

**1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİNİN
SERUMDAKİ D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emire Pınar Seyfettin Çelik

Ankara, 2015



**1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİNİN
SERUMDAKİ D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLE OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emire Pınar Seyfettin Çelik

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Elif Küpeli

ANKARA, 2015

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları ihtisasımı en iyi şekilde tamamlamak için sağladığı bilimsel olanaklar için Başkent Üniversitesi Kurucu Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen çok saygıdeğer hocalarım; Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu'na, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Şule Akçay'a, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gaye Ulubay'a ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Şerife Bozbaş'a,

Bilgi, tecrübe ve görüşlerini esirgemeyen, özellikle tez yazım aşamasında çok desteğini gördüğüm, değerli tez danışmanım, ablam, hocam Doç. Dr. Ayşe Elif Küpeli'ye,

Birlikte çalışabilmekten çok büyük mutluluk ve onur duyduğum, asistanlık hayatımda çok emekleri olan Uz. Dr. Özlem Salman Sever'e ve Uz. Dr. M. Ilgaz Doğrul'a,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren her zaman yanımda olan, desteğini asla esirgemeyen, zor zamanları sayesinde aşabildiğim, sevgili meslektaşım ve canım arkadaşım Uz. Dr. Özlem Düvenci Birben'e,

Deneyimlerinden yararlandığım, benden desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Esmâ Sevil Akkurt ve Uz. Dr. Balam Er Dedekargınoğlu'na, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Gözde Ak'a, Dr. Mahal Alekberov'a ve birlikte çalışma şansı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tezimin hasta verileri toplama aşamasında desteklerini esirgemeyen uyku laboratuvarı çalışanları ve tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı ekibine,

Yoluma her daim ışık tutan, iyi bir hekim ve birey olmam için verdiği emekler için canım annem Dr. Nursel Seyfettin'e, her zaman izinden gittiğim, hayatımın her aşamasında örnek aldığım biricik babam Dr. Salim Seyfettin'e, hayattaki en önemli dayanağım, hem arkadaşım, hem meslektaşım hem de canım kardeşim Dr. Ayça Seyfettin'e,

Asistanlık hayatım boyunca; en zor zamanlarda, en güzel günlerde her zaman yanımda olan, desteğini koşulsuz hissettiğim, dayanağım, yol arkadaşım, biricik eşim Onur Çelik'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emire Pınar Seyfettin Çelik

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel kandaki oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Obstrüktif uyku apne sendromu etyolojisinde yer alan ve risk faktörü oluşturan nedenler günümüzde halen araştırılmakta ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Yakın geçmişe kadar D vitamininin özellikle kemik metabolizması ve kalsiyum homeostazı üzerine olan major etkileri üzerinde durulmaktaydı. Günümüzde ise vücudun birçok doku ve hücresinde D vitamininin olduğunun keşfedilmesi ile kas iskelet sistemi dışında da birçok görevinin olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda OUAS tanısı almış bireylerde D vitamini düzeylerini incelemek ve OUAS ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2015 - Mayıs 2015 tarihleri arasında OUAS ön tanısı ile Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece yatırılarak polisomnografi (PSG) tetkiki yapılan 83 gönüllü dahil edildi. Apne hipopne indeksi (AHI) < 5 /saat olan 20 olgu basit horlama/kontrol grubu olarak değerlendirildi. AHI > 5 /saat olan olgular OUAS kabul edilerek, 22 hafif OUAS, 20 orta OUAS ve 21 ağır OUAS'lı çalışmaya alındı. Hastalarda D vitamini $[25(OH)D_3]$, parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P) düzeyi ölçümü için kan alındı ve hızlıca biyokimya laboratuvarına ulaştırılarak analiz edildi.

Kontrol ve OUAS grubu arasında D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark saptanırken ($p < 0.05$); PTH, Ca, P düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubunda D vitamini düzeyleri, hafif OUAS ve ağır OUAS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak gruplar arasında PTH, Ca, P düzeyleri arasında anlamlı fark gözlenmedi.

Çalışmamız sonucunda D vitamini eksikliği ile OUAS arasında anlamlı bir ilişki bulunması; D vitamini eksikliğinin OUAS fizyopatolojisinde yer alabileceğini göstermiştir. Literatürde D vitamini eksikliği ve OUAS ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın bu anlamda literatüre katkı sağlayacağı görüşünde olmakla beraber, daha geniş serili prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, D vitamini, Parathormon, Kalsiyum, Fosfor

ABSTRACT

The Association Between OSAS Severity and The Serum Vitamin D Levels

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disorder characterized by complete or partial upper airway obstruction episodes and frequently decreased arterial oxygen saturation. Etiological factors and risk factors of OSAS are still investigated and studies in this topic continue. Until recently, researches were focused on the major effects of vitamin D on the bone metabolism and calcium homeostasis. Today; it has been found that vitamin D plays roles in many cells and tissues of human body additional to its functions in the musculoskeletal system. In our study, we aimed to examine vitamin D levels in patients who are diagnosed as OSAS and to investigate the relationship between OSAS and vitamin D deficiency.

83 volunteers, who were suspected to have OSAS, were included in the study. They all underwent polysomnography (PSG) in the Sleep Disorders Center in Pulmonary Department, between January 2015 – May 2015. Twenty cases with apnea hypopnea index (AHI) < 5/hour were evaluated as simple snoring/control group. Cases with AHI > 5/hour were diagnosed as OSAS; 22 patients were diagnosed as mild, 20 patients were diagnosed as moderate and 21 patients were diagnosed as severe OSAS. Blood samples of these patients were studied for the measurement of vitamin D [25(OH)D₃], parathormone (PTH), calcium (Ca), phosphor (P) levels and the samples were quickly delivered to biochemistry laboratory.

A statistically significant difference in vitamin D levels were observed ($p < 0.05$) between the control and OSAS groups. However, no statistically significant difference was found in PTH, Ca, P levels among these groups ($p > 0.05$). Vitamin D levels in the control group were significantly higher than the mild and the severe OSAS patients. No statistically significant difference was observed in PTH, Ca, P levels between these patients.

Our study indicates that there is a significant relationship between vitamin D deficiency and OSAS. This finding suggests that vitamin D deficiency may play a role in the OSAS physiopathology. There are few studies exists about the association between vitamin D deficiency and OSAS. In this regard, we think our study will contribute to the literature. Moreover; prospective, randomized, controlled studies with large series were needed.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, Vitamin D, Parathormone, Calcium, Phosphor

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uyku.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Uyku Evreleri	4
2.1.2.1. Uyku Evrelerinin polisomnografik olarak skorlanması (26, 5).....	5
2.1.2.2. Polisomnografik skorlama kuralları (AASM'YE GÖRE) (26, 5):.....	7
2.2. Uyku Bozuklukları Sınıflaması	9
2.3. Uykuda Solunum Bozuklukları	9
2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	11
2.4.1. Tanım	11
2.4.2. Epidemiyoloji.....	11
2.4.3. Fizyopatoloji	12
2.4.4. Risk Faktörleri.....	14
2.4.4.1. Obezite.....	14
2.4.4.2. Cinsiyet.....	15
2.4.4.3. Yaş.....	15
2.4.4.4. Etnik köken.....	15
2.4.4.5. Genetik	16
2.4.4.6. Sigara.....	16
2.4.4.7. Alkol ve Sedatif/Hipnotik İlaç Kullanımı	16
2.4.4.8. Eşlik eden hastalıklar.....	16
2.4.5. Tanı	17
2.4.5.1. Klinik Tanı	18

2.4.5.1.1. Semptomlar	18
2.4.5.1.2. Fizik Muayene	20
2.4.5.2. Radyolojik Tanı	21
2.4.5.3. Endoskopik Tanı.....	22
2.4.5.4. Polisomnografi	22
2.4.5.4.1. Tanımlar.....	24
2.4.5.4.2. OUAS Polisomnografik Sınıflaması.....	30
2.4.5.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri	30
2.4.6. Tedavi Yöntemleri	31
2.4.6.1. Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması	31
2.4.6.1.1. Davranışsal değişiklikler	31
2.4.6.1.2. Kilo verme	32
2.4.6.1.3. Alkol ve sigaranın bırakılması.....	32
2.4.6.1.4. Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımının Kısıtlanması.....	33
2.4.6.1.5. Supin pozisyon	33
2.4.6.1.6. Eşlik eden sorunların tedavisi	33
2.4.6.2. Farmakolojik tedavi.....	34
2.4.6.3. PAP (Positive airway pressure = Pozitif hava yolu basıncı) tedavisi	34
2.4.6.3.1. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).....	35
2.4.6.3.2. Automatic Positive Airway Pressure (APAP: Otomatik CPAP).....	35
2.4.6.3.3. Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP).....	36
2.4.6.3.4. Automatic Bilevel Airway Positive Pressure (Otomatik BPAP).....	36
2.4.6.3.5. Bilevel Airway Positive Pressure Spontaneous-Timed (BPAP-ST).....	36
2.4.6.3.6. Automatic Volume Assured Pressure Support (AVAPS)	37
2.4.6.3.7. Adaptif Servo-Ventilasyon (ASV)	37
2.4.6.4. Ağız içi araç tedavisi (AİA)	37
2.4.6.5. Cerrahi tedavi	38
2.4.7. OUAS sonuçları	39
2.4.7.1. OUAS'ın kardiyovasküler sonuçları	40
2.4.7.2. OUAS'ın pulmoner sonuçları.....	41
2.4.7.3. OUAS'ın nöropsikiyatrik sonuçları.....	41
2.4.7.4. OUAS'ın nefrolojik sonuçları	41
2.4.7.5. OUAS'ın gastroenterolojik sonuçları.....	41

2.4.7.6. OUAS'ın hematolojik sonuçları.....	41
2.4.7.7. OUAS'ın endokrinolojik sonuçları	42
2.5. Parathormon (PTH).....	42
2.6. Kalsiyum (Ca).....	43
2.7. Fosfor (P)	43
2.8. D vitamini	44
2.8.1. D vitamininin özellikleri ve metabolizması	44
2.8.2. D vitamini eksikliği ve nedenleri	46
2.8.3. D Vitaminin işlevleri.....	48
2.8.3.1. D Vitaminin iskelet sistemi üzerine olan etkileri	48
2.8.3.1.1. D Vitaminin kemik metabolizması üzerine etkileri.....	48
2.8.3.1.2. D vitamininin kaslar üzerine olan etkileri	49
2.8.3.2. D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkileri.....	49
2.8.3.2.1. D vitamini ve enfeksiyon hastalıkları	49
2.8.3.2.2. D vitamini ve immün sistem.....	50
2.8.3.2.3. D vitamini ve otoimmün hastalıklar	52
2.8.3.2.4. D vitamini ve kanser	52
2.8.3.2.5. D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar	53
2.8.3.2.6. D vitamini ve obezite.....	53
2.8.3.2.7. D vitamini ve diyabetes mellitus	54
2.8.3.2.8. D vitamini ve ağrı	55
2.8.3.2.9. D vitamini ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	55
2.8.3.2.10. D vitamini ve astım.....	56
2.8.4. D vitamini tedavisi	57
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	58
3.1. Hasta Grupları.....	58
3.2. Dışlama Kriterleri	58
3.3. Laboratuar İnceleme	59
3.4. İstatistiksel Analiz.....	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA.....	71
6. SONUÇLAR.....	81
KAYNAKLAR.....	82

KISALTMALAR DİZİNİ

1,25(OH)₂D₃	Kalsitriol
25(OH)D₃	25-Hidroksikolekalsiferol
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apne-hipopne indeksi
AIA	Ağız içi araç
ANP	Atriyal natriüretik peptid
APAP	Automatic positive airway pressure
APSS	Association for the Psychophysiological Study of Sleep
ASDC	Association of Sleep Disorders Center
ASV	Adaptif servo-ventilasyon
AVAPS	Automatic volume assured pressure support
BPAP	Bilevel positive airway pressure
BPAP-ST	Bilevel positive airway pressure spontaneous-timed
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
CAP	Siklik alternan patern
CD	Ayrım kümesi (cluster of differentiation)
CMIA	Kemilüminesan mikropartikül immnolojik test
CPAP	Continuous positive airway pressure
CSS	Cheyne-Stokes solunumu
DBP	D vitamini bağlayan protein
DM	Diyabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
EOG	Elektrookülografi
EPAP	Expiratory positive airway pressure
EPO	Eritropoetin
EUS	Epworth uykululuk skalası
FDP	Friedman dil pozisyonu

FEV₁	Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GAUH	Gündüz aşırı uyku hali
HBS	Huzursuz bacaklar sendromu
HTRA2a	Serotonin reseptör 2a
ICSD	International Classification of Sleep and Disorders
IFN-γ	İnterferon-gama
IgE	İmmünglobülin E
IL-12	İnterlökin-12
IL-2	İnterlökin-2
IL-4	İnterlökin-4
IL-5	İnterlökin-5
IPAP	Inspiratory positive airway pressure
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MMP-9	Matriks metalloproteinaz-9
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	Messenger ribonükleik asit
MS	Multiple Skleroz
MSLT	Multiple sleep latency test
NREM	Non-rapid eye movement
OCST	Out of Center Sleep Testing
ODİ	Oksijen destürasyon indeksi
OHS	Obezite hipoventilasyon sendromu
OUAS	Obstrüktif uyku apne sendromu
P	Fosfor
PEHB	Periyodik ekstremite hareket bozukluğu
PSG	Polisomnografi
PTH	Parathormon
RA	Romatoid artrit
RDİ	Respiratory disturbance index
REI	Respiratory event index
REM	Rapid eye movement
RERA	Respiratory effort related arousal
SEM	Slow eye movement

SLE	Sistemik lupus eritematozis
TAPES	Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders
Th1	T helper 1
Th17	T helper 17
Th2	T helper 2
TLR	Toll like reseptör
TNF-α	Tümör nekrotizan faktör alfa
TST	Total sleep time
UPPP	Uvulopalatofaringoplasti
USB	Uykuda solunum bozuklukları
UVB	Ultraviyole B
ÜSY	Üst solunum yolu
VDR	D vitamini reseptörü
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Friedman dil pozisyonu (FDP)	21
Şekil 2.2 . Obstrüktif apne örneği.....	25
Şekil 2.3. Santral apne örneği.....	26
Şekil 2.4. Mikst apne örneği.....	27
Şekil 2.5. Hipopne örneği.....	28
Şekil 2.6. CPAP ile üst solunum yolu açıklığının sağlanması.....	35
Şekil 2.7. D vitamininin metabolizması	46
Şekil 2.8. D vitamini, immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim	51
Şekil 4.1. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının yaş, boy ve kilo ortalamaları.....	62
Şekil 4.2. Kontrol grubu ile apne gruplarının VKİ ve boyun çevresi ortalamaları	63
Şekil 4.3. Kontrol grubu ile apne gruplarının D vitamini ve fosfor ortalamaları	64
Şekil 4.4. Kontrol grubu ile apne gruplarının parathormon ve kalsiyum ortalamaları.....	64
Şekil 4.5. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının horlama, nefes alamayarak uyanma ve nokturi bulunma yüzdeleri	68
Şekil 4.6. Kontrol Grubu ile OUAS Gruplarının AHİ, Apne İndeksi ve Hipopne İndeksi Medyanları	68
Şekil 4.7. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının arousal indeksi, obstrüktif apne sayısı ve hipopne sayısı medyanları.....	69
Şekil 4.8. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının toplam O ₂ desatürasyonu, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) ve SPO ₂ < %90 kalış süresi medyanları	69
Şekil 4.9. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının ortalama SPO ₂ , minimum SPO ₂ ve maksimum SPO ₂ ortalamaları.....	70
Şekil 4.10. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının toplam uyku süresi (TST) ve uyku yeterliliği % ortalamaları	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Uyku Evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri	7
Tablo 2.2. Uyku Evrelerinin Skorlanması	8
Tablo 2.3. ICSD-3'e göre USB alt grupları	10
Tablo 2.4. OUAS fizyopatogenezinde rol oynayan faktörler	13
Tablo 2.5. OUAS eğilimini arttıran risk faktörleri	14
Tablo 2.6. OUAS ile ilişkili hastalıklar	17
Tablo 2.7. OUAS Semptomları	18
Tablo 2.8. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)	20
Tablo 2.9. Friedman dil pozisyonu (FDP)	21
Tablo 2.10. Standart PSG parametreleri	23
Tablo 2.11. PSG Endikasyonları	24
Tablo 2.12. OUAS Tanı Kriterleri	29
Tablo 2.13. AHI değerine göre OUAS sınıflaması	30
Tablo 2.14. OUAS yardımcı tanı yöntemleri	30
Tablo 2.15. OUAS'ta kullanılan tedavi yöntemleri	31
Tablo 2.16. OUAS'lı hastalarda kullanılması önerilmeyen ilaçlar	33
Tablo 2.17. PAP tedavisinde kullanılan başlıca noninvaziv mekanik ventilator çeşitleri	34
Tablo 2.18. OUAS'da en sık uygulanan cerrahi yöntemler	38
Tablo 2.19. OUAS sonuçları özeti	39
Tablo 2.20. OUAS'ta görülebilen kardiyovasküler olaylar	40
Tablo 2.21. 25(OH)D ₃ değerine göre D vitamininin yeterlilik düzeyi	48
Tablo 4.1. Demografik değişkenler sonuç tablosu	61
Tablo 4.2. Kan parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması	63
Tablo 4.3. D vitamini ile VKİ arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ki-Kare)	65
Tablo 4.4. Uyku parametreleri sonuç tablosu	66
Tablo 5.1. OUAS-D vitamini ilişkisini inceleyen çalışmalar	77

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel kandaki oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). Farklı ülkelerde yapılan birçok çalışmanın sonucunda OUAS prevalansı erkeklerde %3-7, kadınlarda ise %2-5 olarak saptanmıştır (2, 3). OUAS'da risk faktörleri olarak erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, anatomik anomaliler, kalıtım ve uyku sırasında solunum kontrolündeki bozulma ileri sürülmektedir (4). OUAS'ın ve D vitamininin birbirlerinden ayrı olarak obezite, metabolik sendrom ve diyabet ile olan ilişkisi yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır.

Polisomnografi (PSG), OUAS tanısı ve tedavi seçiminde altın standart tetkiktir. OUAS, Amerikan Uyku Hastalıkları Akademi Sınıflaması'na göre; hafif OUAS (AHI = 5-15), orta OUAS (AHI = 15-30) ve ağır OUAS (AHI > 30) olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (5).

D vitamini; yağda çözünen bir vitamindir. Diğer vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenir ve hormon olarak da adlandırılmaktadır. 25 hidroksilasyonun ürünü olan 25-Hidroksikolekalsiferol [25(OH)D₃] dolaşımdaki asıl D vitamini formudur ve insan plazmasındaki düzeyi 10-80 ng/ml (25-200nmol/l)'dir. D vitamininin yeterliliğini gösteren en önemli parametre serum 25(OH)D₃ düzeyidir. D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli bir klinik role sahiptir (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezleri üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması üzerindeki bilindik etkilerinden başka daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. D vitamini eksikliği; diyetle yetersiz alım, yetersiz güneş ışığı maruziyeti, malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, ilaç (özellikle antikonvülzan) kullanımında daha sık görülür. Bugün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, tonsiller hipertrofi, birçok kanser ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğin rolü olduğu saptanmıştır. Ayrıca son yapılan çalışmalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda D vitamini eksikliği yüksek prevalansta saptanmış ve akciğer enfeksiyonlarına yatkınlığa neden olduğu belirtilmiştir (7,8). D vitamini eksikliğin; adenotonsiller hipertrofi, havayolu kas zaafiyeti ve/veya kronik rinite yol açarak OUAS'a zemin hazırlayabileceği de tartışılan konular arasındadır (9). D vitamini eksikliğin yol açtığı

miyopati ve buna bağlı yaygın kas ağrısının da uyku kalitesini bozduğu düşünölmektedir (7). Őimdiye kadar yapılmış ęalıőmalara dayanarak OUAS ağırlığı arttıkęa serumdaki kalsiyum ve fosfor düzeyinin azalması, parathormon düzeyinin ise artması beklenmektedir.

Bu ęalıőmada; OUAS tanısı konulan hastalarda, metabolizmada ve biręok hastalığın fizyopatolojisinde rolü olduğu kanıtlanmıő olan D vitamininin serumda öłçölen formu olan 25(OH)D₃ düzeyi öłçölecektir. Ayrıca PTH, kalsiyum ve fosfor seviyeleri de değerlendirilecektir. Amacımız OUAS ile D vitamini eksikliği arasında iliőki olup olmadığını araőtırmaktır. Literatürde OUAS-D vitamini düzeylerine iliőkin yeterli ęalıőma olmadığından, ęalıőmamızın bu anlamda katkı sağlayacağı görüőündeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kesilmesi olarak tanımlanır. Uyku; hayatımızın yaklaşık üçte birini geçirdiğimiz, sağlıklı yaşam için vazgeçilmez olan bir olaydır (10).

Uykunun tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. Son yüzyıla kadar bir sır olarak kalan uyku; yüzyıllardır insanlığın ilgi odağı olmuştur. Uyku fizyolojisi konusunda ilk yayın olan “The Philosophy of Sleep” İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834’de yayınlanmıştır ve burada uyku; “ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem” olarak tanımlanmış ve uzun bir süre uykunun pasif bir süreç olduğu düşünülmüştür (11, 12). Uyku ile ilgili ilk tıbbi deneyler 1900’lü yılların başlarına dayanmaktadır. Legendre ve Pieron adlı . Fransız bilim adamları uykusuz bıraktıkları köpeklerin beyin omurilik sıvısını uykudan yeni uyanmış köpeklere verdiklerinde, bu köpeklerin yeniden uykuya daldıklarını göstermiş ve bu teoriye “Hipnotoksin teorisi” adını vermişlerdir (13). Sir William Osler, 1914 yılında “Principles and Practice of Medicine” isimli kitabının 8. baskısında, obez ve uykuya meyilli hastaları betimlemek için Charles Dickens’ın Joe karakterine ithafen “Pickwickian Sendromu” terimini kullanmış ve böylece uykuda periyodik solunum duraksamalarını ilk kez klinik bir tablo olarak tanımlamıştır (14). Elektroensefalogram (EEG) kaydının yapılması polisomnografinin temelini oluşturmaktadır. Alman nöropsikiyatrist Hans Berger, 1924 yılında insana ait ilk EEG kaydını gerçekleştirmiştir ve Berger’in makalesi 1929 yılında “The Archive für Psychiatrie und Nervenkrankheiten” dergisinde yayınlanmıştır. Berger 1930’lu yıllarda uyku ve uyanıklıkta insan beyninin farklı elektroensefalografik aktiviteleri olduğunu göstermiş ve uyuyan insanda da EEG kaydı almıştır (15). Alfred Lee Loomis 1937’de, EEG’de uykunun 5 farklı aşaması olduğunu görmüş ve bunları “A-B-C-D-E” harfleriyle tanımlamıştır. Loomis ve arkadaşları tarafından kaydedilen EEG dökümü, bugün bizim NREM (non-rapid eye movement) uyku olarak tanımladığımız uykudur (16). 1953 yılında Kleitman ve Aserinsky uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunu elektroensefalografide göstermişlerdir. Böylece uyku tetkiklerine elektrookülografi (EOG) eklenmeye başlanmıştır. 1956’da Burwell ve

arkadaşları uyku apne sendromunu bilimsel olarak tanımlamışlardır. 1965’de Avrupa’da Pickwick sendromlu hastalara birbirinden bağımsız olarak uyku kaydı yapan Fransa’da; Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya’da ise; Jung ve Kuhlo uyku apne sendromunu keşfedip tanımlamışlardır (17). 1972’de Guilleminault uyku çalışmalarına başlamıştır. Daha sonra solunumsal parametreler kullanılmaya başlanmış ve gündüz aşırı uykululuğun uyku apne sendromunun çok önemli bir patolojik bulgusu olduğuna dikkat çekilmiştir (18). 1974 yılında da Jerome Holland tarafından ilk kez tüm bir gece süren uyku çalışmaları “polisomnografi” olarak isimlendirilmiştir (17). 1975’de uyku tıbbı ile ilgili ilk kurumsal gelişme olmuş ve “Association of Sleep Disorders Center” (ASDC) kurulmuştur. Bu grup beş merkezden oluşmuş ve öncelikle kendi merkezlerini akredite ederek ortak standartlar oluşturmuşlardır. 1979 yılında ise ASDC ve APSS (Association for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışmanın ardından, ilk uyku bozuklukları sınıflaması olan Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders’ı yayınlamışlardır (19). 1981’de ise Collin Sullivan tarafından OUAS tedavisinde CPAP (Continuous positive airway pressure) ilk olarak uygulanmıştır (18). Uyku tıbbı ile ilgili ilk kitap ise Dement ve arkadaşları tarafından 1989 yılında yayınlanmıştır (20). 1990’lu yıllarda ise uyku tıbbı tüm dünyada yaygınlaşmaya başlamış ve giderek ilgi artmıştır.

Ülkemizde 1988’de ilk uyku araştırmaları derneği kurulmuş ve 1990’lı yıllardan itibaren bilimsel faaliyetlerine ivme kazandırarak uyku tıbbı hakkında farkındalığın, bilimselliğin ve standartizasyonun geliştirilmesi sağlanmıştır.

2.1.2. Uyku Evreleri

Uyku, homojen bir süreç değildir ve farklı elektrofizyolojik özellikler ile karakterize birbirini izleyen iki uyku dönemi tanımlanmıştır. Bunlar, hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (Rapid Eye Movements) ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı NREM (non- Rapid Eye Movements) dönemleridir. Bu iki farklı dönem tüm memeliler ve kuşlarda mevcuttur, uyanıklık dönemi ile birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılmaktadır (21). Bu iki evrenin birbirinden ayrılmasında kas tonusu, EEG aktiviteleri ve göz hareketleri esas alınır. NREM uyku da yine EEG özelliklerine göre üç alt evreye ayrılmıştır (22).

NREM Uykusu: NREM uykusu 3 evreden oluşur. 1. ve 2. evrelere yüzeysel uyku, 3. evreye ise derin uyku da denilmektedir (23). Uyku döngüsü NREM evresi ile başlar ve uykunun dinlendirici kısmı olarak tanımlanır. Bu evrede sempatik aktivite azalır, kalp hızı

ve kan basıncında düşme gözlenir. Tüm NREM evrelerinde kas aktiviteleri belirgin derecede azalır (24). NREM uykusu tüm gece uykusunun yaklaşık olarak %75-80'ini oluşturmaktadır.

Tüm gece uykusunun;

- NREM evre-1 % 1-5'ini,
- NREM evre-2 % 40-50'sini,
- NREM evre-3 % 20-25'ini oluşturur.

REM Uykusu: REM uykusu tüm gece uykusunun % 20-25'ini oluşturur (23). Tamamen kaybolmuş kas tonusu mevcuttur ancak EEG bulguları uyanıklık bulgularına benzer olduğu için REM uykusu aynı zamanda paradoksal uyku olarak da adlandırılmaktadır. REM döneminde atonik olmayan kas grupları; göz küresi kasları, orta kulak ve diafragma kasıdır. (25). Beynin aktif olduğu ve rüyaların görüldüğü (%80) evre REM evresidir.

Uykunun ilk yarısında NREM, ikinci yarısında REM dönemi baskındır. Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan dönem bir uyku siklusu olarak tanımlanmaktadır. Bu sikluslar 90-120 dakika sürer ve gece boyunca ortalama 4-6 defa tekrar etmektedir (23). Uyku evrelerinin dağılımı yaşa göre farklılıklar göstermektedir. Adölesan çağdan sonra derin uyku evresi gitgide kısalır, hatta yaşlılıkta tama yakın kaybolabilir. REM uykusu ise yenidoğan ve çocuklukta baskın iken adölesan döneme kadar kısalır ve daha sonra sabit kalır (25).

2.1.2.1. Uyku Evrelerinin polisomnografik olarak skorlanması (26, 5)

Alfa ritmi: Frekansı 8-13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan sinüzoidal dalga aktivitesidir. Gözler kapalı uyanıklıkta hakim olan dalga paternidir

Beta ritmi: Frekansı 13 Hz'den fazla olan dalga paternidir. Daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanır. Gözler açık uyanıklıkta görülen dalgadır. Diğer uyku evrelerinde görülmemesine rağmen N1'de de görülebilir.

Göz kırpma: 0,5-2 Hz'lik karşılıklı vertikal göz hareketleridir. Uyanıklıkta; gözler açık veya kapalı iken görülebilir.

Okuma göz hareketleri: Birbirinin tersi yönde olan önce yavaş sonra hızlı fazlı göz hareketleridir.

