

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Nejat ALTINTAŞ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU İLE
D VİTAMİNİ İLİŞKİSİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Volkan BOZKURT

TEKİRDAĞ-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Doç.Dr. Nejat Altıntaş, Doç.Dr. Levent Cem Mutlu ve Dr.Öğr. Üyesi Nevin Fazlıoğlu'na

Eğitim süresince birlikte çalıştığım sevgili çalışma arkadaşlarıma, özellikle Aysel Nişancı'ya, hemşirelerime, personelime,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Yıldız Bozkurt, babam Mirze Bozkurt ve aileme

Her zaman yanımda olan ve desteğini esirgemeyen eşim Merve Bozkurt'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr Volkan Bozkurt

Tekirdağ, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. UYKU FİZYOLOJİSİ	3
2.2 UYKU BOZUKLUKLARINDA TANIMLAMA VE SINIFLANDIRMA	4
2.3. OUAS'IN FİZYOPATOLOJİSİ.....	14
2.4. EPİDEMİYOLOJİ.....	22
2.5. RİSK FAKTÖRLERİ	23
2.6. TANI	24
2.7. TEDAVİ.....	36
2.8. OUAS'NİN SONUÇLARI.....	39
2.9. OUAS VE İNFLAMASYON	45
2.10. D VİTAMİNİ	46
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
3.1. HASTALAR.....	57
3.2. PSG.....	58
3.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI	59
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇLAR.....	75
7. ÖZET	76
8.SUMMARY	77
9. KAYNAKLAR.....	78
EK:.....	91

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: AHI değerlerine göre OUAS sınıflaması

Tablo 2: OUAS tedavisinde yapılan cerrahi uygulamalar

Tablo 3: Vitamin D eksikliği nedenleri

Tablo 4: Vitamin D eksikliğini önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları

Tablo 5: OUAS hasta grubu ve kontrol grubunun genel özellikleri

Tablo 6: OUAS hasta ve kontrol gruplarında kan tetkiklerinin karşılaştırılması

Tablo 7: OUAS hasta ve kontrol gruplarında plazma lipit profili değerlendirmesi

Tablo 8: OUAS hasta ve kontrol gruplarında fiziki göstergeler değerlendirmesi

Tablo 9: OUAS hasta ve kontrol gruplarında VKI ve AHI değerlendirmesi

Tablo 10: OUAS hasta ve kontrol gruplarında Fibrinojen ve Sedimantasyon değerlendirmesi

Tablo 11: OUAS hasta ve kontrol gruplarında Uyku Etkinliği Değerlendirmesi

Tablo 12: OUAS hasta ve kontrol gruplarında D Vitamini Değerlendirmesi

Tablo 13: Cinsiyete göre D Vitamini Değerlendirmesi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Modifiye mallampati skorlaması

Şekil 2: Sefalometrik analiz

Şekil 3: 10-20 sistemine göre elektrotların yerleri

Şekil 4: Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık PSG'si

Şekil 5: Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdü aktivitenin izlendiği N1 PSG'si

Şekil 6: Uyku içcikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği

Şekil 7: Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği

Şekil 8: Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği

Şekil 9: Vitamin D Metabolizması

Şekil 10: Vitamin D eksikliği'ne ait risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar

Şekil 11: D vitamini, kalsiyum desteği ve kanser sıklığı arasındaki ilişki

Şekil 12: Vitamin D ve CD4 T hücre etkileşimi

Şekil 13: Aktif D vitamininin immün regulasyon üzerine etkisi

Şekil 14: D vitamini eksikliği ve kardiyovasiküler hastalıklar arasındaki ilişki

Şekil 15: OUAS hastaları ve kontrol grubunda D vitamini konsantrasyonları

Şekil 16: AHİ ve D vitamini korelasyonu

KISALTMALAR

AASM: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi

AHI: Apne Hipopne İndeksi

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

APAP: Otomatik Pozitif Havayolu Basıncı

ASDA: American Sleep Disorders Association

BiPAP: İki seviyeli pozitif havayolu basıncı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CPAP: Devamlı Pozitif Havayolu basıncı

CSB: Cheyne-Stokes Solunumu

DM: Diyabetes mellitus

DBP: Vitamini Bağlayan Protein

EEG: Elektroensefelografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromyolografi

GAUH: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

HT: Hipertansiyon

ICSD: The International Classification of Sleep Disorders

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KY: Kalp Yetmezliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz Enzimi

LIFR: Lösemi İnhibitör Faktör Reseptör

MED: Minimal Eritem Dozu

MR: Manyetik Rezonans

MS: Metabolik Sendrom

MS: Multipl Skleroz

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

OHS: Obezite Hipoventilasyon Sendromu

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PTH: Paratiroidhormon

PSG: Polisomnografi

REM: Rapid Eye Movement

RF: Radyofrekans

TEMD: Türkiye Endokrin Metabolizma Derneği

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

ÜSY: Üst Solunum Yolu

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VDR: Vitamin D reseptörü

WHO: World Health Organization

25 (OH) D: 25 hidroksi vitamin D

1,25 (OH) D: 1,25 hidroksi vitamin D

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku sağlıklı yaşamın vazgeçilmez bir parçası ve vücudun dinlenmesini sağlayan, geçici olarak çevreyle iletişimin kesildiği fizyolojik bir olaydır ve hayatımızın üçte birini kaplamaktadır (1). Uykunun kalitesinde veya düzeninde bir bozukluğun meydana gelmesi hem sosyal hem fizyolojik olarak kişiyi olumsuz etkileyecektir. Uyku kalitesi sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir ihtiyaçtır. Uyku kalitesinin en önemli bileşenlerinden biri solunumdur. Uykuda solunum bozuklukları (USB); uyurken solunum düzeninde meydana gelen değişikliğin patolojik boyutta olması ve değişikliğe bağlı olarak farklı kliniklerin ortaya çıkması olarak tanımlanabilir. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) en sık görülen patolojidir (%90-95) (2,3). OUAS uykuda üst hava yolundaki tıkanık olmasından dolayı solunumun bozulmasına (apne, hipopne) nedeniyle ortaya çıkan sağlık sorunudur. Uyku bölünmeleri uykusuzluk ve gündüz uyku haliyle sonuçlanırken, solunum yolu tıkanıklıkları ise oksijenasyonun bozulmasına, uyanma reaksiyonlarına (arousal: elektrofizyolojik olarak >3 saniye süresince elektroensefalogram (EEG) dalga frekansında ani artışla saptanan uyanma reaksiyonu) neden olmaktadır (4).

