder osteoporoz

1. Endokrin hastalıklar:

a. Östrojen eksikliği: Over hastalıkları, anorexia nervosa, over agenezisi (Turner sendromu), egzersiz amenoresi, gecikmiş püberte, iatrojenik over yetersizliği (Ovariektomi, sitostatik kullanımı veya radyoterapi, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları, gonadotropin yetersizliği (hiperprolaktinemi veya prolaktinoma, hipotalamus ve hipofiz hastalıkları)

b. Testosteron eksikliği: Primer testiküler yetersizlik (klinefelter sendromu, kastrasyon, yaşlanma, iatrojenik), gonadotropin yetersizliği (hipotalamo-hipofizer hastalıklar), GnRH agonist tedavisi, hiperprolaktinemi veya prolaktinoma, gecikmiş püberte

c. Cushing sendromu

d. Hipertiroidi (endojen nedenler veya supressif dozda L-tiroksin tedavisi)

e. Primer hiperparatiroidi

f. Diabetes mellitus (tip 1 DM ve tip 2 DM'nin insulinopenik dönemi)

g. GH veya IGF-I eksikliği: Yetersiz IGF salgılanması, GH veya IGF-1 direnci.

2. İmmobilizasyon veya yer çekiminin olmaması (Astronotlar)

3. Gastrointestinal hastalıklar: Subtotal gastrektomi, malabsorpsiyon sendromları, kronik tıkanma sarılığı, primer biliyer siroz, laktaz eksikliği.

4. Genetik: Osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos sendromu, homosistinüri, Marfan sendromu, Menkes sendromu, lizinürik protein intoleransı, hipofosfatazia, Riley-Day sendromu (Familial disotonomi), Gaucher hastalığı

5. Gebelik ve laktasyon

6. KOAH

7. Kronik hipofosfatemi, renal tubuler asidozlar

8. İdiyopatik hiperkalsiüri (renal hiperkalsiüri)

9. Kronik alkolizm

10. Sigara

11. Nutrisyonel eksiklikler: Kalsiyum eksikliği, C vitamini eksikliği, protein eksikliği, K vitamini eksikliği, ağır malnütrisyon

12. Sistemik mastositoz

13. İlaçlar: Glukokortikoidler, antikonvülzif tedavi, heparin, warfarin, GnRH tedavisi, metotreksat, siklosporin, uzun süreli antiasid kullanımı, takrolimus, siklosporin.

14. Kronik karaciğer hastalığı

15. Romatoid artrit

16. Kemik iliği hastalıkları: multiple myelom, lenfoma, lösemi, hemolitik anemiler, sistemik mastositoz, dissemine karsinom (22-24,138-141).

Erkeklerdeki ikincil osteoporozun en sık üç sebebi, alkol tüketimi, glukokortikoidlerin fazlalığı (cushing sendromu ya da daha sıklıkla uzun süreli glukokortikoid tedavisi) ve hipogonadizmdir (20,21,142). Birçok seride bu sebepler osteoporozlu erkeklerin %40 ile %50'sini oluşturmaktadır.

Erkek osteoporozunda kemik kaybının mekanizması için oluşturulan birçok hipotez arasında cinsiyet steroid hormonları üretiminde ya da duyarlılığında düşüklük olması temel rol oynamaktadır. Hipogonadizmin erkek ve kadınlarda kemik kaybı için önemli bir sebep olduğu dikkate alınmalıdır. Erkeklerde menapoza eş değer bir durum olmamasına rağmen üreme fizyolojisindeki karmaşık değişiklikler sonucunda gonadal disfonksiyonun ve yaşam biçimine sekonder sebepler veya SHBG düzeylerinin artması ile östrojen ve androjen düzeylerinin her ikisi, özellikle biyoyararlılığı 50-60'lı yaşlardan sonra yavaşça, fakat ilerleyen bir şekilde azalmaktadır (143-146). Buna rağmen yaşlı erkeklerde de cinsiyet hormonlarında büyük farklılıklar mevcuttur ve bu değişiklikler oldukça az miktarda yaşla açıklanmaktadır ki bu durum başka etmenlerin süreci etkilediğini göstermektedir (147). Şu ana değin testosteron ve östradiol düzeylerinin erkeklerde osteoporozda etkili düzeyleri ile bireyler arasında ve hedef organlarda etkilerindeki farklılıklar bilinmemektedir.

Erkeklerdeki temel cinsiyet hormonu olan androjenler erkek iskelet sisteminin bakımı ve gelişiminde önemli bir görev almaktadır, fakat gözlemsel ve deneysel çalışmaların tümü östrojenin de benzer olarak erkeklerde iskelet sisteminin bakım ve gelişiminde rol oynadığı göstermiştir. Genç erkeklerde uzun kemik büyümesi ve osteoporozu sebep olan ER α genindeki

inaktive edici mutasyon keşfedildiğinden beri, birçok klinik ve deneysel çalışmayla genç erkeklerde pubertal büyüme atağının başlamasında, uzunlamasına büyümeyi sağlayan büyüme plaklarının puberte sonunda kapanmasında, pik kemik kütlelerine erişmede ve normal kemik remodelling'inde östrojenin androjen üzerindeki baskın rolü açık olarak bulunmuştur. Özellikle periostal kemik genişlemesinde ve kemik boyutlarında artmada androjenlerin erkekler için önemli oluşu erkeklerle kadınlar arasındaki farkı oluşturmaktadır. Androjenler, aynı zamanda kas kitlesinde ve kemik kütlelerinde artmada oldukça önemlidir (133).

Androjenler, östrojen, GH ve IGF-1 arasındaki ilişkiler için hipotez kurulmuştur. İleri yaşlarda GH ve IGF-1 konsantrasyonlarında düşme olduğu ve bu durum kemik formasyonundaki azalmaya katkı sağladığı gözlenmiştir (148). En son olarak da SHBG'de yaşla ilişkili artma olmaktadır. Serum SHBG düzeyleri IGF-1 ile ters ilişkilidir (149) ve IGF-1'in in vitro ortamda hepatositler tarafından SHBG üretimini engellediği gösterilmiştir (150). Dahası, GH ve IGF-1 düzeylerinde düşme, periostal oluşumda yetersizliğe katkıda bulunmaktadır (151). Birçok çalışmada idiyopatik osteoporozlu erkeklerde IGF-1 değerinde belirgin bir düşme olduğu ve bunun omur ve önkoldaki kemik dansitesindeki düşüklük ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,152). GH yetmezliği, uyarı testine yeterli GH yanıtı vermesi sebebiyle bu düşüklüğü tam olarak açıklayamamaktadır (153). Fakat GH pulsallitesi ya da sirkadiyen ritminde meydana gelen küçük değişimler sebep olarak kabul edilebilir. İlginç olarak IGF-1 düzeyindeki düşüklükler, IGF-1 genindeki bir bölgenin kısmi allelik konfigürasyon değişikliği ile ilgili gibi görünmektedir. Bahsi geçen allel için homozigot sıklığı idiyopatik osteoporozlu erkek grubunda kontrol grubunun yaklaşık iki katı, %64'ü kadardır (154). Bu allel için gen sıklığı %90'dan fazladır. Genç erkeklerdeki, kalın trabeküllerin çok sayıda ince trabeküllere dönüşümünün, genç erişkin ve orta yaşlılarda IGF-1 düzeyinde düşme ile yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir.

2.2.4. Erkek osteoporozunda klinik özellikler ve yönetim

Risk faktörlerine sahip olmasına rağmen erkeklerde KMD ölçümünün yaygın olmadığı dönemlerde boy kısalığı, kifoz, kırıklar, semptomatik sırt ağrısı erkek osteoporozu için en temel başvuru şikayetleri oluyordu. KMD yapılarak teşhis konulan tipik postmenopozal osteoporozlu kadınlardan oldukça farklı şekilde kendini göstermektedir (133).

Erkek osteoporozunun tedavi yönetimi için gerekli olan eşik KMD değerleri tartışmalıdır. Elverişli ek veriler ortaya çıkana kadar erkek osteoporozunun teşhisinde cinsiyete özgü kriterlerin kullanımı tartışmalı olacaktır (genç erkek için ortalama T-skoru -2,5 SD'nin altı) (155-156). KMD'nin konsensus oluşacak şekilde etkili ölçümü halen gelişmeye açıktır. Fakat KMD ölçümlerinin eşit olmadığını gösteren bazı erkek toplulukları vardır. Bu, küçük travma kırıklarına maruz kalan erkeklerde (yaygın omurga deformitesi olanlar dahil) radyografik olarak düşük kemik kütlesi ya da kırık riski ve artmış kemik kaybına sebep olan ikincil durumlara sebep olmaktadır. Aile öyküsünün varlığı, sigara kullanımı ve düşük ağırlık/ağırlık kaybı, değişik çalışmalarda kırık ve düşük kemik kitlesini işaret etmektedir ve KMD ölçümü için ek göstergeleri ortaya koyabilir. Ek olarak, Uluslararası Klinik Dansitometri Cemiyeti 70 yaşın üzerindeki tüm erkeklerde kemik ölçümünü önermektedir (133).

DEXA ölçümünden sonra osteoporoz gösterildiğinde kemik kaybı yapabilecek muhtemel sebeplere dikkat edilmelidir. Serum ve idrar kalsiyum, fosfor, ALP, protein düzeylerinin ölçümü ile karaciğer, böbrek, adrenal, hipofiz ve tiroid fonksiyon testlerinin ölçümü gerekmektedir. Total testosteron, östron, östradiol, SHBG dahil cinsiyet steroidlerinin ölçülmesi yararlıdır. PTH, 25 hidroksi vitamin D ve belki 1,25 dihidroksi vitamin D dahil kalsiotropik aks test edilmelidir. Kemik yapımının (serum kemik spesifik ALP aktivitesi ya da osteokalsin) ve kemik yıkımının (kollajen çapraz bağları, C ya da N telopeptid ya da deokspiridinolin gibi) özgül markerları da gösterilebilir (133).

2.2.4.1 Kemik mineral dansitesinin değerlendirilmesinde DEXA

Osteoporoz, kemik kırılabilirliğinin artması sonucunda minimal travmalarda kırıkların oluşabilmesi ile karakterize bir hastalık tablosu olup, kırık riski kemik mineral yoğunluğundaki azalmaya bağlı olarak artış göstermektedir. Bu nedenle KMD ölçümü kemikte kırık oluşma riskinin saptanması açısından son derece önemlidir (157).

Günümüzde KMD ölçümünde en yaygın olarak kullanılan yöntem Dual Enerjili X-ışını Absorbsiyometri (DEXA)'dir. DEXA yöntemi tanısal ölçümlerde en uygun seçenek olup kemik mineral yoğunluğu tarama yöntemleri arasında önceliğini korumaktadır (158-160).