Yavaş göz hareketleri (slow eye movements (SEM)): En az 500 msn'lik defleksiyonla başlayan düzenli, karşılıklı, sinüzoidal hareketlerdir.

Düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi): Frekansı 4-7 Hz arası değişen, düşük genlikli, amplitüdü için belirgin sınırlar olmayan, santral verteksten kaynaklanan ve uykuda en çok görülen EEG dalga aktivitesidir.

Verteks keskin dalgaları (V dalgaları): En iyi santral bölgeden kaydedilen, keskin ve 0,5 saniyeden daha kısa süren dalga aktiviteleridir.

Uyku başlangıcı (sleep onset): Uyanıklık dışında herhangi bir evrenin başladığı ilk epoktur ve genellikle N1'dir.

K kompleksi: EEG zemin aktivitesinden belirgin şekilde ayırt edilebilen, keskin negatif bir dalgayı takip eden pozitif komponentten oluşur. En az 0,5 sn sürer ve en yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır.

Uyku içiği (sleep spindle): Genellikle 12-14 Hz'lik (11-16 Hz) olan, en az 0,5 saniye süren, en yüksek amplitüdünün santral derivasyonlardan alındığı, peşpeşe olan küçük dalgalar.

Sıklık alternan patern (CAP): 2-60 saniye süren, daha çok NREM uykusunda görülen, tekrarlayıcı aktivitelerdir.

Yavaş dalga aktivitesi: 0,5-2 Hz frekanslı, frontal bölgeden yapılan ölçümlerde en az 75 µV amplitüdlü dalgalar.

Hızlı göz hareketleri (REM=Rapid eye movements): Düzensiz, keskin, karşılıklı ve 500 msn'den daha kısa süren defleksiyonla başlayan göz hareketleridir.

Düşük çene EMG tonusu: EMG aktivitesi genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir.

Testere dişi dalgalar: 2-6 Hz'lik keskin kenarlı, inişli-çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalar. En yüksek amplitüd santral bölgeden kaydedilir. Genelde REM göz hareketlerine eşlik eder.

Geçici kas aktivitesi: Düşük EMG dalgası üzerine süperpoze olan, 0,25 saniyeden kısa süreli düzensiz EMG aktivitesi çıkışlarıdır.

Uyku evreleri skorlanırken uykunun başlangıcından bitişine kadar tüm kayıt sayfalarına bölünür, bu sayfaların her birine bir epok adı verilir, süresi genellikle 30 sn olarak alınır ve ayrı ayrı skorlanır (26, 27).

2.1.2.2. Polisomnografik skrolama kuralları (AASM'YE GÖRE) (26, 5):

1. Uykunun skorlanması, uykunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik epoklarla yapılmalıdır.
2. Her epok ayrı ayrı evrelendirilmelidir.
3. Bir epokta iki ya da daha fazla uyku evresi varsa, epoğun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanmalıdır.

Tablo 2.1. Uyku Evrelerinin elektrofizyolojik belirteçleri

Uyku evresi	EEG	EOG	EMG (çene)
Evre W (uyanık)	Gözler kapalı: alfa ritmi Gözler açık: düşük amplitüdlü karışık	Yavaş ya da hızlı istemli göz hareketleri Göz kırpma hareketleri	Nispeten yüksek voltajda aktivite
NONREM Evre 1	Teta aktivitesi Nispeten düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite Verteks dalgaları (gecenin başlangıcında)	Yavaş göz hareketleri (SEM) (genelde gecenin başlangıcında)	Uyanıklığa göre düşük aktivite
NONREM Evre 2	Uyku içcikleri ve K kompleksleri Düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite	Yer yer EEG dalgalarının yansması	Kısmen düşük aktivite
NONREM Evre 3	Yüksek amplitüdlü, düşük frekanslı delta dalgaları	Yer yer EEG dalgalarının yansması	Kısmen düşük aktivite
REM	Düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite Keskin kenarlı testere dişi dalgaları (2-6 Hz)	Hızlı göz hareketleri (REM)	Tüm kaydın en düşük seviyesinde aktivite Geçici kas aktiviteleri

Tablo 2.2. Uyku Evrelerinin Skorlanması (5, 26)

Evre W (Uyanıklık)

- 1) Oksipital bölgeden alınan kayıttta, epoğun %50'sinden fazlası alfa ritmi ise W evresi olarak skorlanır
- 2) Alfa ritmi belirgin değil ancak aşağıdakilerden biri veya daha fazlası görülüyorsa W olarak skorlanır
 - i. 0,5-2 Hz'lik göz kırpma
 - ii. Okuma göz hareketleri
 - iii. Normal veya yüksek kas tonusu ile beraber görülen düzensiz, hızlı göz hareketleri

Evre N1

- 1) Alfa ritmi olan bir kişide, epoğun %50'sinden fazlasında alfa ritmini yerini düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivite alıyorsa bu epok N1 olarak skorlanır
- 2) Alfa ritmi olmayan kişide ise aşağıdakilerden birinin başlaması durumunda o epok N1 olarak skorlanır
 - i. Evre W'deki bazal frekanstan en az 1 Hz daha yüksek olacak şekilde yavaşlama (yaklaşık 4-7 Hz)
 - ii. Verteks keskin dalgaları
 - iii. Yavaş göz hareketleri

Evre N2

- 1) Epoğun N2 olarak skorlanabilmesi için, ya o epoğun ilk yarısı veya önceki epoğun ikinci yarısında aşağıdakilerden en az birinin bulunması gerekmektedir
 - i. Bir veya daha fazla K kompleksi (arousalın eşlik etmediği)
 - ii. Bir veya daha fazla uyku içiği

Evre N3

Yaşa bakılmaksızın epoğun %20 veya daha fazlasında yavaş dalga aktivitesi izleniyorsa N3 olarak skorlanır

Evre R

Bir epoğun evre R olarak skorlanabilmesi için aşağıdakilerden tümü bulunmalıdır

- i. Düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG
- ii. Düşük çene EMG tonusu
- iii. Hızlı göz hareketleri

2.2. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Tıpta hastalıkların sınıflandırılması; tanı koyma, prognoz belirleme ve tedavi seçimi hakkında hekimlere yol göstericidir. Uyku bozuklukları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında “American Sleep Disorders Association” tarafından “Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders” (Uyku ve Arousal Bozukluklarının Tanısal Sınıflaması) adı ile yayınlanmıştır (19). 1991 yılında ise uyku tıbbı ile ilgili güncel gelişmeler ışığında “American Sleep Disorders Association”; American Academy of Sleep Medicine (ASDA) ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması’ (International Classification of Sleep Disorders-ICSD)'nı hazırlamıştır (28). Daha sonra 1997 ve 2005 yıllarında sınıflama 2 kere revizyona uğramıştır. 2005 yılında yayınlanan ICSD-2 sınıflamasında 8 ana gruptan oluşan 85 uyku bozukluğu tanımlanmıştır (1). Aradan geçen yıllar içinde bu sınıflama ciddi değişikliklere uğramış ve son olarak Şubat 2014’de ICSD-3 şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır (29, 30).

ICSD-3 sınıflamasına göre uyku bozuklukları 7 ana başlıkta toplanmıştır (29):

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku hastalıkları

2.3. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve morbidite ile mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları (USB) denmektedir (18).

Son sınıflama olan ICSD-3’te bu hastalıklar obstruktif uyku apne hastalıkları, santral uyku apne sendromu, uyku ilişkili hipovekilasyon sendromları gibi klasik başlıkların yanında diğer sınıflamalardan farklı olarak; uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ismi ile yani bir alt başlık oluşturulmuş, horlama ise izole semptom olarak ele alınmıştır (29).

Ayrıca yine bu yeni sınıflamada göze çarpan majör değişikliklerden biri ise çoğunlukla EEG içermeyen, sınırlı parametreleri olan “Out of Center Sleep Testing-OCST” cihazlarının uyku apne sendromu tanısında kullanım için uygun olduğunun ilk defa açıkça vurgulanmasıdır (29).

Tablo 2.3. ICSD-3’e göre USB alt grupları

Obstrüktif uyku apne sendromu

- Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu
- Çocukluk obstrüktif uyku apne sendromu

Santral uyku apne sendromu

- Cheyne-Stokes solunumu (CSS) ile birlikte görülen santral uyku apne sendromu
- Medikal hastalığa bağlı CSS olmadan santral uyku apnesi
- Yüksek rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi
- İlaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
- Primer santral uyku apnesi
- İnfantta primer santral uyku apnesi
- Prematürlerde primer santral uyku apnesi
- Tedaviye bağlı santral uyku apnesi

Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon Sendromları

- Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS)
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik disfonksiyon ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon
- İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- Medikal hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

Uyku ile ilişkili Hipoksemi Sendromu

2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.4.1. Tanım

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel kandaki oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). OUAS başta kardiyovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açmakla birlikte, işgücü kaybı ve trafik kazalarına sebebiyet vermesi nedeni ile de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (31). OUAS hastalarında meydana gelen komplikasyonlar sonucu tahmin edilen yıllık mortalite %2-3 olarak bildirilmiştir ki bu da OUAS'nin toplum sağlığı açısından önemini ayrıca sergilemektedir (32).

2.4.2. Epidemiyoloji

OUAS, her iki cinsiyette, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik seviye ve etnik gruplarda rastlanabilir ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biri olarak kabul edilmektedir. OUAS en çok 40-65 yaşlar arasında karşımıza çıkmakta ve 65 yaşından sonra plato çizmektedir. Orta yaş aralığında OUAS erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Kadın-erkek arasındaki bu farklılık, kadınların OUAS semptomları ile poliklinik başvurularının daha nadir olmasına bağlı olabilir. Ayrıca premenapozal kadınlarda OUAS görülme sıklığının erkeklerden daha az olması seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır (33).

Tarihteki ilk epidemiyolojik çalışma 1980 yılında Lugaresi ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada semptom değerlendirilmesi yapılarak OUAS şiddeti tahmin edilmeye çalışılmıştır ve OUAS prevalansı erkeklerde %25, kadınlarda ise %15 olarak bulunmuştur (34). PSG kaydı ile yapılan ilk prevalans çalışması ise 1983 yılında Lavie tarafından yapılmıştır. 1502 işçiye yapılan anket çalışması neticesinde, 300 kişinin OUAS ile uyumlu semptomları olduğu tespit edilmiş, anket sonuçlarına göre seçilen 78 kişiye ise PSG uygulandığında OUAS prevalansı %2.7 olarak saptanmıştır (35).

Ülkemizde OUAS prevalansı açısından net rakamlar vermek maalesef mümkün değildir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, toplumumuzdaki prevalans %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (36). 2010 yılında yapılan TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) çalışmasında ise 51 farklı ilde toplamda 5021 hastaya

OUAS riski sorgulanmış ve risk prevalansı %13.7 (erkeklerde %11.1, kadınlarda ise %20.2) olarak tespit edilmiştir (37).

Farklı toplumlarda yapılan prevelans çalışmalarında ise genel olarak OUAS erkeklerde %3.1-7.5, kadınlarda ise %2.1-4.5 olarak saptanmıştır (3, 38).

2.4.3. Fizyopatoloji

Patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış olan OUAS'a katkıda bulunan faktörler bireyden bireye değişkenlik göstermekle birlikte fizyopatogenezi oldukça karmaşıktır (39,40)

Üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu OUAS fizyopatolojisinde en çok aydınlatılan mekanizmadır ve nöromusküler, santral vb. olayların da katkıda bulunduğu bilinmektedir. En sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde obstrüksiyon izlenmektedir (41). OUAS'da uyanıklık halinde dilatatör kaslar sayesinde havayolu açıklığı sağlanmış olur ancak uyku halinde bu aktivite kaybolur ve faringeal havayolu kollabe olma eğilimindedir. Bu oluşan kollaps sonucu hipoksi ve hiperkapni gelişir; bu da solunum çabasının artmasına yol açarak arousala neden olur; böylelikle solunum olayı tekrar gerçekleşir. Hasta solunumun başlaması ile tekrar uyur ve bu olay sikluslar halinde devam eder (42).

OUAS fizyopatolojisinde üzerinde durulan mekanizmalardan biri “Birleşik Teori” görüşüdür. Bu teorinin komponentlerini subatmosferik intraluminal basınç, ekspiratuvar daralma, Starling yasası ve azalmış ventilatuvar motor output oluşturur (43). Bu teorinin temel dayanağı çeşitli nedenlerle (obezite, ileri yaş, küçük lümen, artmış ekstraluminal basınç gibi) kollabe olmaya eğilimli olan farinkstir. ÜSY dilatör kasları üzerine ventilatör motor outputun azalması bu teorinin başlangıç noktasını oluşturur. Bu azalma toraks kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuvar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farinks kaslarında tonus kaybına neden olur. Faringial obstrüksiyon faringial kompliansta ve hava akımında artışa neden olur ve bu olay “Venturi Prensibi” olarak da adlandırılmaktadır. Gelişen obstrüksiyon sonucunda hızlanan hava; havayolu duvarına çarparak daha fazla negatif basınç oluşturur. Bu negatif basınç, havayolunu açık tutmaya çalışan basıncın üzerine çıkınca havayolunda kollaps gelişir ve apne oluşur; bu teori “Bernoulli İlkesi” olarak adlandırılır. Sözü edilen olaylar sonucu ortaya çıkan hiperventilasyon sonucu kandaki karbondioksit seviyesi düşer, oluşan hipokapni sonucunda ventilatuar motor output azalır ve aynı olaylar yeniden başlar (43).

Sonuç olarak ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim neticesinde gelişir, ancak temel faktörler küçük faringeal lümen ve transmural basınçtır (43). OUAS fizyopatolojisinde bilinen ve sorumlu tutulan mekanizma ÜSY obstrüksiyonu olmasına rağmen, üst solunum yolundaki olayların aslında bir neden değil sonuç olduğu ve tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (44). Tablo 2.4.'te OUAS fizyopatogenezinde rol oynayan faktörler gösterilmiştir.

Tablo 2.4. OUAS fizyopatogenezinde rol oynayan faktörler

1.Genel faktörler

- Yaş
- Obezite
- Erkek cinsiyet
- Horlama
- Genetik
- İlaçlar (etanol, hipnotikler)

2. Mekanik faktörler

- Supin pozisyon
- Artmış üst solunum yolu kompliyansı
- Artmış üst solunum yolu direnci

3. Üst solunum yolu açıklığını azaltan etkenler

- Anatomik lezyonlar (büyümüş tonsiller,mikrognati)
- Boyun çapı
- Baş ve boyun pozisyonu
- Nazal obstrüksiyon

4. Üst solunum yolu kas fonksiyonu

- Anormal üst solunum yolu dilator kas aktivitesi
- Bozulmuş üst solunum yolu kas ve diyafragma ilişkisi

5. Üst solunum yolu refleksleri

- Negatif basınca bozulmuş cevap
- Solunum kontrolünde bozulma

6. Santral faktörler

- Artmış santral güdü periyosidite
- Azalmış kimyasal güdüler
- Solunum hacmine bozulmuş cevap

7. Arousal (uyanma)

- Bozulmuş uyanma yanıtı
 - Postapneik hiperventilasyon
-

2.4.4. Risk Faktörleri

OUAS görülme sıklığını arttıran faktörler Tablo 2.5’te özetlenmiştir

Tablo 2.5. OUAS eğilimini arttıran risk faktörleri

Obezite
Erkek cinsiyet
Yaş
İrk
Genetik faktörler
Sigara
Alkol ve sedatif/hipnotik ilaç kullanımı
Eşlik eden hastalıklar (Üst solunum yolu patolojileri, kardiyovasküler bozukluklar vb.)

2.4.4.1. Obezite

Obstrüktif uyku apne sendromu için bilinen ve en sık görülen risk faktörü obezitedir (45). Vücut kitle indeksine (VKİ) göre aşırı kiloluluk ve obezite, World Health Organization (WHO) kriterlerine göre; zayıf: $VKİ < 18.5 \text{ kg/m}^2$, normal kilolu: $18.5 < VKİ < 24.9 \text{ kg/m}^2$, aşırı kilolu: $25 < VKİ < 29.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class I: $30 < VKİ < 34.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class II: $35 < VKİ < 39.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class III: $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olarak sınıflandırılmıştır (46). VKİ arttıkça OUAS sıklığının arttığı bilinmektedir (47). Özellikle üst vücut obezitesi olanlar ve $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan morbid obezlerde bu risk daha da fazladır (48, 49) Obez OUAS’lı hastalarda boyun çevresinde aşırı yağ dokusu birikimi, normalden uzun yumuşak damak ve geniş uvula nedeni ile havayolunda daralma mevcuttur (50). Boyun çevresi de OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm’den fazla olan boyun çevresi riski daha da arttırmaktadır (51). Boyun çevresi ölçümü ÜSY’deki yumuşak ve yağ dokuyu göstermektedir. Yağ doku daha çok lateral faringeal duvar ve lateral faringeal yağ yastıklarında birikmektedir (52).

2.4.4.2. Cinsiyet

Erkek cinsiyet, OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerin, kadınlara göre OUAS açısından 2-3 kat daha yüksek risk altında oldukları bilinmektedir (4). Üst solunum yolunda faringeal ve supraglottik hava yolu rezistansı erkeklerde daha yüksektir. Bu da erkeklerde OUAS riskini artırır. Erkeklerdeki bu rezistans artışı, androjenlerin etkisi ile yağ dağılımının santral tipte olmasına, androjenlerin stimüle edici etkisine ya da kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisine bağlı olabilir (53, 54). Progesteron düzeyinin yüksek olduğu luteal fazda üst hava yolunda dilatör kas aktivitesi yüksek olduğu bilinmektedir. Postmenapozal dönemde OUAS prevalansının kadınlarda progesteron hormonunun azalmasına bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (55). Hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda cinsiyete bağlı koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (4).

2.4.4.3. Yaş

Obstrüktif uyku apne sendromu yaygınlığı yaşla birlikte artış göstermekte, 65 yaşından sonra bir plato çizmektedir. Yaşlılıkta (>65 yaş), orta yaşlı (35-64 yaş) kadın ve erkeklere göre 2-3 kat sık görülmektedir (56). Yaşla beraber olan bu artışın nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır ancak; yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı düşünülmektedir (57).

2.4.4.4. Etnik köken

Irka ait faktörlerin de bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Afrika kökenli Amerikalılar, Pasifik adalarında yaşayanlar, Doğu Asyalılar ve Meksikalılarda OUAS sık görülmektedir (58, 59)

2.4.4.5. Genetik

Obstrüktif uyku apne sendromunda rastlanılan konjenital hastalıklar sebebi ile genetik faktörlerin önemi üzerinde durulmaktadır (60). OUAS insidansının bazı ailelerde ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu bilinmektedir (61). Ailevi olarak obeziteye yatkınlık, kısa mandibula ve maksillanın görüldüğü kraniofasial problemler, ÜSY yumuşak doku hacim değişiklikleri ve uyku sırasında solunumsal kontrol/yanıt gibi pek çok OUAS ilişkili faktörün ortak bir genetik kökene bağlı olduğu düşünülmektedir (39). Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılarda serotonin reseptör 2a'da (HTRA2a) rs9526240 polimorfizminin OUAS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (62).

Ülkemizde 2003'te İstanbul'da yapılan bir çalışmada OUAS'lı hastalarda HLA-A28, CW3 ve DR15 doku antijenlerinin sağlıklı kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (63).

2.4.4.6. Sigara

Sigara-OUAS ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır, ancak nikotinin faringeal hava yollarında inflamasyon ve konjesyona yol açıp horlama ve OUAS eğilimini arttırdığı ön görülmektedir (64). Ayrıca sigara içen bireylerin OUAS'a yatkınlığının, sigara içmeyenlere göre üç kat yüksek olduğu yapılan epidemiyolojik bir çalışmada gösterilmiştir (65).

2.4.4.7. Alkol ve Sedatif/Hipnotik İlaç Kullanımı

Alkol ve sedatif/hipnotik ilaçlar ÜSY'nin nöromusküler aktivitesini azaltır ve arousal eşiğini arttırırlar bu da OUAS için zemin oluşturur veya varolan OUAS'ın ağırlaşmasına neden olur (66). Ancak kronik alkol kullanımının OUAS gelişimi üzerindeki etkisi henüz net değildir (67).

2.4.4.8. Eşlik eden hastalıklar

OUAS ile birçok klinik tablo arasında birliktelik vardır ve Tablo 2.6.'da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. OUAS ile ilişkili hastalıklar (36)

Üst solunum yolu patolojileri
- Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larinks hastalıkları
Kraniofasiyal bozukluklar
- Pierre-Robin, Trisomi 21, Fragile X, Prader Willi, Larsen Sendromları
Akciğer hastalıkları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım, intertisyel akciğer hastalıkları, kifoskolyoz, pektus ekskavatum
Endokrin hastalıklar
- Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite, testosteron tedavisi
Kardiovasküler hastalıklar
- Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
Gastrointestinal hastalıklar
- Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları
- Sistemik lupus eritematozis (SLE), romatoid artrit, skleroderma, CREST Sendromu
Nöropsikiyatrik hastalıklar
- Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Myastenia Gravis, anksiyete, depresyon, psikozlar
Diğer
- Polikistik over hastalığı, menopoz, gebelik

2.4.5. Tanı

OUAS ve diğer uyku ilişkili solunum bozukluklarının doğru tanısı, bu hastalıkların etkili tedavisini sağlama ve prognozu iyileştirmede ilk şarttır. PSG, OUAS tanısında altın standart olmakla birlikte, diğer tanı yöntemleri de akılda tutulmalıdır.

OUAS tanısı için tanı yöntemlerini 5 ana başlık altında toplayabiliriz (68):

- Klinik tanı
- Radyolojik tanı
- Endoskopik tanı
- PSG
- Yardımcı tanı yöntemleri

2.4.5.1. Klinik Tanı

2.4.5.1.1. Semptomlar

OUAS’da en sık karşılaşılan semptomlar; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, uykusuzluk ve boğulma hissi ile uyanmadır (69, 70). OUAS olan hastaları belirlemek için detaylı öykü, sistem sorgulaması ve fizik muayene şarttır (71). OUAS’a ait semptomlar ve klinik bulgular Tablo 2.7’de özetlenmiştir.

Tablo 2.7. OUAS Semptomları

• Horlama • Uykuda boğulma hissi • Tanıklı apne • Gündüz aşırı uyku hali • Uykusuzluk • Kişilik değişiklikleri • Bilişsel bozukluklar • Karar verme yetisinde azalma • Unutkanlık • Çevreye uyum güçlüğü • Sabah baş ağrısı • Anksiyete, depresyon, psikoz • Konuşma bozukluğu • Uykuda anormal motor aktivite	• Nokturnal aritmiler • Atipik göğüs ağrısı • Gastroözefagial reflü • Empotans, libido azalması • Noktüri, enürezis • Nokturnal öksürük • İşitme kaybı • Gece aşırı terleme • Ağız kuruluğu
--	---

Horlama

Horlama OUAS’lı hastaları doktora getiren en sık semptomlardan biridir. OUAS’lı hastaların %70-95’inde horlama görülür (72). Genel olarak toplumda ise erişkinlerin en az %20’sinin, 40 yaş üzerindeki erkeklerin ise yaklaşık %60’ının horladığı bilinmektedir (73, 74). Horlama, uyku esnasında inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarinkste oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir ses olarak tanımlanır. OUAS’lı hastalarda habituel horlama görülür ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (36). Obezlerde horlama 3 kat daha sıktır (75). Horlamaya neden olan anatomik nedenler (büyük tonsiller, adenoid vejetasyon, septal deviasyon vb.), obezite, alkol, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, cinsiyet, yaş, hipotroidi ve akromegali gibi klinik durumlar sonrasında ortaya çıkabilir (26). Horlaması olanlarda yüksek OUAS prevalansı olmasına rağmen, pozitif prediktif değeri %63, negatif prediktif değeri %56’dır (71).

Tanıklı Apne

OUAS'lı hastaların eşleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tarif edebilirler (76). Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (36). Tanıklı apnenin ayırıcı tanısında; KOAH, astım ve konjestif kalp yetmezliğini de unutmamak gerekir (74, 77).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH)

Gündüz aşırı uyku hali de horlama gibi OUAS'ın en sık görülen semptomlarından biridir. Tekrarlayan apne, hipopne ve arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastaların ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmesi şeklinde tanımlanır (79). Gündüz aşırı uyku hali OUAS hariç birçok hastalıkta da görülebilir. Bu nedenle spesifitesi düşüktür ancak ağır OUAS'ta tanı koymada oldukça yardımcıdır (78). GAUH ayrıca; yetersiz uyku, insomnia, narkolepsi, idiopatik hipersomni, vardiya usulü çalışanlarda düzensiz uyku, nöroanatomik lezyonlar, hipnotik/sedatif ilaç kullanımı, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, Kleine-Levin Sendromu ve psikiyatrik hastalıklarda da görülebilir (79, 80). Gündüz aşırı uykululuk halinin ağırlığı; apne periyodlarının sıklığı, apnelerin süresi ve nokturnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir (76). GAUH bireylerin başta dikkat gerektiren işler olmak üzere iş ve sosyal hayatlarını önemli ölçüde etkiler. Uykululuk hali ve bilişsel fonksiyon bozuklukları en çok trafikte araç kullanımı gibi dikkat gerektiren aktivitelerde etkilenmektedir (81).

GAUH değerlendirilmesi için objektif ve standart bir test olan multiple sleep latency test (MSLT) geliştirilmiş, fakat uygulanması zor ve bir ekip gereksinimi olduğundan, Stanford Sleepiness Scale, Epworth uykululuk skalası (EUS) gibi uykululuğu ölçen pratik, öznel skalalar düzenlenmiştir (82, 83, 84). Günümüzde çok kullanılan EUS 8 sorudan oluşan standart bir ankettir. Gündüz uykululuk halini değerlendirmek için kullanılan EUS yetişkinler için kolay ve güvenilir bir testtir (85). Skalada her soru için cevaplar 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam skor elde edilir. 10 puanın üzeri uykululuk halini tanımlamak için kullanılır (86). Ancak bazı çalışmalarda hastalığın şiddeti ile uykululuk derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (87, 88).

Tablo 2.8. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)

DURUM	PUAN			
Otururken, okurken	0	1	2	3
Televizyon seyredirken	0	1	2	3
Toplulukta (tiyatro, toplantı salonları gibi yerlerde) hareketsiz otururken	0	1	2	3
Araç içi 1 saati aşamayan seyahatlerde yolcu iken	0	1	2	3
Öğleden sonra uzanır durumda dinlenirken	0	1	2	3
Birisi ile sohbet ederken	0	1	2	3
Alkolsüz bir öğle yemeği sonrası otururken	0	1	2	3
Araç kullanırken trafikteki birkaç dakikalık duraklamalarda (kırmızı ışık gibi)	0	1	2	3

‘ İç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu ? ’ sorularına hastaların;

0= ‘Hiç yok.’

1= ‘Hafif derecede var.’

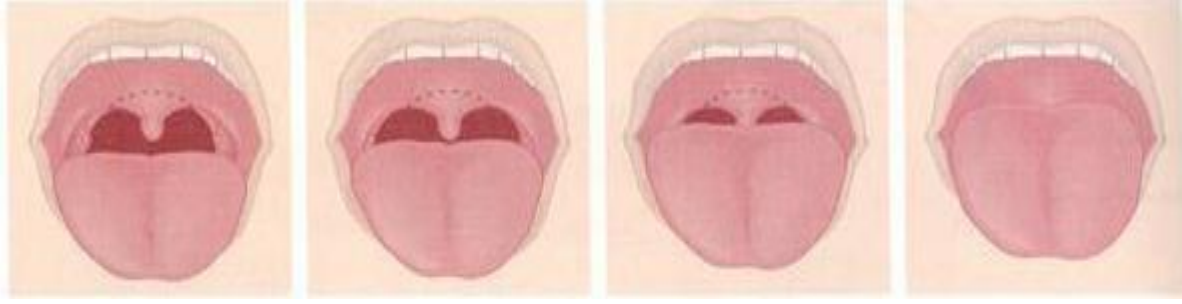
2= ‘Orta derecede var.’

3= ‘İleri derecede var.’ seçeneklerden biriyle yanıt vermesi istenir.

2.4.5.1.2. Fizik Muayene

OUAS’lı bireylerde fizik muayenede tanı koyduracak kesin, spesifik bir bulgu yoktur. Fizik muayenede temel amaç, obstrüksiyona yol açan anatomik veya fonksiyonel patoloji varsa tespit etmek ve düzeltilebilir lezyonları saptamaktır. Özellikle ÜSY’de hava akımını engelleyen anatomik lezyonlar (septal deviasyon, nazal polip, hipertrofik tonsil, uvula patolojileri vb.) mutlaka tespit edilmeli ve Kulak Burun Boğaz (KBB) bölümüne yönlendirilmelidir.