Prevalansı yaş, cinsiyet gibi farklı faktörlerle değişmekte olup %2-5'dir (5). Ülkemizde OUAS prevalansı konusunda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu konudaki ilk çalışma Köktürk ve arkadaşları tarafından 1997'de yapılmıştır (6). Bu çalışmada, tekrarlayan horlaması olan vakalarda OUAS prevalansı belirlenmiş ve sonuçlar tüm populasyona genellenmiştir. Verilere göre OUAS prevalansı %0.9-1.9 arası olarak tahmin edilmiştir. Başka bir çalışmada ise Sivas'ta 2005 yılında OUAS prevalansı belirlenmiş ve sonuç %6,8 olarak bildirilmiştir (7).

1965 yılında Gastaut ilk kez uykunun solunum üzerine olan etkilerini incelemiş ve araştırmacı tarafından uygulanan ve günümüzde halen OUAS tanısında “altın standart” olarak kabul edilen polisomnografi (PSG); uykuda çeşitli fizyolojik parametrelerin kaydedilmesi ve yorumlanması esasına dayanır (8,9). Başta üst solunum yolu bozuklukları olmak üzere, kardiyovasküler, endokrin, akciğer, kollajen doku hastalığı, nörolojik, psikiyatrik birçok hastalıkla birlikte görülebilmektedir (10). Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında yapılan çalışmalarda D vitamini düzeylerinde düşüklük tespit edilmiş ve hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (11).Yakın geçmişe kadar D vitamininin özellikle kemik metabolizması ve kalsiyum dengesi üzerine olan etkileri üzerinde durulmakta iken günümüzde vücudun birçok doku ve hücresinde D vitamini olduğunun keşfedilmesi ile kas iskelet sistemi dışında da birçok görevinin olduğu anlaşılmıştır (12). Bu çalışmadaki amacımız; OUAS hastalarının D vitamini ile aralarındaki ilişkiyi tespit etmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU FİZYOLOJİSİ

Uyku; insan vücudundaki çoğu fizyolojik olayın yavaşladığı (dinlenme hali), bilincin dış uyaranları algıma durumunun ve tepki verme kabiliyetinin kaybolduğu veya azaldığı, bir fizyolojik olaydır. Birçok organ uyku sırasında dinlenirken; beynin tam bir dinlenme haline geçemez ve işlevlerinde çeşitli farklılıklar oluştuğu görülmüştür (13).

Uyku sırasında meydana gelen çeşitli değişiklikler;

1. Hareketlerin azalması veya tamamen kaybolması
2. Dış uyaranlara tepkinin azalması
3. Türe özgü vücut pozisyonunun alınması
4. Kolay bir şekilde geri döndürülebilen bilinç kaybının olması
5. Bilişsel işlevlerin bozulması (14,15).

Solunum sistemi uyku sırasında etkilenen sistemlerden biridir. Uyku sırasında metabolizma yavaşladığı için tüketilen oksijen miktarı düştüğü gibi üretilen karbondioksit miktarı da azalmaktadır. Dakikadaki ventilasyon hızı daha fazla düştüğünden arterlerdeki karbondioksit basıncı görece olarak yükselirken (2-8 mmHg) oksijen saturasyonunda kısmi düşme olur (yaklaşık %2) (14). Meydana gelen hiperkapniye ventilasyon yanıtı da uyku sırasında azalmaktadır. Bu azalmanın birinci nedeni; merkezi kemoreseptörlerin uyarılabilirliğinde azalma meydana gelmesi, ikinci nedeni ise üst hava yolu direncinin artmasıdır. Uyku sırasında üst hava yolunda direnç meydana gelmesinin nedeni dilatör

kasların fonksiyonunda azalma olmasıdır. Bu kaslarda meydana gelen hipotoni apnelerin oluşmasına neden olur (14).

2.2 UYKU BOZUKLUKLARINDA TANIMLAMA VE SINIFLANDIRMA

Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflama o zamanki adı ile “American Sleep Disorders Association” tarafından “Uyku ve Arousal Bozukluklarının Tanısal Sınıflaması” adı ile 1979 yılında yayınlanmıştır. Bu sınıflama daha sonra ciddi değişikliklere uğramış ve son olarak “International Classification of Sleep Disorders-ICSD 3” şeklinde 2014’te yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır (16).

ICSD-3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması

I) İnsomniler

- a. Kronik insomni
- b. Kısa süreli insomni
- c. Diğer insomniler
- d. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Aşırı yatakta kalanlar
 - ii. Kısa uyuyanlar

II) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

- a. Obstrüktif uyku apne sendromu
- b. Santral uyku apne sendromu
- c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
- d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu
- e. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Horlama
 - ii. Katatreni

III) Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar

- a. Narkolepsi tip 1

- b. Narkolepsi tip 2
- c. İdiyopatik hipersomni
- d. Kleine-Levin sendromu
- e. Medikal hastalıklara bağlı hipersomni
- f. İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni
- g. Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni
- h. Yetersiz uyku sendromu
- i. İzole semptom ve varyantlar
- i. Uzun uyuyanlar

IV) Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları

- a. Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
- b. İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu
- c. Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
- d. 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu
- e. Vardiyalı çalışma
- f. Jet-lag
- g. Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları

V) Parasomniler

- a. Non-REM ilişkili parasomniler
 - i. Arousal bozuklukları
 - ii. Konfüzyonel arousallar
 - iii. Uykuda yürüme
 - iv. Uyku terörü
 - v. Uyku ilişkili yeme bozuklukları
- b. REM ile ilişkili parasomniler
 - i. REM uykusu davranış bozukluğu
 - ii. Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi
 - iii. Kabus bozuklukları
- c. Diğer parasomniler
 - i. Exploding head sendromu
 - ii. Uyku ilişkili hallüsinasyonlar