DEXA iki farklı enerji seviyesindeki X-ışınlarının vücut içindeki atenuasyon profillerinin ölçümü prensibine dayanmaktadır (161). X-ışını atenuasyon katsayısı dokunun atom numarasına ve fotonun enerjisine bağlıdır. Düşük enerjili ışınlar sadece yumuşak dokuları geçebilirken, yüksek enerjili ışınlar hem yumuşak dokuyu hem de kemik dokusunu geçerek dedektöre ulaşırlar. Düşük enerji seviyesindeki atenuasyon değerinden yüksek enerji seviyesindeki atenuasyon değeri çıkarılarak yumuşak dokunun etkisi ortadan kaldırılmaktadır. Bu sayede kemik ve yumuşak dokuyu geçebilen yüksek enerjili ışınların ne kadarının yalnızca kemiğe ait olduğu hesaplanabilmektedir. Netice olarak BMC (bone mineral content, ölçüm yapılan alandaki kemik mineral içeriği olup birimi gr'dır) ve KMD (bone mineral density, ölçüm yapılan alandaki kemik mineral dansitesi olup birimi gr/cm^2 'dir) hesaplanmaktadır. KMD ölçümü için yüksek uzaysal çözünürlük gerekmediğinden , hastaya verilen radyasyon dozu çok düşüktür (162,163).

2.2.4.2. KMD Değerlerinin Yorumlanması

DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMD değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak WHO tarafından normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır (164). WHO tarafından KMD değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar Tablo 2.8'de belirtilmiştir.

Tablo 2.8 KMD değerleri ve kırık varlığına göre yapılan tanımlamalar

<i>KMD durumu</i>	<i>SD</i>	<i>T-skoru</i>
Normal	<1	-1'den daha iyi
Osteopeni	1-2.5	-1 ile -2.5 arası
Osteoporoz	>2.5	-2.5 'dan kötü
Şiddetli osteoporoz	>2.5	-2.5 'dan kötü ve bir ya da daha fazla kırık olması

SD: Standart sapma değerleri genç erişkin KMD ortalamalarına göre. Normalden her bir standart sapma %10-15'lik kemik mineral kaybına ve kırık riskinin iki kat artmasına karşılık gelir.

KMD skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (T ve Z-skorları) kullanılmaktadır. T-skoru, aynı cinsten genç sağlıklı bireylerin (20-35 yaş, genç-erişkin) KMD ortalamasından standart sapmayı ifade etmektedir.

T-skoru=Ölçülen KMD-Genç erişkin KMD/Genç erişkin standart deviyasyonu formülü ile hesaplanır. T-skorundaki belirgin azalma, KMD değerinde önemli bir azalmayı ve artmış fraktür riskini göstermektedir (165).

KMD'nin yorumlanmasında kullanılan Z-skoru ise, aynı cins ve yaş grubundaki bireylerin KMD ortalamasından sapmayı ifade etmektedir (164).

Z-skoru=Ölçülen KMD-Kendi yaş grubu KMD/Kendi yaş grubu standart deviyasyonu formülü ile hesaplanır. Rutin klinik uygulamalarda osteoporoz tanısında T-skorunun kullanılmasından dolayı, Z-skoru ölçümünün güncel kullanımı tartışmalıdır. Bununla birlikte örneğin çok negatif bir Z-skoru, kendi yaş grubundaki emsallerine göre, bireyin KMD'sinin daha kırılğan olduğunun göstergesidir. Böyle bir durumda, hastada örneğin hiperparatiroidi gibi daha ileri bir araştırmayı gerektirebilecek herhangi bir patolojiye ait sekonder bir bulgu olabileceği konusunda uyanık olunmalıdır. Otuz yaşın altındaki genç hastalarda Z-skoru kullanımı daha uygun görülmektedir (166).

KMD'deki azalma kemik kırılğanlığının artmasına neden olduğundan, osteoporoz tanısının erken dönemde konulması risk altındaki kişileri gelecekte oluşabilecek kırıklardan korumada önemli rol oynar. KMD ölçümü rutin klinik uygulamalarda önemli bir adım oluşturmuş; osteoporozun tanısı, osteoporotik kırık riskinin tahmini, osteoporoz tedavi ve takibine yeni bir boyut kazandırmıştır (167).

2.2.5. Erkek osteoporozunda tedavi

Farmakolojik ilaçlar osteoporozlu erkeklerde, kadınlara oranla daha az çalışılmıştır. Klinik çalışmaların çoğu, hatta bunlardan erkeklerde kanıtlanmış olan ilaçlar bile, oldukça az olguyla gerçekleştirilmiş ve daha çok belirsiz sonuçlar ortaya çıkmıştır. Dahası, erkeklerdeki osteoporoz nadir olarak tanınır ve kırık gerçekleşmesi halinde bile nadiren tedavi edilir (168-170). Son zamanlardaki 65 yaş ve üzerindeki 1171 erkek üzerinde yapılmış olan retrospektif çalışmada yalnızca %7,1 hastada osteoporoz olduğu ortaya konmuş ve bunlardan kalça ya da omur kırığı

bulunan %16'sına osteoporoz için tedavi verilmiştir (170). Erkeklerde koruyucu önlemler aynı kadınlarda olduğu gibidir. Diyetteki kalsiyum alımı, 'Ulusal Sağlık Enstitüsü' ve 'Gıda ve Beslenme Kurulu'nun optimal kalsiyum alımı önerilerine uygun olarak 1200 ile 1500 mg arasında olmalıdır (171,172). Vit D de yeterli düzeyde olmalı ve bireyler günlük 400 ile 600 İÜ almalıdır. 70 yaşın üzerindeki bireylere birçok uzman tarafından günlük 600 ile 800 İÜ önerilmektedir. Fakat ilaç tedavisi hemen her zaman kırık riski olan erkeklere verilmektedir.

Bifosfanatlar erkek osteoporozunda temel tedavi olmaya başlamıştır (173). Başlangıç olarak kadınlarda geniş çaplı yapılmış olan daha önceki çalışmalardaki bulgularla aynı olarak, bu terapötik sonuçları ortaya koyan birçok kontrollü olmayan gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya Mayıs 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine horlama, sık uykudan uyanma, gündüz aşırı uyku hali ve gece tanıklı apne şikayetlerinden biri veya birkaçı ile başvuran OUAS şüphesi olan ardışık 287 hastadan çalışmaya katılmayı kabul eden ve dışlama kriterlerini taşımayan 40 ile 68 yaşları arasında toplam 51 erkek hasta dahil edildi. Ancak iki grup arasında VKİ açısından eşleştirmeyi bozan ve VKİ'leri 35 ve üzerinde olan 5 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Her hastaya hali hazırda bildiği, ilaç kullandığı bir hastalığı olup olmadığı, sigara ve alkol alışkanlığı soruldu. Gündüz aşırı uyku halini değerlendirmek amacıyla hastalara Epworth uykuluk ölçeği dolduruldu. Aynı zamanda hastalara dışlama kriterlerini içeren bir anket formu doldurtuldu. Hastaların fizik muayeneleri yapıldı, tansiyonları ölçüldü, antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKİ, boyun çevreleri, bel çevreleri) yapıldı. VKİ ağırlığın (kilogram) boy uzunluğunun (metre) karesine bölünmesi ile hesaplandı. Boyun çevresi krikoid membran hizasından, bel çevresi en geniş yerinden ölçüldü. Çalışmaya alınan vakalara komorbid hastalıkları ekarte etmek için PA akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testi, üre, kreatin, kan yağları ölçümü yapıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara tanı için polisomnografi çalışması yapıldı ve sabah serum örnekleri alındı. GH, IGF-1, SHBG, total testosteron, serbest testosteron değerlendirmeleri ve KMD ölçümü yapıldı.

Daha önceden tanısı konmuş osteoporozu olanlar, hipogonadizm, cushing sendromu, glukokortikoid ilaç kullanım öyküsü, alkolizm öyküsü olan hastalarla, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, insülin kullanmayan DM, hafif KOAH dışında ek sistemik hastalığı olan tüm hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2. Polisomnografi

Çalışmaya alınan hastalara tüm gece standart polisomnografi çalışması yapıldı. Polisomnografi, dijital polisomnografik sistem kullanılarak kaydedildi (VIASYS Healthcare

GmbH Leibnizstraße 7 97204 Hoechberg, Germany). Temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedildi. Uyku değerlendirmesi için EEG, EOG, submental EMG kayıtları yapıldı. Solunum takibi için buruna oro-nazal akım ölçer yerleştirilerek hava akımı; torako-abdominal efor sensörü ile toraks ve abdomen hareketleri kaydı yapıldı. Ek olarak hemoglobin oksijen saturasyonu ve kalp hızı puls oksimetre ile takip edildi. Tek bacağı anterior tibialis kası üzerine yerleştirilen EMG sensörü ile bacak hareketleri kaydedildi. Uyku evrelerinin skorlaması manuel olarak AASM standart skorlama kriterlerine göre yapıldı.

Hava akımının 10 saniye boyunca tamamen kesilmesi ve bu sırada düzensiz ve uyumsuz karın ve göğüs hareketlerinin izlenmesi obstrüktif apne olarak, 10 saniye boyunca torako-abdominal hareket veya hava akımında en az %50 azalma ile buna eşlik eden en az %3'lük oksijen desaturasyonu veya solunumsal olayın arousal ile sonlanması hipopne olarak kabul edildi. OUAS tanısı semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte değerlendirilerek konuldu.

Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile apne-hipopne indeksi (AHI) değeri hesaplandı. AHI>5 OUAS 'lı olarak tanımlandı, AHI 5-15 hafif , AHI 16-30 orta, AHI>30 ağır OUAS'lı olarak sınıflandı.

Çalışmamız için tüm hastaların polisomnografi raporlarına ulaşılarak AHI, uyku sırasındaki en düşük oksijen saturasyon değeri olan minimum oksijen saturasyonu (min SaO₂), gece boyu kaydedilen oksijen saturasyonun ortalama değeri olan ortalama oksijen saturasyonu (ort SaO₂), gece 90 ve üzeri saturasyonda geçen sürenin tüm uyku süresine oranı (\geq %90 SaO₂ süresi oranı) kaydedildi. Uykuda geçen sürenin yatakta geçen süreye oranı uyku etkinliği (UE) ve derin uyku döneminin (NREM3) tüm uyku süresine oranı (NREM3 süresi oranı) , REM uyku döneminin tüm uyku süresine oranı (REM süresi oranı) her hasta için kaydedildi.

Orta ve ağır dereceli (AHI>15) OUAS tanısı alan 24 hasta çalışma grubuna alındı. OUAS olmadığı tespit edilen (AHI<5) 22 erişkin ise kontrol grubuna dahil edildi.

3.3. Numune Toplama

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben polisomnografi yapılan gecenin sabahında saat 07⁰⁰-08⁰⁰ arasında venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4000

rpm/dk hızla 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Biyokimyasal analizler için yeterli miktarda serum örneği ayrılarak -80° C’de derin dondurucuda analiz süresine kadar saklandı.

3.4. Biyokimyasal Analiz

Serum örneklerinin tamamı oda sıcaklığına getirilerek aynı anda analizleri gerçekleştirildi. Serum GH, IGF-1, total testosteron ve SHBG düzeylerinin ölçümü Immulite 2000 marka ticari kitler kullanılarak kemilüminesan yöntemle Immulite 2000 sisteminde (Immulite 2000, Siemens, UK) gerçekleştirildi. Serbest testosteron düzeyleri ise Free Testosterone-RIA-CT (DIASource Immunoassays, Belgium) marka serbest testosteron kiti kullanılarak RIA (Radio İmmuno Assay) yöntemi ile değerlendirildi.

3.5. Kemik Mineral Dansitesinin Değerlendirilmesi

KMD ölçümü, DEXA yöntemiyle (Lunar DPX, NT+A40G5-252PG-6N5NO-O26GA, USA) yapıldı. Osteoporoz tanısı T-skoru’nun -2,5 ‘den düşük olması ile konuldu (120).