ÜSY muayenesinde dil-yumuşak doku ilişkisi ve dilin boyutunu değerlendirebilmek amacı ile Mallanpati sınıflaması veya M.Friedman’ın önerdiği Mallanpati sınıflamasının bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir (89, 90). Muayene edilirken hastanın dilini ağzının içinde istirahat halinde tutarken açması istenir. Birtakım çalışmalarda FDP ile OUAS şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir. (91).



Şekil 2.1. Friedman dil pozisyonu (FDP)

Tablo 2.9. Friedman dil pozisyonu (FDP)

Evre 1: Uvula, yumuşak damak ve tonsillerin tamamı görülür

Evre 2: Uvula ve tonsillerin üst kısmı görülür

Evre 3: Uvula ve yumuşak damağın sadece bir bölümü görülür

Evre 4: Sadece sert damak görülür, yumuşak damak görülmez

Fizik muayene esnasında hastanın kilosu ve boyun çevresi de ölçülmelidir. Beden kitle indeksi ve vücut ağırlığı arttıkça OUAS eğiliminin de arttığı bilinmektedir. Eğer OUAS’a eşlik eden hastalık varsa; o hastalığa ait fizik muayene bulguları da saptanacaktır. Ancak OUAS’lı bireylerde fizik muayenenin tamamen normal olabileceği de mutlaka akılda tutulmalıdır.

2.4.5.2. Radyolojik Tanı

Günümüzdeki radyolojik tetkikler ÜSY ve çevre yumuşak dokularının anatomik yapıları ve fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olmamıza yardımcı olur. Görüntülemeye statik ve dinamik yöntemler kullanılabilir. Statik yöntemler ile kemik yapılar ve yumuşak dokuların boyutları , yağ ve sıvı oranları ; dinamik yöntemlerle ise solunum ve uykuya bağlı değişiklikler saptanır (92). Ancak uykuda solunum bozukluğu olan bireylerde radyolojik yöntemler, tanıdan ziyade, uygulanacak tedavilerin kararı ve tedavi başarısını değerlendirmekte kullanılır.

OUAS tanısına yardımcı radyolojik yöntemler:

- Sefalometri
- Sineradyografi

- Bilgisayarlı tomografi (BT)
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- Floroskopi
- Akustik refleksiyon

2.4.5.3. Endoskopik Tanı

OUAS tanısında endoskopik tanı yöntemi olarak kullanılan ve burundan glottise kadar ÜSY değerlendirmesi yapan nazofarengoskopi ile, dinamik havayolu değişiklikleri ve havayolunun kollabe olduğu seviye tespit edilebilir (93). Endoskopik değerlendirme sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılır; böylelikle kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir.

Endoskopik olarak obstrüksiyonun olduğu düzeyin sınıflandırılması ;

Tip 1: Orofarengeal

Tip 2: Orofarengeal ve hipofarengeal

Tip 3: Hipofarengeal olarak yapılır

Ancak bu yöntemle saptanan seviyenin uyku sırasındaki obstrüksiyon yerinin kesin bir göstergesi olmadığı da bilinmelidir (92, 93).

2.4.5.4. Polisomnografi

OUAS tanısı ve tedavi seçiminde PSG altın standart tetkiktir. Polisomnografi ile uyku esnasında kardiyak, respiratuar, nörofizyolojik, diğer fizik ve fizyolojik parametreler belli bir periyot, ancak genellikle tüm gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilir (94). Polisomnografi kaydı yapılırken hastanın uyuyacağı oda mümkün olduğunca ev koşullarına benzemeli, kayıt sistemi, kapalı devre video düzeneği ve ses yalıtımı olmalıdır. Kayıttan birkaç gün önceden hastanın uyku düzenini bozabilecek ilaçlar kesilmeli, kayıt günü ise çay, kahve, alkol tüketimine izin verilmemelidir (95).

Standart bir PSG’de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 2.10. ’da gösterilmiştir:

Tablo 2.10. Standart PSG parametreleri

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrookülografi (EOG)
3. Elektromiyografi (EMG-submentalis)
4. Oronazal hava akımı
5. Torakoabdominal hareketler
6. Oksijen satürasyonu
7. Elektrokardiyografi (EKG)
8. Elektromiyografi (EMG-Anterior tibial kas)
9. Vücut pozisyonu

Uykunun evrelendirilmesi, yüzeysel-derin-REM uykusunun ayırımı ve patolojik bulguların tespiti EEG, EMG ve EOG ile saptanır. Torakoabdominal hareketler ve oronazal hava akımı ile ise apnenin varlığı, süresi ve tipi saptanır. Oksijen satürasyonunun izlemi ile desatürasyonların (postapneik veya nonapneik) varlığı, süresi, derecesi saptanır. EMG ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır. Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, myokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur (76).

PSG’de kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olmalıdır. Tüm kayıt süresi ise ortalama 6-8 saattir. Kayıtları yorumlamak ise manuel yapılabildiği gibi bilgisayar desteği ile ya da tam otomatik olarak yapılabilir..

AASM’nin 2005’te revize ettiği rapora göre PSG, Tablo 2.11’de görülen durumlarda endikedir.

Tablo 2.11. PSG Endikasyonları (1)

1. USB tanısında, tedavinin değerlendirilmesi ve takibinde
2. Pozitif havayolu basınç cihazlarının titrasyonunda
3. Diğer solunum bozuklukları (USB semptomları varsa)
4. Narkolepsi
5. Parasomni ve uyku ilişkili nöbet hastalıkları
6. Huzursuz bacaklar sendromu (HBS) ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PEHB)
7. İnsomni ve depresyon
8. Diğer bozukluklar

Günümüzde polisomnografi çalışmaları 4 tiptir (96):

Tip 1: Gözetimli standart PSG, uyku laboratuvarında, teknisyen gözetiminde uygulanır.

Tip 2: Gözetimsiz: >7 Kanallı, EEG kanallarının olduğu, evde, gözetimsiz olarak uygulanır.

Tip 3: En az 4 parametre içeren çalışmalar. (Genellikle uykunun skorlanması için gerekli elektrofizyolojik ölçümleri içermeyen cihazlardır.)

Tip 4: 1-2 parametrelili cihazlar. (Genellikle arteriyel oksijen saturasyonu ve solunumsal çaba ile hava akımı ölçümünün kombinasyonu şeklinde ölçüm yapan cihazlardır.)

2.4.5.4.1. Tanımlar

Solunum skorum kuralları ve tanımlar AASM'nin 1995 - 1999 - 2001 - 2007 ve 2012'de yaptığı değişikliklerle düzenlenmiştir.

Apne

Apne; ağız ve burundaki hava akımının 10 saniye veya daha uzun süre durması olarak tanımlanır (97).

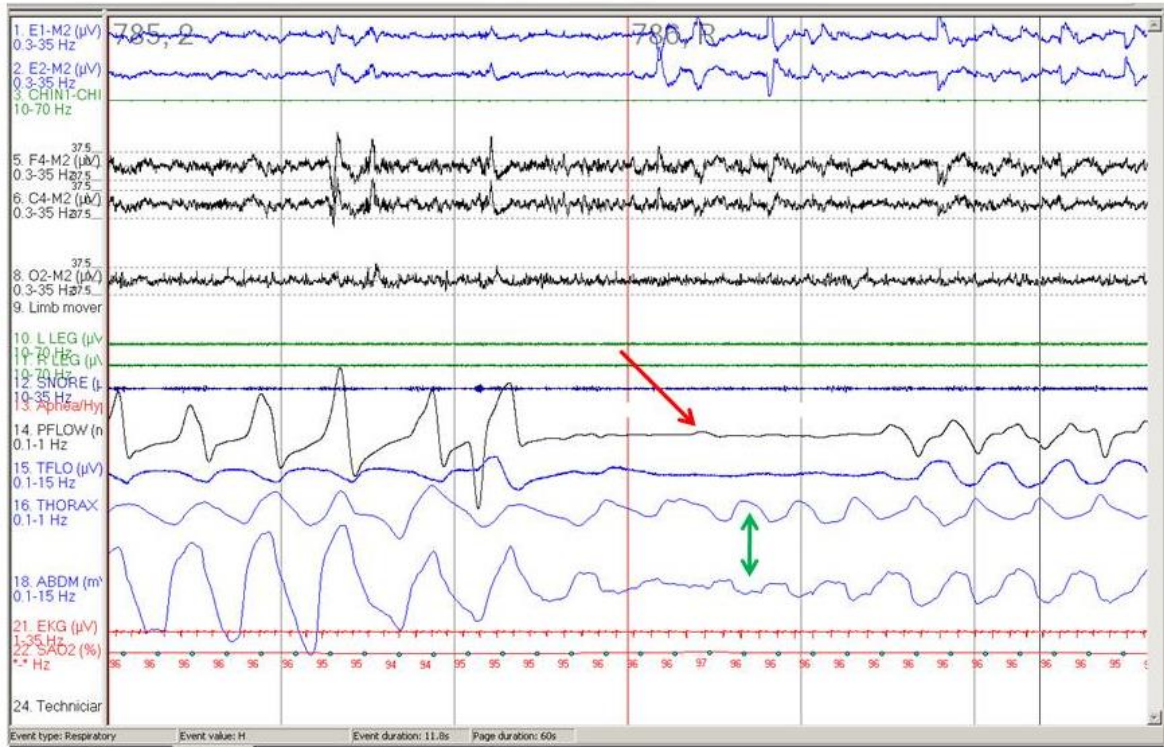
AASM 2012 skorum kılavuzuna göre apne skorum için aşağıdaki koşulların sağlanması gerekmektedir (98):

1. Hava akımı amplitüdü en az %90'lık azalmış olmalıdır.
2. Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmelidir.

Apne tanımlamasında AASM 2012'nin AASM 2007'ye olan farklılığı şudur; amplitüd azalması kriterinin olay süresinin en az %90'ı boyunca sürmesi koşulu kaldırılmış, hava akımında %90 ve üzerinde azalmanın en az 10 saniye sürmesi artık apne skorlamak için yeterli olarak kabul edilmiştir (98).

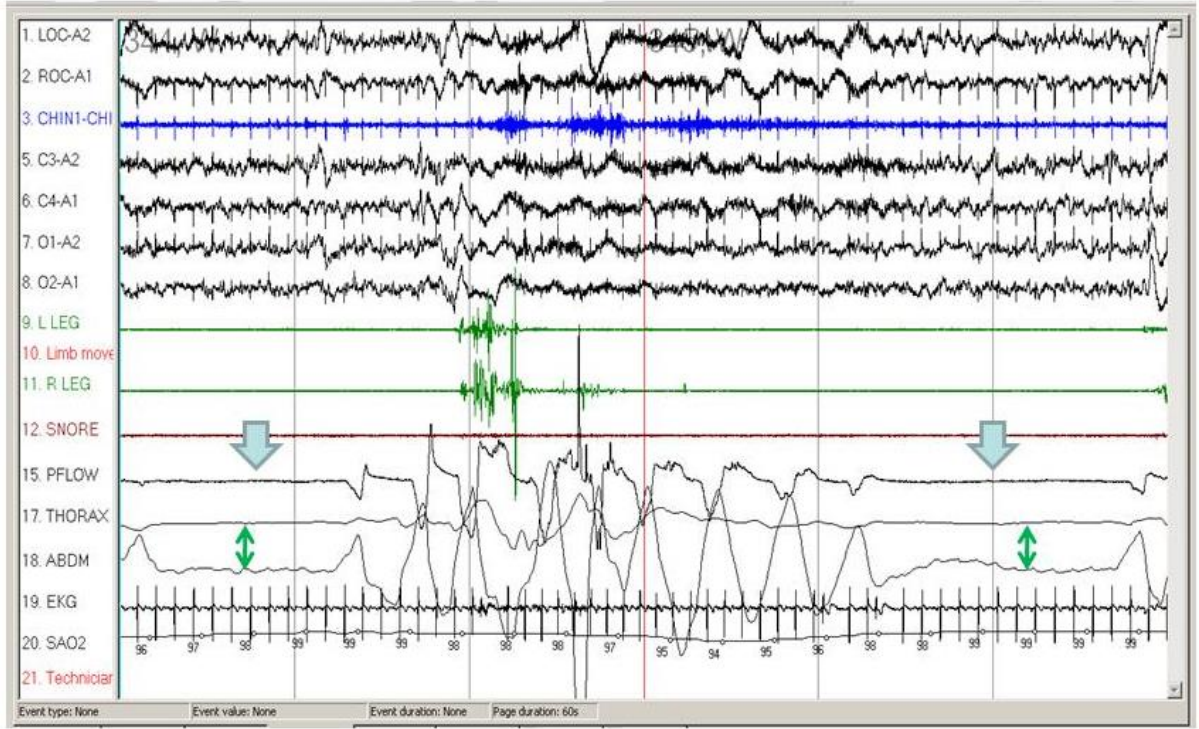
Apneler solunum çabasının olup olmasına göre obstrüktif, santral ve mikst apne olarak 3'e ayrılmaktadır (98).

Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.



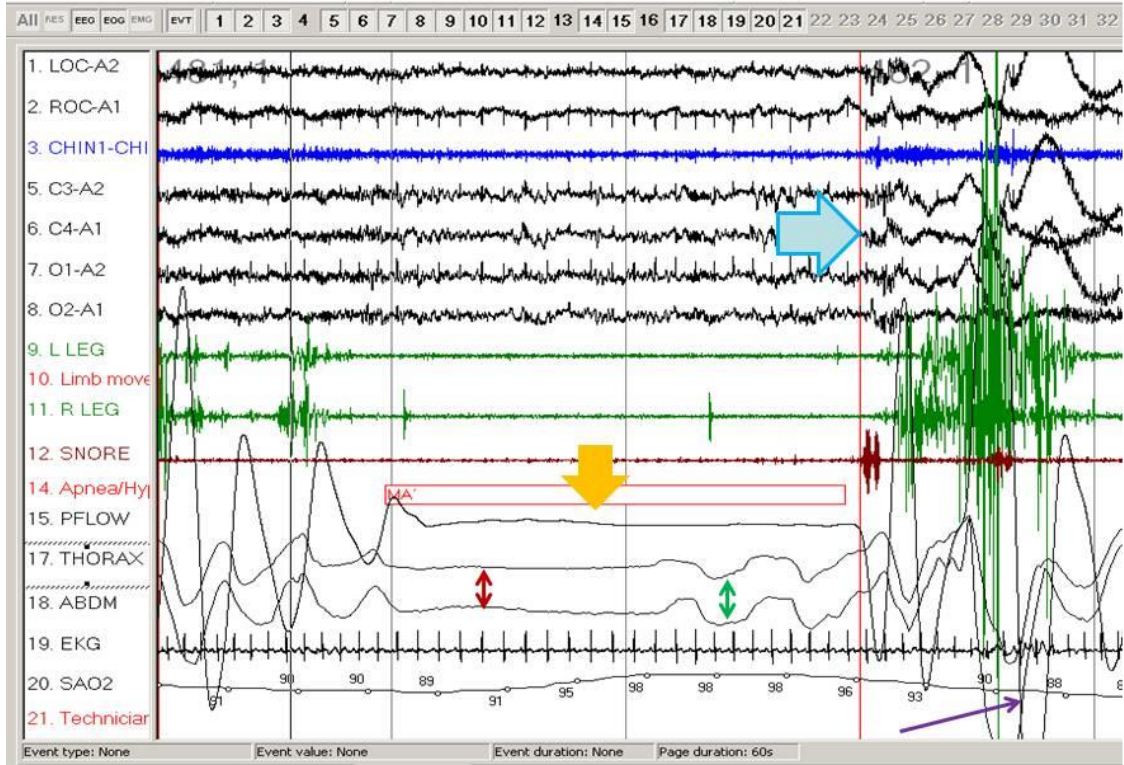
Şekil 2.2 . Obstrüktif apne örneği (yeşil ok solunumsal çabayı, kırmızı ok ise hava akımının durmasını göstermektedir) (99)

Santral apne: Hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır.



Şekil 2.3. Santral apne örneği (mavi oklar hava akımının, yeşil oklar ise solunum çabasının olmadığını göstermektedir) (99)

Mikst apne: İlk başta hem hava akımı hem de solunum çabasının olmaması, daha sonra sürekli ve artan solunum çabasının olmasıdır.



Şekil 2.4. Mikst apne örneği (sarı ok hava akımının durmasını, kırmızı ok solunumsal çabanın olmamasını, yeşil ok solunum çabasının başladığını, mavi ok arousal, mor ok ise desatürasyonu göstermektedir) (99)

Hipopne

AASM 2007'e göre hipopne tanımlaması için 2 ayrı kriter tanımlaması belirlenmiştir (5).

1. Hipopne tanımı (tüm koşulların aynı anda karşılanması gerekmektedir)

- ✓ Hava akımı amplitüdünde en az %3 oranında azalma olmalıdır.
- ✓ Bu olay en az 10 saniye sürmelidir.
- ✓ Oksijen saturasyonu en az %4 azalmalıdır.
- ✓ Solunumsal olayın en az %90'ında amplitüde azalma olmalıdır.

2. Hipopne alternatif tanımı (tüm koşulların aynı anda karşılanması gerekmektedir)

- ✓ Hava akım amplitüdünde en az %50 oranında azalmalıdır.
- ✓ Bu olayı en az 10 saniye sürmelidir.
- ✓ Oksijen saturasyonu en az %3 azalmalıdır.

- ✓ Solunumsal olayın en az %90'ında amplitüde azalma olmalıdır.

AASM 2012'de ise hava akımı ve oksijen desatürasyonundaki iki ayrı kural kaldırılmış ve şu hipopne kuralları getirilmiştir (98):

- ✓ Hava akımında en az %30 azalma olmalıdır.
- ✓ Bu azalma en az 10 saniye sürmelidir.
- ✓ Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu olmalı veya arousal ile sonuçlanmalıdır.



Şekil 2.5. Hipopne örneği (mavi oklar hava akımındaki azalmayı, kırmızı oklar ise desatürasyonu göstermektedir) (99)

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır (5).

Arousal: Uyku esnasında, daha yüzeysel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanır. NREM'de EEG'de 3 saniyeden fazla süren alfa veya teta aktivitesine geçiş olurken, REM'de ise submental EMG amplitüdünde artış eşlik eder. Hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direnci gibi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmekte ve apneyi takiben ÜHY açıklığının yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılmaktadır (100).

RERA (Respiratory effort related arousal) (Arousal ilişkili solunum çabası): En az 10 saniye süreli, apne ve hipopne kriterlerini karşılamayan, solunum derinliği azalması veya artmış solunum çabasının arousal ile sonlanmasıdır. RERA skorlaması için özefagus

basıncı ölçülmelidir, bunun için nazal kanül veya indüktans pletismografisi kullanılabilir (5).

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranıdır.

Total Uyku Süresi (Total sleep time, TST): Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısıdır.

Solunum Sıkıntısı İndeksi : (Respiratory Disturbance Index=RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA' ların toplam sayısıdır.

Uyku histogramı (Hipnogram): Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi uyku yapısı olarak isimlendirilir ve uyku histogramı (hipnogram) olarak gösterilir.

Tablo 2.12. OUAS Tanı Kriterleri (29, 30)

OUAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habituel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, Tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması

ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar)

1. PSG veya OCST'de saatte 5 veya daha fazla obstruktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal- RERA)

Veya

C. PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstruktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA

OCST’de sıklıkla EEG olmadığından dolayı total uyku süresi yerine monitorizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuçta apne-hipopne indeksi yerine solunumsal olay indeksi (respiratory event index- REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM’nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz (29, 30)

2.4.5.4.2.OUAS Polisomnografik Sınıflaması

Apne-hipopne indeksine (AHI) göre OUAS sınıflaması yapılır. AHI>5/saat olan olgular OUAS olarak kabul edilir. AHI > 20/saat olan olgularda mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (101).

Tablo 2.13. AHI değerine göre OUAS sınıflaması (5)

Basit horlama	AHI < 5/saat
Hafif OUAS	AHI 5-15/saat
Orta OUAS	AHI 15-30/saat
Ağır OUAS	AHI > 30/saat

2.4.5.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri

OUAS tanısında diğer kullanılan yardımcı yöntemler Tablo 2.14. ’de sıralanmıştır

Tablo 2.14. OUAS yardımcı tanı yöntemleri (12)

Kan tetkikleri
İdrar tetkikleri
Akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri
Arteriyel kan gazları
Arteriyel kan basıncı
Elektrokardiyografi (EKG)
Ekokardiyografi (EKO)

2.4.6. Tedavi Yöntemleri

OUAS'ta kullanılan yöntemler tablo 2.15'te sıralanmıştır

Tablo 2.15. OUAS'ta kullanılan tedavi yöntemleri

Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması

- Davranışsal değişiklikler
- Kilo verme
- Alkol ve sigaranın bırakılması
- Sedatif-hipnotik ilaç kullanımının kısıtlanması
- Supin pozisyon
- Eşlik eden sorunların tedavisi

Farmakolojik tedavi

PAP (Positive airway pressure) tedavisi

- Continuous positive airway pressure (CPAP) tedavisi
- Automatic positive airway pressure (APAP/Otomatik CPAP) tedavisi
- Bilevel positive airway pressure (BPAP) tedavisi
- Automatic bilevel positive airway pressure (Otomatik BPAP) tedavisi
- Bilevel positive airway pressure spontaneous-timed (BPAP-ST) tedavisi
- Automatic volume assured pressure support (AVAPS) tedavisi
- Adaptif servo-ventilasyon (ASV) tedavisi

Ağız içi araç tedavisi (AİA)

Cerrahi tedavi

2.4.6.1. Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması

2.4.6.1.1. Davranışsal değişiklikler

Uyku apnesi olan hastalarda GAUH nedeni ile kaza riskinin arttığı bilinmektedir; bu nedenle araba kullanan bireylerde PSG yapılana ve sonucuna göre tedaviye başlanana kadar şöförlük yapmamaları konusunda uyarılmalıdır (102). Ayrıca hastaların evde uyku hijyenini bozan faktörler varsa ortadan kaldırılmalıdır. Orofaringeal egzersiz, hipoglossus

siniri ve geniğlossus kasının elektriksel stimölasyonu da solunumsal olayların tedavisi açısından tartışmalıdır (103).

2.4.6.1.2. Kilo verme

Obezite OUAS gelişimi açısından bilinen major risk faktörlerinden biridir. OUAS hastalarının yaklaşık 2/3'ü obezdir (35). Kiloda %10 artış olması, AHI'de %30'luk artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHI'yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle obez ve fazla kilolu hastalarda tedaviye mutlaka kilo verme programları (egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri, düşük kalorili diyet, farmakolojik tedavi ve bariatrik cerrahi) da eklenmelidir (26).

Kilo veremeyen hastalarda farmakolojik tedavi seçenekleri de mevcuttur, bunlar; iştahı baskılayan sibutramin ve lipaz inhibitörü olan orlistattır. Sibutramin uyku apnesi olan hastalarda en çok çalışma yapılmış olan , oral kullanılan, seratonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yapan, böylelikle erken doymayı sağlayan bir anti-obezite ilacıdır. Ancak sibutraminin son zamanlarda ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bilindiğinden kardiyovasküler hastalıkların çok görüldüğü OUAS hastalarında kullanımı önerilmemektedir (26). Orlistat ise gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörüdür, yağ absorpsiyonunu azaltarak etki gösterir. OUAS'lı hastalarda kullanılabilecek tek farmakolojik tedavi seçeneği olarak görülmektedir, ancak etkinliğini kanıtlayacak yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (104, 105).

2.4.6.1.3. Alkol ve sigaranın bırakılması

Alkol kullanımının apne sıklığını arttırdığı, süresini uzattığı, arousal yanıtını deprese ettiği ve üst solunum yolu nöromusküler yanıtını deprese ettiği bilinmektedir (102). Bu nedenle OUAS tanısı konulan her hastada alkol kullanım öyküsü sorgulanmalıdır.

Sigara ve çevresel duman maruziyeti, üst solunum yolu konjesyonunu artırarak kollapsa eğilimi artırmaktadır bu nedenle hastalar mutlaka sigara bırakmaya teşvik edilmelidir (35).

2.4.6.1.4. Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımının Kısıtlanması

Benzodiazepinler, narkotik ajanlar ve kas gevşeticilerden OUAS tanısı alan hastalarda kaçınılmalıdır. Bu grup ilaçlar üst solunum yolu dilator kas aktivitesini azaltarak uykuda solunum bozukluğunu arttırabilirler (26).

Tablo 2.16’da OUAS tanısı alan hastalarda kaçınılması gereken ilaçlar sıralanmıştır (26).

Tablo 2.16. OUAS’lı hastalarda kullanılması önerilmeyen ilaçlar

Baklofen	Triazolam
Diazepam	Ketiapin
Lorazepam	Metadon
Klonazepam	Morfin
Flurazepam	Zolpidem
Nitrazepam	Testosteron
Temazepam	

2.4.6.1.5. Supin pozisyon

Supin pozisyonunda yatıldığında yer çekimi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirir böylece havayolu kesit alanını azalır ve buna bağlı olarak obstrüksiyon riski artmaktadır (26). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %50-60 kadarında supin AHİ, lateral pozisyonundan en az iki kat fazladır ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılır (26). Genç, obez olmayan ve AHİ indeksi nispeten daha düşük olan hastalarda pozisyona bağlı OUAS tanısı daha fazladır. Pozisyon tedavisinde hastanın giydiği atlete tenis topu yerleştirmesi, sırt çantası benzeri araçlar, özel alarmlar, yastıklar ve pozisyonel araçlar kullanılabilir (104, 106).

2.4.6.1.6. Eşlik eden sorunların tedavisi

Günümüzde OUAS’ın birçok hastalıkla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle hipotirodisi olan hastaların primer hastalıklarının tedavisi sonucunda hastaların AHİ değerlerinin gerilediği bilinmektedir (107).

2.4.6.2. Farmakolojik tedavi

OUAS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve geçerlilik kazanmış ilaç tedavisi henüz mevcut değildir. Hala çalışmaları devam eden bazı ilaçlar; protriptilin, metilksantin, asetozolamid, östrojen ve medroksiprogesteron asetattır (108).

2.4.6.3. PAP (Positive airway pressure = Pozitif hava yolu basıncı) tedavisi

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi OUAS tedavisinde geçerliliği kanıtlanmış etkin tedavi seçeneğidir. 1981 yılında PAP cihazlarının ilk prototipi yapılmış ve tedavide kullanıma başlanmıştır (109). Pozitif hava yolu basıncı tedavisinde üst solunum yollarının açıklığını devam ettirmek, uyku kalitesini sağlamak ve solunum devam ettirmek amaçlanır. PAP tedavileri sadece kullanıldığı zaman “iyileştici cihaz” görevi görmektedir; bunun nedeni ÜSY kaslarına kalıcı etki göstermemesidir. Bu nedenle bu cihazların hastalığı tamamen ortadan kaldırma özelliği yoktur (110, 111) PAP cihazları gece boyunca en az 4 saat kullanılmalı ve toplam kullanım süresi en az %70 olmalıdır (112).

PAP tedavisi şu durumlar da endikedir (113):

- Orta ve Ağır dereceli ($AHI > 15$) OUAS’lı olgular
- Hafif dereceli ($5 < AHI < 15$) OUAS’lı olup beraberinde belirgin semptomlar veya kardiyovasküler/serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında

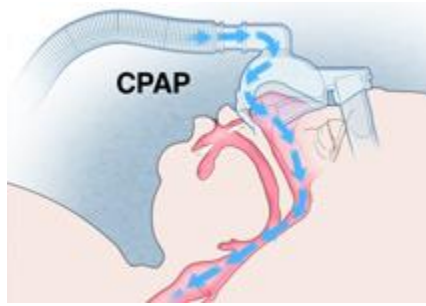
PAP tedavisinde kullanılan başlıca noninvaziv mekanik ventilator çeşitleri Tablo 2.17’de gösterilmiştir

Tablo 2.17. PAP tedavisinde kullanılan başlıca noninvaziv mekanik ventilator çeşitleri

CPAP	BPAP-ST
APAP (Auto-CPAP)	AVAPS
BPAP	SERVO-VENTİLATÖR
Auto-BPAP	

2.4.6.3.1. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

CPAP tedavisi OUAS için etkin, güvenilir ve standardize bir tedavi şeklidir (114, 115). CPAP cihazı; oda havasını istenilen basınçta, hastaya düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç verebilen (Şekil 2.6.), bu sayede hastanın üst solunum yolunu açık tutmayı başaran bir cihazdır (109, 116). Basınç aralığı genelde 4-20 cmH₂O arasında ayarlanır. Tüm siklus boyunca cihaz basıncının sabit tutulması amaçlanır; ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspirasyonda basınç düştüğü ölçüde akımı artırır (109). Son zamanlarda CPAP cihazlarına hasta kompliance'ini arttırmak için hastanın doğal solunum siklusuna uyum sağlamayı amaçlayan birtakım özellikler eklenmiştir. Böylece inspiryum-ekspiryum arası daha yumuşak bir geçiş olur ve ekspiryum yüklenmesi azalır (116, 117). CPAP tedavisi planlanan tüm hastalara altta yatabilecek olası anatomik bozukluk açısından KBB muayenesi önerilmelidir.