- iii. Uyku enurezisi
- iv. Medikal durumlara bağlı parasomniler
- v. İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler
- vi. Spesifiye edilemeyen parasomniler

VI) Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

- a. Huzursuz bacak sendromu
- b. Periyodik bacak hareketleri
- c. Uyku ilişkili bacak krampları
- d. Uyku ilişkili bruksizm
- e. Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları
- f. İnfantların benign uyku myoklonusu
- g. Uyku başlangıcında propriyospinal myoklonus
- h. Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- i. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- j. Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları

VII) Diğer uyku hastalıkları

1) Uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar

- a. Fatal familyal insomni
- b. Uyku ilişkili epilepsi
- c. Uyku ilişkili baş ağrısı
- d. Uyku ile ilişkili laringospazm
- e. Uyku ile ilişkili gastroözofajial reflü
- f. Uyku ile ilişkili miyokardiyal iskemi

2) ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları (16).

Yeni Sınıflamada Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) Tanı Kriterleri

II) Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları

Uykuda solunumsal patolojilerin tümü “uyku ile ilişkili solunum bozuklukları” adı altında kategorize edilmiştir. Bunların bir kısmında gündüz de solunum sorunları mevcuttur. Son sınıflamada bu hastalıklar uyku ilişkili hipoventilasyon sendromları, obstruktif uyku apne

hastalıkları, santral uyku apne sendromu gibi klasik başlıklarının yanı sıra diğer sınıflamalardan farklı olarak yeni bir alt başlık oluşturulmuş buna uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ismi verilmiş , horlama ise izole semptom olarak ele alınmıştır. Uykuda solunum bozuklukları ile ilgili en dikkat çekici değişiklik EEG içermeyen sınırlı parametrelili cihazların uyku apne sendromu tanısında kullanım için uygun olduğunun ilk defa açıkça vurgulanmasıdır.

a) Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu, çocuk ve erişkin olarak ayrılmıştır. Üst hava yolu rezistans sendromu, obstrüktif uyku apnesi ile patofizyolojik olarak tam ayırt edilemediği için bu başlık altında değerlendirilmiştir.

- Erişkin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OUAS tanısı erişkinde A ile B kriterleri veya C bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Hastanın tekrarlayan horlama, uyku sırasında nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
2. Uyku sırasında nefes durması ile uyanması
3. Gündüz dinlendirmeyen uyku, yorgunluk, uyku hali, insomni
4. Hastada, koroner arter hastalığı, , atrial fibrilasyon, inme, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, tip 2 DM , duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. PSG veya OCST' (sınırlı parametrelili cihazlar) saatte beş veya daha fazla obstrüktif apne, hipopne, mikst apne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA) veya

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

-Çocuk Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OUAS tanısı çocukta A ile B kriterleri bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Horlama
2. Uykululuk, kişilik veya öğrenme sorunları, hiperaktivite
3. Uykuda obstrüktif olayların gözlenmesi ve

B. PSG veya OCST’de

Saatte bir veya daha fazla obstrüktif apne, hipopne, mikst apne

Veya

Saatte iki Obstrüktif hipoventilasyon (total uyku süresinin %25’inden fazlasında PaCO₂ > 50 mmHg saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı)

- a. Horlama
- b. Paradoks torakoabdominal hareket
- c. İspiratuar nazal pressure kaydında flattening (yassılaşıma) dalga formu izlenmesi

b) Santral Uyku Apne Sendromu

Santral uyku apne sendromu alt başlıklara ayrılmıştır: Santral uyku apnesi ile Cheyne-Stokes solunumu (CSB), medikal hastalığa bağlı CSB olmadan santral uyku apnesi, ilaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi, prematürlerde primer santral uyku apnesi, yüksek rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi, primer santral uyku apnesi, infantta primer santral uyku apnesi ve tedaviye bağlı santral uyku apnesi alt başlıkları mevcuttur.

- Santral Uyku Apne Sendromu CSB ile Birlikte

Santral uyku apne CSB ile birlikte tanısı için A veya B kriterinden birisi ile birlikte C+D bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Nefes tıkanması ile uyanma
2. Horlama
3. Uykululuk
4. Tanıklı apne
5. Uykuya dalma veya uykuyu sürdürme güçlüğü, sık uyanıklık, dinlendirici olmayan uyku veya

B. Konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, atrial flutter veya nörolojik hastalık varlığı ve

C. PSG’de aşağıdakilerden hepsinin varlığı

1. Solunum paterninin CSB kriterlerine uyması
2. Saatte beş veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne
3. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50’sinden fazla olması

D. Bu durumun başka bir uyku bozukluğu, madde kullanımı ya da ilaç (opioid vb.) ile açıklanamaması,

- Medikal Hastalığa Bağlı CSB Olmadan Santral Uyku Apnesi

Medikal hastalığa bağlı CSB olmadan santral uyku apnesi tanısı için A+B+C kriterleri bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Nefes tıkanması ile uyanma
2. Horlama
3. Tanıklı apne
4. Uykululuk
5. Uykuya dalma veya uykuyu sürdürme güçlüğü, sık uyanıklık, dinlendirici olmayan uyku

B. PSG'de (diyagnostik veya PAP titrasyon gecesinde) aşağıdakilerden hepsinin varlığı

1. Cheyne-Stokes solunum paterni bulunmaması
2. Saatte beş veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne
3. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması

C. Santral apneleri açıklayacak medikal nörolojik hastalık bulunması, ilaç veya madde kullanımının bulunmaması.

- Primer Santral Uyku Apne

Primer santral uyku apnesi tanısı için A+B+C+D kriterleri bulunmalıdır.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Nefes tıkanması ile uyanma
2. Horlama
3. Tanıklı apne
4. Uykululuk
5. Uykuya dalma veya uykuyu sürdürme güçlüğü, sık uyanıklık, dinlendirici olmayan uyku

B. PSG'de (diyagnostik veya PAP titrasyon gecesinde) aşağıdakilerden hepsinin varlığı

1. Solunum paterninin Cheyne-Stokes kriterlerine uymaması
2. Saatte beş veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne

3. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması

C. Gündüz ve gece hipoventilasyon bulgusu olmaması

D. Bu durumun başka bir uyku bozukluğu, madde kullanımı ya da ilaç (opioid vb.) ile açıklanamaması.

- Yüksek Rakım Periyodik Solunuma Bağlı Santral Uyku Apnesi

Yüksek rakım periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi tanısı için A+B+C+D kriterleri bulunmalıdır.