3.6. İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarına ait tüm verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS.17.0 programı kullanıldı. NREM3 süresi oranı, min SaO₂, ort SaO₂, ≥%90 SaO₂ süresi oranı, AHI, GH ve total testosteron değerleri normal dağılım göstermediğinden iki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Whitney U, diğer değişkenler için ise bağımsız t-testi kullanıldı.

Bel çevresi, boyun çevresi, VKİ, REM süresi oranı ile IGF-1, serbest testosteron, SHBG, T-skoru AP, T-skoru femur seviyeleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak için Pearson korelasyon testi; AHI, NREM3 süresi oranı, min SaO₂, ort SaO₂, ≥%90 SaO₂ süresi oranı ile GH, total testosteron değerleri arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak için ise Spearman korelasyon testi yapıldı. p değeri 0,05’in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 2009/048 sayılı karar ile onay verilmiştir.

4. BULGULAR

OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının PSG ve demografik özellikleri tablo 4.1'de sunuldu. Çalışmada OUAS grubunda 24 ve kontrol grubunda 22 erişkin erkek yer aldı. Bu iki grup arasında EUÖ, AHI, min SaO₂, ort SaO₂, ≥%90 SaO₂ süresi oranı istatistiki olarak farklıydı. Yine hasta grubun boyun çevreleri kontrol grubundan yüksekti, aradaki fark istatistiki olarak anlamlıydı (p=0,002). Ancak her iki grup boyun çevresi ortalama değeri 40 cm'nin üzerindeydi; sırasıyla (42,46 ± 2,48 ve 40,32 ± 1,98) idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, sigara kullanımı, boyun çevresi, VKİ, UE, NREM3 süresi oranı ve REM süresi oranı arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının PSG ve demografik özellikleri

	OUAS lı (n=24)	Kontrol (n=22)	p değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama± SD	
Boyun Ç.(cm)	42.46 ± 2.48	40.32 ± 1.98	0.002
Bel Ç. (cm)	103.71 ± 8.33	101.41 ± 7.77	0.340
VKİ (kg/m²)	29.13 ± 3.60	27.81 ± 3.30	0.205
UE (%)	87.04 ± 6.36	84.64 ± 7.77	0.256
REM süresi (%)	14.17 ± 5.60	15.23 ± 8.80	0.981
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
Yaş (yıl)	48.50 (40-68)	44.50 (40-59)	0.079
AHI (olay/saat)	45.2 (15-84.2)	3.4 (0.7-5)	0.000
Min SaO₂ (%)	76 (44-88)	89 (69-91)	0.000
Ort SaO₂ (%)	92 (54-94)	94 (91-97)	0.000
≥%90 SaO₂ süresi (%)	84.7 (0.4-98.4)	98.2 (79.7-100)	0.000
NREM3 süresi (%)	5.3 (0-17,1)	6.5 (0-24.3)	0.708
EUÖ	7 (3-24)	2 (0-15)	0.000
Sigara (paket/yıl)	20 (0-40)	7 (0-40)	0.119

OUAS'lı hasta grubunda 5 kişide osteoporoz tespit edildi (%20,8). Kontrol grubunda hiçbir kişide osteoporoz tespit edilmedi (%0). Fisher exact testi ile bakıldığında osteoporoz açısından gruplar arasında sınırda bir anlamlılık mevcuttu (p=0,05).

OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz ve KMD değerleri tablo 4.2'de sunuldu. İki grup arasında GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron, SHBG, T-skoru AP ve T-skoru femur değerleri açısından istatistiksel bir farklılık bulunmuyordu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 OUAS'lı hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal analiz ve kemik mineral dansitesi (KMD) değerleri

	OUAS lı (n=24)	Kontrol (n=22)	P değeri
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
IGF-1 (ng/ml)	126.91 ± 33.09	135.26 ± 49.91	0.504
Serbest testosteron (pg/ml)	6.12 ± 2.49	5.01 ± 2.89	0.170
SHBG (nmol/lt)	25.07 ± 9.16	22.60 ± 7.27	0.320
T-skoru AP	-0.683 ± 1.36	-0.536 ± 0.94	0.676
T-skoru femur	-0.567 ± 1.32	-0.241 ± 1.290	0.404
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
GH (ng/ml)	0.99 (0.50-1.33)	0.50 (0.50-0.801)	0.113
Total testosteron (ng/dl)	309.5 (120-569)	337.5 (171-757)	0.904

OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ve KMD değerleri ile PSG ve demografik verilerin korelasyonu tablo 4.3'de sunuldu. OUAS'lı grupta GH ve NREM3 süresi oranı arasında spearman korelasyon testi ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu (p=0,039). OUAS'lı grupta T-skoru femur ile REM süresi oranı arasında pearson korelasyon testi ile bakıldığında istatistiki olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı (p=0,032). Yine OUAS'lı grupta SHBG ile \geq 90 SaO₂ süresi oranı arasında spearman korelasyon analizi ile bakıldığında

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmayan bir ilişki vardı (p=0,079). Diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde ise anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ve kemik mineral dansitesi (KMD) değerleri ile PSG ve demografik verilerin korelasyonu

	GH*	IGF-1	Total testosteron*	Serbest testosteron	SHBG	T-skoru AP	T-skoru femur
	Test p	Test p	Test p	Test p	Test p	Test p	Test p
Bel Ç. (cm)	-0,161 0.284	-0.164 0.276	-0.182 0.226	0.037 0.806	-0.067 0.658	-0.121 0.424	-0.145 0.338
Boyun Ç.(cm)	-0.090 0.551	-0.132 0.382	-0.200 0.183	0.149 0.322	-0.164 0.277	-0.101 0.504	-0.127 0.401
VKİ (kg/m²)	-0.230 0.124	0.036 0.814	-0.204 0.174	0.016 0.917	-0.153 0.310	-0.018 0.906	-0.073 0.630
AHI (olay/saat)*	0.245 0.101	-0.167 0.267	0.003 0.982	0.152 0.312	0.114 0.450	-0.199 0.185	-0.177 0.240
NREM3 süresi(%)*	0.305 0.039	-0.069 0.649	-0.175 0.245	-0.046 0.761	-0.196 0.193	0.108 0.476	0.152 0.315
REM süresi (%)	-0.021 0.892	0.154 0.307	0.168 0.266	-0.027 0.861	0.002 0.991	0.167 0.269	0.317 0.032
Min SaO₂ (%)*	-0.124 0.413	0.098 0.518	-0.032 0.831	-0.145 0.336	0.097 0.523	0.179 0.235	0.229 0.125
Ort SaO₂ (%)*	-0.109 0.471	0.125 0.409	-0.038 0.800	-0.146 0.332	-0.235 0.116	0.008 0.958	0.082 0.590
≥%90 SaO₂ süresi (%)*	-0.160 0.294	0.028 0.855	-0.060 0.694	-0.206 0.174	0.265 0.079	0.142 0.353	0.139 0.363
EUÖ*	0.063 0.675	-0.072 0.634	-0.101 0.505	0.043 0.778	-0.205 0.172	-0.084 0.581	0.045 0.766
Pearson korelasyon testi Sperman korelasyon testi*							

OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ile KMD değerlerinin korelasyonu tablo 4.4'de sunuldu. OUAS'lı grupta T-skoru AP ile serbest testosteron arasında (p=0,094) ve T-skoru femur ile IGF-1 arasında (p=0,067) pearson korelasyon testi ile bakıldığında pozitif bir ilişki mevcuttu, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde ise anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 OUAS'lı hastaların biyokimyasal parametreleri ile kemik mineral dansitesi (KMD) değerlerinin korelasyonu

	GH*	IGF-1	Total testosteron*	Serbest testosteron	SHBG
	Test p	Test p	Test p	Test p	Test p
T-skoru AP	-0.059 0.698	0.193 0.198	0.244 0.102	0.250 0.094	0.042 0.782
T-skoru femur	-0.178 0.236	0.273 0.067	0.013 0.934	0.035 0.816	-0.181 0.227
Pearson korelasyon testi Sperman korelasyon testi*					

5. TARTIŞMA

OUAS özellikle orta yaşlı erkeklerde prevalansı yüksek ve solunumsal olmayan mortalite ve morbiditelerle ilişkili bir sendromdur. OUAS'ın pek çok sistem üzerinde olumsuz sonuçları olduğu bildirilmektedir. Kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal, hematolojik ve sosyoekonomik sonuçları yanında endokrin sonuçlara da neden olabileceği bildirilmiştir (3). Şimdiye kadar bildirilmiş olan OUAS'la ilgili hormonal değişimlerin çoğu kemik kitlesini etkileyebilecek tarzdadır.

OUAS'lı orta yaşlı erkeklerde yapılan çalışmalarda KMD'yi etkileyebilecek GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG gibi parametrelerin değişimlerini araştıran çalışmalar yapılmış ve anlamlı sonuçlar bildirilmiştir (7-12, 15-19). Ancak bildiğimiz kadarıyla, bu hastalarda osteoporoz varlığını direkt araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamız bu anlamda ilk çalışmadır.

Biz orta yaşlı OUAS'lı erkek hastalarda normallere göre KMD'de değişim olup olmadığını ve bu değişimle ilgili olabilecek hormon seviyelerini karşılaştırdık. Ve hem hormon seviyeleri hem de KMD'nin OUAS hastalık parametreleri ile ilişkilerini araştırdık. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları yaşın, yağ dağılımının, obezitenin ve sigara içiminin hormonlar ve osteoporoz üzerindeki etkisinin dışlanabilmesi için yaş, bel çevresi, VKİ ve sigara içiciliği açısından eşleştirilmiştir. Bu çalışmada OUAS'lı hastalarda DEXA yönteminde T-skorları ile belirlenen KMD'nin kontrol grubundan daha düşük olduğu; ek olarak osteoporozlu hasta sayısının OUAS'lı grupta kontrol grubundan daha fazla olduğu, istatistiki olarak gruplar arasında sınırda bir anlamlılık olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca KMD üzerine etki edebilecek GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG seviyeleri açısından gruplar arasında fark olmadığı bulunmuştur.

GH ve IGF-1

Bizim çalışmamızda gruplar arasında GH ve IGF-1 seviyelerinde fark tespit edilmedi, ancak OUAS'lı grupta GH seviyesi ile NREM3 süresi oranı arasında spearman korelasyon testi ile bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. VKİ ya da diğer OUAS ile ilgili parametrelerle (EUÖ, AHI, REM süresi oranı, min SaO₂, ort SaO₂, ≥%90 SaO₂ süresi oranı) GH seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilmedi.