Şekil 2.6. CPAP ile üst solunum yolu açıklığının sağlanması (118)

2.4.6.3.2. Automatic Positive Airway Pressure (APAP: Otomatik CPAP)

CPAP cihazlarının otomatik titrasyon yapan ve rampa sistemi olan formlarına APAP adı verilir. ÜSY'deki hava akımına ve basınç ihtiyacına göre CPAP ile uygulanan basınç şiddeti değişir. Apne, arousal, semptom, tedaviye uyum ve desatürasyonlar yönünden APAP ile CPAP arasında belirgin fark saptanmamıştır (119). APAP cihazları daha çok pozisyonel ve REM ilişkili OUAS hastalarında kullanılmaktadır. Kontrendike olduğu durumlar ise; uyku ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromları, konjestif kalp yetmezliği ve santral uyku apnesi olan hastalardır (120). APAP cihazlarının yarı gece titrasyon uygulamaları, uvula cerrahisi geçirmiş ve horlaması olmayan (APAP cihazları horlama-tetikleme prensibi ile çalıştıkları için) hastalarda uygun değildir (121).

2.4.6.3.3. Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP)

BPAP cihazlarının CPAP cihazlarından çalışma prensibi olarak en önemli farkı; solunum siklusu boyunca inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçta hava vermesidir. Böylece hastanın pozitif basınca karşı toleransı artıp cihaz kullanma kompliyansının (uyumu) artması amaçlanır (116). Ekspirasyonda verilen basınca ekspiratuar pozitif havayolu basıncı (Expiratory Positive Airway Pressure-EPAP), inspirasyonda verilen basınca ise inspiratuar pozitif havayolu basıncı (Inspiratory Positive Airway Pressure-IPAP) denir (122). BPAP, CPAP tedavisini tolere edemeyen, yüksek basınca karşı nefes vermekte zorlanan, ek olarak pulmoner restriktif ve obstrüktif hastalığı olanlarda, hipoksemi-hipoventilasyon sendromlarında noninvaziv yöntemler için de ilk seçenek olabilir (116). BPAP titrasyonunda başlangıç basıncı IPAP: 8 cmH₂O, EPAP ise 4 cmH₂O olarak ayarlanması, IPAP-EPAP farkının ise minimum 4 cmH₂O maksimum 10cmH₂O olması uygundur (123).

2.4.6.3.4. Automatic Bilevel Airway Positive Pressure (Otomatik BPAP)

BPAP basınç ihtiyacı çok değişken olan ve BPAP basıncını tolere edemeyen hastalarda kullanılması uygundur (124). BPAP konforunu arttırmak üzerine tasarlanmıştır. Minimum ve maksimum IPAP değerleri belirlenir, IPAP-EPAP arası fark ise en az 3 cmH₂O olarak ayarlanır (124)..

2.4.6.3.5. Bilevel Airway Positive Pressure Spontaneous-Timed (BPAP-ST)

BPAP-ST cihazlarının çalışma prensibine göre hastanın mutlaka spontan solunumu olmalıdır, solunum sayısı ise cihaz tarafından ayarlanabilir (116). Bu cihazlar; santral uyku apnesinde, kompleks uyku apnesinde, klasik BPAP ile solunumu düzene girmeyen ve yüksek basınç gerektiren hastalarda kullanılabilir (123). OUAS yanısıra şu tanıları olan hastalarda BPAP-ST'nin endike olduğu diğer hastalıklar; Uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları (restriktif akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu, pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı hipoventilasyon/ hipoksemi vb.) ve solunum yetmezliği gelişen nöromusküler kas hastalıklarıdır (116).

2.4.6.3.6. Automatic Volume Assured Pressure Support (AVAPS)

AVAPS otomatik hacim garantili basınç desteği anlamına gelmektedir. Hastanın ihtiyacına göre sabit bir tidal volum desteği sağlamak için basıncı arttırarak (değişken aralıklarda) bu desteği verir (116). Eğer hastanın tidal volümü uyku evreleri ve pozisyon ile değişiyorsa, bu cihazlar sabit ve ideal bir tidal volüm sağlayabilmek için kullanılabilir. Obez hastalarda, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nöromusküler hastalıklarda ve restriktif göğüs duvarı bozukluğu (kifoskolyoz gibi) olan hastalarda kullanılabilir (116).

2.4.6.3.7. Adaptif Servo-Ventilasyon (ASV)

IPAP ve EPAP basınçlarını ayrı ayrı vererek temelde BPAP prensibi ile çalışırlar. ASV cihazları sürekli değişen basınç ihtiyaçlarını ayarlar ve en minimum basınçtan başlarlar; böylece gereksiz idiyopatik santral apneler önlenmiş olur (116). Cheyne Stokes solunumu, ağırlıkta santral apneler ve kompleks uyku apnesi var ise tercih edilebilir (125, 126). Ayrıca bu cihazlar EF %40'ın altında olan santral uyku sendromlu olgularda da endikedir (116).

2.4.6.4. Ağız içi araç tedavisi (AİA)

Ağız içi araç tedavisinde amaç; dili farinks arka duvarından uzaklaştırarak üst havayolu obstrüksiyonuna engel olmak, havayolunu genişletmek ve kas fonksiyonlarına etki ederek direnci düşürmektir (26).

Ağız içi araçlar genel olarak; dili önde tutan, mandibulayı öne doğru konumlandıran ve yumuşak damağı kaldıran araçlar olmak üzere 3'e ayrılır.

Ağız içi araçlar aşağıdaki durumlarda endikedir (127):

- ✓ Hafif / Orta OUAS'lılarda genel önlemler (kilo verme, yatış pozisyonu vb.) yeterli gelmiyorsa
- ✓ CPAP tedavisini kabul etmeyen veya tolere edemeyen hafif / orta OUAS'lı olgular
- ✓ CPAP tedavisine uygun olmayan ya da yanıt alınamayan OUAS'lı olgular
- ✓ Basit horlaması olan olgularda horlamayı azaltmak amaçlı (üst havayolu direnci sendromu olmaksızın)

✓ Başarısız uvulopalatofaringoplasti operasyonu sonrası

Ağız içi araç tedavisi nazal obstrüksiyon ve temporomandibuler eklem hastalıklarında kontrendikedir (128).

2.4.6.5. Cerrahi tedavi

OUAS'ta en etkili ve spesifik tedavi yöntemi PAP tedavileri olmasına rağmen eğer anatomik olarak obstrüksiyona neden olan bölge tespit edilebiliyorsa cerrahi tedavi tercih edilebilir (129).

OUAS'da sık uygulanan cerrahi yöntemler Tablo 2.18.'de özetlenmiştir (26).

Tablo 2.18. OUAS'da en sık uygulanan cerrahi yöntemler

Burun	-Septoplasti, septorinoplasti -Türbinoplasti -Nazal polipektomi -Nazal valf cerrahisi
Nazofarenks	-Adenoidektomi -Tonsillektomi
Farinks (damak)	-Uvulopalatofaringoplasti (UPPP) -Rekonstrüktif palatofaringoplastiler
Hipofarinks	-Dil kökü radyofrekans uygulaması -Ortahat glossektomi -Lingualplasti -Lingual tonsillektomi -Epiglottoplasti ve obstrüktif supralaringeal dokuların rezeksiyonu -Hyomandibular ve tirohyoid süspansiyon -Dil askısı
İskelet Cerrahisi	-Sınırlı mandibular osteotomiler -Genioglossus ilerletme -İnferior sagittal ilerletme -Maksillomandibular ilerletme
Üst Hava Yolunun Bypass Edilmesi	-Trakeostomi
Obezite Cerrahisi	-Bariatrik cerrahi

2.4.7. OUAS sonuçları

OUAS'ın multisistemik birçok etkisi bulunmaktadır ve bu etkileri farklı mekanizmalar aracılığı ile gösterir. OUAS toplumda sık görülen uyku bozukluklarından biridir ve mortaliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalığın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (130).

OUAS komplikasyonlarının altında 2 temel faktör yatmaktadır (131).

1. Asfiksi ve kapalı olan havayoluna karşı zorlu inspirasyon yapılması (bu olay nedeni ile intraplevral basınç değişiklikleri, intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve asidoz açığa çıkar).

2. Otonom sinir sistemi aktivasyonu (tekrarlayan apne ve arousallar nedeni ile)

Tablo 2.19'de OUAS sonuçları özetlenmiştir (131)

Tablo 2.19. OUAS sonuçları özeti

Kardiyovasküler Sonuçlar	-İskemik kalp hastalıkları -Sistemik hipertansiyon -Sol/sağ kalp yetmezliği -Pulmoner hipertansiyon -Aritmiler -Ani ölüm
Pulmoner Sonuçlar	-Overlap sendromu -Bronşial hiperreaktivite
Nörolojik Sonuçlar	-Serebrovasküler hastalık -Sabah baş ağrısı -Gündüz aşırı uyku hali -Nokturnal epilepsi -Huzursuz/yetersiz uyku
Endokrinolojik Sonuçlar	-Libido azalması -Empotans
Nefrolojik Sonuçlar	-Noktüri -Proteinüri -Nokturnal enürezis
Psikiyatrik Sonuçlar	-Anksiyete -Depresyon -Bilişsel bozukluk

Tablo 2.19. (devam) OUAS sonuçları özeti

Gastrointestinal Sonuçlar	-Gastroözefagial reflü
Hematolojik Sonuçlar	-Sekonder polistemi
Sosyoekonomik Sonuçları	-Trafik/iş kazaları -İşgücü kaybı -Ekonomik kayıplar -Evlilik problemleri -Yaşam kalitesinin azalması
Diğer Sonuçlar	-İşitme kaybı -Glokom

2.4.7.1. OUAS'ın kardiyovasküler sonuçları

Günümüzde OUAS'ın kardiyovasküler birçok hastalığa zemin hazırladığı ve bu hastalıklar açısından tedavi edilebilir bir risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir.

OUAS birçok mekanizma aracılığı ile kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar. Bu mekanizmalar özetle; hipoksemi, sempatik aktivasyonda artış, endotelial disfonksiyon/hasar, inflamatuvar mediyatör artışı, protrombotik faktör artışı, vagal aktivitede bozulma ve insulin direncidir.

OUAS'ta görülebilen kardiyovasküler olaylar Tablo 2.20.'de özetlenmiştir:

Tablo 2.20. OUAS'ta görülebilen kardiyovasküler olaylar

Koroner arter hastalığı
Hipertansiyon
Kardiyak aritmiler
Sol/sağ kalp yetmezliği
Pulmoner hipertansiyon
Serebrovasküler olay

2.4.7.2. OUAS'ın pulmoner sonuçları

OUAS'ın; KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalıkları ile beraber görülmesine Overlap Sendromu adı verilir. OUAS + KOAH birlikteliğinde prognoz daha kötü seyreder. Ayrıca OUAS noktörsnal astım patogeneğinde de rol oynar (26).

2.4.7.3. OUAS'ın nöropsikiyatrik sonuçları

OUAS'ta en sık görülen nöropsikiyatrik durum depresyondur (%30). Serebrovasküler olay, başağrsısı, yetersiz uyku, gündüz aşırı uyku hali haricinde görülebilen diğers nöropsikiyatrik durumlar ise; anksiyete, kişilik değışiklikleri, unutkanlık, konsantrasyonda azalma, dikkat eksikliği, bilişsel bozukluklar, psikotik epizodlar, obsesif-kompulsif bozukluk, somatizasyon gibi diğers psikolojik bozukluklardır (132).

2.4.7.4. OUAS'ın nefrolojik sonuçları

OUAS'ın nefrolojik sonuçlarından sağ atriymdan salgılanan ANP (atriyal natriüretik peptit) sorumludur. Hipoksi ve intraplevral negatif basınç nedeni ile salınır renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinden diürezisi sağlayarak noktörskiye neden olur. Proteinüri ve noktörsnal enürezis de görülebilen komplikasyonlar arasındadır (133).

2.4.7.5. OUAS'ın gastroenterolojik sonuçları

OUAS'ta artmış intraabdominal basınç ve solunum eforu nedeni ile gastroözefagiya refli görülebilir. Geceleri olan göğüste yanma semptomu OUAS'lı hastalarda belirgindir (134).

2.4.7.6. OUAS'ın hematolojik sonuçları

Normalde uykuda azalması beklenen eritropoetin (EPO), OUAS'lı hastalarda bu azalmayı göstermez ve sekonder polistemi hastaların yaklaşık %10'unda saptanır (135).

2.4.7.7. OUAS'ın endokrinolojik sonuçları

OUAS'la beraber görülebilen birtakım endokrinolojik komplikasyonlar; obezite, insülin direnci, DM, metabolik sendrom, empotans ve libido kaybıdır (26).

OUAS'lı hastalarda obezitenin artma nedeni OUAS'ta derin uyku kaybı nedeni ile bu dönemde salınan büyüme faktörünün azalması ve böylece lipoliz kaskatının bozulmasıdır. Bu nedenle OUAS'lı çocuklarda büyüme-gelişme geriliği görülebilir (136). Metabolik etkilerin desatürasyon ile ilişkisi olduğu bilinmektedir, desatürasyon ve AHI'nin insülin direnci ile arasında direkt bir ilişki vardır (26).

OUAS sonucu ortaya çıkan hipoksi insülin direncini, kandaki kortizol ve noradrenalin düzeyini artırarak diyabete zemin hazırlar. OUAS'lı hastalarda Tip 2 DM %30 oranında görülür (26). Yine aynı şekilde insülin duyarlılığında azalma ve hiperinsülinizm metabolik sendroma yol açar bu nedenle OUAS-metabolik sendrom birlikteliği sık görülmektedir.

2.5. Parathormon (PTH)

Parathormon (PTH) 84 aminoasitten oluşan, 9500 kilodalton ağırlıklı, aktif olan amin (N) terminal ile karboksi (C) terminal kısımları bulunan polipeptid yapıda bir hormondur. Parathormon, paratiroid bezlerindeki esas (şef) hücreleri tarafından salgılanır. Bu hormonun salınımını en çok serumdaki kalsiyum miktarı etkiler. Kalsiyum miktarında azalma olması halinde salınımı tetiklenir (137). Serum kalsiyum seviyesinin belli bir aralık içinde tutulmasını sağlayan en önemli hormondur (138). Parathormon yapımı ve salınımının kandaki D vitamininden etkilendiği bilinmektedir. Parathormon ile D vitamini metabolitleri arasında ters bir ilişki vardır. Paratiroid bezinde 1,25-dihidroksikolekalsiferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ =kalsitriol=aktif vitamin D_3] reseptörlerinin bulunması da bunu kanıtlamaktadır (139, 140). Kandaki yüksek fosfor (P) seviyesi PTH salınımı ve sentezini posttranskripsiyonel bir yolak ile artırır. Bu etki, serum Ca konsantrasyonu ve D vitamininden bağımsızdır (141, 142). Magnezyumun da PTH salınımı üzerine etkisi vardır ve bu etki kalsiyuma benzerdir. Ancak çok düşük magnezyum varlığında ters etki olarak PTH salınımı da baskılanmaktadır (143).

Parathormonun kemik, böbrek ve barsaklar üzerine etkileri vardır. Bu etkileri kemik ve böbrek üzerine direkt olarak gösterirken, barsak üzerine indirekt olarak gösterir.

Böbreklerde PTH distal tübülüste kalsiyum absorpsiyonunu artırır, proksimal tübülüste ise 1- α hidroksilaz enzimini aktive ederek kalsitriol oluşumunu sağlar. Dolaylı olarak ise D vitamini üzerinden barsaklarda kalsiyum emilimini uyarır (144). Parathormonun kemik remodeling sistemi üzerinde direkt etkisi bulunmaktadır. Parathormon osteoblastları aktive ederken, bir taraftan da osteoklast sayısı ve rezorpsiyonunu artırır; böylece kemik döngüsü üstüne direkt olarak etki eder. Ayrıca PTH kalsitriol ile beraber kemik ekstrasellüler sıvısından kalsiyum rezorpsiyonunu sağlar; böylece plazmadaki kalsiyum düzeyinin ayarlanmasında katkıda bulunur (145, 146).

2.6. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum (Ca) sadece dışardan diyet yoluyla alınan, kemik mineralizasyonunda olduğu gibi diğer birçok biyolojik olayda da görevi olan bir elementtir (147). Normal erişkin vücudunda yaklaşık 1-2 kg kadar bulunur ve bunun %99'u kemikte hidroksi apatit kristalleri şeklindedir (148). Kemiğin yapısına katılan kalsiyum hem iskelet gücünü sağlar, hem de hücre içi-hücre dışı kalsiyum dengesi açısından depo görevi görür. Ayrıca kalsiyumun hücre içi-hücre dışı sinyalizasyon, sinir uyarı iletimi ve kas kontraksiyonu gibi önemli görevlerde de rolü vardır (149, 150). Kanda toplam Ca konsantrasyonu normalde 8.5-10.5 mg/dl olup bunun yarısı da iyonize haldedir (147).

Kalsiyum dengesi kemik, böbrek ve barsaktan kalsiyum transportunu kontrol altında tutan entegre bir hormon sistemi ile yönetilir. Diyetle günde yaklaşık 0.4-1.5 gram Ca alınır. Diyetle alınan Ca, %25-60 oranında barsaklardan emilir. Bu oran yaş, Ca tüketim alışkanlığı, vücudun D vitamini durumu, homeostatik sistemlerinin çalışma durumu ve gıdalardaki Ca içeriğinden etkilenir (147).

2.7. Fosfor (P)

Fosfor doğadaki tüm canlılar için oldukça önemli bir elementtir. Fosfor, hücresel haberleşmede önemli görevi olan adenozin monofosfat ve enerji metabolizmasında görevli olan adenozin trifosfatın yapısına katılır. Ayrıca vücutta yer alan yağ, protein ve hücre membranının primer bileşenlerinden birini oluşturur. Fosfor kemik yapısına da katılmakta ve önemli bir bileşeni olarak yer almaktadır (151, 152). İnsan vücudunda yaklaşık 700

gram fosfor vardır ve bunun %90'ını iskelet yapıda bulunur. Normal plazma değeri 2.5-4.5 mg/dl arasında değişmektedir ve 1.5 mg/dl altına düştüğünde mortalite riski vardır (151, 152). Fosfor dengesinde gastrointestinal, üriner ve iskelet sistemi görev alır. Dışardan oral yolla yaklaşık 1-1.5 gr kadar fosfor alınır. Bu miktarın yaklaşık %60-70'ı ince barsaklardan emilir, emilen kısmın çoğu böbrekten süzülürken geri kalan ise kemik yapısına katılır.

2.8. D vitamini

Vitaminler dışardan yiyecekler veya ek takviye yolu ile alınan besin maddeleri olarak tanımlanır. D vitamini ise bir dokuda üretilip dolaşıma katılması, başka dokular üzerine etki göstermesi ve etki mekanizmasının “feedback” mekanizmalarla düzenlenmesi nedeni ile vitaminden çok steroid yapıda bir hormon olarak kabul edilmektedir (153). D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler ve bu etkiyi paratiroid bezleri, böbrek, kemik ve barsaklar üzerinden gerçekleştirir (154). D vitamini PTH ile beraber sinerjistik etki göstererek kemik minerilizasyonunu ve kalsiyum homeostazını düzenler (155).

D vitamininin kalsiyum ve fosfor homeostazı üzerindeki önemli görevlerinin yanı sıra aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D₃ [1,25(OH)₂D₃] nükleer D vitamini reseptörü (VDR) aracılığı ile hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni de regüle etmektedir. Böylece D vitamini bilinen etkilerinin yanısıra; hücre diferansiyasyonu-proliferasyonu-apoptozisi, immun ve hormonal sistem gibi birçok olayda da görev almaktadır (156). D vitamininin kemik minerilizasyonu dışındaki hücresel bu etkileri üzerinde son senelerde yoğun bir şekilde çalışılmaktadır (157).

2.8.1. D vitamininin özellikleri ve metabolizması

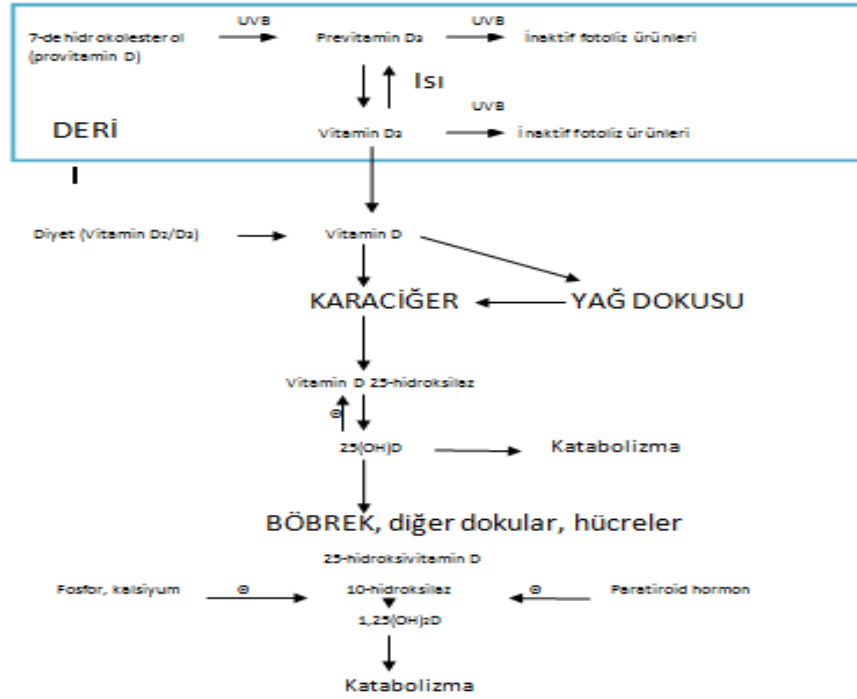
İnsan vücudunda D vitamininin 2 formu bulunmaktadır. Bunlar; D₂ vitamini (ergokalsiferol) ve D₃ vitaminidir (kolekalsiferol). D₃ vitamini ciltte güneş ışınları aracılığı ile 7-dehidrokolesterol'den (previtamin D₃) elde edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B (UVB) ışınları ile previtamin D₃'e dönüşür. Daha sonra izomerizasyon ile previtamin D₃'ten vitamin D₃'e (kolekalsiferol) transforme olur ve D vitamini bağlayan proteinlere

(DBP) bağlanarak hedef organlara taşınır (6). Barsaklardan emilim de D vitamini için bir kaynaktır. Diyetle alınan D vitamini barsaklarda emildikten sonra şilomikronlar aracılığı ile taşınır ve portal dolaşım ile karaciğere ulaşır. Karaciğere ulaşan D vitamini 25-hidroksilaz enzimi ile hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D [$25(\text{OH})\text{D}_3$] oluşur. Daha sonra böbreklerde ileri hidroksilasyona uğrayarak 1,25-dihidroksivitamin D₃ [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$]’e dönüşür ve bu form D vitamininin fizyolojik olarak aktif olan formudur (6). D vitamini ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ yapımı, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve PTH, serum kalsiyumu ve fosfor seviyeleri ile düzenlenir (6). 25-hidroksilasyonun %90’ı karaciğerde gerçekleşirken, kemik, böbrek, duodenum ve fibroblastlarda da gerçekleşir. Benzer şekilde 1-alfahidroksilasyon ağırlıklı olarak böbreklerde yapılmakta iken; meme, prostat, kolon ve makrofajlarda da bu işlem gerçekleştirilebilir (158).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ etkilerini genomik ve non-genomik yollarla gösterir. Genomik yolak VDR aracılığı ile gerçekleşirken, non-genomik yolak plazma membran ilişkili reseptör ile olur. Genomik yolda transkripsiyon ile mRNA ve denovo protein sentezi olurken, non-genomik yolda nontranskripsiyonel bir olay mevcuttur ve daha hızlıdır. Non-genomik yolda ikincil mesajcı oluşumu ya da hücre içi fosforilasyonu olan bir yolak başlar. Bu reseptörler klasik hedef dokularda (kemik, böbrek, barsak, paratiroid bez) bulunmaktadır (155, 159).

D₂ vitamini (ergokalsiferol) ise bitkilerin güneş ışığı ile teması sonucunda oluşur (160). D₃ vitamini süt, yağlı balık ve az miktarda da olsa yumurtada bulunur (6).

Şekil 2.7. 'de D vitamininin metabolizması şematik olarak gösterilmiştir (6, 157)



Şekil 2.7. D vitamininin metabolizması (6, 157)

2.8.2. D vitamini eksikliği ve nedenleri

Günümüzde D vitamini eksikliği pandemi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bunun esas nedeni güneşe olan yetersiz maruziyettir (147).

Güneş ışığı haricinde D vitamini eksikliği yapan nedenler şu şekilde özetlenebilir (6):

- Diyet ile yetersiz alım
- Yağ malabsorbsiyonuna neden olan hastalıklar
- Karaciğer/böbrekte hidroksilasyon bozukluğu
- Hedef organ duyarsızlığı (kalıtsal D vitaminine dirençli raşitizm)

D vitamini eksikliği yapan birçok neden olmasına karşın ülkemizde en sık D vitamini eksikliği yapan nedenler; yetersiz sentez ve besinlerle dışardan yetersiz miktarda alımdır (161).

D vitamininin esas kaynağı güneş ışığıdır. Ek takviye olmadıkça dışardan alınan D vitamininin önemli bir yeri yoktur. D vitamini besinlerde kolekalsiferol veya

ergokolekalsiferol şeklinde de bulunabilir. D vitamini içerdiği bilinen besinlerin başında şunlar gelmektedir: Yağlı balık türleri, yumurta sarısı, süt ve süt ürünleri, yeşil soğan, maydanoz, brokoli, patates, bazı mantar türleri. Ancak hiçbir besin maddesinin yeteri kadar D vitamini içermediği bilinmektedir (162, 163). Güneş ışığından yeterince yararlanılırsa ek takviyeye gerek yoktur (162).

Deride Vitamin D₃ sentezinin bağlı olduğu faktörler şu şekilde özetlenebilir (164):

- ✓ Coğrafik konum (enlem)
- ✓ Mevsim
- ✓ Yaşlılık
- ✓ Geleneksel giyim tarzı
- ✓ Obezite
- ✓ Cam/deri koruyucular
- ✓ Hava kirliliği
- ✓ Pigmentasyon oranı
- ✓ Güneş koruyuculu kremler
- ✓ Güneş ışınlarının yeryüzüne geliş açısı (güneş zirve açısı, Zenith açısı)

Güneş ışığının deriye ulaştığı açı Zenith açısı olarak adlandırılmaktadır ve D₃ vitamini sentezi için çok önemli bir faktördür. Özellikle 35. paralelin üzerinde yaşayan insanlarda, kış aylarında, bu açının artmasına bağlı olarak D vitamini sentezi hemen hemen hiç olmamaktadır (165).

D vitamini eksikliği kalsiyum ve fosforun intestinal emiliminin azalmasına neden olur. İlk etapta hipofosfatemi daha belirgin iken eksikliğin devam etmesi ile hipokalsemi de gelişir.

D vitamini seviyesi, prohormon olan 25(OH)D₃ ölçümü ile belirlenmektedir. Bunun nedeni 25(OH)D₃'ün serumdaki yarı ömrünün 3 hafta olması ayrıca D vitamininin serumda en fazla bulunan ve en stabil olan metabolitinin olmasıdır (6). Ancak hangi düzeyin yeterlilik olarak kabul edileceği konusunda net bir uzlaşma yoktur (147). Tablo 2.21'de 25(OH)D₃ seviyelerine göre kabul edilen yeterlilik düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 2.21. 25(OH)D₃ değerine göre D vitamininin yeterlilik düzeyi

D vitamini durumu	25(OH)D ₃ düzeyi (ng/ml)
Ağır eksiklik	< 10
Eksiklik	≤ 20
Yetersizlik	21-29
Yeterlilik	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

Günümüzde D vitamininin ölçümünün yaygınlaşması nedeni ile D vitamini eksikliği henüz bulgu vermeden tespit edilebilmektedir (166).