A. Yakın zamanda yüksek rakıma tırmanma

B. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Nefes tıkanması ile uyanma veya sabah baş ağrısı

2. Tanıklı apne

3. Uykululuk

4. Uykuya dalma veya uykuyu sürdürme güçlüğü, sık uyanıklık, dinlendirici olmayan uyku

C. Yüksek rakıma bağlı periyodik solunum semptomlarının ortaya çıkması veya yapılabilirse PSG'de daha çok NREM uyku evresinde olmak üzere, saatte beş veya daha fazla tekrarlayan santral apne ve hipopne ataklarının gözlenmesi

D. Bu durumun başka bir uyku hastalığı, medikal, nörolojik bozukluk, madde veya ilaç kullanımı ile açıklanamaması.

- İlaç ya da Madde Kullanımına Bağlı Santral Uyku Apnesi

İlaç ya da madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi tanısı için A+B+C+D+E kriterleri bulunmalıdır.

A. Hasta opioid veya başka bir solunum depresanı ilaç kullanıyor olmalıdır.

B. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Nefes tıkanması ile uyanma

2. Horlama

3. Uykululuk

4. Uykuya dalma veya sürdürme güçlüğü,, dinlendirici olmayan uyku, sık uyanıklık

5. Tanıklı apne

C. PSG'de (diyagnostik veya PAP titrasyon gecesinde) aşağıdakilerden hepsinin varlığı

1. Cheyne-Stokes solunum paterni bulunmaması
2. Saatte beş veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne
3. Santral apne ve/veya santral hipopne sayısının, toplam apne ve hipopne sayısının %50'sinden fazla olması

D. Bu tablo solunum depresanı ilaç veya bir opioid başlandıktan sonra ortaya çıkmış olmalıdır.

E. Bu durumu açıklayacak başka bir uyku bozukluğu bulunmamalıdır.

- Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Santral Apne

Tedavi sırasında ortaya çıkan santral apne tanısı için A+B+C kriterleri bulunmalıdır.

A. Tanısal PSG'de saatte beşten fazla çoğu obstruktif nitelikte apne, arousalların veya hipopneler saptanması

B. Pozitif hava yolu basıncı titrasyon gecesinde yapılan PSG'de obstruktif apneler kaybolurken, santral apne ve hipopneler aniden ve persiste olarak ortaya çıkması ile birlikte aşağıdaki iki kriterin her ikisinin varlığı

1. Tüm apne ve hipopnelerin %50'den fazlasının santral nitelikte olması
2. Santral apne hipopne indeksi ≥ 5 /saat

C. Bu durumun başka bir uyku bozukluğu, yüksek irtifa, madde kullanımı ya da ilaç (opioid vb.) ile açıklanmaması.

c) Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Sendromları

Uykuda solunumun ventilasyon işlevinde ortaya çıkan yetersizlik nedeni ile arteriyel parsiyel karbondioksit basıncında (PaCO_2) yükselme durumudur. Bu başlıkta obezite hipoventilasyon sendromunun (OHS) yanı sıra hipotalamik disfonksiyon, konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon, idiyopatik santral alveoler hipoventilasyon, medikal hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon, ilaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon bulunmaktadır. Bu alt başlıklardan sadece OHS tanısı için gündüz hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) bulunması gerekmektedir. Ayrıca diğer alt başlıklar için gündüz hiperkapnisi eşlik edebilir ama tanı için gerekli değildir.

- Obezite-hipoventilasyon sendromu

OHS tanısı için A+B+C kriterleri bulunmalıdır.

- A. Uyanık iken arteriyel kan gazı, end-tidal karbondioksit düzeyi veya transkutanöz karbondioksit düzeyinde ($\text{PaCO}_2 >45\text{mmHg}$) saptanması
- B. Obezitenin varlığı (Vücut kitle indeksi (VKİ) $>30\text{ kg/m}^2$; çocuklarda vücut ağırlığının %95 persentil üzerinde olması)
- C. Hipoventilasyona sebep olan diğer nedenlerinin (pulmoner vasküler patolojiler, akciğer parankimi, hava yolu hastalıkları, göğüs duvarı patolojileri, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları, ilaç kullanımı ve diğer konjenital nedenler) ekarte edilmesi.

- Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu

Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu tanısı için A+B kriterleri bulunmalıdır.

- A. PHOX2B gen mutasyonunun gösterilmesi
- B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($\text{PaCO}_2 >45\text{mmHg}$) varlığı

- Hipotalamik Disfonksiyon ile Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon

Hipotalamik disfonksiyon ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon için A+B+C+D+E tüm kriterlerin bulunması gerekir.

- A. Yaşamın ilk birkaç yılında semptomların olmaması
- B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($\text{PaCO}_2 >45\text{mmHg}$)
- C. PHOX2B gen mutasyonunun mevcut olması
- D. Hastada aşağıdakilerden en az ikisinin bulunması
1. Nöral kökenli tümörler
 2. Obezite
 3. Ciddi emosyonel veya davranışsal bozukluklar
 4. Hipotalamik orijinli endokrin anomaliler
- E. Bu klinik durumun başka bir uyku hastalığı, ilaç, medikal ve nörolojik hastalık, madde kullanımı ile açıklanamaması.

- İdiyopatik Santral Alveoler Hipoventilasyon

İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon tanısı için A+B kriterleri gereklidir.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($\text{PaCO}_2 >45\text{mmHg}$)
- B. Hipoventilasyonun diğer nedenlerinin (akciğer parankimi, hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, göğüs duvarı patolojileri, ilaç kullanımı, nörolojik hastalıklar, kas

hastalıkları ve diğer konjenital nedenler) ekarte edilmesi ve konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu tanı kriterlerine uymaması.