Literatürde uykuyu kontrol eden mekanizmalar ve GH sekresyonu arasında sıkı bir ilişkili bildirilmiştir (97). GH salınımının, erişkinlerde en hızlı olarak gece meydana geldiği (174,175) ve uyku sırasında özellikle yavaş dalga uykusunda (NREM3) somatotrop salgının arttığı, gece GH pulslarının da %70'inin yavaş dalga uyku (NREM3) süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (176,177). OUAS'da niteliksel ve niceliksel uyku değişimleri iyi tanımlanmıştır (55,178). Bu değişikliklerin GH/IGF-1 sekresyonunun düşmesi ile ilişkili olduğu Clark ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (179). Ghigo ve arkadaşları OUAS'lı obez hastalarda bazal GH seviyelerini basit obeziteli hastalarda kaydedilene benzer ve normal olgulardan daha düşük bulmuşlardır (180). OUAS'da GH ve IGF-1 sekresyonlarındaki azalmanın, uyku bölümleri nedeniyle yavaş dalga uyku miktarının azalması ile ilişkili olduğunu ve (181,182) hem GH'nin (8) hem de IGF-1 sekresyonunun (10) CPAP tedavisi ile arttığını gösteren çalışmalar vardır (8). Saini ve arkadaşları da (9) OUAS'lı obez olgularda vücut ağırlığında belirgin azalma olmaksızın tek bir gece CPAP tedavisi ile yavaş dalga uyku süresinin arttırılabileceğini ve bu sayede de GH seviyelerinin normale getirilebileceğini göstermişler. Cooper ve arkadaşları da (10) OUAS'lı hastalarda GH sekresyonu üzerinde CPAP tedavisinin etkilerini doğrulamışlar ve GH'nin periferik lipolitik aktivitesinin artışını gösteren serbest yağ asidi konsantrasyonunun artışını göstermişler. Çocuklarda ise OUAS'ın etkili bir tedavisi olan cerrahi tedavi sonrası büyüme ve kilo artışı olmaktadır. OUAS'lı çocuklarda gözlenen bozulmuş büyümede anormal GH sekresyonunun olası rolü bir seri çalışmada belirtildi (183-188).

Bizim çalışmamızda tespit edilen GH ve NREM3 süresi oranı arasındaki ilişki bu literatür bulguları ile uyumludur. Çalışmamızda OUAS'lı grup ve kontrol grubu NREM3 süreleri oranı farklı olmadığı için gruplar arasında GH seviyelerinde fark tespit edilememiş olabilir.

Obezite ve OUAS arasında güçlü bir korelasyon vardır. Young ve arkadaşları (189) VKİ'nin her 6 kg/m² artışında OUAS riskinin 4 kat arttığını ve OUAS'lı hastaların yaklaşık %70'inin obez olduğunu bildirmiştir. OUAS'lı hastalarda düşük IGF-1 seviyeleri eşlik eden obezite ile ilişkili olabilir. Obezite ile GH ve IGF-1 seviyeleri arasındaki ilişki hakkında çelişkili yayınlar mevcuttur. Obezlerde GH salınımının azaldığı bilinmektedir (190), VKİ'de her 1,5 kg/m² artışta GH'nin 24 saatlik sekresyonunda %50 düşme olur (191). Halbuki IGF-1 ile ilgili olarak, obezitenin periferik IGF-1 seviyelerini arttırdığı, değiştirmedığı veya düşürdüğü yönünde değişik çalışmalar olduğundan bu konu tartışmalıdır (190,192). Maccario ve arkadaşları (193) 286 obez insan ve 326 yaşça eşlenmiş kontrollerde IGF-1 konsantrasyonlarını araştırdılar. IGF-1

konsantrasyonlarının yaş ve VKİ ile ters ve bağımsız olarak ilişkili olduğunu gösterdiler. Yeni kesitsel bir çalışmada IGF-1 seviyelerinin obez olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında obez kadınlarda daha düşük ve santral obezite ile ters ilişkili olduğu doğrulanmıştır (194). Gianotti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada obezlerde IGF-1 düzeylerinin korunması eğilimine rağmen (195) Meston ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada obezite ve IGF-1 arasında ilişki gösterilmemiştir (19).

Ancak OUAS'ın obeziteden bağımsız olarak GH/IGF-1 aksının aktivitesini bozduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Ursavaş ve arkadaşları (196) yaptıkları bir çalışmada stepwise lojistik regresyon analizine göre yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız olarak OUAS'ın düşük IGF-1 için bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Grunstein ve arkadaşları da OUAS'lı obez hastalarda düşük IGF-1 seviyeleri tanımlamışlardır (8). Bu düşüklük OUAS'lı olmayan obez hastalardakinden daha fazladır ve VKİ ve yaştan bağımsızdır. OUAS'lı hastaların serum IGF-1 seviyelerindeki azalmanın varlığı Xu ve arkadaşlarının (197) ve daha sonra McArdle ve arkadaşlarının (198) yaptıkları çalışmalarla da desteklenmiştir. Ek olarak, OUAS'lı hastalarda IGF-1 seviyelerinin vücut ağırlığı değişiminden bağımsız olarak CPAP tedavisi ile düzeltilebileceği de Grunstein ve arkadaşlarının (8) tarafından gösterilmiştir. Bar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 10 prepubertal çocukta OUAS cerrahi tedavisinden sonra vücut ağırlıkları ve IGF-1 konsantrasyonlarındaki anlamlı artışı gösterdiler (186). Benzer bir durum Nieminen ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada opere edilen 19 çocukta gösterildi. Bu çocuklarda operasyondan sonra IGF-1 ve IGFBP-3 konsantrasyonlarının her ikisi de anlamlı derecede artarken, izlem sırasında boya göre ağırlık, VKİ, vücut yağ kitlesi ve yağsız vücut kitlesinin de arttığı görüldü (199).

Gianotti ve arkadaşları OUAS'lı ve OUAS'lı olmayan obez hastalar arasında yaptığı bir çalışmada GH/IGF-1 aksı fonksiyonel profilinde belirgin farklılık olduğunu göstermişlerdir (200). Ancak bizim çalışmamızla uyumlu olarak onların çalışmasında da bazal GH ve IGF-1 seviyeleri yaşa göre düzeltildiğinde gruplar arasında fark bulunamamıştır.

GH ve IGF-1 seviyelerine hipokseminin etkisi

Önceki çalışmalarda solunum havasındaki oksijen içeriğinin IGF-1 sekresyonuna katkıda bulunduğu ve kronik hipoksemide GH'de herhangi bir değişim gözlenmeden IGF-1 seviyesinin

düşebileceği gösterilmiştir (181). Hayvanlarda hipoksi GH salınım veya biyosentezini inhibe eder (201). Hiperoksi ratlarda IGF-1 ve IGF-1'in tip 1 reseptörlerinin ekspresyonunu artırır (202).

Ek olarak intermittan hipokseminin de GH ve IGF-1 sekresyonlarını etkileyebileceğini gösteren çalışmalar vardır. Ursavaş ve arkadaşları OUAS'lı hastalarda IGF-1 seviyelerinin düştüğünü ve IGF-1 seviyeleri ile AHI, apne-hipopne süresi, arousal indeksi, ortalama desaturasyon ve oksijen desaturasyon indeksi arasında ters bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (196). Grunstein ve arkadaşları da (8) hormonal değişikliklerin patogenezinde uyku bölünmesinden daha çok hipokseminin rolü olduğunu ve CPAP tedavisinin başlangıcından 3 ay sonra IGF-1 seviyelerinde belirgin artış sağladığını göstermişlerdir.

Testosteron ve SHBG

Endokrin bozukluklar arasında gonadal aks değişimleri OUAS'lılarda yaygındır, ki bunlarda gonadotropin sentez ve salınımında hipotalamo-hipofizer aks kontrolündeki değişimler nedeniyle hipogonadotropik hipogonadizm sık görülür. Özellikle, obeziteden bağımsız olarak OUAS'lılarda sabah ve akşam testosteron konsantrasyonlarının düşük olduğunu bildiren çalışmalar vardır (8,15-17). Uyku etkinliği ve yapısındaki değişimler sağlıklı yaşlı erkeklerde hipofizogonadal fonksiyonlardaki değişimle ilişkilidir (203,204). Genç erişkinlerde uyku ilişkili testosteron yükselmesi ilk REM uyku dönemi ile bağlantılı bulunmuştur ve uyku sürecinin sağlıklı olmasına dayandığı gösterilmiştir (205).

Uyku apnenin testiküler fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkisi uzun süredir farkediliyordu ve yakın zamanda kohort çalışmalarla serum lüteinleştirici hormon (LH) ve testosteron seviyelerinin gece boyu sık örneklenmesi ile kanıtlandı (8,15,18,19).

Aynı zamanda erkeklerde obezitenin de relatif hipoandrojenik durumla ilişkili olduğu kabul edilir (206,207). Obez erkeklerde testosteron sekresyonunda düşmede esas sorumlu faktörlerin SHBG'deki düşme, LH puls amplitüdünde azalma ve hiperöstrojenemi olduğu belirtiliyor. Ek olarak, artmış leptin seviyeleri testiküler leydig hücre fonksiyonunda bozulmaya sebep olabilir (208). Obez erkeklerde plazma total ve serbest testosteron, SHBG ve LH seviyeleri düşer. Oysa östrojen seviyeleri obez olmayan benzer yaştaki erkeklerin değerleri ile karşılaştırıldığında artar (209). Bu değişiklikler kilo kaybı ile geri döner (210).

OUAS'ın basit obezite ile karşılaştırıldığında seks steroid sekresyonunda daha fazla bozulma ve daha şiddetli gonadal aks bozulması gösterdiği ile ilgili kanıtlar mevcuttur (8). Total

ve serbest testosteron seviyeleri yaş ve vücut ağırlığı eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında OUAS'lı obez erkeklerde düşmüştür. Uyku apnesinin şiddeti ile testosteron seviyeleri arasında VKİ ve bel çevresi değerleri düzeltildikten sonra da devam eden bir negatif korelasyon gösterilmiştir (18). Üstelik uzamış stres, uyku yoksunluğu ve uyku bölünmesi durumlarında normal genç ve yaşlı erkeklerde testosteron konsantrasyonlarında düşmeye neden oldukları gösterilmiştir (204,211).

CPAP tedavisinin ortaya çıkışından önce Santamaria ve arkadaşları (16) prospektif kontrollü bir çalışmada OUAS'lı hastalarda (n=12) uvulopalatofaringoplasti cerrahisinden 3 ay sonra libidoda ve testosteron seviyesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Kısa dönem veya kronik CPAP tedavisinin ikisinin de OUAS'lı hastalarda erektil disfonksiyonu (ED) düzeltmedeki etkinliği gösterilmiştir (19,212-215). Grunstein ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada CPAP tedavisiyle 3 ay sonra erkeklerde nöroendokrin disfonksiyonun geri döndüğü gösterilmiştir (8). IGF-1, total testosteron ve SHBG seviyelerinin OUAS'ın şiddeti ile ters ilişkili olduğu ve bu hormonların düşen seviyelerinin CPAP tedavisi ile 3 ayda yükseldiği, ancak serbest testosteron ve LH seviyelerinde bir değişme olmadığı gösterilmiştir (8). Bu çalışmalar gösteriyor ki, CPAP tedavisi sırasında hipoksi ve uyku bölünmesinin düzelmesi OUAS'lı hastalarda pitüiter-gonadal aks fonksiyonlarının tam olarak düzelmesini sağlamıyor. Ayrıca testosteronun IGF-1 sentez ve salınımindaki pozitif etkisi bilinmektedir. CPAP tedavisi ile artan testosteron sayesinde OUAS'ın sebep olduğu GH veya gonadotropik aks baskılanmasının iyileşme göstergesi olarak IGF-1 düzeyinde artma gözlenmektedir. Meston ve arkadaşları 1 ay terapötik CPAP tedavisine karşı plasebo CPAP tedavisinin testosteron ve SHBG üzerindeki etkilerini çalıştılar. SHBG plasebo CPAP grubunda düştü ve terapötik CPAP grubunda yükseldi. Testosteron seviyeleri plasebo CPAP grubunda düştü; her nasılsa terapötik CPAP grubunda aynı kaldı. Bu çalışmada testosteron seviyelerinin terapötik CPAP grubunda artmayışı tedavinin 1 ay gibi kısa bir süre ile sınırlı oluşuna bağlanmıştır (19). Uzun dönem CPAP tedavisinin etkinliğini araştırmak için yaptıkları çalışmada Luboshitzky ve arkadaşları OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi ile 9 ay sonra santral testosteron supresyonunda kısmi bir düzelme gösterdiler (216). Margel ve arkadaşları OUAS'lı hastaların %20'sinde (n=60) CPAP tedavisi ile erektil fonksiyonlarında düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Her nasılsa aynı zamanda CPAP tedavisi ile şikayetleri kaybolan veya OUAS şikayetleri hafif derecede olan hastaların bir kısmında CPAP tedavisi sonrası erektil disfonksiyonlarda beklenmedik şekilde kötüleşme görülmektedir (217).