2.8.3. D Vitaminin işlevleri

2.8.3.1. D Vitaminin iskelet sistemi üzerine olan etkileri

2.8.3.1.1. D Vitaminin kemik metabolizması üzerine etkileri

D vitamininin bilinen en önemli etkisi barsaklardan Ca taşıma ve emilimini sağlamaktır. 1,25(OH)₂D₃ VDR ile bağlandıktan sonra Ca emilimi %30-40, P emilimi ise %80 oranında artmaktadır (164). Özellikle 25(OH)D₃ 30 ng/ml'nin altına düştüğü zaman barsaklarda Ca absorpsiyonunda ciddi miktarda azalma olmaktadır. Buna ikincil olarak PTH salınımı artmaktadır. Parathormon böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ yapımını ve Ca absorpsiyonunu artırır, ayrıca osteoblastları uyarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşümünü sağlar. Böylece kanda Ca düzeyinin idamesini sağlamak amacı ile kemik rezorpsiyonu gerçekleşir; bu da ileri dönemde osteopeni, osteomalazi ve kemik kırıklarına neden olabilir (164).

D vitamini ve kalsiyum eksikliği çocuklarda ise kemiklerde yumuşama ve deformasyona sebep olur. Pediatrik popülasyonda uzun kemiklerin epifizlerinde genişleme, kemik deformiteleri ve büyüme geriliğine de yol açtığı bilinmektedir (167).

D vitamini eksikliği olduğu bilinen yaşlılarda dışardan D vitamini takviyesinin vertebra dışı kırıkları ve düşmeleri azalttığı, yürüme mesafesi ve fonksiyonel becerileri ise arttırdığı bilinmektedir (168).

2.8.3.1.2. D vitamininin kaslar üzerine olan etkileri

Kas dokusu, D vitamininin hedef organlarından biridir. D vitamin kasın hücre Ca seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. Osteomalazi ve raşitizmde kas güçsüzlüğü olmaktadır. Bunun nedeni kasların kullanılmamasına bağlı atrofi değil kas metabolizmasındaki bozulmadır ki bu da D vitamini tedavisine yanıt verir (164). Osteomalazideki kas zaafiyeti daha çok proksimal kaslarda görülür (169). Bu durum klinik olarak; kollarla cisimleri kaldıramama, oturduğu yerden kalkmakta ve merdiven çıkmakta zorluk vb. olarak görülür. İskelet kasında VDR bulunmaktadır. Bu reseptörler aracılığı ile D vitamini protein sentezi, kalsiyum transportunun sağlanması ve inorganik fosfat alımı gibi bazı görevleri üstlenir. Kasılma-gevşeme periyotları sarkoplazmadaki Ca miktarına bağlıdır. Kasların performans hızı ve proksimal kas gücünün D vitamini miktarı ile doğru orantılı olduğu bilinmektedir. 25(OH)D₃ 4ng/ml'den 40ng/ml'ye doğru çıktıkça kas performansı ve gücü artar, 40 ng/ml'nin daha da üzerine çıktıkça daha da iyileşir (164).

2.8.3.2. D vitamininin iskelet sistemi dışındaki etkileri

Vücudun birçok doku ve hücresinde D vitamininin olduğunun keşfedilmesi ile kas iskelet sistemi dışında da birçok görevinin olduğu anlaşılmıştır. Kemik, böbrek ve barsak gibi hedef organları dışında hemen hemen tüm dokularda (kalp, meme, deri, beyin, pankreas, lenfositler vb.) VDR olduğu günümüzde bilinmektedir. Ayrıca böbrek dışında bazı dokularda da 1 alfa hidroksilaz enzimi olduğu ve 25(OH)D₃'ün aktif olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüşebildiği gösterilmiştir.

Hem hayvan çalışmaları hem de epidemiyolojik çalışmalar ile D vitamininin kas-iskelet sistemi haricinde birçok fonksiyonunun da olduğu gösterilmiştir. D vitamininin hedef dokularında diğer etkilerini 3 başlıkta özetlemek mümkündür: İmmün fonksiyonların düzenlenmesi, hücre profilerasyonu ve diferansiyasyonunun düzenlenmesi, hormon sekresyonunun düzenlenmesidir (157).

2.8.3.2.1. D vitamini ve enfeksiyon hastalıkları

1,25(OH)₂D₃ güçlü bir immünmodülatör ajandır. Son dönemlerde D vitamininin sitokin sistemde monosit-makrofajların antimikrobiyal peptidlere jenerasyonunda görevli

olduğu keşfedilmiştir (170). Monosit-makrofaj sisteminin D vitamini bulunan ortamda kemotaktik ve fagositik özelliklerini arttırdığı bilinmektedir; bu da antimikrobiyal etkinin artmasını sağlar. Monosit ve makrofajlar hem doğal hem de kazanılmış immünitede rol oynar. Kazanılmış immünitede antijen sunan hücreler olarak görev alırlar. Doğal immünitede ise enfeksiyonların invazif özelliklerine karşı rol oynarlar. Doğal immünitedeki bu görevleri; Toll like reseptör (TLR) ile tanıma özellikleri, antimikrosidal madde (defensin, katesilidin vb.) ve reaktif oksijen ürünleri üretimleri sayesinde yaparlar (171). Mikroorganizmanın lipopolisakkarit komponenti TLR aracılığı ile uyarıldığında VDR, 25(OH)D₃ ve 1-alfa hidroksilaz enzimi aktive olur. D vitamini aktifleştğinde ise hücre içine girerek doğal bağışıklığı güçlendirir ve mikrobisidal etki ortaya çıkar. Ayrıca bir diğer taraftan da aktive T lenfositlerden bazı sitokinler ile aktive B lenfositlerden bazı immunoglobulinlerin salgılanmasını sağlayarak enfeksiyonunun kontrol altına alınmasına yardımcı olur (157).

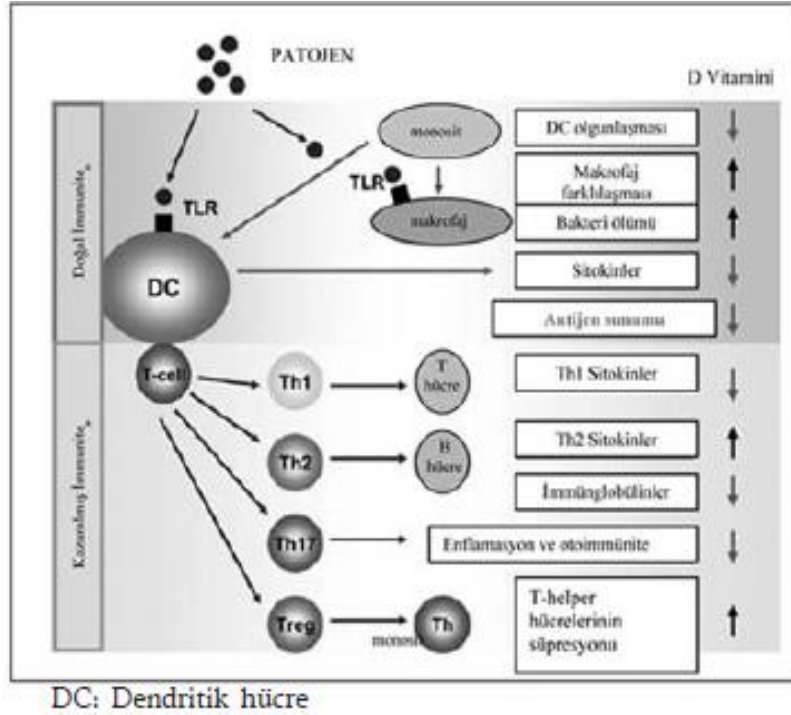
D vitamininin immünmodulasyon üzerindeki ilk kanıtları, 25(OH)D₃'ün daha eksik olduğu kişilerin tüberküloza yakalanmalarının ve daha ağır geçirmelerinin keşfedilmesi ile vurgulanmıştır (172). Bazı VDR poliformizmlerinin de tüberküloza yatkınlığa neden olduğu günümüzde bilinmektedir.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının ise mevsime bağlı olmaksızın D vitamini eksikliği olan kişilerde ve D vitamini üretiminin daha az olduğu kış mevsimlerinde daha sık görüldüğü bilinmektedir (173). Ayrıca pediatrik grupta yapılan bir çalışmada subklinik D vitamini eksikliğinin (<10ng/ml) olduğu durumlarda alt solunum yolu enfeksiyonuna olan yakalanma riskinin 11 kat arttığı bildirilmiştir (174).

2.8.3.2.2. D vitamini ve immün sistem

D vitamininin doğal ve kazanılmış immün sistem üzerinde önemli görevleri bulunmaktadır. D vitamininin doğal immün sisteme olan katkısı hem antimikrobiyal etkinliği artırması hem de inflamasyonu baskılaması yoluyla olur. D vitamini reseptörü; primer lenfoid organlar (kemik iliği, timus), aktive T lenfositler, aktive B lenfositler, antijen sunan hücreler ve dendritik hücrelerde gösterilmiştir. Hem sessiz hem de aktive CD4 hücreleri VDR eksprese ederler ki aktif CD4 hücrelerinde bu ekspresyon yaklaşık 5 kat daha fazladır (164). 1,25(OH)₂D₃'ün kazanılmış immün sistem üzerine olan etkisi, T hücre (özellikle Th1) profilerasyonu üzerine olan inhibisyonudur. T hücreleri sitokin üretme

durumuna göre 2'ye ayrılır. T helper1 (Th1) hücreleri inflamatuvar T hücreleridir ve hücrel immün cevaptan (otoimmün aktivite) sorumludur. Th1 hücreleri; proinflamatuvar sitokinler, interferon gama (IFN- γ), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-2 (IL-2) üretirler. Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar T hücreleridir ve antiinflamatuvar sitokinler, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-5 (IL-5) üretirler. Ayrıca Th2 hücreleri antikor merkezli immün sistemde de görev almaktadırlar (157). 1,25(OH) $_2$ D $_3$, Th1 hücrelerini inhibe ederek IL-2, TNF- α ve IFN- γ salınımını azaltırken, IL-5 ve IL-10 salınımını artırır. Bu da T hücre cevabında Th2'nin dominant olmasını sağlar. 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 'ün IL-4 ekspresyonu üzerine olan etkisi tartışmalıdır. İnterlökin-6 yapımı ise 1,25(OH) $_2$ D $_3$ tarafından inhibe edilmektedir. İnterlökin-6'nın Th17 hücreleri üzerinde aktive edici etkisi bilinmektedir ve Th17 otoimmün olaylarda önemli bir rol alır (164). 1,25(OH) $_2$ D $_3$ dendritik hücelere olan monosit değişimini ve IL-12 salgılanmasını da inhibe eder. Toll like reseptör erken inflamatuvar yanıtın başlatılmasında çok önemlidir. D vitamininin TLR2 ve TLR4 yapımını baskıladığı bilinmektedir. Toll like reseptör yapımının azalması ile proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α yapımı da azalmaktadır. Ayrıca ilginç olarak B hücrelerinde otoantikor yapımı ve antikor salınımını bloke ettikleri bilinmektedir. Şekil 2.8.'de D vitamini, immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim gösterilmiştir (157).



Şekil 2.8. D vitamini, immün sistem ve enfeksiyonlar arasındaki etkileşim (157)

2.8.3.2.3. D vitamini ve otoimmün hastalıklar

Günümüzde D vitamininin otoimmünite üzerine inhibe edici etkisi olduğu savunulmaktadır. Otoimmün bir hastalık olduğu bilinen Sistemik Lupus Eritamatozus'da (SLE) D vitamini düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. D vitamini düzeyi ile hastalık ağırlığı arasında bir korelasyon saptanmıştır. Bu nedenle SLE'li hastalarda medikal tedavide D vitamini de yer almaktadır (175). “Nurses Health Study I and II” adlı geniş bir toplum çalışmasında D vitamini alımı en yüksek olan kadınlarda otoimmün bir hastalık olan Multiple Skleroz (MS) gelişiminin %40 oranında azaldığı gösterilmiştir (176). 368 kadını kapsayan bir çalışma olan “Iowa Women's Health Study”de de Romatoid Artrit (RA) ile D vitamini düzeyi arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (177). Ayrıca D vitamininin Crohn ve Ülseratif Kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının oluşumunda da rolü olduğu bilinmektedir (178).

2.8.3.2.4. D vitamini ve kanser

Ekvatorдан kutuplara doğru gidildikçe kanser riski ve insidansının arttığı bilinmektedir (179). Ayrıca yaz aylarında tanı alan kanserlerin prognozlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir (180). Ekvatordan kutuplara doğru gidildikçe, kanser insidansının artması ve daha kötü bir prognoz ile seyretmesinin nedeninin D vitamini olduğu gösterilmiştir (181). D vitamini kansere karşı olan koruyucu etkisini hem hücre profilerasyonunu inhibe ederek hem de hücre diferansiyasyonu üzerine etki ederek göstermektedir. Telomerler DNA zincirlerinin başlangıç ve bitiş kodlarını oluştururlar ve her kopyalanmada yıpranırlar. Telomeraz enzimi telomerleri sentezler ve korur. Günümüzde kontrolsüz hücre çoğalması ve kanser patogeneğinde tümörün yayılımını kolaylaştıran telomerazın rolü olduğu bilinmektedir. D vitamini telomeraz yapımını, ayrıca angiogenezi ve apoptozisi inhibe etmektedir (182). D vitamininin DNA'yı tamir eden genlerle, genomun bütünlüğünü sağlayan genlerin ekspresyonunu stimüle ettiği de bilinmektedir (183).

D vitamini eksikliği ile ilişkili olan bazı kanser türleri meme, prostat, kolon ve overdir. D vitamini alımının artmasıyla hem meme hem de kolon kanseri riskinde % 50, prostat kanseri riskinde % 49 ve over kanseri riskinde % 36 azalma saptanmıştır (184).

2.8.3.2.5. D vitamini ve kardiyovasküler hastalıklar

D vitamini düzeyleri kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, diyabetik kardiyovasküler hastalık gibi kardiyovasküler sistem ilişkili hastalıklarda düşük düzeylerde saptanmıştır (164). D vitamini-kardiyovasküler sistem ilişkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. NHANES III çalışmasında, 65 yaş üzeri bireylerde 25(OH)D₃ ölçülmüş, düzeyi azaldıkça hipertansiyon, hipertrigliseridemi, obezite ve diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca 25(OH)D₃ seviyesi 10ng/ml altında olanlarda, 40 ng/ml'den yüksek olanlara göre mortalite riskinin %45 daha yüksek olduğu da saptanmıştır (185). Yine bu çalışmada sistolik kan basıncının D vitamini düzeyleri en yüksek olanlarda en düşük olanlardan 3mmHg daha düşük olduğu saptanmıştır (186). Bir diğer çalışma olan Framingham Offspring Study'de ise kardiyovasküler sistem hastalığı olmayan bireyler incelenmiştir. 25(OH)D₃ düzeyi <15 ng/mL olanlarda, ≥15 ng/mL olanlara göre ilk kardiyovasküler olay gelişimi ortalama 5.4 yıl daha önce ortaya çıkmıştır (187).

D vitamininde kronik eksiklik sekonder hiperparatiroidizime sebep olur ve bu da kardiyovasküler sistem üzerine olumsuz etkilerde bulunur. Parathormon düzeylerinde artma; artmış miyokard kontraksiyonuna ve kan basıncında yükselmeye neden olur. Paratiroidektomize olanlarda miyokard infarktüsü, inme ve ölüm riskinde %40 azalma olduğu da bilinmektedir (164).

2.8.3.2.6. D vitamini ve obezite

Obezitenin D vitamini eksikliğine yol açtığı bilinmektedir. Nedenlerden biri obez bireylerin fiziksel görünüşleri nedeni ile dışarı çıkmalarında azalma ve bunun sonucu olarak D vitamini sentezinin azalması olabilir. Bir diğer neden ise aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₃'ün artması ve bunun negatif feedback yolu ile karaciğer üzerinden etki ederek 25(OH)D₃ yapımını azaltmasına bağlı olabilir. Ayrıca obez bireylerde yağda eriyen bir molekül olan D vitamini yağ dokuda fazla miktarda birikir ve böylece dolaşımda olan miktarı azalır (164).

Yapılan bir çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) 25'in altında olan kontrol grubu ile VKİ 30'un üzerinde olan obez bireyler 24 saat boyunca bir fototerapi ünitesinde ultraviyole ışınlamasına maruz bırakılmış ve 24 saat sonra kan 25(OH)D₃ düzeyleri ölçülmüştür. Obezlerde 25(OH)D₃ seviyesi kontrol grubuna göre %57 oranında daha düşük

bulunmuştur. Ancak her iki grupta da derideki 7-dehidrokolekalsiferol seviyeleri benzer miktarlarda saptanmıştır (188).

2.8.3.2.7. D vitamini ve diyabetes mellitus

Günümüzde hem Tip 1 diabetes mellitus (DM), hem de Tip 2 DM'nin D vitamin düzeyleri ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. D vitamin reseptörünün ise birçok immün sistem hücresinde (aktive T ve B lenfositler, makrofajlar, dendritik hücreler vb.) olduğu bilinmektedir, ayrıca pankreas beta hücrelerinde de VDR gösterilmiştir (189).

Tip 1 DM gelişiminde genetik faktörlerin çok önemli rol oynadığı bilinmektedir ancak genetik eğilim olmaksızın da Tip1 DM gelişebilir. Tip 1 DM olan çocuklarda D vitamini düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Finlandiya'da çocuklarda yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk yılında 2000 IU D vitamini verilen çocuklar 31 yıl boyunca izlenmiş ve bu bireylerde Tip 1 DM oluşma riskinin %78 oranında azaldığı gösterilmiştir (190). Ayrıca hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin insülin yapımı ve salınımını azalttığı da gösterilmiştir (191). Bununla birlikte Tip 1 DM'nin rastlanma oranının mevsimsel değişiklik gösterdiği, sonbahar ve kış aylarında daha çok görüldüğü bilinmektedir. Bu dönemler D vitamininin en düşük seyrettiği dönemlerdir, bu da D vitamini eksikliği ile Tip 1 DM arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. 1,25(OH)₂D₃'ün insülin salgısını stimüle ettiği bilinmektedir, ancak mekanizma henüz net olarak aydınlatılamamıştır (164).

Tip 2 DM'de de D vitamini eksikliği görülebilmektedir. Pittas ve arkadaşlarının yaptığı "Nurses Health Study" adlı çalışmada diyabet öyküsü olmayan 83.779 kadın 20 sene boyunca izlenmiş ve bunların 4843'ünde Tip 2 DM geliştiği tespit edilmiştir. Bu bireyler incelendiğinde daha düşük D vitamini ve kalsiyum alanlarda Tip 2 DM gelişme riskinin %13 oranında arttığı gözlenmiştir. Burada D vitamininin hangi mekanizma ile Tip2 DM'ye yatkınlık yaptığı net değildir; ancak pankreas beta hücrelerindeki patolojinin D vitamini eksikliği ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (192).

2.8.3.2.8. D vitamini ve ağrı

Serumda 25(OH)D₃ düzeyi 12ng/ml'nin altına düştüğü zaman, ciddi kas zayıflığı ve ağrı ile karakterize osteomalazik miyopatiye sebep olduğu bilinmektedir. Bu durumun da D vitamin replasman tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir. Osteomalaziye bağlı olan kemik ağrısından önce nonspesifik kas iskelet sistemi ağrısı başlamaktadır. Bu nedenle tekrarlayıcı nonspesifik ağrılarda D vitamini eksikliği olabileceği de mutlaka akılda tutulmalıdır (157). Bu durum yeterli olmayan kalsiyum, fosfor ve kötü organize olmuş kemik matriksinin periosta doğru baskı yapmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca Tip 2 DM olan bireylerde mevcut kemik ağrılarının D vitamini replasmanı ile gerilediği de bildirilmiştir. Bu ilişkinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte nöromüsküler sistem ve nöronal farklılaşma üzerine olan etkileri sonucu olduğu sanılmaktadır (157).

2.8.3.2.9. D vitamini ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

D vitamini eksikliği ve KOAH arasındaki ilişki son zamanlarda üzerinde durulan ve araştırılan bir konudur. Bu konudaki araştırmalar daha çok KOAH hastalarında D vitamini düzeylerine bakılan gözlemsel çalışmalardır (193). Genel olarak KOAH ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin inflamasyonda artış, pulmoner fonksiyonlarda azalma ve bağışıklıkta azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (194). NHANES III çalışmasının verilerinin incelendiği ayrı bir çalışmada yaş, cinsiyet, VKİ ve sigara içme durumu gibi faktörlere göre düzenleme yapıldıktan sonra bu bireyler incelenmiş ve D vitamini düzeyleri ile solunum fonksiyon testi parametreleri [Birinci saniyedeki zorlu soluk verme hacim (FEV1) ve zorlu vital kapasite (FVC)] arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. D vitamini düzeyi ile KOAH varlığının durumu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Günde yirmi adet ve üzeri sigara içenlerde ise hiç içmeyenlere göre D vitamini düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yine aynı çalışmaların verileri incelendiğinde D vitamini düşüklüğünün kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu tespit edilmiş ve D vitamin düşüklüğü ile VKİ ve yaş arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır (195). Danimarka'da yapılan bir çalışmada, KOAH hastalarının %68'inde osteopeni veya osteoporoz saptanmıştır (196). Janssens ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada, 262 KOAH hastası ve 152 sağlık erişkin kontrol grubu (hala sigara içen veya bırakmış) incelenmiş; kontrol grubunda %31 oranında D vitamini eksikliği

saptanmış, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) sınıflamasına göre Evre 1 KOAH'lılarda %39, Evre 2 KOAH'lılarda %47, Evre 3 KOAH'lılarda %60, Evre 4 KOAH'lılarda ise %77 oranında tespit edilmiştir. Ayrıca ölçülen FEV₁ değerleri ile D vitamini eksikliği arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (197).

Bir diğer görüş ise D vitamini eksikliğin matris metalloproteinaz 9 (MMP-9) enzimi üzerinden akciğer parankim hasarına ve KOAH'a neden olduğudur. D vitamini, keratinositlerde TNF- α kökenli MMP-9 up-regulasyonunu azaltmaktadır (198). MMP-9 enziminin KOAH'lı hastaların balgamında azaldığı tespit edilmiştir ve bunun KOAH gelişiminde rol oynadığı sanılmaktadır (199).

2.8.3.2.10. D vitamini ve astım

D vitamini ile astım arasındaki ilişki güncel ve tartışılan konular arasındadır. D vitamini eksikliğin astım gelişimi riski ile hem doğru hem de ters orantılı olduğunu gösteren bir takım çalışmalar mevcuttur.

D vitamininin dışardan takviyesinin astıma neden olduğunu gösteren çalışmalardan biri Hypponen'in yaptığı bir çalışmadır. Bu çalışmada, süt çocukluğu döneminde 2000 IU/gün (yüksek doz) D vitamini kullananlarda 31 yaşında alerjik rinit, atopi ve astım gelişme riskinin arttığı saptanmıştır, fakat bu etkinin doz-bağımlı bir etki olabileceği ön görülmektedir (200). Başka bir çalışmada ise gebelikte D vitamini düzeyleri yüksek olan gebelerin çocukları incelenmiş, bu çocuklarda 9 aylık ve 9 yaşındayken astım gelişme riskinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (201).

Bu görüşün tam tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Boston'da 1194 çift anne ve bebekte yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, anne gebelikte ne kadar çok D vitamini alırsa, bebeklerinde 3 yaşında hışıltı atağının azaldığı gösterilmiştir (202). İskoçyada yapılan bir başka çalışmada ise, gebelikte D vitamini alımı düşük olan gebelerin bebeklerinde 5 yıllık izlemde hışıltı riskinin azaldığı görülmüştür (202). Yapılan bir başka çalışmada ise, D vitamini alımı daha çok olan 5 yaşındaki çocuklarda alerjik rinit ve astım gelişme riskinin daha az olduğu gösterilmiştir (203).

Astım ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkinin D vitamininin immün hücreler üzerine olan etkisinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Alerjik hastalıklar ve astımda Th2 lenfositlerin baskın olduğu bir inflamasyon artışı söz konusudur. D vitamini eksikliği sonucunda da Th1-Th2 dengesinin bozulduğu, havayolu inflamasyonunda artış ve düz

kaslarda kontraksiyona neden olduğu bilinmektedir (204). Yapılan bir çalışmada, D vitamini düzeyi ile serumdaki eozinofil ve total IgE düzeyleri arasında ters bir orantı olduğu saptanmıştır (205). Yine aynı çalışmada D vitamini düzeyleri yüksek olan hastalarda antiinflatuar tedavi ihtiyacında ve hastaneye yatış sıklığında azalma tespit edilmiştir. Sutherland ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, 54 erişkin astım hastanın D vitamini düzeyleri bakılmış ve D vitamini düzeyleri arttıkça akciğer fonksiyonlarında iyileşme olduğu saptanmıştır (204).

2.8.4. D vitamini tedavisi

D vitamininin çok az bir kısmı dışardan besinlerle temin edilirken, büyük bir kısmı güneş ışınları aracılığı ile deride sentezlenir. Bu nedenle D vitamini eksikliğinden korunmanın en etkin yolu yeterli bir miktarda ve uygun bir şekilde güneş ışığına maruz kalmaktır (206). Ancak güneş ışınlarına maruz kalınmadığı özel durumlarda D vitamini takviyesi yapılmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerisine göre; kemik/kas sisteminin sağlığı için 19-70 yaş arasında gerekli olan günlük minimum D vitamini ihtiyacı 600 IU'dur. Serumdaki 25(OH)D₃ seviyesini 30 ng/ml üzerinde düzeyinde tutacak günlük ihtiyaç ise 1500–2000 IU'dur. 70 yaş üzerindeki günlük ihtiyaç ise 800 IU olarak kabul edilmektedir (207). Her 100 IU (2.5mg) D vitamin, serum 25(OH)D₃ düzeyini 1 ng/ml yükseltir. Tedavide amaç serumdaki 25(OH)D₃ seviyesini 30-50 ng/ml aralığında tutmaktır. 20ng/ml ve altında öncelikle D vitamini yüklemesi yapılmalıdır (207). Piyasada hem D₂ hem de D₃ formatında preperatlar vardır ancak hem etkinlik hem de standartizasyon açısından öncelikle D₃ tercih edilmelidir.

Yükleme tedavide haftada bir kere 50000 IU D vitamini 8 hafta süre ile verilmelidir. Yüklemeye tedavisi, serum 25(OH)D₃ düzeyi 20ng/ml'nin altında olan her bireye yapılmalıdır. İdame tedavisi ise günde 1500-2000 IU olacak şekilde devam edilmelidir. Tedavi başlangıcından 3-6 hafta sonra ise serum D vitamini düzeyleri ölçülmeli, gerekirse ek doz tedavi verilmelidir. D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikosteroidler, antiepileptikler vb) kullananlarda ve obezlerde ise tüm bu dozlar 2-3 kat arttırılmalıdır (207). Günlük güvenli D vitamini limiti ise 4000 IU/gün olarak kabul edilmektedir (207).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, KA14/311 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Ocak 2015 - Mayıs 2015 tarihleri arasında OUAS ön tanısı ile Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece yatırılarak PSG tetkiki yapılan 83 gönüllü çalışmaya dahil edildi. İnceleme öncesi bireylerin kimlik bilgileri, cinsiyetleri, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları incelemeyi yapacak görevli teknisyen tarafından kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece yatırılarak, polisomnografi (PSG) cihazı (Astro-Med Grass-telefactor, RI, USA) ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında 2 kanal EEG (C3A2 veya C4A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtları (çene ve tibialis anterior kasından), termistör ve nazal kanül ile oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen satürasyon ölçümleri yapıldı.

3.1. Hasta Grupları

Çalışmaya polisomnografik incelemesi manuel olarak skorlanan, 18-75 yaş arası, AHİ değerleri göz önüne alınarak, dışlama kriterlerini içermeyen 83 olgu dahil edildi. AHİ < 5/sa saptanan hastalar basit horlama/kontrol grubu olarak değerlendirildi. AHİ > 5/sa saptanan hastalar OUAS kabul edilip evresine göre şu şekilde gruplandırıldı.