- İlaç veya Madde Kullanımına Bağlı Uyku İlişkili Hipoventilasyon

İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon tanısı ile A+B+C kriterleri bulunmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)
- B. Uyku ile ilişkili hipoventilasyonun nedeni olabilecek, santral solunum kontrolünü baskıladığı bilinen bir ilaç veya madde kullanımını öyküsü bulunması
- C. Hipoventilasyonun diğer nedenlerinin (akciğer parankimi, hava yolu hastalıkları, pulmoner vasküler patolojiler, göğüs duvarı patolojileri, ilaç kullanımı, nörolojik hastalıklar, kas hastalıkları ve diğer konjenital nedenler) ekarte edilmesi.

-Medikal Hastalığa Bağlı Uyku İlişkili Hipoventilasyon

Medikal hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon için A+B+C kriterleri bulunmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)
- B. Hipoventilasyonun primer nedeni olarak, pulmoner vasküler patoloji, akciğer parankim hastalığı, nörolojik hastalık, göğüs duvarı hastalığı, kas hastalığı ve hava yolu hastalığının bulunması
- C. Hipoventilasyona neden olabilecek santral patoloji veya ilaç-madde kullanımı bulunmaması.

d) Uyku ile İlişkili Hipoksemi Sendromu

Gece oksijen desaturasyonu, gece hipoksemi, uyku ile ilişkili hipoksemi ve uyku ile ilişkili oksijen desaturasyonu isimleri de kullanılmaktadır.

Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu tanısı için A+B kriterleri bulunmalıdır.

- A. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon saptanmaması.
- B. Polisomnografi, OCST veya gece oksimetri takibinde arteriyel oksijen saturasyonunun en az beş dakika boyunca erişkinlerde $\leq 88\%$ ve çocuklarda $\leq 90\%$ olması

e) İzole Semptom ve Varyantlar

- Horlama

Horlama; üst solunum yolunun daralmasına bağlı olarak inspiryum fazında ortaya çıkan ama ekspiryumda da görülebilen, apne, hipopne, hipoventilasyonun ve solunumsal arousallun olmadığı ses olarak tanımlanmıştır. Basit horlama tanısı için tanıklı apne, gündüz uyku hali bulunmaması, kardiyovasküler ve/veya nörolojik risk faktörü taşımaması şarttır. Herhangi birisi horlamaya eşlik ediyorsa, uyku apnesinin ekarte edilmesi için PSG ve OCST yapılması gerekir (16).

- Katatreni

Genellikle REM döneminde yoğunlaşan derin inspirasyon ve uzamış ekspirasyon periyotları ile karakterize klinik bir durumdur. Bradipne eşlik edebilir ve bu ataklar santral apnelere benzerdir (16).

2.3. OUAS'IN FİZYOPATOLOJİSİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve arousallar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OSAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (17,18). OSAS patogenezi tümüyle anlaşılamamış olsa da OSAS'lı hastalarda hava yolunun kapanmasına ilişkin temel anatomik özellikler bilinmektedir (19). Bu bölümde ÜSY obstrüksiyonuna katkıda bulunan çeşitli patofizyolojik faktörler ve bu faktörlerin nasıl OSAS oluşturdukları anlatılacaktır (17).

Anatomik Faktörler

Üst solunum yolu; konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği oldukça kompleks, kollabe olma eğilimli müsküler bir tüptür. Temel olarak yumuşak dokulardan oluşan farenksin, insanlarda diğer memelilerden farklı olarak en üst (burun) ve en alt (larenks) uçları dışında rijit bir desteği bulunmamaktadır. Bu nedenle farengeal kesit alanı yüksek oranda lümen içi basınç ile çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas aktivitesine bağlıdır (17-21).

- ÜSY Konfigürasyonu

Üst solunum yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan segmenti nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks (retropalatal segment), yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmenti de hipofarenks olarak isimlendirilmektedir (17,18). Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere göre ÜSY’de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75’inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir (17,19).

İskelet Yapılar

Bazı OSAS’lılarda maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi kraniofasial yapılarda kontrollere kıyasla farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. ÜSY’nin kesit alanında azalmaya neden olan bu değişiklikler, OSAS’ın şiddeti ile koreledir (17,20,22).

Yumuşak Dokular

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ÜSY’nin kontrollere kıyasla daha küçük ve lateral çapın, antero-posterior çapa göre daha dar olduğu saptanmıştır. ÜSY’nin lateral darlığı, parafarengeal yağ dokusunda ve müsküler farengeal duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve ÜSY’deki yumuşak doku hacmi OSAS şiddeti ile koreledir (17,20). Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OSAS patogenezinde rol almaktadır (17).

- Nazal Obstrüksiyon

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler), inflamatuvar ya da vazomotor (akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyonun OSAS’a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstrüksiyon varlığında, hava akım rezistansında artış meydana gelmektedir. Bu koşulda solunumun devam ettirilebilmesi için artmış inspiratuvar güdü basıncı ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Sonuçta üst solunum yolu rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Ayrıca nazal obstrüksiyon varlığında nöromüsküler tonüsün devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı ve ağzın

açık kalması ile farengeal hava yolunun destabilize olduğundan dolayı yüzey geriliminin arttığı gösterilmiştir (17,19,20,22).

- **Üst Solunum Yolu Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı**

Akciğer hacmi arttıkça, trakeanın kaudal traksiyonu, farengeal duvarın katılaşmasını sağlayarak, ÜSY kesit alanının artmasına, ÜSY rezistansının azalmasına, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olmaktadır. Obezite varlığında ya da sırt üstü yatış gibi postür değişikliği sonunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, farengeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır (17,19,20,22,23). Üstelik, OSAS'lılarda akciğer hacim bağımlılığı kontrollere göre daha fazladır (23).

- **Hava Yolu Uzunluğu**

Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OSAS şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olması, erkeklerde OSAS prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir (17,20).

- **Yerçekimi/Vücut Pozisyonu**

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OSAS'ın pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır (17-20). Supin pozisyonu aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır. Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi ile horlamanın şiddeti supin pozisyonda kötüleşmektedir (17).