Yine de, büyük çalışmalar, OUAS ilişkili hipogonadizmin daha küçük çalışmalarda gözlemlenen benzer eğilimlerle tutarlı olarak CPAP ile düzeldiğini göstermektedir (8,19,85,216). Henüz, OUAS'tan etkilenen erkeklerde uzun dönemde hipogonadizmin bu formunun özellikle KMD ve kardiyovasküler sistem üzerine etkisi OUAS'lı kadınlardaki veriler kadar kesin olarak ortaya konulmamıştır.

Ayrıca düşmüş testosteron seviyeleri testosteronun şiddetlendirdiği farzedilen uykuda solunum bozukluklarının azaltılmasında adaptif homeostatik mekanizmanın bir parçası olabilir (8,218). Aslında, androjen seviyeleri uykuda solunum bozukluklarının prevalansını ve şiddetini direkt olarak etkileyebilir. Bazı yayınlar erkeklerde ve bayanlarda ekzojen androjen verilmesinin apneyi indüklediğini ya da presipite ettiğini göstermektedir (219,220). Birkaç çalışmada OUAS'ta ekzojen androjen tedavisinin etkileri sistematik olarak değerlendirilmiştir. Testosteron replasman tedavisinin 5 erkekten birinde OUAS'ı indüklediği ve bir diğerinde mevcut uykuda solunum bozukluğunu şiddetlendirdiği bildirilmiştir (220). 11 hipogonadal erkekte testosteron replasmanının apneik olayları arttırdığı, fakat sadece 3 olguda artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (221). Plasebo-kontrollü bir çalışmada parsiyel androjen eksikliği olan yaşlı ve kilolu 17 erkekte testosteron replasman tedavisinin toplam uyku süresi ve uyku etkinliğini düşürdüğü ve uyku apnesini şiddetlendirdiği bildirilmiştir (222).

Mevcut birkaç veri, uykuda solunum bozukluğu olan kadınlarda da androjenlerle olan bağları desteklemektedir. Menapozal duruma bakmaksızın obez kadınlar obez olmayanlardan daha yüksek androjen seviyelerine sahiptir (223,224). 70 yaşındaki zayıf bir kadında testosteron üreten bir tümörün çıkarılmasından sonra uyku apnesinin kaybolduğu gösterilmiştir (225).

Testosteron ve SHBG seviyelerine hipoksinin etkisi

OUAS'ın pitüiter-gonadal disfonksiyon üzerindeki etkisinin artan yaş ve obeziteden bağımsız olarak kısmen solunum bozukluğu ve hipoksinin derecesi ile açıklanabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (19). LH/testosteron profilleri ve OUAS'ın şiddeti arasında belirgin korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle uyku bölünmesi ve hipoksinin, obezitenin şiddetine göre bu hastalarda testosteronun santral supresyonundan sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Sonuç olarak hipoksi, LH ve testosteron seviyelerini düşürür ve testosteron sekresyonunun sirkadiyen ritmini değiştirir (6,18,226). Tarihsel olarak, Sir Edmund Hillary dağcılık takımının yaptığı, yüksek irtifada hipoksik durumların fizyolojik ve medikal yönlerini bildiren çalışmada

hipoksi ile adrenokortikal ve gonadal disfonksiyonlar arasında nedensel ilişki bulunmuştur (227). Benzer bir yolla, uyku esnasında görülen hipoksinin OUAS'lı hastalarda pitüiter-gonadal aks disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bulundu. Goncalves ve arkadaşları ED'li OUAS'lı hastaları yaş ve VKİ eşlenmiş ED'siz hastalarla karşılaştırdıklarında belirgin düşük oksijen saturasyon düzeyleri bildirilmiştir (213). Özellikle 200 ng/dl altındaki düşük testosteron seviyeleri uyku ilişkili ereksiyon bozulması ile ilişkilidir (228). Gambineri ve arkadaşları, obez OUAS'lıları obez kontrollerle karşılaştırdıklarında OUAS'lılarda düşük serbest ve total testosteron seviyeleri gösterdiler ve testosteron seviyeleri ile oksijen saturasyonu arasında pozitif korelasyon buldular (18). Bu çalışmada obez OUAS'lı olgularda düşmüş testosteron seviyelerinin sadece VKİ ve yağ dağılım patterni ile değil, ayrıca uyku esnasında ulaşılan hipoksinin derecesi ile açıklanabileceği kaydedildi. Düşük serum testosteron konsantrasyonları aynı zamanda pulmoner fibrozis ve KOAH gibi diğer hipoksik klinik durumlardaki düşük oksijen saturasyonları ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (6,16,229,230). Üstelik, Grunstein ve arkadaşlarının çalışmasında hava yolu obstrüksiyonu olan hipoksemik hastalarda CPAP tedavisiyle testosteron seviyeleri vücut ağırlığına bakmaksızın belirgin artmış olarak bulunmuştur (8). Oksijen desaturasyonunun testosteron seviyelerini etkilemesinin mekanizması çok az anlaşılabilmiştir. Diğer taraftan, uyku sırasında oksijen düşmesi büyük olasılıkla santral endorfin seviyelerinde yükselme nedeniyle hipotalamik-pitüiter-gonadal aksın santral inhibisyonu ile ilişkili bulunmuştur (231). Üstelik hastalar uyku bölünmesi ile giden tekrarlayıcı üst hava yolu obstrüksiyonuna maruz kaldığında, Kouchiyama ve arkadaşları tarafından da gözlemlendiği gibi sirkadiyen testosteron ritmi etkilenebilir (226). Santamaria ve arkadaşları da (16) OUAS'lı erkeklerdeki düşmüş testosteron seviyelerinin daha düşük minimum oksijen saturasyonu ile ilişkili olduğunu fakat demografik özellikler, solunum parametreleri veya diğer uyku parametreleri ile ilişki olmadığını göstermişlerdir. Düşük SHBG konsantrasyonları düşük testosteron seviyelerine bağlandı (8,19). Bizim çalışmamızda da OUAS'lı grupta SHBG ile \geq %90 SaO₂ süresi oranı arasında spearman korelasyon analizi ile bakıldığında zayıf bir ilişki vardı.

Düşük serum testosteron seviyeleri için esas etkileyici faktör, apne ve hipopne epizodları sonucu oluşan hipoksi gibi görünse de (232,233) uyku bölünmesi yalnız başına OUAS'lı hastalarda pitüiter-gonadal disfonksiyonda bir rol oynayabilir (15). Uyku bölünmesinin testosteron seviyelerinin günüçi değişimini engellediği ve birinci REM uyku periyodu ile bağlantılı gece yükselmesini azalttığı bildirilmiştir (15).

Kemik mineral dansitesi

Osteoporozun daha çok kadınların bir hastalığı olduğuna odaklanılmıştır, erkeklerde kadınlardaki menapoza eşdeğer bir hormonal değişim olmadığı için erken yaşta osteoporoz beklenmez ve erkeklerde yaşa bağlı osteoporoz 70 yaş üzerinde gelişir. Izumotani ve arkadaşları (234), 40-59 yaşındaki OUAS'lı olmayan sağlıklı erkeklerde T-skoru < -2,5 kriterini kullanarak osteoporoz oranını %9,5 olarak bulmuşlardır. Daha önce de belirttiğimiz gibi bizim bildiğimiz kadarıyla, şimdiye kadar yapılan hiçbir çalışmada OUAS'lı hastalarda KMD, DEXA ya da bir başka yöntemle değerlendirilerek osteoporoz araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda OUAS'lı grupta T-skorları ile belirlenen osteoporozlu hasta oranı (%20,8) kontrol grubundan daha fazlaydı ve istatistiksel olarak sınırda bir anlamlılık mevcuttu. Bu durum, hasta ve kontrol gruplarımızın sayısal olarak düşük olmasından ve literatürde bildirilen ve OUAS'lı hastalarda görülmesi beklenen hormonal bozuklukların çalışmaya alınan OUAS'lı hastalarda görülmemiş olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda OUAS'lı grupta T-skoru femur ile REM süresi oranı arasında istatistiki olarak anlamlı pozitif bir ilişki saptandı. Ancak hasta grubu ile kontrol grubu arasında REM süresi oranı açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadığından muhtemelen, bu ilişkiye bağlı olarak gruplar arasında T-skoru femur değerlerinde de farklılık yoktu. OUAS'lı hastaların polisomnografik özelliklerinden biri olan REM süresi oranının kısalığı (55) bu çalışmada gösterilemedi. Bu durum tesadüfi olarak seçilen OUAS'lı gruptaki hastaların REM sürelerinin beklendiği kadar kısa olmaması ve kontrol grubunun da beklendiği kadar uzun olmamasından kaynaklanıyordu. Ayrıca normal kişilerde polisomnografi çekiminin ilk gece etkisi denilen bir etki ile uyku yapısını bozabileceği bildirilmektedir (1), bu nedenle kontrol grubunun REM sürelerinin aslında daha uzun olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda OUAS'lı grupta T-skoru AP ile serbest testosteron arasında pozitif yönlü bir ilişki mevcuttu; ancak istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildi. Bu bulgu erkeklerde seks hormon seviyeleri ile KMD arasında pozitif ilişkinin gösterildiği literatür bulgusu ile uyumluydu (133). Yine çalışmamızda, OUAS'lı grupta T-skoru femur ile IGF-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif bir ilişki mevcuttu. Kurland ve arkadaşları da bizim çalışmamıza benzer yaş grubundaki erkeklerde yaptıkları çalışmada IGF-1 seviyelerinin KMD ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (153). Muhtemelen çalışma gruplarımız arasında serbest testosteron ve IGF-1

seviyeleri arasında fark tespit edilmemesine bağlı olarak T-skorlarında da farklılık elde edilmemiştir.