- AHİ < 5/saat : Basit horlama (20 olgu)
- AHİ = 5-15/saat : Hafif OUAS (22 olgu)
- AHİ = 16-30/saat : Orta OUAS (20 olgu)
- AHİ > 30/saat : Ağır OUAS (21 olgu)

3.2. Dışlama Kriterleri

Polisomnografi ile OUAS tanısı konulan hastalar arasında D vitamini ve kalsiyum düzeyini etkileyeceği bilinen hastalığı ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi:

- ✓ Paratiroid hastalığı

- ✓ Sarkoidoz
- ✓ Kronik böbrek hastalığı
- ✓ Akut miyokard infarktüsü
- ✓ Kronik karaciğer hastalığı
- ✓ Kalsiyum ve/veya D vitamini kullanımı

3.3. Laboratuvar İnceleme

Çalışma için olgulardan alınan serum örnekleri bekletilmeden hızlıca laboratuvara ulaştırıldı. Serum örneklerinden 25-hidrokokaleksiferol, fosfor, kalsiyum ve parathormon çalışıldı.

25-hidroksikokaleksiferol; “Abbott Architect i2000” cihazında, kemilüminesan mikropartikül immnolojik test (CMIA) yöntemi ile çalışıldı ve referans değeri 9.4-52.4 ng/ml olarak kabul edildi.

Fosfor; “Abbott Architect c8000” cihazında, Phosphomolybdate metodu ile çalışıldı ve referans değeri 2.3-4.7 mg/dl olarak kabul edildi.

Kalsiyum; “Abbott Architect c8000” cihazında, Arsenazo III metodu ile çalışıldı ve referans değeri 8.8-10 mg/dl olarak kabul edildi

Parathormon ise; “Intact PTH” cihazında, kemilüminesan enzim immün yöntemi ile çalışıldı ve referans aralığı 15-68.3 pg/ml olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Analizlere başlamadan önce verilerin birtakım varsayımlara uygunluğu araştırıldı. Normal dağılıma uygunluğun analizi için “Kolmogorov Smirnov Normallik Testi”, homojen varyans varsayımının uygunluğu için ise “Levene Test İstatistiği” kullanıldı. İlgili verilerin analizinde varsayımların sağlanıp sağlanmadığı ve verilerin yapısı göz önünde bulundurularak uygulanacak teste karar verildi. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum değer-maksimum değer) şeklinde, kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri hasta sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Demografik değişkenlerin, kan parametrelerinin ve uyku parametrelerinin kontrol grubu ile OUAS grupları arasında karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için varsayımların sağlandığı durumlarda Tek Yönlü ANOVA Testi, varsayımların sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal Wallis H Testi kullanıldı. Tek Yönlü ANOVA Testi sonucunda anlamlı fark çıkan değişkenler için gruplar arasında ikili karşılaştırmalarda Tukey Testi ile Tamhane Testi'nden, Kruskal Wallis H Testi sonucunda anlamlı fark çıkan değişkenlerde ise ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U Testi'nden yararlanıldı. Ek olarak kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin birbirleriyle ilişkisinin araştırılmasında Spearman Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS Statistics 20.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Test sonuçlarında elde edilen p değerleri %95 güven düzeyinde ve $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya prospektif olarak PSG'si yapılan hastalardan AHİ < 5/saat olan 20 olgu, AHİ = 5-15/saat olan 22 olgu, AHİ = 16-30/saat olan 20 olgu ve AHİ > 30/saat olan 21 olgu olmak üzere toplamda 83 olgu dahil edildi. Olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik değişkenler sonuç tablosu

	Basit horlama (N=20)	Hafif OUAS (N=22)	Orta OUAS (N=20)	Ağır OUAS (N=21)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	3 (%15) / 17 (%85)	3 (%13.6) / 19(%86.4)	3 (%15) / 17 (%85)	3 (%14.3) / 18 (%85.7)	0.999
Yaş	40.1 ± 8.4	44.4 ± 11.3	51.1 ± 12.6	50.9 ± 12.4	0.005*
Boy (cm)	173.7 ± 7.3	172.7 ± 8.0	173.8 ± 9.5	171.8 ± 8.2	0.857
Kilo (kg)	82.3 ± 12	87.2 ± 12.2	90.2 ± 13.7	98.1 ± 15.4	0.003*
VKİ (kg/m²)	27.3 ± 3.6	29.2 ± 3.5	30.1 ± 5.4	33.3 ± 4.9	0*
Boyun Çevresi (cm)	39.1 ± 3.1	39.8 ± 2.7	40.8 ± 2.1	41.8 ± 2.5	0.009*

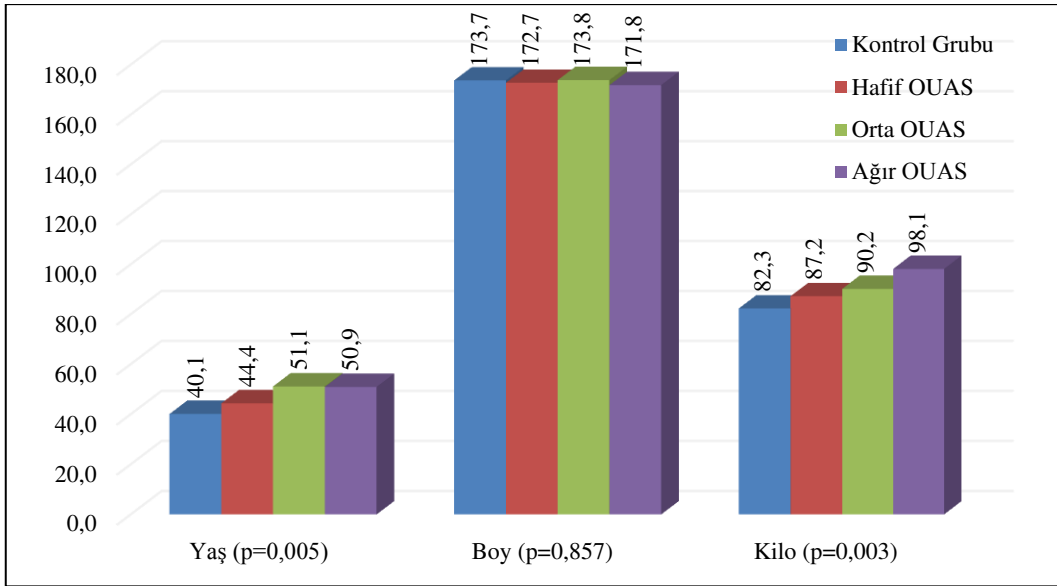
* p<0.05

Tüm olguların kadın/erkek oranı 12/71 olarak saptandı. Hastaların %85.7'si erkek, %14.3'ü kadın idi. Her grupta erkek sayısı kadın sayısına göre daha fazla idi. Gruplar arasında boy ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$); yaş, kilo, VKİ ve boyun çevresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).

İkili karşılaştırmalar için yapılan Tukey Testi sonuçlarına göre ise :

Kontrol grubunun yaş ortalaması ile hafif OUAS'ın yaş ortalaması yaklaşık aynı olup, orta ve ağır OUAS gruplarının yaş ortalamaları kontrol grubundan daha fazla olduğu görüldü. OUAS grupları arasında ise yaş bakımından anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

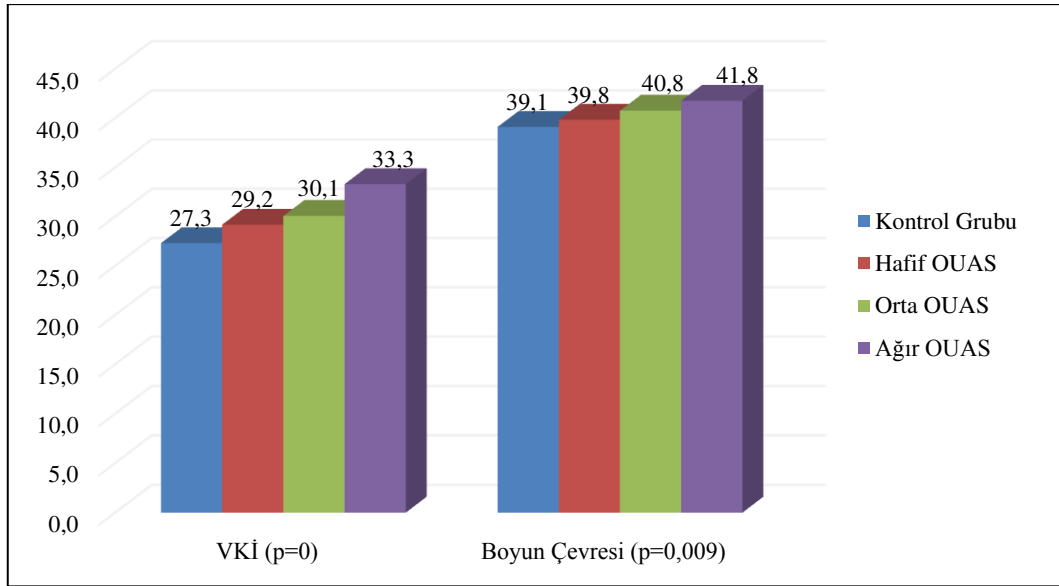
Kontrol grubunun kilo ortalaması hafif ve orta OUAS grupları ile yaklaşık aynı olup, ağır OUAS'dan daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca hafif ve orta OUAS gruplarının kilo ortalamaları benzer olup, ağır OUAS 'nın kilo ortalaması hafif OUAS'a göre daha fazla bulundu. Ağır ve orta OUAS gruplarının ise kilo ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.



Şekil 4.1. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının yaş, boy ve kilo ortalamaları

Kontrol grubunun VKİ'si hafif ve orta OUAS grupları ile benzer olup, ağır OUAS'ın VKİ'si kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca hafif ve orta OUAS gruplarının VKİ'si yaklaşık aynı olup, ağır OUAS'ın hafif OUAS'a göre daha yüksek bulundu. Ağır ve orta OUAS gruplarının ise VKİ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Kontrol grubunun boyun çevresi ortalaması hafif ve orta OUAS grupları ile yaklaşık aynı olup, ağır OUAS grubunun boyun çevresi ortalaması kontrol grubundan daha fazla bulundu. OUAS grupları arasında ise boyun çevresi bakımından anlamlı farklılık saptanmadı.



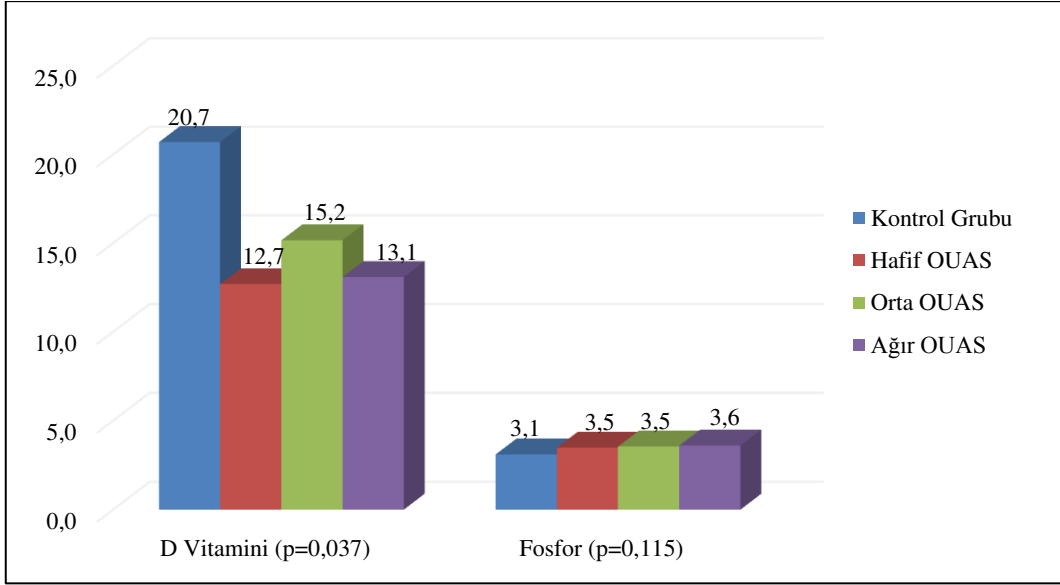
Şekil 4.2. Kontrol grubu ile apne gruplarının VKİ ve boyun çevresi ortalamaları

Yapılan ANOVA Testleri sonuçlarına göre: Gruplar arasında fosfor, parathormon ve kalsiyum değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak D vitamini bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubu ile orta OUAS grubunun D vitamini değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, kontrol grubunun D vitamini değerleri hafif ve ağır OUAS gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir. OUAS grupları arasında ise D vitamini bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

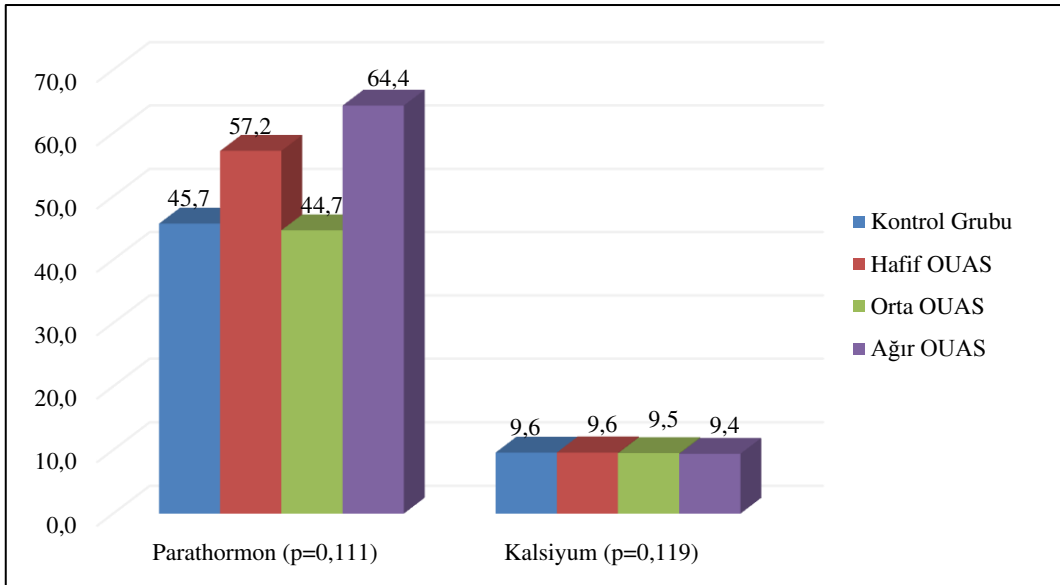
Yapılan Ki-Kare Testleri sonuçlarına göre ise: D vitamini düşük olan kişilerin %13.4'ü VKİ düşük grupta iken, %86.6'sı ise VKİ yüksek olarak bulunmuştur, ancak D vitamini ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Kan parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Basit horlama (N=20)	Hafif OUAS (N=22)	Orta OUAS (N=20)	Ağır OUAS (N=21)	p değeri
D Vitamini (ng/ml)	20.7 ± 17.3	12.7 ± 3.6	15.2 ± 5.5	13.1 ± 6.4	0.037*
Fosfor (mg/dl)	3.1 ± 0.6	3.5 ± 0.8	3.5 ± 0.6	3.6 ± 0.5	0.115
Parathormon (pg/ml)	45.7 ± 29.6	57.2 ± 22.4	44.7 ± 21.2	64.4 ± 41.9	0.111
Kalsiyum (mg/dl)	9.6 ± 0.3	9.6 ± 0.3	9.5 ± 0.3	9.4 ± 0.3	0.119



Şekil 4.3. Kontrol grubu ile apne gruplarının D vitamini ve fosfor ortalamaları



Şekil 4.4. Kontrol grubu ile apne gruplarının parathormon ve kalsiyum ortalamaları

Tablo 4.3. D vitamini ile VKİ arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ki-Kare)

			BMI		Toplam	Ki-Kare	p
			Düşük	Yüksek			
D Vitamini	Düşük	N	9	58	67	0,295	0,419
		%	13,4	86,6	100,0		
	Normal	N	3	13	16		
		%	18,8	83,3	100,0		
Toplam		N	12	71	83		
		%	14,5	85,5	100,0		

Yapılan Ki-Kare Testleri sonucunda: Gruplar arasında horlama, nefes alamayarak uyanma, nokturi, sabah ağız kuruluğu, baş ağrısı ve gündüz uyku hali bulunması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0.05$).

Yapılan ANOVA ve Kruskal Wallis H Testleri sonuçlarına göre: Gruplar arasında Epworth uykululuk skalası (EUS), toplam uyku süresi, uyku yeterliliği, maksimum SPO_2 , minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak, apne hipopne indeksi, apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, obstrüktif apne sayısı, hipopne sayısı, toplam O_2 desatürasyonu, oksijen desatürasyon indeksi, ortalama SPO_2 , minimum SPO_2 ve $SPO_2 < \%90$ kalış süresi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.4. Uyku parametreleri sonuç tablosu

	Basit horlama (N=20)	Hafif OUAS (N=22)	Orta OUAS (N=20)	Ağır OUAS (N=21)	p değeri
Epworth Uykululuk Skalası	5.9 ± 2.9	7.9 ± 4.7	7.9 ± 5.2	6.8 ± 4.4	^a 0.406
Horlama	20 (%100)	21 (%95.5)	20 (%100)	21 (%100)	^c 0.507
Nefes Alamayarak Uyanma	9 (%45)	11 (%50)	9 (%45)	17 (%81)	^c 0.056
Nokturi	9 (%45)	8 (%36.4)	9 (%45)	11 (%52.4)	^c 0.772
Sabah Ağız Kuruluğu	12 (%65)	14 (%63.6)	9 (%45)	16 (%76.2)	^c 0.259
Baş Ağrısı	14 (%70)	9 (%40.9)	10 (%50)	8 (%38.1)	^c 0.164
Gündüz Uyku Hali	12 (%60)	10 (%45.5)	10 (%50)	11 (%52.4)	^c 0.820
Toplam Uyku Süresi (TST)	344.8 ± 55.6	332.8 ± 52.6	328.1 ± 40.2	313.6 ± 73.8	^a 0.375
Uyku Yeterliliği %	82.4 ± 11.4	81.5 ± 10.8	84.1 ± 9.9	77.6 ± 17.1	^a 0.404
Apne Hipopne İndeksi (AHİ)	1.1 (0-4.9)	9.4 (5.4-14.3)	19.9 (15.2-29.1)	59.7 (32.9-109.1)	^b 0*
Apne İndeksi	0 (0-0.6)	0.7 (0-3.1)	2.1 (0-18.6)	42.5 (1.1-105)	^b 0*
Hipopne İndeksi	0.9 (0-4.7)	7.4 (4.2-13.5)	16.1 (5.2-25.8)	19.4 (2.8-64.7)	^b 0*
Arousal İndeksi	6.8 (1.6-14.2)	11.8 (3.5-21.6)	16.4 (4.5-28.8)	42.5 (5.6-101.2)	^b 0*
Obstrüktif Apne Sayısı	0 (0-3)	3 (0-13)	10.5 (0-69)	157 (6-353)	^b 0*
Hipopne Sayısı	5.5 (0-25)	44 (19-88)	91.5 (29-140)	127 (12-395)	^b 0*
Toplam O₂ Desatürasyonu	5 (0-14)	25.5 (13-59)	67.5 (26-111)	219 (97-523)	^b 0*
Oksijen Destürasyon İndeksi (ODİ)	0.6 (0-2.1)	3.9 (2-8.6)	10.5 (4.1-17.8)	32.5 (15-76.3)	^b 0*
Ortalama SPO₂	94.3 ± 1.8	93.0 ± 2.1	91.2 ± 2.4	88.8 ± 3.9	^a 0*
Minimum SPO₂	87.6 ± 8.8	78.5 ± 12.2	75.9 ± 10.8	68.4 ± 12.9	^a 0*
Maksimum SPO₂	98.3 ± 0.7	97.9 ± 1.1	97.6 ± 1.9	97.6 ± 0.9	^a 0.199*
SPO₂ <%90 Kalış Süresi	0.2 (0-20.7)	3.8 (0-82.9)	18.3 (1-99.5)	64.6 (11.4-96.2)	^b 0*
Minimum Kalp Hızı	52 ± 11	50.6 ± 7.0	51.5 ± 8.9	50.0 ± 7.2	^a 0.886
Maksimum Kalp Hızı	108.3 ± 12.9	99.4 ± 9.7	99.1 ± 11.1	100.3 ± 15.6	^a 0.068

• * p<0.05, ^a ANOVA, ^b Kruskal Wallis H, ^c Ki-Kare Testi

İkili karşılaştırmalar için yapılan Tukey Testleri, Tamhane Testleri ve Mann Whitney U Testleri sonucunda:

Apne indeksi, arousal indeksi, obstrüktif apne sayısı, toplam O₂ desatürasyonu, oksijen desatürasyon indeksi ve SPO₂ < %90 kalış süresi bakımından dört grubun değerleri de anlamlı derecede birbirinden farklı bulunmuştur. Söz konusu değişkenler bakımından

kontrol grubu en düşük değere sahip olmakla beraber, OUAS grupları arasında apne derecesi arttıkça diğer değerlerin de arttığı gözlenmiştir.

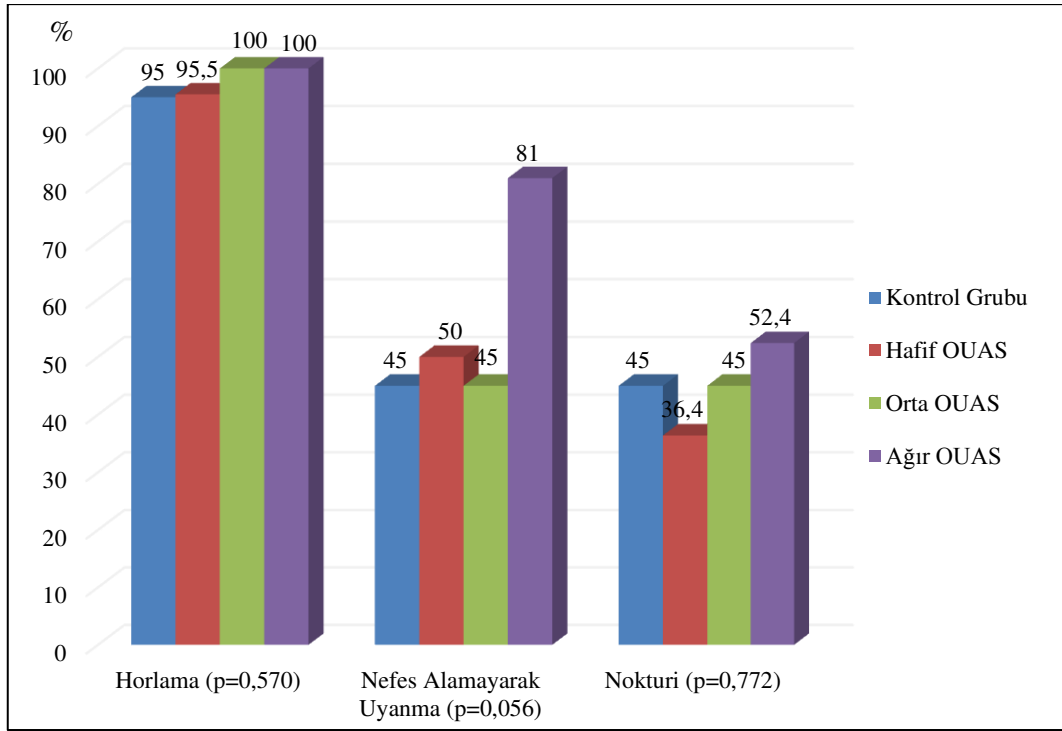
Hipopne indeksi değerleri ile hipopne sayıları ağır ve orta OUAS gruplarında benzer ve en yüksek değerlerdedir. Bu parametreler hafif OUAS grubunda, ağır ve orta OUAS gruplarına göre daha düşük; kontrol grubunda ise en düşüktür.

Ortalama SPO₂ değerleri kontrol grubu ile hafif OUAS grubunda benzer ve en yüksek değerdedir. Orta OUAS grubunda ise daha düşük; ağır OUAS grubunda en düşüktür.

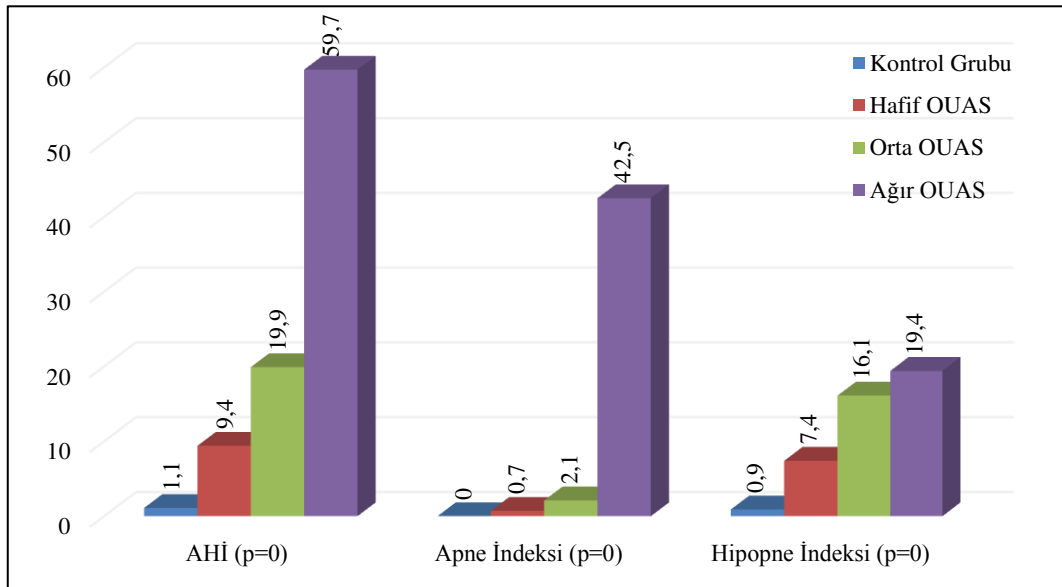
Minimum SPO₂ değerleri ise kontrol grubu ile hafif OUAS grubunda benzerdir. Bu grupların değerleri ağır OUAS grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunun değerleri orta OUAS'a göre anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca orta ve ağır OUAS gruplarının minimum SPO₂ değerleri de benzer bulunmuştur.

Yapılan korelasyon analizleri sonucuna göre: AHI ile D vitamini ($r=0.031$; $p=0.791$) ve PTH ($r=0.046$; $p=0.697$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

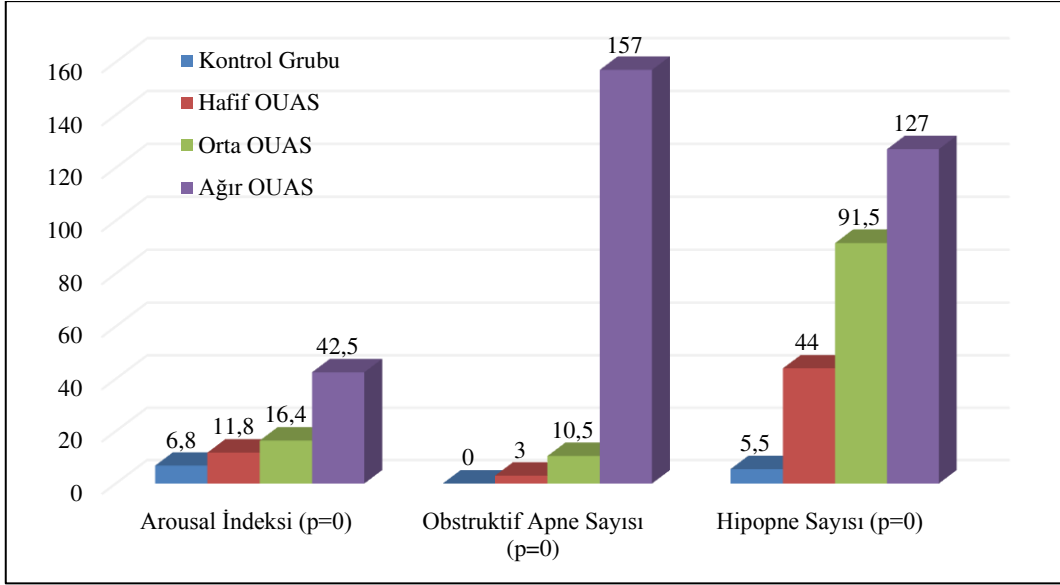
D vitamini ile fosfor, kalsiyum, ODİ, SPO₂<%90 kalış süresi arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).