- **Dinamik ÜSY Kollapsı**

Üst solunum yolu kollapsı, dilatör kas aktivitesinin ve pozitif intralüminal basıncın olmadığı hem ekspirasyon sonunda hem de negatif intralüminal basıncın belirgin olduğu inspirasyon başlangıcında meydana gelebilir. Hava yolu kollapsı birkez gelişince de apne sona erinceye kadar devam eder (17-20). Sonuç olarak, anatomik açıdan bakıldığında, dar bir ÜSY geniş bir hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır (23).

Mekanik Faktörler

- Faringeal Kollapsibilite

Normal insanlarda ÜSY'deki net kuvvetler, ÜSY'yi açık tutma eğilimindedir, sonuçta ÜSY, uyku ve uyanıklıkta açıktır. Ancak, obez kişilerde uyku sırasında hava yolu basıncı, atmosferik basınca yakındır ve bu basınç hava yolunun kollabe olmasını sağlar (20). Kollabe olma eğiliminde olan segmentte (farenks) basınç ve akım ilişkisini açıklamada Starling resistör modeli kullanılmaktadır. Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (Pcrit) olarak tanımlanmaktadır ve OSAS'lılarda daralmış ÜSY kalibresi ile uyumludur (17-19,23). Bu segmentteki basınç gradienti, segmentin üst (Pupstream -Pus-) ve alt kısımlarındaki (Pdownstream -Pds-) basınç farkıdır (Pus- Pds). Pus ve Pds, Pcrit'ın üzerinde olduğu zaman hava yolu açıktır. Pcrit; Pds'ın üzerinde fakat Pus'ın altında olduğu zaman kollapsible segmentte hava akımı sınırlanması bulunmaktadır. Eğer Pcrit, Pus'ının üzerinde ise hava akımında tam kollaps vardır (17). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için çeşitli epidemiyolojik risk faktörleri Pcrit'i etkilemektedir. Obezite, hava yolunda yağ depolanması ya da akciğer hacminde azalma hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Zayıflama ile Pcrit'de azalma meydana gelir ve Pcrit değişikliğinin şiddeti OSAS'daki iyileşme ile ilişkilidir (17).

- Yüzey Gerilimi

Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir. OSAS'lılarda normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir (17).

- ÜSY İnflamasyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OSAS'da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları bulunmaktadır. Gelişen ödem, ÜSY kalibresinde azalmaya ve hava yolu

kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. ÜSY'de mekanik travma ya da oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtlar, öncelikle doku onarımı ile yararlı etkilere sahipken, daha sonra bu durum doku hasarına ve/veya fibrozise neden olmaktadır. OSAS'lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY'deki konnektif doku içeriğinde ve/veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompliansında değişikliklere neden olmaktadır (17).

Nöromüsküler Fonksiyon

- Motor Fonksiyon

Üst solunum yolunda hava yolu kalibrasyonunu etkileyen 20'den fazla kas bulunmaktadır. Bu kaslar hava yolunun açıklığını idame ettirmek için kompleks ve koordineli bir şekilde çalışmaktadır (17,20). Üst solunum yolunun en önemli dilatör kası olan genioglossus kasının aktivitesinde 2 kontrol yolu önemlidir. Bunlar; 1) negatif lüminal basınca yanıt olarak larengeal mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kasının aktive olması, 2) medulladaki respiratuvar nöronların, genioglossus kasını diyaframdan 50-100 ms önce aktive ederek, inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolunun açıklığının sağlanmasıdır (17,20). Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu, sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Yani uyanıklık sırasında ÜSY kasları, hava yolu açıklığını sağlayabilirken uyku sırasında bunu gerçekleştirmede yetersiz kalmaktadır. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM (yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha belirginleşmektedir. Uyanıklık sırasında OSAS'lı hastalarda, kontrollere kıyasla genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG aktivitesinde artış bulunmaktadır. Uyku başlangıcı ile OSAS'lı hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde kontrollere kıyasla çok daha belirgin düşüş izlenmektedir. Bu bulgular, OSAS'da uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalma meydana geldiğinde bu kompanzasyonun hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY'de kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir (17). Sonuçta farengeal anatomi ile uyku sırasında azalmış ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki ilişki OSAS patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir (23).

- **Negatif Basınç Refleksi**

Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin major bileşenlerinden birisi santral solunum uyarısı dışında negatif intralüminal basınç ile ilişkili mekanoreseptör stimulusudur. Negatif lüminal (subatmosferik) basınca yanıt olarak lokal yönlendirilen ve ÜSY'de bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kası refleks olarak aktive olur. Uyanıklık sırasında aktif olan bu koruyucu refleks NREM uykusu sırasında normal kişilerde bile azalmakta yada kaybolmaktadır (17,20,23). Çeşitli yayınlar; ÜSY'deki ya da kaslardaki duyuşal sinirlerin hasarına bağılı olarak farengal kasların negatif basınç refleks yanıtının bozulduğunu göstermektedir (20).

- **Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere kıyasla Pcrit'in daha yüksek olduğu (yani hava yolu çevresinde, yüksek mekanik yükün bulunduğu), daha düşük nöromüsküler yanıtların olduğu ve ÜSY nöromüsküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında kontrollere kıyasla azaldığı gösterilmiştir (17).

- **ÜSY Nöropatisi**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için katkıda bulunan faktörlerden birisi de bozulmuş ÜSY afferent nöral fonksiyon sonucunda; intralüminal basınç ile ilişkili bilgi iletiminin azalmasıdır. OSAS'da ÜSY duyuşal bozukluğun farengte bozulmuş mekanosensitivite olduğu ve OSAS şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,24,25). Horlama ve apneyle ilişkili mekanik travma, hipoksi/reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stres ve her ikisinden kaynaklanan inflamasyon OSAS'da bulunan ÜSY nöropatisinin nedenleridir (17-19).