Sonuç olarak, OUAS'lı erkek hastalarda erken yaşta osteoporozu bir eğilim olduğu, bunun REM uyku süresinin kısalığı, IGF-1 ve serbest testosteron seviyeleri ile ilişkili olabileceği tespit edildi. Konunun aydınlatılması için, gelecekte yapılacak, daha büyük prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Giriş ve amaç: OUAS'ın erkeklerde erken yaşta osteoporoz gelişimi ile ilişkisini araştırmak için, orta yaşlı OUAS'lı erkek hastalarda normallere göre kemik mineral dansitesi (KMD)'nde değişim olup olmadığı ve KMD ile ilişkili olabilecek GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron ve SHBG seviyeleri ve bunların ilişkili olduğu klinik parametreler yaş, obezite, ek hastalık, alkolizm, ilaç kullanma ve sigara içme durumlarının etkisi dışlanarak araştırıldı.

Materyal ve Metod: Çalışmaya alınan tüm olgulardan tanı için uygulanan PSG sonrası sabah 07⁰⁰-08⁰⁰ arasında alınan kan örneklerinde GH, IGF-1, total testosteron ve SHBG düzeyleri ELISA yöntemi ile, serbest testosteron düzeyi ise RIA yöntemi ile ölçüldü. Yine çalışmaya alınan tüm olguların KMD değerleri DEXA yöntemi ile ölçüldü.

Bulgular: Vakalar OUAS'lı olmayan kontrol grubu (n=22) ile orta ve ağır dereceli OUAS'lı olan hasta grubu (n=24) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında EUÖ, AHI, min SaO₂, ort SaO₂, ≥%90 SaO₂ süresi oranı ve boyun çevresi ölçümleri istatistiki olarak farklıydı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, sigara kullanımı, boyun çevresi, VKİ, UE, NREM3 süresi oranı ve REM süresi oranı arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

OUAS'lı hasta grubunda 5 kişide osteoporoz tespit edildi (%20,8). Kontrol grubunda hiçbir kişide osteoporoz tespit edilmedi (%0). Osteoporoz açısından gruplar arasında istatistiki olarak sınırda bir anlamlılık mevcuttu (p=0,05). T-skoru AP ve T-skoru femur değerleri de OUAS'lı grupta kontrollerden daha düşüktü ancak gruplar arasında istatistiksel bir farklılık yoktu. İki grup arasında GH, IGF-1, serbest testosteron, total testosteron, SHBG seviyeleri açısından da istatistiksel bir farklılık elde edilmedi.

OUAS'lı grupta GH ile NREM3 süresi oranı arasında (p=0,039), T-skoru femur ile REM süresi oranı arasında (p=0,032), istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu; T-skoru AP ile serbest testosteron arasında (p=0,094) ve T-skoru femur ile IGF-1 arasında (p=0,067) da pozitif bir ilişki mevcuttu; ancak bu ilişkiler istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildi. Yine OUAS'lı grupta SHBG ile ≥%90 SaO₂ süresi oranı arasında bir ilişki vardı; ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0,079). Diğer parametreler arasındaki korelasyon analizlerinde ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuçlar: Sonuç olarak OUAS'ın erkek hastalarda erken yaşta osteoporozuza bir eğilim oluşturduğu, bunun REM uyku süresinin kısalığı, IGF-1 ve serbest testosteron seviyeleri ile ilişkili olabileceği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, osteoporoz, GH, IGF-1, testosteron, SHBG.

7. SUMMARY

Introduction and Purpose: In order to explore the relationship between OSAS and the development of osteoporosis in men at an early age, whether any bone mineral density change compared to normal values occurs in middle-aged male patients with OSAS, and GH, IGF-1, free testosterone, total testosterone and SHBG levels, which may be related to bone mineral density, and clinical parameters that these are related to were investigated excluding the impact of the age, obesity, comorbidity, alcoholism, drug use and smoking status.

Material and Method: In the blood samples taken from all cases which were included in study, in the morning 07⁰⁰-08⁰⁰ after applying PSG for diagnosis, GH, IGF-1, total testosterone and SHBG levels were measured by ELISA method whereas the free testosterone level was measured by RIA method. Again bone mineral densities of all cases which were included in study were measured by DEXA method.

Results: The cases were divided into two groups such that a control group without OSAS (n=22) and a patient group with moderate and severe degree of OSAS (n=24).

Between these two groups, ESS, AHI, min SaO₂, mean SaO₂, elapsed time with 90% and more saturation at night and neck circumference values were statistically different. Between the patient group and the control group, no statistically significant difference was detected between the age, smoking status, neck circumference, BMI, sleeping efficiency, the rate of NREM3 sleep duration and the rate of REM sleep duration.

Osteoporosis was detected in five people from OSAS patient group (20.8%) whereas it was not detected in anyone from the control group (0%). In terms of osteoporosis, there was marginally statistical difference between the groups (p=0.05). T-score AP and T-score femur values are also lower in OSAS patient group than the control group, but no statistical difference was present between the groups. Again no statistical difference was obtained in terms of GH and IGF-1, free testosterone, total testosterone and SHBG levels between two groups.

In OSAS patient group, there were statistically significant positive correlations between GH and NREM3 duration rate (p=0.039), and between T-score femur and REM duration rate (p=0.032). Moreover, positive relationships were present between T-score AP and free testosterone (p=0.094), and between T-score femur and IGF-1 (p=0.067), but these relations were not statistically significant. Again in OSAS patient group, there was a relationship between SHBG and the rate of elapsed time with 90% and more oxygen saturation at night (p=0.079), yet this relation was also not statistically significant. No significant relationship was found in correlation analyses between other parameters.

Conclusion: In conclusion, it is found that OSAS causes a tend to develop osteoporosis in male patients at an early age, and this may be related to the shortness of REM sleep duration, and the levels of IGF-1 and free testosterone.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, osteoporosis, GH, IGF-1, testosterone, SHBG.

8. KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Westchester, Illinois: AASM, 2005.
2. Gülbay BE, Acıcan T. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008;1(1):74-81.
3. Ünlü M, Sezer M. *Turkiye Klinikleri J Pulm Med- Special Topics* 2008;1(1):82-9.
4. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, et al. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 1991;29:575-84.
5. Pastuszko A, Wilson DF, Erecinska M. Neurotransmitter metabolism in rat brain synaptosomes: Effect of anoxia and pH. *J Neurochem* 1982;38:1657-67.
6. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction in respiratory hypoxia. *Thorax* 1981;36:605-9.
7. Glass AR, Burman KD, Daahms WT, et al. Endocrine function in human obesity. *Metabolism* 1981;130:89-104.
8. Grunstein R, Handelsman J, Lawrence SJ, et al. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68: 352-8.
9. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, et al. Continuous positive airway pressure treatment effect on growth hormone, insulin, and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res* 1993;25:375-81.
10. Cooper BG, White JES, Ashworth LA, et al. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Sleep* 1995;18(3):172-9.
11. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, et al. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearances subserved the hypsomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:51-9.
12. Macario M, Ramunni J, Oleandri SE, et al. Relationships between IGF-1 and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:612-8.
13. Kurland ES, Roson CJ, Comsan F, et al: Insulin-like growth factor-1 men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2799-805.
14. Ljunghall S, Johansson AG, Burman P, et al: Low plasma levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in male patients with idiopathic osteoporosis. *J Intern Med*. 1992;232:59-64.
15. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 2002;87(7):3394-8.
16. Santamaria JD, Prior JC, Fleetham JA. Reversible reproductive dysfunction in men with obstructive sleep apnea, *Clinical Endocrinology*. 1988;28(5):461-70.
17. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, et al. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obesity Research* 2005;13(4):780-6.
18. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest* 2003;26:493-8.
19. Meston N, Davies RJO, Mullins R, et al. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnea. *J Intern Med* 2003;254:447-54.
20. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3431-4.
21. Seeman E. Osteoporosis in men epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 1993;95(Suppl 5A):22-8.
22. Kemalettin Büyükoztürk, İç Hastalıkları; Nobel Tıp Kitabevi 2007;406-415.

23. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, et al. İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi 2003;2485-96.
24. Goldman, Ausiello; Cecil, Textbook of Medicine 22.baskı çeviri, Editör Serhat Ünal; Güneş Kitabevi 2006;1547-54.
25. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Pres Inc; 1997;81:29-31.
26. Acıcan T. Solunumsal olayların skorlanması ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi, 1.Uyku Bozuklukları Kongresi Kongre kitabı, Mayıs 2008,69-79.
27. Ekim N. Horlama ve apne. In: Barış Yİ (ed). Obstrüktif sleep apne sendromu. Ankara: Kent Matbaacılık, 1993;14-8.
28. Berry RB. Sleep-related breathing disorders. In: George. RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA (eds). Chest Medicine. Baltimore, Maryland:Williams and Wilkins, 1990;125-40.
29. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med 1998;19(1):1-19.
30. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilıca-Çeşme, 2007.
31. Ramsey R, Khanna A, Strohl KP. History and physical examination. In: Kushida CA ed. Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis and Treatment. New York: Informa Healthcare; 2007;1-20.
32. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.
33. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, et al. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154:1705-11
34. Frey WC, Pilcher J. Obstructive sleep related breathing disorders in patients evaluated for bariatric surgery. Obes Surg 2002;13:676-83.
35. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, et al. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1997;45:7-11.
36. Olson EJ, Park JG, Morgenthaler TI. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Prim Care 2005;32:329-59.
37. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 2004;59:347-52.
38. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1998;46(2):193-201.
39. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw Hill Book Company, 1998;1617-37.
40. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1998;46(3):288-300.
41. Köktürk O. Uyku apne sendromu. Özyardımcı N (editör). 25. yıl Akciğer Günleri Kongre Kitabı. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi 2000;197-213.
42. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. Sleep 2001;24:469-70.
43. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: Epworth sleepiness scale. Sleep 1991;14: 540-5
44. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. European Respiratory Monograph 1998;10:75-105.
45. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999;47(1):117-26.
46. Moldofsky H. Evaluation of daytime sleepiness. Clin Chest Med 1992;13:417-25.

47. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit. Care Med.* 1996;154:279-89.
48. Fraser RS, Colman N, Müller NL, et al. Synopsis of diseases of the chest. 3 Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:636-43.
49. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, et al. Sleep apnea: from the nose to the heart. *J Am Board Fam Pract.* 2000;15(2):128-41.
50. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000;48(1):79-86.
51. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-71.
52. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1999;47(2):240-54.
53. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology and Diagnosis. *Chest* 2007;132:325-37.
54. Aydın H, Sütçigil L: Uykuda Bilişsel İşlevler. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uyku ve Bozuklukları Özel Sayısı* 2001;2:75-8.
55. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2) polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 1999;47(4):499-511.
56. Aydın H, Özgen F. The effect of imipramine on depression, XXI. CINP Congress, Glaskow, 12-16 July 1998, p. 270.
57. Aydın H, Sütçigil L: Uykuda Bilişsel İşlevler. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uyku ve Bozuklukları Özel Sayısı* 2001;2:5-8.
58. Çiftçi B. Genel prensipler, temel teknikler, kayıt protokolleri. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005, Ankara.
59. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, et al. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000;16:909-13.
60. Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine 2002;5-12.
61. İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2002; Ankara.
62. Shneerson John M. Obstructive sleep apnea and snoring. In *Handbook of Sleep Medicine*. Blackwell Science, UK. 2000;194-218.
63. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep disordered breathing. *Clin. In Chest Med.* 1998;19:87-97.
64. Listro G, Aubert G, Rodenstein DO. Management of sleep apnea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1995;8:171-5.
65. Magalang Ulyses J, Mador M. Jeffery. Behavioral and pharmacologic therapy of obstructive sleep apnea. *Clin. In Chest Med.* 2003;24(2):343-53.
66. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi.. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2002;50(1):119-24.
67. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L. Overview of management options for snoring and sleep apnea. *Eur Resp J* 1998;3:144-78.
68. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant wight increase 7,5 years after weight reduction surgery. *Chest* 1994;106:1702-4.
69. Polo O, Berthon-Jones M, Douglas NJ, et al. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;344:656-60.
70. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, et al. Nasal continuous positive pressure treatment: Current realities and future. *Sleep* 1996;19:131-5.