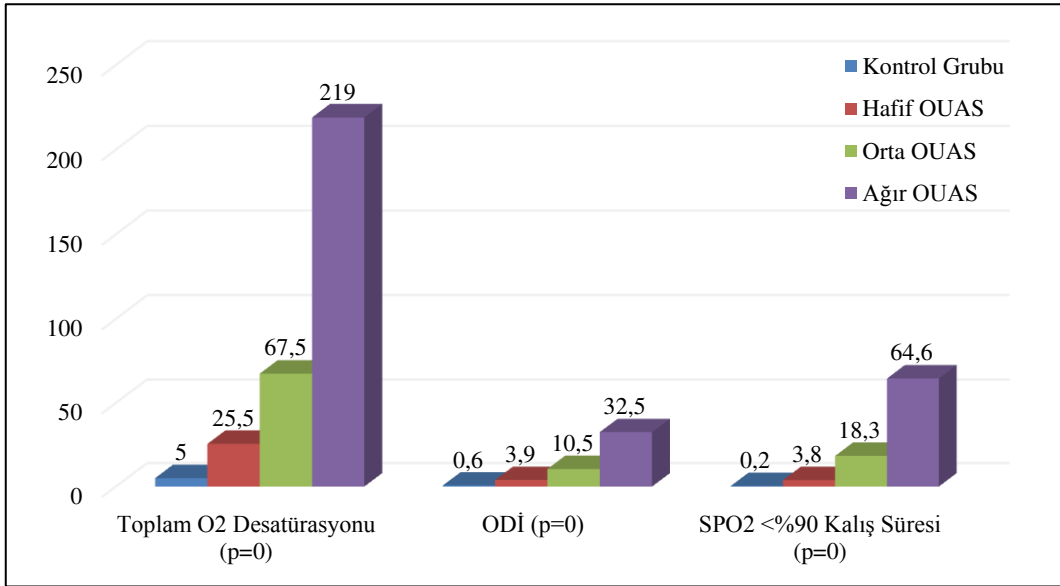
Şekil 4.5. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının horlama, nefes alamayarak uyanma ve nokturi bulunma yüzdeleri



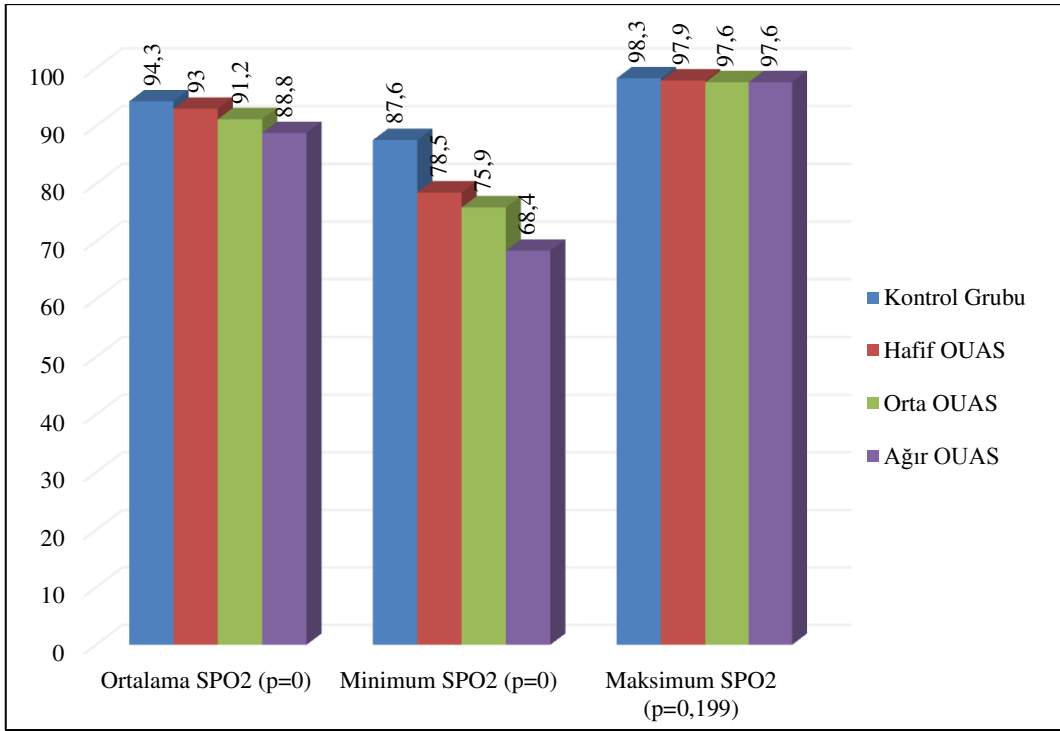
Şekil 4.6. Kontrol Grubu ile OUAS Gruplarının AHI, Apne İndeksi ve Hipopne İndeksi Medyanları



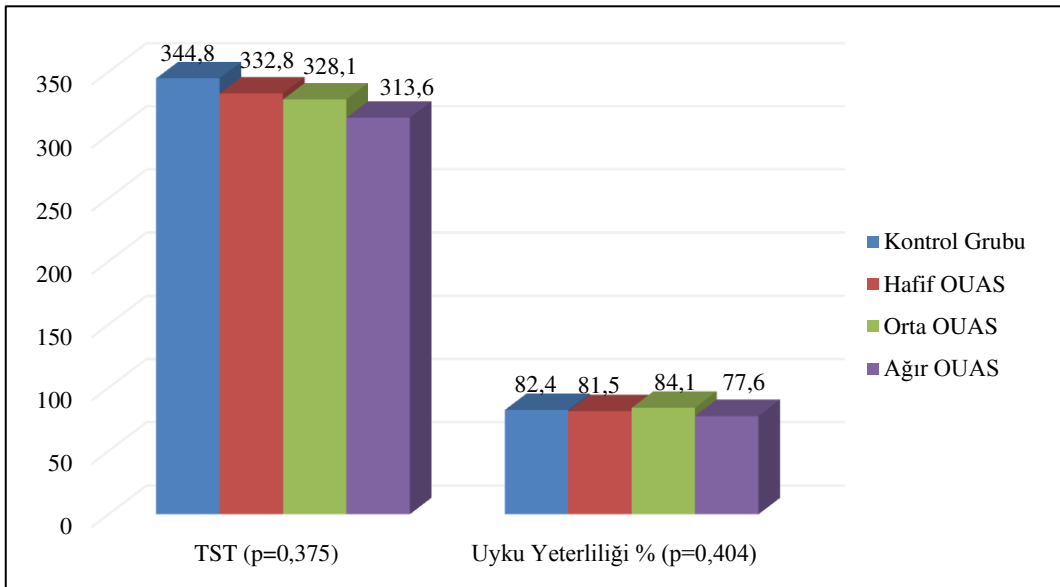
Şekil 4.7. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının arousal indeksi, obstrüktif apne sayısı ve hipopne sayısı medyanları



Şekil 4.8. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının toplam O₂ desatürasyonu, oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) ve SPO₂ < %90 kalış süresi medyanları



Şekil 4.9. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının ortalama SPO₂, minimum SPO₂ ve maksimum SPO₂ ortalamaları



Şekil 4.10. Kontrol grubu ile OUAS gruplarının toplam uyku süresi (TST) ve uyku yeterliliği % ortalamaları

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel kandaki oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). Obstrüktif uyku apne sendromunda risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, anatomik anomaliler, kalıtım ve uyku sırasında solunum kontrolündeki bozulma sayılabilir (4). Fizyopatolojide bilinen birçok neden olmasına karşın, patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamış olan OUAS'a katkıda bulunan faktörler bireyden bireye değişkenlik göstermekle birlikte fizyopatogenezi oldukça karmaşıktır (39,40). Obstrüktif uyku apne sendromu etyolojisinde yer alan ve risk faktörü oluşturan nedenler günümüzde halen araştırılmakta ve bu konudaki çalışmalar sürmektedir.

Vitaminler dışardan yiyecekler veya ek takviye yolu ile alınan besin maddeleri olarak tanımlanır. D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler ve bu etkiyi paratiroid bezleri, böbrek, kemik ve barsaklar üzerinden gerçekleştirir (153, 154). Ayrıca PTH ile beraber sinerjistik etki göstererek kemik minerilizasyonunu ve kalsiyum homeostazını düzenlemektedir (155). Yakın geçmişe kadar D vitamininin özellikle kemik metabolizması ve kalsiyum, fosfor homeostazı üzerine olan major etkileri üzerinde durulmaktaydı. Günümüzde ise, vücudun birçok doku ve hücresinde D vitamininin olduğunun keşfedilmesi ile kas iskelet sistemi dışında da birçok görevinin olduğu anlaşılmıştır. D vitamini reseptörleri (VDR) kemik, böbrek ve barsak gibi hedef organların dışında hemen hemen tüm dokularda (kalp, meme, deri, beyin, pankreas, lenfositler vb.) bulunmaktadır. Bu durumda da D vitamininin bilinen görevleri hariç birçok başka fonksiyonunun da olduğunu kanıtlar niteliktedir. Bu fonksiyonlarından başlıcaları ise immün fonksiyonların, hücre profilerasyonu ile diferansiyasyonunun ve hormon sekresyonunun düzenlenmesidir (157). D vitamininin görevleri ile ilgili çalışmalar günümüzde de devam etmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ile D vitamini arasındaki ilişki son zamanlarda araştırılan bir konudur ve bu konuda birkaç çalışma mevcuttur (208, 219-222) Özellikle D vitamini eksikliğinin OUAS etyolojisinde yer alıp almadığı ve OUAS ağırlığına katkısı olup olmadığı üzerinde durulmaktadır. (208).

McCarty ve arkadaşlarının yayımladığı bir derlemede D vitamini eksikliği ve uyku bozuklukları arasındaki ilişki üzerinde durulmuş, bu vitaminin eksikliğinin, farklı

mekanizmalar aracılığı ile OUAS ve diğer uyku bozukluklarının etyolojisinde yer alabileceği belirtilmiştir (9). Çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen D vitamini eksikliğinin; kemik demineralizasyonuna ikincil olarak kemik ağrılarına neden olduğu üzerinde durulmaktadır. Kemik ağrılarının uyku bölünmeleri ve yetersiz uykuya sebep olarak bireylerde gündüz yorgunluk ve fiziksel inaktiviteye neden olup, ilerleyen zamanlarda obeziteye zemin hazırladığı ve böylece indirekt olarak OUAS için risk faktörü oluşturduğuna dikkat çekilmektedir (9). Aynı derlemede D vitamini eksikliğinin neden olduğu miyopatinin de OUAS fizyopatogenezinde direkt ve indirekt olarak yer aldığı üzerinde durulmaktadır. İndirekt olarak periferik kas ağrılarına neden olarak benzer mekanizmalarla obeziteye zemin hazırlamakta ve OUAS için risk faktörü oluşturmaktadır. Direkt olarak ise miyopati sonucunda üst solunum yolu kaslarında zaafiyete yol açmakta ve OUAS etyolojisinde yer almaktadır (9).

Son zamanlarda D vitamininin bilinen etkileri dışında, immün sistemdeki fonksiyonları üzerinde de durulmaktadır. Yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin immün disfonksiyona yol açtığını göstermektedir. İmmün sistem disfonksiyonu tonsiller hipertrofiye neden olarak üst solunum yolu obstrüksiyonuna zemin hazırlamakta ve böylece OUAS için risk faktörü oluşturmaktadır (9). Ayrıca yine immün disfonksiyonun üst solunum yolu enfeksiyonu, alerji ve sistemik inflamasyona neden olarak ileri dönemlerde kronik rinite zemin hazırladığı, bunun da OUAS için risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir (9).

Bilindiği gibi obezite, hem OUAS için major bir risk faktörüdür hem de D vitamini eksikliğine neden olur. Obez bireylerin fiziksel görünümleri nedeni ile dışarı çıkmalarında azalma ve bunun sonucu olarak da D vitamini sentezinde azalma nedenlerden biri olarak sayılabilir. Bir diğer neden ise, aktif metabolit olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün artması ve bunun negatif feedback yolu ile karaciğer üzerinden etki ederek $25(\text{OH})\text{D}_3$ yapımını azaltmasına bağlı olabilir. Ayrıca yağda eriyen bir molekül olan D vitamini, obez bireylerde yağ dokuda fazla miktarda birikir ve böylece dolaşımda olan miktarı azalır (164). Bununla birlikte hem OUAS'ın hem de D vitamini eksikliğinin birbirlerinden ayrı olarak, Tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ile ilişkilerini irdeleyen birtakım çalışmalar mevcuttur (12, 19, 36, 48, 190-192).

Obstrüktif uyku apne sendromu için bilinen risk faktörlerinden biri yaşıdır. En çok 40-65 yaşlar arasında karşımıza çıkmakta ve 65 yaşından sonra plato çizmektedir. Yaşla beraber olan bu artışın nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır ancak; yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler

fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı düşünülmektedir (57). Ülkemizde yapılan, OUAS ve diğer uyku bozuklukları risklerinin sorgulandığı geniş çaplı TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) çalışmasında 51 farklı ilde toplamda 5021 hasta incelenmiş; risk altında olan bireylerin daha çok 55-64 yaş aralığı ve 65 yaş üstünde olduğu saptanmıştır (37). Çalışmamızda ise yaş ortalamaları; kontrol grubu ile hafif OUAS grubunda benzer şekilde, ancak orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların yaş aralığı 18-75 arasındaydı ve 65 yaş üzeri sadece 4 hastamız bulunmaktaydı. 65 yaş üzeri hastamızın az olması ve yaş dağılımının orta yaş grubunda daha fazla olması, sistemik hastalıkları olan ve D vitamini preparatları kullanan ileri yaştaki olguların çalışma dışında bırakılmış olmasına bağlanmıştır.

Erkek cinsiyet de OUAS için bilinen risk faktörlerinden birisidir. Erkeklerin, kadınlara göre OUAS açısından 2-3 kat daha yüksek risk altında oldukları bilinmektedir (4). Bunun nedeni üst solunum yolunda faringeal ve supraglottik havayolu rezistansının erkeklerde daha yüksek olmasıdır. Young ve arkadaşlarının yaşları 30-60 arası değişen 602 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada erkeklerde %4, kadınlarda %2 oranında OUAS tespit etmiş ve erkek/kadın oranını 2,5/1 şeklinde bulmuşlardır (2). Jennum ve Sjørl Danimarka'da, yaşları 30-60 arası değişen 1504 bireyde yaptıkları randomize bir çalışmada, OUAS prevalansını erkeklerde %1.6; kadınlarda ise %0.9 olarak bulmuşlardır (209). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalar ise sınırlıdır. Çiftçi ve arkadaşlarının polisomnografik olarak OUAS tanısı konulmuş olan 1134 olguyu inceledikleri retrospektif çalışmada tüm hastaların %67.6'sını erkek, %32.4'ünü kadın olarak saptamışlardır (210). Bizim çalışmamızda ise OUAS tanısı koyduğumuz olguların %85.7'si (n:63) erkek ve %14.3'ü (n:9) kadın idi. Erkek/kadın oranımız ise 6/1 idi. Literatüre göre erkek/kadın oranımızın daha yüksek olmasını kadınların horlama, apne gibi OUAS semptomları ile polikliniğimize daha az başvurmalarına ve toplumumuzda özellikle postmenapozal dönemde osteoporoza karşı protektif etkisi nedeni ile D vitamini preparatlarının sık kullanılmasına ve bu olguların böylelikle çalışma dışı bırakılmalarına bağladık.

Obstrüktif uyku apne sendromu için bilinen ve en sık görülen risk faktörü obezitedir (45). Vücut kitle indeksine (VKİ) göre aşırı kiloluluk ve obezite, World Health Organization (WHO) kriterlerine göre; zayıf: $VKİ < 18.5 \text{ kg/m}^2$, normal kilolu: $18.5 < VKİ < 24.9 \text{ kg/m}^2$, aşırı kilolu: $25 < VKİ < 29.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class I: $30 < VKİ < 34.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class II: $35 < VKİ < 39.9 \text{ kg/m}^2$, obez-class III: $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olarak sınıflandırılmıştır (46).

VKİ arttıkça OUAS sıklığının arttığı bilinmektedir (47). Nieto ve arkadaşlarının 6132 olgudan oluşan, demografik özellikler ve hipertansiyon varlığını sorguladıkları OUAS çalışmasında VKİ düzeylerinin AHİ değerleri ile korelasyon gösterdiği, AHİ arttıkça VKİ'nin de arttığı saptanmıştır (211).

Boyun çevresi de OUAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Boyun çevresi erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm'den fazla ise riski arttırmaktadır (51). Boyun çevresi ölçümü ÜSY'deki yumuşak ve yağ dokuyu göstermektedir. Yağ doku daha çok lateral faringeal duvar ve lateral faringeal yağ yastıkçılarında birikmektedir (52). Hoffstein ve Mateika'nın çalışmasında OUAS grubunda boyun çevresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (sırası ile 42.7 cm ve 38.4 cm) (212). Uyar ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları ve OUAS'lı hastaların klinik profillerini inceledikleri bir çalışmada ise boyun çevresi; hafif OUAS grubunda 41 cm, orta OUAS grubunda 42.8 cm, ağır OUAS grubunda ise 45.5 cm olarak saptamışlardır (213). Bizim çalışmamızda boyun çevresi ortalaması AHİ değerleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu ve istatistiksel olarak ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Çalışmamızda OUAS tanısı konulan hastalarda kontrol grubuna göre daha geniş boyun çevresinin olması literatür bulguları ile uyumlu idi.

Horlama OUAS'lı hastaları doktora getiren en sık semptomlardan birisidir. Obstrüktif uyku sendromlu hastaların %70-95'inde horlama görülür (72). Bizim çalışmamızda da en sık görülen semptom horlama idi. Olgularımızda horlama; kontrol grubunda %100, hafif OUAS grubunda %95.5, orta OUAS grubunda %100 ve ağır OUAS grubunda %100 olarak saptandı. Bu semptom gruplar arası karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Bu sonucu literatürde belirtildiği gibi, horlaması olanlarda yüksek OUAS prevalansı olmasına rağmen, horlamanın pozitif prediktif değerinin %63, negatif prediktif değerinin %56 olmasına bağladık (71).

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başka diğer semptomlar ise; gündüz uyku hali, sabah ağız kuruluğu, sabah baş ağrısı, nefes alamayarak uyanma ve noktüridir. Çalışmamızda da sorguladığımız bu semptomlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Epworth uykululuk skalası (EUS) 8 sorudan oluşan, gündüz uykululuk halini sorgulayan standart ve pratik bir ankettir. Skalada her soru için cevaplar 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam skor elde edilir. 10 puanın üzeri uykululuk halini tanımlamak için kullanılır. Literatürde OUAS ile EUS arasında pozitif korelasyon saptayan çalışmalar mevcutken, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmayan çalışmalar da mevcuttur. Kayım

ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları prospektif bir çalışmada EUS skorları açısından hafif, orta ve ağır OUAS'ta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (214). Yine ülkemizde yapılan Selçuk ve arkadaşlarının OUAS tanısı almış 666 olguyu inceledikleri bir çalışmada, EUS skorlarının ağır OUAS'lı hastalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak AHİ kontrol grubu ile hafif, orta ve ağır apneli grubu ayırt etmede EUS'un istatistiksel olarak anlamlı etkisini saptamamışlardır (215). Bizim olgularımızda EUS skorları ve AHİ oranında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bununla beraber semptomlar ve EUS skorlarının gruplar arasında farklılık göstermemesi de dikkat çekici diğer bir bulgumuz idi. Bu bulgular hastaların sadece anamnezlerine dayanarak değerlendirmenin OUAS şiddetini belirlemede yol gösterici olamayacağını, kişinin kendini değerlendirmesi nedeniyle objektif davranamayacağını ve uyku epizodlarını yanlış anlayabileceğini, OUAS tanısı koyabilmek için mutlaka altın standart olan PSG yapılması gerektiğini düşündürdü.

Toplam uyku süresi (TST) bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır (5), OUAS'lı bireylerde azalabileceği gibi normal de kalabilir. Mary ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uyku yeterliliği açısından kontrol grubu ve OUAS grubunda anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır (216). Çalışmamızda ağır OUAS grubunda toplam uyku süresi (TST) ve uyku yeterliliği diğer gruplara göre daha düşüktü ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

Uyku kaydı süresince EKG ile belirlenen en düşük kalp hızı minimum kalp hızı, en yüksek kalp hızı ise maksimum kalp hızı olarak adlandırılır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan bireylerde parasempatik aktivasyonun artması sonucunda apne esnasında bradikardilerin, postapneik dönemde ise kompensatuar olarak taşikardilerin oluşacağı bilinmektedir (217). Akdoğan'ın yaptığı OUAS'lı hastalarda kalp hızı değişkenliğinin irdelendiği çalışmada da kontrol grubu ile OUAS'lı hastalar arasında minimum ve maksimum kalp hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış; kalp hızını etkileyen başka birçok faktör (yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, obezite vb.) olabileceği üzerinde durulmuştur (217). Çalışmamızda gruplar arasında minimum ve maksimum kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak OUAS ağırlığı arttıkça; apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, obstrüktif apne sayısı, hipopne sayısı, toplam oksijen desatürasyonu, saturasyonun %90'nın altında kalış süresi ve oksijen desatürasyon indeksinin arttığı gözlemlenmiştir (26). Yine literatür bilgisi ile uyumlu olarak AHİ

değerleri arttıkça minimum SPO₂, maksimum SPO₂ ve ortalama SPO₂ değerlerinin azaldığını saptadık.

Mevcut çalışmada OUAS tanısı koyduğumuz hastalar ile kontrol grubunda D vitamini, parathormon, fosfor ve kalsiyum düzeylerini inceledik. 25(OH)D₃'ün serumda 20 ng/ml'nin altında olması "D vitamini eksikliği", 30 ng/ml'nin altında olması ise "D vitamini yetersizliği" olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda D vitamini düzeyleri; kontrol grubunda 20.7 ng/ml, hafif OUAS'ta 12.7 ng/ml, orta OUAS'ta 15.2 ng/ml, ve ağır OUAS'ta 13.1 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda D vitamini "yetersiz", tüm OUAS grupların da ise "eksik" idi. Ayrıca D vitamini düzeyleri kontrol grubunda hafif OUAS ve ağır OUAS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı.

D vitamini eksikliğinde rol oynayan en önemli etkenlerden biri güneş ışığına yetersiz maruziyettir. Olguları çalışmamıza Ocak-Mayıs ayları arasında dahil etmemizin genel olarak tüm gruplarda D vitamini düşüklüğüne neden olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda D vitaminin metabolizmalarında görev aldığı parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeyleri de incelendi; ancak bu parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5.1. OUAS-D vitamini ilişkisini inceleyen çalışmalar

Çalışmalar	Çalışma popülasyonu	Bulgular
Gozal ve ark. (2014) ⁽²²²⁾	Pediyatrik popülasyon 45 OUAS' lı obez 57 OUAS' lı non-obeze 38 non-OUAS, non-obeze 36 non-OUAS, obez	D vitamin ve AHİ değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0.285)
Mete ve ark. (2013) ⁽²⁰⁸⁾	50 ağır OUAS 50 orta OUAS 50 hafif OUAS 32 kontrol grubu	D vitamin düzeyleri ağır OUAS grubunda diğer tüm gruplara göre daha düşük saptandı (p<0.005)
Erden ve ark. (2013) ⁽²²¹⁾	62 ağır OUAS 23 orta OUAS 43 kontrol grubu	D vitamini düzeyleri orta ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı (p<0.005) Subgrup analizinde fark anlamlı bulunmadı (p>0.005)
Bozkurt ve ark. (2012) ⁽²¹⁹⁾	50 ağır OUAS 47 orta OUAS 46 hafif OUAS 47 kontrol grubu	D vitamin ve AHİ değerleri arasında negatif korelasyon saptandı (r:-0.13) D vitamini düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı (p<0.005)
Barceló ve ark. (2012) ⁽²²⁰⁾	826 OUAS	D vitamin ve AHİ değerleri arasında negatif korelasyon saptandı D vitamin düzeyleri ağır OUAS grubunda hafif ve orta OUAS grubuna göre daha düşük saptandı (p>0.005)
Seyfettin ve ark (2015)	21 ağır OUAS 20 orta OUAS 22 hafif OUAS 20 kontrol grubu	D vitamini düzeyi hafif ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı (p<0.005)

Literatürde D vitamini ile OUAS ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar Tablo 5.1.'de özetlenmiştir. Bazı çalışmalar D vitamini eksikliğinin OUAS'a ikincil olduğunu, bazı çalışmalar da OUAS'ın D vitamini eksikliğine ikincil olduğunu savunmuşlardır (9).

Mete ve arkadaşları OUAS'ın D vitamini eksikliği ile olan ilişkisini incelemiş, ağır OUAS grubunda D vitamininin diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük olduğunu tespit

etmişlerdir. Bu bulgunun ise birkaç farklı mekanizmaya bağlı olabileceği tartışılmıştır. Bunlardan biri inflamatuvar bir belirteç olan TNF- α ile ilişkilidir. İnflamatuvar bir süreç olan OUAS'ta gün boyunca TNF- α yüksek seviyelerde izlenmektedir. Peterson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum D vitamini düzeyleri ile TNF- α düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (218). Bir diğer taraftan, OUAS'lı hastalarda gündüz uyku hali nedeni ile dışarı çıkmada azalma ve bu nedenle güneşe maruziyetin kısıtlanmasının da D vitamini eksikliği yapabilecek bir neden olarak gösterilmiştir. Ayrıca OUAS'ın yol açtığı hipokseminin de D vitamini eksikliğine neden olabileceği vurgulanmıştır (208). Yine aynı çalışmada, OUAS ve kontrol grubunda parathormon, fosfor ve kalsiyum düzeyleri karşılaştırılmış, bizim çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (208).

Bozkurt ve arkadaşlarının D vitamini düzeyleri ile OUAS'ta glukoz metabolizması bozukluklarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, AHİ değerleri arttıkça D vitamini düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Tüm gruplarda D vitamini seviyesini 20 ng/ml'nin altında bulmuşlar; bunu da çalışmayı kış aylarında gerçekleştirdiklerinden, mevsimsel nedenlere bağlamışlardır. Bu çalışma ile D vitamini eksikliğinin OUAS'nin glukoz metabolizması üzerine yaptığı advers etki araştırılmıştır. Bu nedenle OUAS'lu olgulara D vitamini verilmesinin anormal glukoz metabolizmasını ve inflamasyonu engelleyebileceği savunulmuştur (219).

Barceló ve arkadaşlarının OUAS'lı hastalarda diyabet, obezite, hipertansiyon ve metabolik sendrom komponentleri ile D vitamini düzeylerini karşılaştırdıkları bir çalışmada obezite, hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom ile D vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. D vitamini düzeylerini ağır OUAS grubunda diğer gruplara göre düşük olduğu gözlenmiştir, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. D vitamini eksikliğinin OUAS'ın bir sonucu olabileceğini, obezitesi olan OUAS'lı bireylerde yağda eriyen bu vitamininin adipoz dokuda birikip serumda eksikliğe neden olabileceğini savunmuşlardır. Ayrıca obezitesi olan OUAS'lı bireylerin immobilité nedeni ile dışarıya az çıktıklarını ve azalmış güneş ışığı maruziyeti nedeni ile D vitamini eksikliğinin ortaya çıkabileceğini vurgulamışlardır. Aynı çalışmada AHİ değerleri arttıkça parathormonun da arttığını belirterek, bunun D vitamini düşüklüğüne ikincil olduğunu düşünmüşlerdir (220).

Erden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OUAS'lı bireylerde AHİ değerleri arttıkça, D vitamini düzeylerinin düştüğünü, orta ve ağır OUAS grubunda D vitamini düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu

saptamışlardır. D vitamini eksikliği için bilinen nedenlerden biri yaşlılıktır ve çalışmalarında ağır OUAS grubunun yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olduğunu belirterek, ileri yaşın D vitamini eksikliğinin nedeni olarak düşünmüşlerdir. Ayrıca parathormon, kalsiyum ve fosfor seviyelerini de incelemişler, değerleri gruplar arasında benzer saptamışlardır (221). Bu bulgusu bizim çalışmamız ile de benzerlik göstermektedir.

Gozal ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada, pediatrik popülasyonda OUAS'lı olan ve olmayan obez ve normal kilolu çocuklarda D vitamini düzeylerini karşılaştırmışlardır. En düşük D vitamini ortalamalarını obez olan OUAS'lı çocuklarda saptamışlardır. Ayrıca AHI değerleri ile D vitamini arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. D vitamini eksikliğinin inflamatuvar bir sürece yol açarak OUAS'nda da inflamasyonu arttığının altını çizmişlerdir. D vitamini eksikliğinin obez çocuklarda daha çok görülme nedeninin ise her iki sürecin de insulin rezistansı ile olan ilişkisine bağlamışlardır (222).