- **Kas Denervasyonu**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ÜSY nöropatisinin efferent komponenti de kas denervasyonudur. OSAS'da ÜSY kas örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde, kas denervasyon bulguları olan, liflerde atrofi ile lif çaplarında değışkenlikler gösterilmiştir (17,26,27). Dahası; OSAS'da aktif denervasyon olduğunu düşündüren, nöral hücre adezyon molekülü olan denerve kas hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen bir subsarkolemmal proteinin, OSAS'lı hastaların ÜSY kas dokusunda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur (17).

- ÜSY Kas Fonksiyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda değişmiş nöromekanik yanıtlara katkıda bulunan potansiyel başka bir mekanizma, ÜSY dilatör kaslarının kontraktıl fonksiyonunun bozulmasıdır. OSAS'da ÜSY kasları hipoksik koşullar altında çalışmaktadır. İskelet kaslarının böylesi bir duruma tipik yanıtı lif fenotipinde modifikasyondur. Bu modifikasyon ile iskelet kas lifleri yorgunluk dirençli tip I liflerinden, glikolitik özellikli artmış güç oluşturan ama yorgunluğa dirençli olmayan tip II liflerine kayar. Böylece OSAS'da kas kontraktılıtesi korunsa da yorgunluk artmaktadır. Artmış yükün altında adaptif olarak çalışan kasta, sonuçta kontraktılite fonksiyonunu bozan kas hasarı ve inflamasyonu gelişebilir. Lokal olarak artan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres kas disfonksiyonunu indükleyebilir. İlginç olarak hasara karşı adaptasyon dengesi, kas disfonksiyonu olan hastalar arasında oldukça değişkendir. Bazılarında adaptasyon yanıtı çok önemli rol oynarken, diğerlerinde önemsiz olabilmektedir (17-19).

Solunum Kontrol İnstabilitesi

Hastanın obstrüktif solunum olayları (uyku) ile arousal (uyanıklık) arasında salındığı sıklık solunum paterni, OSAS'nın tipik bir özelliğidir ve OSAS patogenezinde solunum kontrol instabilitesinin rolüne ait bilgiler giderek artmaktadır (17-19,23).

- Apneik Eşik

Apneye neden olan en düşük PaCO₂ düzeyi (apneik eşik) uykuda, uyanıklık apneik değerinin tipik olarak 1-2 mmHg altındadır. Kişideki PaCO₂ düzeyi uyku sırasında apneik değer altında ise apne gelişir. Arousal ile birlikte tipik olarak apne ya da hipopnenin sonlandırılmasında görülen solunumdaki ani artış hipokapni gelişmesine neden olur. Hasta tekrar uykuya geçtiği için PaCO₂ düzeyi apneik eşik altında kalır ve başka bir apne gelişir. Bu mekanizma santral apne patogenezinde önemlidir ve uyku/uyanıklık instabilitesi ile birlikte olan solunumsal instabileden sorumludur. Solunum sonrası aşırı yanıt ÜSY'ye giden uyarı kaybına neden olarak hava yolu kollapsına ve obstrüktif olayın başlamasına yol açabilir (17-19). Ayrıca postapneik hiperpne vagal stimulus ile solunumun inhibisyonu ile santral ya da obstrüktif apnelere de neden olabilir (17).

- **Loop Gain**

Beyin sapındaki santral solunum merkezi kemoreseptör ve mekanoreseptör gibi pek çok feedback loop ile kandaki oksijen ve karbondioksit düzeylerini sıkıca düzenlemektedir. Bu şekilde kan gazının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi için solunumun derinliği ve paternini ayarlayabilen stabil bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. Solunum sisteminin instabilitesi prensibi ile açıklanmaktadır. Bir mühendislik terimi olan “loop gain” bir negatif feedback döngüsünün sensitivitesini tanımlamaktadır. Yani bozukluğun kendisine verilen düzeltici yanıt oranıdır. Bir bozukluk karşısında yüksek loop gain’li bir sistem hızlı ve kuvvetli bir yanıt verirken, düşük loop gain’li bir sistem ise yavaş ve zayıf bir yanıt verir. Solunum kontrol sistemi bakımından loop gain solunumsal karışıklığa ya da PaCO₂ düzeyindeki değişikliğe karşılık ventilasyonun nasıl cevap vereceğini ifade etmektedir (11,20,23). Solunum kontrol sistemi için yüksek loop gain PaCO₂’daki ufak bir değişiklik karşısında sistemin abartılı ve hızlı bir solunum yanıtı vereceği anlamına gelir ki bu da CO₂’in hızlıca apneik eşiğin altına düşmesine neden olarak solunumun duraklamasına ve daha sonra da CO₂ retansiyonuna yol açar. Sonuçta bu durum uyanıklık ve uykuda solunumu destabilize eder. Ağır OSAS’lı hastalarda hafif olgulara kıyasla NREM uykusunda loop gain’in daha yüksek olduğu gösterilmiştir (20). Öte yandan düşük loop gain ise daha stabil bir solunum kontrolü anlamına gelmektedir. Yüksek loop gain’in bazı hastalarda OSAS patogeneze katkıda bulunduğunu destekleyen gözlemler bulunmaktadır (17,20).

- **Arousal**

Obstrüktif apne ve hipopnelerin büyük kısmında tümünde olmamakla birlikte olayın sonlanması hava yolunun yeniden açılması postapneik hiperpne ile birlikte uykudan arousal’a geçiş ile olur. Üstelik daha ciddi solunumsal olaylar daha uzun arousal’la sonuçlanır (17,23). Kortikal arousallar ile sonlanan solunumsal olaylar nedeniyle OSAS’lı hastalar gece boyu uyanıklık ve uyku arasında gidip geldiği için bu durum hastanın ÜSY dilatör kas aktivitesinin artmış olduğu derin yavaş uyku evresine geçişini engellenmektedir (23).

Ayrıca OSAS’lı hastalarda arousal yanıtı genellikle bozulmuştur. Arousal yanıtı asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük arousal eşiği solunumu destabilize ederek tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yani erken yada gereksiz arousal’lar stabil solunumun sağlanmasından ziyade abartılı solunum

yanıtına yol açarken yüksek arousal eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir (17,23).