71. Meurice JC, Paquereau J, Denjean A, et al. Influence of correction of flow limitation on continuous positive airway pressure efficiency in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;11:1121-7.
72. Fidan F, Ünlü M, Sezer M et al. Uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisine uyum ve tedavinin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55(3):271-7.
73. İtil O. CPAP (Continuous positive airway pressure) tedavisi. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005; Ankara, 86.
74. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2000;48(3):273-89.
75. Raff H, Roarty TP. Renin, ACTH and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxia in conscious rats. *Am J Physiol* 1988;254:R431-5.
76. Raff H, Shinsako J, Keil LC, et al. Vasopressin, ACTH, and corticosteroids during hypercapnia and graded hypoxia in dogs. *Am J Physiol* 1983;244:E453-8.
77. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercortinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-8.
78. Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum Leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
79. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
80. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-82.
81. Stewart DA, Grunstein RR, Sullivan CE, et al. Neuroendocrine changes in sleep apnea are not related to a pituitary defect. *Sleep Res* 1989;18:308.
82. Netzer NC, Eliasson AH, et al. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003;7:25-9.
83. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003;22:251-7.
84. Spiegel K, Follenius M, Krieger J, et al. Prolactin secretion during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *J Sleep Res* 1995;4:56-62.
85. Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med* 1999;93:1-7.
86. Miller CM, Husain AM. Should woman with obstructive sleep apnea syndrome e screened for hypothyroidism? *Sleep Breath* 2003;7:185-8.
87. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J., et al. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1379-83.
88. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner J, et al. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects(SOS) study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19:410-8.
89. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men, a population-based study. *J Intern Med* 2001;249:153-61.
90. Daniels ME. Lilly's Humatrope Experience. *Nature Biotechnology* 1992;10:812.
91. Powers M. Performance-Enhancing Drugs, in Deidre Leaver-Dunn; Joel Houglum; Harrelson, Gary L. *Principles of Pharmacology for Athletic Trainers*. Slack Incorporated. 2005:331-2.
92. Lin-Su K, Wajnrach MP. Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) and the GHRH Receptor. *Rev Endocr Metab Disord*. December 2002;3(4):313-23.
93. Wren AM, Small CJ, Ward HL, et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* November 2000;141(11):4325-8.

94. Meinhardt UJ, Ho KK, Modulation of growth hormone action by sex steroids, *Clin Endocrinol. (Oxf)* October 2006;65(4):413-22.
95. Low LC, Growth hormone-releasing hormone: clinical studies and therapeutic aspects, *Neuroendocrinology* 1991;53 Suppl 1:37-40.
96. Alba-Roth J, Müller OA, Schopohl J, et al. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* December 1988;67(6):1186-9.
97. Van Cauter E, Latta F, Nedeltcheva A, et al. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep, *Growth Horm IGF Res.* June 2004;14 Suppl A:S10-7.
98. Nørrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res.* April 2005;15(2):95-122.
99. Kanaley JA, Weltman JY, Veldhuis JD, et al. Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise, *J. Appl. Physiol.* November 1997;83(5):1756-61.
100. Guillemin R, Gerich JE. Somatostatin: physiological and clinical significance. *Annu Rev Med* 1976;27:379-88.
101. Natelson BH, Holaday J, Meyerhoff J, et al. Temporal changes in growth hormone, cortisol, and glucose: relation to light onset and behavior. *Am J Physiol.* August 1975;229(2):409-15.
102. Takahashi Y, Kipnis D, Daughaday W. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest* 1968;47(9):2079-90.
103. Mehta, Ameeta and Hindmarsh, Peter. The use of somatropin (recombinant growth hormone) in children of short stature. *Pediatric Drugs* 2002;4:37-47.
104. Nindl BC, Hymer WC, Deaver DR, et al. Growth hormone pulsatility profile characteristics following acute heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* 1 July 2001;91(1):163-72.
105. Juul A, Jørgensen JO, Christiansen JS, et al. Metabolic effects of GH: a rationale for continued GH treatment of GH-deficient adults after cessation of linear growth. *Horm Res* 1995;44 Suppl 3:64-72.
106. Gardner, David G., Shoback, et al. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* (8th Ed). New York: McGraw-Hill Medical 2007;193-201.
107. King MW. "Structure and Function of Hormones: Growth Hormone". Indiana State University 2006.
108. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, et al. Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. "Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline". *J Clin Endocrinol Metab.* May 2006;91(5):1621-34.
109. Nelson, Randy F. *An introduction to behavioral endocrinology.* Sunderland, Mass: Sinauer Associates. 2005; pp. 143.
110. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. "Biological actions of androgens" *Endocr Rev*, February 1987;8(1):1-28.
111. Dabbs M, Dabbs JM. *Heroes, rogues, and lovers: testosterone and behavior.* New York: McGraw-Hill. 2000.
112. ["Too much sugar turns off gene that controls the effects of sex steroids"](http://www.physorg.com/news113902673.html). *Phys Org.com.* 2007-11-07. <http://www.physorg.com/news113902673.html>. Retrieved 2008-02-10.
113. Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, et al. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *J Clin Invest* 2007;117(12):3979-87.
114. Aydıngöz Ö. Sırt ve Göğüs Bölgeleri Biyomekaniği. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Mezuniyet Sonrası TıpEğitimi Etkinlikleri 1. Sırt ve Göğüs Ağrıları Sempozyumu Program ve Özet Kitabı. İstanbul 2001;13-18.
115. Tüzün F, Akarırnak Ü, Dinç A: Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz Tüzün F, Akarırnak Ü, Dinç A, Eds. İstanbul, Aventis Pharma, 2002, s. 9-13.
116. Raisz LG PK: Epidemiology and Pathogenesis of osteoporosis. *Clin Cornerstone* 2000;2:1-10.

117. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Consensus Development Conference. *Br Med J* 1993;94:646-650.
118. Vander Jagt DJ, Okeke E. Use of calcaneal ultrasound and biochemical markers to assess the density and metabolic state of the bones of adults with hepatic cirrhosis. *J Natl Med Assoc* 2007 sep;99(9):1024-9.
119. Blumsohn A, Richard Eastell. Age-related factors. Riggs BL, Melton III LJ (Eds.). *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*. Lippincott- Raven 1995;161-182.
120. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res* 2006;21(10):1550-6.
121. Melton LJ. Epidemiology of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, editors. *Osteoporosis: etiology, diagnosis and management*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1995;225-47.
122. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
123. Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992;7:1005-10.
124. Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74.
125. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Conner MK, et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998;13(12):1915-23.
126. Osteoporosis and men, leaflet from Osteoporosis Australia. *Med J Aust* 1997;167:51-5.
127. Melton LJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987;41:57-64.
128. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota 1985-89. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
129. Agnusdei D, Gerardi D, Camporeale A, et al. The European vertebral osteoporosis study in Siena, Italy. *Bone* 1994;16(1S):118S.
130. Kanis JA, Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. *Bone* 1992;13:S7-15.
131. Alffram PA, Bauer CGH. Epidemiology of fractures of the forearm. *J Bone Joint Surg Am* 1962;44:105-14.
132. Dawson Hughes B. Prevention. Riggs BL, Melton III LJ (Eds.). *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*. Lippincott- Raven 1995;335-350.
133. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 2007;36(2):1-6.
134. Duan Y, Beck TJ, Wang X-F, et al. Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res* 2003;18:1766-74.
135. Wang XF, Duan Y, Beck T, et al. Varying contributions of growth and ageing to racial and sex differences in femoral neck structure and strength in old age. *Bone* 2005;36:978-86.
136. Seeman E, Bianchi G, Khosla S, et al. Bone fragility in men: where are we? *Osteoporos Int* 2006;17(11):1577-83.
137. Khosla S. Editorial: Idiopathic osteoporosis: is the osteoblast to blame? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2792-4.
138. Sık Görülen Metabolik Kemik Hastalıkları Kullanım Kılavuzu; Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları derneği Osteoporoz Çalışma Grubu yayınları 2006.
139. Leuschner U. [Extrahepatic manifestations of liver diseases: skeleton] *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2006 Oct 4;95(40):1550-6.

140. Marignani M, Angeletti S, Capurso G, et al. Bad to the bone: the effects of liver diseases on bone. *Minerva Med* 2004 Dec;95(6):489-505.
141. Heathcote J. Osteoporosis in chronic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 1999 Dec;1(6):455-8.
142. Orwoll ES Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.) (Seeman E. Osteoporosis in men epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 1993;95(Suppl 5A):22-8.
143. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002;23(3):279-302.
144. Harman SM, Metter JF, Tobin JD, et al. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):724-31.
145. Khosla S, Melton LJ III, Atkinson EJ, et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3555-61.
146. Gennari L, Merlotti D, Martini G, et al. Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5327-33.
147. Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, et al. Testosterone and estradiol among older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1336-44.
148. Rosen CJ, Donahue LR, Hunter SJ. Insulin-like growth factors and bone: the osteoporosis connection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994;206:83-102.
149. Pfeilshifter J, Scheidt-Nave C, Leidig-Bruckner G, et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor components and sex hormones in a population-based sample of 50- to 80-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2534-40.
150. Crave JC, Lejeune H, Brebant C, et al. Differential effects of insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (HepG2) cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1283-9.
151. Bateman TA, Zimmerman RJ, Ayers RA, et al. Histomorphometric, physical, and mechanical effects of spaceflight and insulin-like growth factor-I on rat long bones. *Bone* 1998;23:527-35.
152. Kurland ES, Roson CJ, Cosman F, et al. Insulin-like growth factor-1 men with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2799-805.
153. Kurland ES, Chan FKW, Rosen CJ, et al. Normal growth hormone secretory reserve in men with idiopathic osteoporosis and reduced circulating levels of insulin-like growth factor- 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2576-9.
154. Rosen CJ, Kurland ES, Vereault D, et al. An association between serum IGF-1 and a simple sequence repeat in the IGF-1 gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2286-90.
155. Orwoll E. Assessing bone density in men. *J Bone Miner Res* 2000;15:1867-70.
156. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651-5.
157. Russell G. Introduction :bone metabolism and its regulation; Eastell R,Baumann M,Hoyle N,Wieckzorek L(Ed),Bone Markers, Martin Dunitz Ltd.London, 2001;1-26.
158. Placide J, Martens MG. *Current Women's Healthy Reports* 2003;3:207.,90. Thrall JH, Ziessman HA(ed). *Skeletal system The Requisites* 2. ed United States, Mosby, 2001:110-144.
159. Finkelstein JS, Cleary RL, Butler JP ,et al :A comparison of lateral versus anterior posterior spine dual energy X-ray absorptiometry fort he diagnosis of osteopenia .*J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:724-730.
160. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, et al. Dual energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996 Dec;271(6 Pt 1):E941-51.