McCarty ve arkadaşları ise uyku merkezine uyku problemleri ve nonspesifik ağrılar ile başvuran 81 hastada, EUS ile D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. D vitamini eksikliği olmayan bireylerde, D vitamini düzeyleri ile EUS skorları arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır. D vitamini eksikliği olan grubu siyahi ve beyaz ırk olarak ayırttıklarında ise, siyahi ırkta EUS skorlarının daha yüksek olduğunu ancak EUS ile D vitamini eksikliği arasında her iki ırkta da korelasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir. Yine bu çalışmada siyahi ırkta D vitamini düzeylerini daha düşük saptamışlardır. Irklar arası bu farklılığın deri pigmentasyonundaki farklılığa bağlı olabileceğini düşünmüşler, literatürde EUS ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi irdeleyen ilk araştırma olduğunun altını çizip, daha geniş çalışma grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (223).

Liguori ve arkadaşları OUAS tanısı koydukları hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve kontrol grubunda D vitaminini anlamlı ölçüde yüksek saptamışlardır. Ağır OUAS tanısı koydukları hastalara 7 gün CPAP tedavisi uygulamışlar ve tedavi sonrası D vitamininde erkek bireylerde anlamlı yükselme saptarken, kadınlarda ise bu yükseklik saptanmamıştır. Kadın-erkek arasındaki bu farklılığı cinsiyet hormonlarının D vitamini üzerindeki kompleks etkilerine bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir (224).

Çalışmamızı sınırlayan faktörleri irdelenecek olursak, toplam hasta sayımızın ve gruplar arasındaki dağılımın literatür ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu görmekteyiz. Bu, çalışmayı sınırlı sürede yapmış olmamızdan kaynaklanmaktadır. Diğer

bir sınırlayıcı faktör ise çalışmanın ülkemizde güneş ışınının az olduğu bir dönem olan Ocak-Mayıs ayları arasında yapılmış olmasıdır. Bu nedenledir ki tüm gruplardaki D vitamini düzeyleri literatür değerlerinin alt sınırında seyretmiştir. Yapılan çalışmalara baktığımızda kontrol gruplarındaki D vitamini seviyeleri 19.1-25.5 ng/ml, hafif OUAS'lı hastalarda 18.2-20.6 ng/ml, orta OUAS'lı hastalarda 17.5-22 ng/ml, ağır OUAS'lı hastalarda ise 14.6-23.5 ng/ml arasında olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise bu değerler sırası ile 20.7 ng/ml, 12.7 ng/ml, 15.2 ng/ml ve 13.1 ng/ml olarak bulunmuştur. Bir başka sınırlayıcı faktör ise hastaların diyetle günlük D vitamini alımını belirleyemememizdir. Literatür araştırmalarımızda yeterli miktarda D vitamini alımını gösterebilecek geçerlilik kazanmış bir anket bulamadığımızın önemle altını çizmek isteriz. Bu nedenle de bu değişkeni sabitleyemediğimizin farkındayız. Yapılan tüm çalışmalarda da aynı sınırlayıcı faktör görülmektedir. İleride yapılacak olan diyetle D vitamini alımını belirleyen geçerlilik kazanmış anket çalışmaları ile OUAS'lı olguların D vitamini eksikliğinin nedeninin daha açık bir şekilde ortaya konulacağı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, D vitamini ve OUAS arasındaki ilişkiyi incelediğimiz bu çalışmamızda, D vitamini seviyelerinin OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamış bulunmaktayız. Literatürde bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmalara biz de katkı sağladığımızı düşünmekteyiz. Bununla beraber, D vitamini eksikliğinin OUAS üzerindeki mekanizmasını daha iyi aydınlatabilmek için daha geniş serili, prospektif, randomize, kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz. Ayrıca gündüz aşırı uykululuğu olan hastalardaki D vitamini replasman tedavisinin başarısını araştırmak üzere yapılacak olan kontrollü çalışmaların ise OUAS tedavisinde yeni bir sayfa açabileceğini belirtmek isteriz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız sonucunda;

1. Kontrol ve OUAS gruplarında kilo, VKİ ve boyun çevresi ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı.

2. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddetine göre semptomlar ve Epworth uykululuk skalası incelendiğinde gruplar arası anlamlı fark gözlenmemesi, hastaları sadece anamnezlerine dayalı değerlendirmenin OUAS şiddetini belirlemede tanı koydurucu olmayacağını, mutlaka altın standart olan PSG yapılması gerektiğini düşündürdü.

3. Olgularımızda OUAS ağırlığı arttıkça; apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, obstrüktif apne sayısı, hipopne sayısı, toplam oksijen desatürasyonu, satürasyonun %90'nın altında kalış süresi ve oksijen desatürasyon indeksinin arttığını gözlemledik. Yine literatür bilgisi ile uyumlu olarak AHİ değerleri arttıkça minimum SPO₂, maksimum SPO₂ ve ortalama SPO₂ değerlerinin azaldığını saptadık.

4. Gruplar arasında minimum ve maksimum kalp hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun da kalp hızını etkileyen başka birçok faktör (yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, obezite vb.) olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

5. Olgularımızda gruplar arasında parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgumuz da literatürdeki bazı çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

6. D vitamini düzeyleri tüm çalışma gruplarında normal seviyenin altında saptandı. Kontrol grubunda D vitamini yetersiz, tüm OUAS gruplarında ise eksik idi. Bu sonucu çalışmayı kış aylarında yürütmemize ve buna bağlı yetersiz D vitamini alımına bağladık.

7. D vitamini düzeyleri kontrol grubunda, hafif OUAS ve ağır OUAS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Bu sonucu, D vitamini eksikliğinin inflamasyonu arttırıcı etkisine, miyopatiye neden olması ve buna ikincil olarak kronik rinit ile tonsiller hipertrofiye sebep olarak OUAS'a zemin hazırlayabileceği ile ilişkilendirdik. Ayrıca bu bulgunun, OUAS'ın metabolik sendrom, obezite, glukoz intoleransı ve kardiyovasküler hastalıklar ile olan bağlantısı açısından da yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. International Classification of Sleep Disorders, version 2: Diagnostic Coding Manual., in American Academy of Sleep Medicine, Rochester MN. 2005.
2. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
3. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 136-43.
4. Young T., Skatrud J., Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291: 2013-6.
5. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson AL., Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. 1st ed: Wenchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
6. Yavuz D., Mete T., Yavuz R., Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. Ankara Medical Journal 2014;14-4.
7. Skaaby T., et al. Vitamin D status and chronic obstructive pulmonary disease: a prospective general population study. PloS one, 2014, 9.3.
8. Persson, L. J. P., et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. 2012.
9. David E. McCarty, Andrew L. Chesson Jr. , Sushil K. Jain, Andrew A. Marino, The link between vitamin D metabolism and sleep medicine, Elsevier, Sleep Medicine Reviews 2014, 18.4: 311-319.
10. Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 423-427
11. MacNish, R: The Philosophy of Sleep. New York, D Appleton, 1834.
12. Kaynak H. ve Ardiç S., Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları, Türk Uyku Tıbbı Derneği, 2011.
13. Legendre R., Pieron H. Recherches sur le besion de sommeil consecutif a une veille prolongée. Z Allgem Physiol 1913; 14:235-262.
14. Osler W. The Principles and Practice of Medicine: Designed for the Use of Practitioners and Students of Medicine/by William Osler. New York: D. Appleton and Co; 1894, c1892.
15. Berger, H.: Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. J psychol Neurol 1930;40:160-179.
16. Gökçay B., Arda B. Sleep and Sleep Medicine in the Light of Medical History-Tıp Tarihi Açısından Uyku ve Uyku Araştırmaları. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi, 2013, 3.1: 70-78.
17. Karadağ M., Ursavaş A. Dünyada ve Türkiye’de Uyku Çalışmaları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Akciğer Arşivi 2007; 8:62-64.

18. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumuve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 187-192.
19. Sleep Disorders Classification Commitee. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders, 1st ed. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep* 1979; 2:1-137 .
20. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: MH Kryger, T Roth and WC Dement (Eds) *Principles and Practice of Sleep Medicine*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989; 552–559.
21. Carskadon M., Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 13–23.
22. Öztürk L. Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):5-10.
23. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1999; 47 (3): 372-380.
24. Iber C., Meoli A., Coleman J., Casey K., Clark R. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2002; 3:451-459.
25. Çiftçi UT. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Toraks Derneği Merkezi Kursları*, Ankara, 2004; 49-57.
26. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Türk Toraks Derneği, 2012.
27. Carskadon M.A., Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005; 1359-77.
28. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association, 1990.
29. Ursavaş A., Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti?, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (2): 139-151.))
30. American Academy of Sleep Medicine. International classification of Sleep Disorders, 3nded. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
31. Partinen M., Jamiesen A., Guilleminault C., Long-term outcome for obstructive sleep apne syndrome patients:mortality. *Chest* 1988; 94:1200-1204.
32. Shiina K., Tomiyama H., Takata Y. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study . *Hypertens Res* 29: 433-441, 2006.
33. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
34. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Pina C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221–4.
35. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(2)193-201.

36. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular) Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008, 1(1-45).
37. Ardıç S., Demir A.U., Ucar Z.Z., Fırat H., İtil O., Karadeniz D., Aksu M. et al. Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. Sleep and Biological Rhythms, 2012.
38. Udawadia Z.F., Doshi A.V., Lonkar S.G., Singh C.I. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:168-73.
39. Gaudette E., Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. Eur Respir Mon 2010; 50:31-50.
40. Kuna S., Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of Sleep Medicine. 3rd.
41. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46(3): 288-300.
42. Çiftçi B. Uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Toraks Derneği Merkezi Kursları, Ankara, 2004:58-65.
43. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Ders Notları 2007: 85-100.
44. Richter DW., Spyer KM.: Studying rhytmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. Trends Neurosci 2001; 24(8): 464-472.
45. Banno K., Kryger M.H. Sleep apnea: clinical investigations in humans. Sleep medicine, 2007; 8.4:400-426.
46. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, 894) .
47. Pasquali, R., Colella, P., Cirignotta, F., Mondini, S., Gerardi, R., Buratti, P., ... & Melchionda, N. (1990). Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. International journal of obesity, 14(3), 207-217.
48. Crampette, L. "Snoring." *Sleep*. Springer US, 2003. 555-565.
49. Schwab, R. J., A. N. Goldberg, and A. I. Pack. Sleep apnea syndromes. Fishman Pulmonary Diseases and Disorders. NewYork: McGraw-Hill Book Company 1998: 1617-37.
50. Morgenthaler, Timothy I., et al. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. Sleep-NewYork Then Westchester, 2006; 29.8: 1031.
51. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of Obstructive Sleep Apnea /Hypopnea in Adults, 2003.
52. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Türk Toraks Derneği Merkezi Kurslar, Türk Toraks Derneği 2007; 71-82.
53. Malhotra A , Huang Y , Fogel R.B. , Pillar G. , Edwards J.K ., Kikinis R. , Loring S.H. and White D.P. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. Am J Respir Crit Care Med, 2002; 166(10): 1388-95.
54. Schwab J, Sex differences and sleep apnea. Thorax, 1999; 54(4):284-5.

55. Popovic R., White D. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol*, 2008. 84(3):1055-1062.
56. Young T., Shahar E. , Nieto F.J. , Redline S., Newman A.B., Gottlieb D.J., Walsleben J.A., Finn L., Enright P. and Samet J.M. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, 2002; 162(8):893-900.
57. Stradling J.R., Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax*, 1995; 50:683-89.
58. Redline S. et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155(1):186-92.
59. Ong, K.C. and A.A. Clerk, Comparasion of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*, 1998; 92(6):843-8.
60. See C.Q., Mensah E., Olopade O.C. Obesity, ethnicity, and sleep-disordered Breathing medical and health policy implications. *Clin ChestMed* 2006; 27: 521–533.
61. Hudgel D.W. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986; 61:1403-9.
62. Mokhlesi B., Gozal D. Update in sleep medicine 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1472-6.
63. Alfazer S., Cuhadaroglu C., Tulek B., Aydemir N., Erelel M., Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54-58.
64. Sharma S.K. , Reddy T.S. , Mohan A., Handa K.K., Mukhopadhyay S. and Pande J.N., Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2002; 44(2):99-105.
65. Wetter D.W., Young T.B., Bidwell T.R., Badr M.S. and Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 1994; 154(19):2219-24.
66. Ballard R.D., Management of patients with obstructive sleep apnea. *J Fam Pract*, 2008; 57(8 Suppl): 24-30.
67. Scanlan M.F. , Roebuck T. , Little P.J. , Redman J.R. and Naughton M.T. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*, 2000; 16(5):909-13.
68. Bahammam A., Kryger M., Decision making in obstructive sleep-disordered brething. *Clinics in Chest Medicine*, 1998; 19.1: 87-97.
69. Malow B.A. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger M.H., Roth T., Dement W.C., eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;589-93.
70. Anch M.A. et all. The science of sleep. In: Anch MA, et all, eds. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 1-21.
71. Patil S.P., Schneider H., Schwartz A.R., Smith P.L. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007; 132(1):325-337.
72. Schlosshan D. and Elliott M.W., Sleep . 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 2004; 59(4): 347-52.

73. Martikainen K., Partinene M., Urponen H., et al. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994;90:437-42.
74. Robinson R.W., Zwillich C.W. Drugs and sleep respiration. In Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB Saunders Company 1994;603-20.
75. Fairbanks N.F. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea*, Second Edition. Eds: Fairbanks N.F. ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York 1994; 1-16.
76. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; Türk Toraks Derneği V. Kış Okulu Notları 2006; Selçuk/İzmir.
77. Dement W.C., Mitler M.M. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:1548-50.
78. Santamaria J., Iranzo A., Ma Montserrat J. and de Pablo J., Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: evaluation and treatment. *Sleep Med Rev*, 2007; 11(3):195-207.
79. Strohl K.P., Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
80. Wiegand L., Zwillich C.W. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994; 40:199-252.
81. Lindberg E., Carter N., Gislason T. and Janson C., Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164(11): 2031-5.
82. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14.6: 540-545.
83. Murray W., Johns M. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. *Chest*, 1993, 103: 30-36.
84. Carskadon M., Dement W., Mitler M. et al. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986, 9: 519-524.
85. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15(4):376-381.
86. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 9(1):5-11.
87. Chervin R.D., Aldrich M.S. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*, 1999; 52.1: 125-125.
88. Fong S., Ho C., Wing Y. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *J Psychosom Res* 2005;58(1):55-60.
89. Friedman M., Tanyeri H., La Rosa M., et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999; 109:1901-7.
90. Mallampatti S.R., Gatt S.P., Gugino L.D., et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anesth Soc J* 1985;32:429-34.

91. Friedman M., Ibrahim H., Bass L. Clinical staging for sleepdisordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:13-21.
92. Schwab, R.J., et al., Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol*, 1993; 74(4): 1504-14.
93. Köktürk O., Obstrüktif uyku apne sendromu üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1999; 47: 240-254.
94. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). *Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.
95. Köktürk O. Polisomnografi, uyku evrelerinin skorlanması, uykuda solunum bozuklukları. *Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar*, Ankara. 2005.
96. Barkoukis T.J., Matheson J.K., Ferber R., Doghramji K., Blumer J L. Introduction to Sleep Medicine Diagnostics in Adults Therapy in Sleep Medicine.1 st ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012.
97. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
98. Berry R.B., Brooks R, Gamaldo C.E., Harding S.M., Marcus C.L. and Vaughn B.V. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0, 2012.
99. Ralph Downey III and et al. , Obstructive Sleep Apnea Workup, www.emedicine.medscape.com, erişim tarihi:2/5/2015
100. Gleeson, K., C.W. Zwillich, and D.P. White, The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 295-300.
101. Köktürk O., Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks* 2002.
102. Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
103. Randerath W.J., Verbraecken J., Andreas S., et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37: 1000-28.
104. Levy P., Pepin J.L., Tamisier R., Launois-Rollinat S. Outcomes of OSA and indications for different therapies. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph*, vol 50, UK, 2010:225-43.
105. Chang C.L., Marshall N.S., Yee B.J., Grunstein R.R. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas W.T. and Bonsignore M.R. (eds). *Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph*, vol 50, UK, 2010:302-20.
106. Chan A.S., Lee R.W., Cistulli P.A. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:179-84.
107. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları*, Nevşehir, 2005; 1-17.
108. Jayaraman G., Sharafkhaneh H., Hirshkowitz M., Sharafkhaneh A. pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 375–386.

109. Sullivan C., Issa F., Berthon-Jones M., et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.
110. Strohl K., Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:555-8.
111. Kuna S.T., Bedi D.G., Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:969-75.
112. Engleman H.M., Wild M.R. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003; 7: 81-99.
113. Karasulu A.L. Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif havayolu basıncı tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Pulm med-special topics* 2008; 1(1): 90-101.
114. Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31:187-201.
115. Kushida C., Littner M., Hirshkowitz M., et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-80.
116. Fırat H., OSAS'ta PAP Tedavisi ve Cihaz Seçimi, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (2): 184-191.
117. Sanders M.H, Montserrat J.M, Farre R., Givelber R.J. Positive pressure therapy. A perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 161-172
118. OSA, Nonsurgical Treatments, <http://healthysleep.med.harvard.edu/sleep-apnea/treating-osa/nonsurgical>, erişim tarihi: 07/05/2015.
119. Teschler H., Farhat A.A., Exner V., Konietzko N., Berthon-Jones M. AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 month follow-up. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2073-8.
120. Berry R.B., Parish J.M., Hartse K.M. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. *An American Academy of Sleep Medicine review.* *Sleep* 2002 ;25:148-73.
121. Ayas N.T., Patel S.R., Malhotra A., et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep* 2004;27:249-5.
122. Resta O., Guido P., Picca V., et al. Prescription of NCPAP and nBiPAP in obstructive sleep apnea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two center study. *Respir Med* 1998;92:820-7.
123. Kushida C., Chediak A., Berry R.B. et al. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine* Vol. 4, No. 2, 2008.
124. Rahul K. Kakkar and Richard B. Berry. Positive Airway Pressure Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2007; 132: 1057-72.
125. Antonescu-Turcu A., Parthasarathy S. CPAP and Bi-level PAP Therapy: New and Established Roles. *Respir Care* 2010; 55: 1216-28.

126. Aurora R.N., Chowdhuri S., Ramar K., et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012; 35: 17-40.
127. Clete A., Kushida M.D. Practice Parameters for Oral Appliances-AASM Practice Parameters. *Sleep* 2006; 29: 240-243.
128. Clark G.T., Sohn J.W., Hong C.N. Treating obstructive sleep apnea and snoring: assessment of an anterior mandibular positioning device. *J Am Dent Assoc* 2000;131:765–71.
129. Woodson B.T., Karakoc O. The Expansion Sphincter Pharyngoplasty for Obstructive Sleep Apnea. In: *Sleep Medicine*, Yaremchuk, KL, Wardrop, PA, Plural Publishing Inc, 2011.
130. Aldrich M.S. *Sleep Medicine*. New York; Oxford university pres,1999:202-36.
131. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks*. 2000; 48: 273-289.
132. El-Ad B., Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:277-82.
133. Patwardhan A.A., Larson M.G., Levy D., et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep* 2006;29:1301- 6.
134. Talwar V., de Caestecker J.S. What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnea? *Dig Liver Dis* 2006;38:82-4.
135. Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1229-37.
136. Leiberman A., Margulis G., et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1675-82.
137. Habener J.F., Kemper B.W., Rich A., Potts J.T. Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res*. 1976;33:249.
138. Wernly M., Courvosier and Fischer JA. The parathyroids In: Labhart A., Alexis J (eds). *Clinical Endocrinology* 2 th edition, New York 1974.
139. Avila E., Barrera D., Diaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. *Rev Invest Clin* 2007; 59:306-17.
140. Segre G.V., Perkis A.S., Witters L.A., Potts J. Jr. Metabolism of parathyroid hormone by isolated rat kupffer cells and hepatocytes. *J Clin Invest*. 1981;67:449-457.
141. Lopez-Hilker S., Duso A.S., Rapp N.S., et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 1990; 28: 432-437.
142. Aparicio M., Combe C., Lafage M.H., et al. In advanced renal failure dietary phosphate restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron* 1993; 63: 122-123.
143. Uysal A.R. Kemik ve Mineral Metabolizması. Biberoğlu İ, Ünal S. *İç Hastalıkları*. 2.baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 2005: 2456-2457.
144. Holick, M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357, 266–281.

145. Au W.Y.W., Raisz L.G. Restoration of parathyroid responsiveness in vitamin D deficient rats by parenteral calcium or dietary lactose. *J Clin Invest* 1967; 46:1572.
146. Kruse K. Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D deficiency rickets. *J Pediatr* 1995; 126: 736-741.
147. Sözen T., *Metabolik Kemik Hastalıkları, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*, 2013.
148. Wang L., Nancollas G.H., Henneman Z.J.: Nanosized particles in bone and dissolution/biosensitivity of bone mineral. *Biointerphases*, 2006;1:106-111.
149. Bailey D.A., Martin A.D., McKay H.A., Whiting S., Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty. A longitudinal analysis. *J. Bone Miner Res* 2000;15: 2245-2250.
150. Campbell A.K. Calcium as an intracellular regulator. *Proc Nutr Soc* 1990 ;49: 51-56.
151. Savica V., Calo L.A., Monardo P., Santoro D., Bellinghieri. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2065-82.
152. Goldfarb S. Renal osteodystrophy, disorders of divalent ions and nephrolithiasis. *Nephrology Self-Assessment Program* 2004; 4: 84-1005.
153. Holick M.F. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 619-630.
154. Jameson J.L., Weetman A.P. Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E, Fauci S, Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., editors. *Çeviri editörü: Sağlık Y.Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon)*. İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004; 2060-2075.
155. Bordelon P., Ghetu M.V., Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician*. 2009; 80:841-6.
156. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87, 1080-6.
157. Özkan B., Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54(2): 99-119.
158. Holick M.F. Sunlight "D"ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. *Lancet* 2001; 357: 4-6.
159. Houston D.K., Cesari M., Ferrucci L., Cherubini A., Maggio D., Bartali B., et al. Association between vitamin D status and physical performance: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; 62:440-6.
160. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I- II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 28:225-234.
161. Özkan B., Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Türkiye Klinikleri* 2008; 4: 38-44.
162. Jones G. Metabolism and biomarkers of vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2012; 243:7-13.
163. Shoback D., Sellmeyer D., Bikle D.D. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji (Çeviri)*. 8. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. 2009;281-345.
164. Sözen T., D hormon: Güncel gelişmeler, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42: 14-27.

165. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88:582-6.
166. Thacher T.D., Clarke B.L. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1):50-60.
167. Holick M.F. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:362-71.
168. Mathieu C., Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D3 analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002; 8:174-9.
169. Reginato A.J., Falasca G.F., Pappu R., Mc Knight B., Agha A. Musculoskeletal manifestations of osteomalacia. Report of 26 cases and literature review. *Sem Arthritis Rheum* 1999; 28:287-304.
170. Liu P.T., Stenger S., LI H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R., et al. Activation of human TLR 2/1 triggers a vitamin D receptor-dependent antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-1773.
171. Hewison M. Vitamin D and the immun system: New perspectives on an old theme. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:365-379.
172. Nnoaham K.E., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis:a systemic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008; 37:113-9.
173. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo Jr Ca. Association between serum 25 hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-90.
174. Wayse W., Yousafzai A., Mogale K., Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory tract infections in Indian children under 5 year. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 563-567.
175. Cutolo M., Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17:6-10.
176. Munger K.L.M., Zhang S.M., O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62:60-5.
177. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., Crhan J.R., Criswell L.A., Saag K.G. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50:72-7.
178. Ardizzone, S., et al. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of internal medicine* 2000, 247.1: 63-70.
179. Freedman D.M., Looker A.C., Chang S.C. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1594-1602.
180. Lim H.S., Roychoudhuri R., Peto J. Cancer survival is dependent on season of diagnosis and sunlight exposure. *Int J Cancer* 2006; 119: 1530-1536.
181. Deeb K.K., Trump D.L., Johnson C.S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 684-700.
182. Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1420-1425.
183. Stajner I. Season of breast cancer diagnosis and probability in the United States. *Int J Cancer* 2010; 126:3010-3013.

184. Lappe J.M., Travers-Gustafson D., Davies K.M. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1586-1591.
185. Ginde A.A., Scragg R., Schwartz R.S., Camargo C.A. Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality and all cause mortality in older U.S.adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(9):1595-1603.
186. Martins D., Wolf M., Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. *Arch Intern Med* 2007; 167:1159-65.
187. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E., Lanier K., Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Wolf M., Vasan R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503.
188. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; 72:690-3.
189. Mathieu C., Van Etten E., Decallonne B., Guilletti A., Gysemans C., Bouillon R. et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89 90: 449-452.
190. Hyppönen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin M.R., Virtanen S.M. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 58:1500-3.
191. Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M., Grodsky G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823- 825.
192. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E. et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-656.
193. Herr, Christian, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res* 2000; 247.1: 63-70.
194. Janssens W., Mathieu C., Boonen S., Decramer M. "Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle," in *Vitamins and Hormones*, ed. L. Gerald (New York, NY: Academic Press) 2011; 86,379–399.
195. Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in The Third national Health and nutrition examination survey. *Chest* 2005; 128:3792–3798.
196. Jorgensen N.R., Schwarz P., Holme I., Henriksen B.M., Petersen L.J., Backer V.: The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101:177-185.
197. Janssens W., Bouillon R., Claes B. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in The vitamin D-binding gene. *Thorax* 2010; 65:215-220.
198. Bahar Shany K., Ravid A., Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* 2010; 222:729-737.
199. Culpitt S.V., Rogers D.F., Traves S.L., Barnes P.J., Donnelly L.E. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Respir Med* 2005; 99:703-710.

200. Hypponen E., Sovio U., Wjst M., Patel S., Pekkanen J., Hartikainen A.L., Jarvelinb M.R. Vitamin D supplementation in infancy and The risk of allergies in adulthood: a birth cohort study. *Ann Am Acad Sci* 2004; 1037:84-95.
201. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62:68–77.
202. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:788–795.
203. Erkkola M., Kaila M., Nwaru B. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:875 – 882.
204. Sutherland E.R., Goleva E., Jackson L.P. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:699-704.
205. Brehm J.M., Celedon J.C., Soto Quiros M.E. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:765–771.
206. Burtis C., Ashwood E.R. *Klinik Kimyada Temel İlkeler Tietz 5. baskı*, Palme Yayıncılık 2005; 809-812.
207. *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği*, 2015.
208. Mete T., et al. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *Journal of endocrinological investigation*, 2013, 36.9: 681-685.
209. Jennum P.; Sjørl A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30–60. *Journal of sleep research*, 1992, 1.4: 240-244.
210. Çiftçi B. et al. Bakmak ve Görmek; Uykuda Solunum Bozukluğu-Hekim Farkındalığı, 2009.
211. Nieto F.J. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama*, 2000, 283.14: 1829-1836.
212. Hoffstein V.; Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 1992, 5.4: 377-381.
213. Uyar M. et al. Clinical Profiles of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Türk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal*, 2008, 9.3.
214. Kayım Ö. et al. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Aşırı Gündüz Uykululuğu Ve Uyku Yapısı İle İlişkisi, *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2007, 29 (2): 62-68.
215. Selçuk Ö.T. et al. Apne-Hipopne İndeksinin Fizik Muayene ve Epworth Uykululuk Skalası Skorları İle İlişkisi, *www.KBB-Forum.net*, KBB-Forum 2011;10(4).
216. IP, Mary SM, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *CHEST Journal*, 2001, 119.1: 62-69.
217. Akdoğan B.B., Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda (OUAS) kalp hızı değişkenliği ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki ve OUAS'lı hastalarda kalp hızı değişkenliğinin KVH açısından önemi, Uzmanlık tezi, Ankara, 2010.

218. Peterson C.A.; Heffernan M.E. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25 (OH) D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)*, 2008, 5: 10.
219. Bozkurt N.C, et al. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine*, 2012, 41.3: 518-525.
220. Barceló A. et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*, 2013, 86.4: 295-301.
221. Erden E.S., et al. Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Endocrine*, 2014, 45.2: 311-318.
222. Kheirandish-Gozal L. et. al. Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. *Sleep medicine*, 2014, 15.4: 459-463.
223. McCarty D.E., et al. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8.6: 693-697.
224. Liguori C. et al. Continuous Positive Airway Pressure Treatment Increases Serum Vitamin D Levels in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 2014.