161. Myers BS, Arbogast KB, Lobaugh B, et al. Improved assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual-energy X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 1994;9:687-693.
162. Lindstedt G, Nystrom E. Increased risk of bone fragility-related fractures in TSH suppressive thyroxine treatment. *Lakartidningen* 2002;99:2844-5.
163. Wade JP. Osteoporosis. *CMAJ* 2001 Jul 10;165(1):45-50.
164. Alonso CG, Curiel MD, Carranza FH, et al. Femoral bone mineral density, neckshaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:714-20.
165. Boonen S, Koutroufaki J, et al. Measurement of femoral geometry in Type 1 and Type 2 osteoporosis :differences in hip axis length consistent with heterogeneity in the pathogenesis of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10:1908-12.
166. Durieux S, Mercadal L, Orcel P et al. Bone mineral density and fracture prevalence in longterm kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496-500.
167. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis .Report of a WHO Study Group .World Health Organ Tech Rep Ser994;843:1-129.
168. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162:2217-22.
169. Feldstein AF, Elmer PJ, Orwoll E, et al. Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: Agap in evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2003;163:2165-72.
170. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, et al. The near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(8):953-62.
171. Bilezikian JP. Panel Members. Optimal calcium intake: statement of the consensus development panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994;272:1942-8.
172. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Research Council. Dietary reference intakes. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
173. Orwoll ES. Treatment of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2004;75:114-9.
174. Jarret DB, Greenhouse JB, Miewald JM, et al. A re-examination of the relationship between growth hormone secretion and slow wave sleep using delta wave analysis. *Bio Psychiatry* 1990;27:497-509.
175. Quabbe HJ. Hypothalamic control of GH secretion: pathophysiology and clinical implications. *Acta Neurochir Wien* 1985;75:60-71.
176. Parker DC, Sassin JF, Mace JW, et al. Human growth hormone release during sleep: electroencephalographic correlation, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1969;29(6):871-74.
177. Issa FG, Sullivan CE. The immediate effects of nasal continuous airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;63:10-17.
178. Bradley TD, Phillipson EA. Pathogenesis and pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Med Clin N Am* 1985;69:1169-85) (Köktürk O. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47(4):499-511.
179. Clark RW, Schmidt HS, Malarkey WB. Disordered growth hormone and prolactin secretion in primary disorders of sleep. *Neurology* 1979;29:855-61.
180. Ghigo E, Aimaretti G, Arvat E, et al. Growth hormone-releasing hormone combined with arginine or growth hormone secretagogues for the diagnosis of growth hormone deficiency in adults, *Endocrine*, 2001;15(1):29-38.
181. Bernstein D, Jasper JR, Rosenfeld RG, et al. Decreased serum insulin like growth factor 1 associated with growth failure in newborn lambs with experimental cyanotic heart disease. *J Clin Invest* 1992;89:1128-32.

182. Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, et al. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment delta waves. *Sleep* 1996;19:817-24.
183. Singer LP, Saenger P, 'Complications of pediatric obstructive sleep apnea', *Otolaryngol Clin North Am*, 1990;23:665-676.
184. Bate TW, Price DA, Holme CA, et al. Short stature caused by obstructive apnea during sleep, *Arch Dis Child*, 1984;59:78-80.
185. Stradling JR, Thomas G, Warley AR, et al. Effect of adenotonsillectomy on nocturnal hypoxaemia, sleep disturbance, and symptoms in snoring children, *Lancet*, 1990;335:249-53.
186. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, et al. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-1 and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome, *J Pediatr*, 1999;135:76-80.
187. Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, et al. Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome, *J Pediatr*, 1994;125:556-62.
188. Williams EF III, Woo P, Miller R, et al. The effects of adenotonsillectomy on growth in young children, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1991;104:509-16.
189. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Sleep heart Health Study Research Group. Prediction of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.
190. Minuto F, Barreca A, Del monte P, et al. Spontaneous growth hormone and somatomedin-C/ insulin like growth factor-1 secretion in obese subjects during puberty. *J Endocrinol Invest* 1988;11:489-95.
191. Veldhuis JD, Iranmanesh A Physiologic regulation of the human growth hormone (GH)-insulin like growth factor type 1 (IGF-1) axis: predominant impact of age, obesity gonadal function, and sleep. *Sleep* 1996;19(10 Suppl):S221-4.
192. Caufriez A, Golstein J, Lebrun P, et al. Relations between immunoreactive somatomedin C, insulin and T3 patterns during fasting in obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1984;20:65-70.
193. Maccario M, Ramunni J, Oleandri SE, et al. Relationship between IGF-1 and age, gender, body mass, fat distribution, metabolic and hormonal variables in obese patients. *Int J Obes Metab Disord* 1999;23:612-8.
194. Gram IT, Norat T, Rinaldi S, et al. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio and serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in European women. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:1623-31.
195. Gianotti L, Broglio F, Ramunni J et al. The activity of GH/IGF-1 axis in anorexia nervosa and in obesity: a comparison with normal subjects and patients with hypopituitarism or critical illness. *EAT Weight Disord* 1998;3:64-70.
196. Ursavaş A, Karadağ M, İlcol YÖ, et al. Low Level of IGF-1 in Obesity May Be Related to obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Lung* 2007;185:309-14.
197. Xu Y, Li S, Huang X, et al. Insulin like growth factor-1 and cognitive function in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2002;82:1388-90.
198. McArdle N, Hillman D, Beilin L, et al. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-5.
199. Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, et al. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea, *Pediatrics*, vol. 109, no. 4, 2002.
200. Gianotti L, Pivetti S, Lanfranco F et al. Concomitant impairment of growth hormone secretion and peripheral sensitivity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5052-7.
201. Zhang Y-S, Du J-Z. The response of growth hormone and prolactin of rats to hypoxia. *Neurosci Lett* 2000;279:137-40.
202. Han RN, Han VK, Buch S, et al. Insulin like growth factor binding proteins in air and %85 oxygen-exposed adult rat lung. *Am J Physiol* 1998;274:L647-56.

203. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Pituitary-gonadal function during sleep in healthy aging men, *Psychoneuroendocrinology*, 1992;17(6):599-609.
204. Penev PD, Association between sleep and morning testosterone levels in older men, *Sleep*, 2007;30(4):427-32.
205. Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, et al. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2001;86(3):1134-9.
206. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:929-31.
207. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, et al, 'Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study, *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:589-8.
208. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al, 'Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels', *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:3673-80.
209. Zumoff B, Miller LK, Strain GW, 'Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone', *Metab*, 2003;52:1126-8.
210. Castro-Fernandez C, Olivares A, Soderlund OD, et al, 'A preponderance of circulating basic isoforms is associated with decreased plasma half-life and biological to immunological ratio of gonadotropin-releasing hormone-releasable luteinizing hormone in obese men', *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:4603-10.
211. Elman I, Breier A, 'Effects of acute metabolic stress on plasma progesterone and testosterone in male subjects: relationship to pituitary-adenocortical axis activation', *Life Sciences*, 1997;61(17):1705-12.
212. Karacan I, Karataş M. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *J Sex Marital Ther* 1995;21:239-47.
213. Goncalves MA, Guilleminault C, Ramos E, et al. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med* 2005;6:333-9.
214. Yee B, Liu P, Phillips C, et al. Neuroendocrine changes in sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:475-81.
215. Li F, Feng Q, Zhang X, et al. Treatment for erectile dysfunction patients with obstructive sleep apnea syndrome by nasal continual positive airway pressure. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004;10:355-7.
216. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, et al. Pituitary-gonadal function in men with obstructive sleep apnea. The effect of continuous positive airways pressure treatment. *Neuroendocrinol Lett* 2003;24:463-7.
217. Margel D, Tal R, Livne PM, et al. Predictors of erectile function improvement in obstructive sleep apnea patients with long-term CPAP treatment. *Int J Impot Res* 2005;17:186-90.
218. Saaresranta T, Polo O. 'Sleep-disordered breathing and hormones', *European Respiratory Journal*, 2003;22(1):161-72.
219. Sandblom RE, Matsumoto AM, Schoene RB, et al. 'Obstructive sleep apnea syndrome induced by testosterone administration', *The New England Journal of Medicine*, 1983;308(9):508-50.
220. Matsumoto AM, Sandblom RE, Schoene RB, et al, 'testosterone replacement in hypogonadal men: effects on obstructive sleep apnea, respiratory drives and sleep', *Clinical Endocrinology* 1985;22(6):713-71.
221. Schneider BK, Pickett CK, Zwillich CW, et al, 'Influence of testosterone on breathing during sleep', *Journal of Applied Physiology*, 1986;61(2):618-23.
222. Liu PY, Yee B, Wishart SM, et al, 'The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003;88(8):3605-13.
223. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E, 'Total but not bioavailable testosterone is a predictor of central adiposity in postmenopausal women', *International Journal of Obesity*, 1995;19(5):293-8.

224. Mantzoros CS, Georgiadis EI, Evangelopoulou K, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and testosterone are independently associated with body fat distribution in premenopausal women, *Epidemiology*, 1996;7(5):513-6.
225. Dexter BD, Dovre EJ, Obstructive sleep apnea due to endogenous testosterone production in a woman, *Mayo Clinic Proceedings* 1998;73(3):246-8.
226. Kouchiyama S, Honda Y, Kuriyama T, Influence of nocturnal oxygen desaturation on circadian rhythm of testosterone secretion, *Respiration* 1990;57(6):359-63.
227. Pugh LG. Physiological and medical aspects of the Himalayan scientific and mountaineering expedition, 1960-61. *BMJ* 1962;2:621-7.
228. Granata AR, Rochira V, Lerchl A, et al. Relationship between sleep related erections and testosterone levels in men. *J Androl* 1997;18:522-7.
229. Semple PD, Beastall GH, Brown TM, et al. Sex hormone suppression and sexual impotence in hypoxic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1984;39:46-51.
230. Semple PD, Beastall GH, Watson WS, et al. Serum testosterone depression associated with hypoxia in respiratory failure. *Clin Sci (Lond)* 1980;58:105-6.
231. Semple Pd' A, Beastall GH, Hume R, Male sexual dysfunction, low testosterone and respiratory hypoxia. *Br J Sex Med* 1980;64:48-53.
232. Lavie P, Herer P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995;18:149-57.
233. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284:3015-21.
234. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, et al. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab* 2003;21:86-90.

9. TEŞEKKÜR

Kliniğimizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Oktay İMECİK'e,

5 yıl süren uzmanlık eğitimim sırasında tecrübelerinden ve bilgilerinden istifade ettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan tüm hocalarıma,

Zorlu tez hazırlama sürecinin her aşamasında emek veren; bilgisini ve tecrübesini esirgemeyen değerli hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Şebnem YOSUNKAYA'ya,

Hastalarımızın kemik dansitometrelerinin çekilmesinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Oktay Sarı'ya ve hastaların biyokimyasal analizlerinin yapılmasında emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarım asistan doktor, hemşire, sağlık memuru ve personellerimize; özellikle uyku laboratuvarımız teknisyenlerinden Serkan Küçüktürk'e,

Uzarlarda olsalar da sıcaklıklarını ve desteklerini hep hissettiren annelerim ve babalarıma,

Asistanlık ve tez hazırlama sürecinde, karşılaştığım zorluklara karşı sosyal hayatından fedakarlık ederek benimle omuz veren ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Eyüp ASLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.