Genetik Faktörler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik bir komponentinin olduğuna dair çok fazla delil bulunmaktadır. Obezite, ailesel predispozisyon, ÜSY yumuşak dokuların hacmi, kısa maksilla ve mandibulayı içeren kraniofasial anomaliler uyku sırasında solunumsal kontrol ve yanıt gibi pek çok OSAS ile ilişkili faktör ortak bir genetik kökeni paylaşmaktadır (17). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu fenotipindeki çeşitlilik nedeniyle aday genlerin araştırılması zorluklar taşımaktadır. Daha çok OSAS sonuçları ile ilişkili genlerin tanımlanmasında başarılı olunmuştur. Son olarak Larkin ve arkadaşları Avrupa ve Afrika kökenli Amerikalılarda OSAS ile ilişkili obezite, kraniofasiyal gelişim, inflamasyon ve solunum kontrolü gibi yollarda rol alan akla yatkın 52 gen içinden OSAS için ilk aday geni tanımlamışlardır. Afrika kökenli Amerikalılarda serotonin reseptör 2a'da (HTR2a) sadece rs9526240 polimorfizminin OSAS ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu ilişkinin şiddetinin beden kitle indeksine göre ayarlanması ile azaldığı gösterilmiştir. Bu da HTR2a'nın vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir (27).

Sonuç olarak OSAS'lı hastalar normal kişilere göre daha küçük ve daha kolay kollabe olma eğiliminde olan bir hava yoluna sahiptir. Ödem, obezite gibi çok sayıda faktör ÜSY anatomisini değiştirirken, pek çok anatomik risk faktörü de OSAS patogenezinde direkt rol oynar. Ayrıca uykuda dilatör kas aktivitesindeki azalmayı içeren nöromüsküler fonksiyonlardaki sorunlar düşük arousal eşiğini içeren solunum kontrol instabiliteside OSAS patogenezinde değişen derecelerde rol almaktadır (27).

2.4. EPİDEMİYOLOJİ

OUAS'nin prevalansı yapılan epidemiyolojik çalışmalarda değişkenlik olduğunu göstermiştir (%0.3-5.1) (28-32). Bu epidemiyolojik değişkenlik etiyojji, cinsiyet, genetik, obezite kraniofasial anatomik yatkınlık gibi etkenlerden kaynaklanmaktadır.

OUAS yaygınlığının toplumsal dağılımları; Asya toplumları ve beyaz ırklarda %2-4 olarak bildirilmiştir (32-34). Fakat yapılan daha küçük çalışmalarda bu oranlarda farklılıklar görülmektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada orta yaşlı Hintli erişkinlerin en az

%3.6'sında OUAS saptanmamıştır (35). Yakın zamanda Güney Delhi Uyku Araştırması'nın (South Delhi Sleep Study) 2505 birey üzerinde yaptığı büyük ölçekli bir araştırma, kentlerde yaşayan orta yaşlı erişkinlerde OUAS yaygınlık oranının %2.7 olduğunu göstermiştir. Çalışma OUAS'nin kadınlarda ise %1.5, erkeklerde %4 oranlarında görüldüğünü bildirmektedir (36).

OUAS prevalansı Wisconsin (37) çalışmasında, $AHI \geq 5$ olan erkek olgularda % 24 ve kadın olgularda % 9 olarak bulunmuştur. Buna göre OUAS prevalansının erkeklerde % 4 ve kadınlarda % 2 olduğu saptanmıştır (38).

Horlama şikayeti olan bireylerde %3-5'inde OUAS saptanırken, erişkinlerde kadınların % 30'u ve erkeklerin % 50'sinde horlama görülmektedir (38).

OUAS prevalansı üzerine ülkemizde de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tekrarlayan horlama şikayeti olan kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada saptanan OUAS prevalansının ülkemiz popülasyonuna uyarlanması ile OUAS prevalansı %0.9-1.9 aralığında olduğu bildirilmiştir (39). Bu değer daha önce yapılan prevalans çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bu orana göre yapılan hesaplamada, ülkemizde bir milyonun üzerinde OUAS'li hasta bulunduğu tahmin edilmektedir.

2.5. RİSK FAKTÖRLERİ

- Yaş

OUAS için yapılan prevalans çalışmalarında yaşla birlikte arttığı ve özellikle 40-65 yaşlarında en yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. OUAS'nin yaşlanma ile birlikte insidansının artması ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlarda meydana gelen değişiklikler ve doku elastisitesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Yaşla birlikte komorbiditelerin artması ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı için OUAS oluşumuna katkı sağlamaktadır (40). 65 yaş üstü popülasyonda, 35-64 yaş aralığında bulunan popülasyona göre iki üç kat daha sık görülmektedir (41). OUAS çocuklarda %1-1.8 arasında görülmele birlikte her iki cinsiyette görülme sıklığı benzerdir (41).

- **Cinsiyet**

OUAS için önemli bir risk faktörüdür. OUAS riski erkeklerde iki üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (42). Özellikle kadınlarda menapoz sonrası hormon replasman tedavisi uygulanmıyorsa cinsiyete bağlı farklılığı azalması ile kadın/erkek oranının birbirine yaklaşmaktadır (43). OUAS gelişme riski üst solunum yolunda havayolu rezistansına bağlı olarak erkeklerde daha fazladır. Erkeklerde hava yolu rezistansının daha fazla olması androjenlere ve vücut yağ dağılımına bağlı olduğu düşünülmektedir (43,44).

- **Obezite**

OUAS ve obezite ile ilgili çalışmalarda bu hastaların en az %60-70'inin obez olduğu göstermiştir (28,34-36,42). Obezitenin OUAS'yi tetiklemesi başlıca;

- Üst solunum yolu işlevinde değişikliğin olması
- Solunum sürekliliği (ventilatory drive) ve yükü arasındaki dengenin değişmesi
- Üst solunum yolu yapısında değişikliğin olması
- Obezitenin hipoksemiye indüklemesi olarak sıralanabilir.

Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığındaki artış ile AHİ arasındaki ilişki incelendiğinde ağırlıkta meydana gelen %1'lik bir artışın AHİ'de %3'lük artışa sebep olduğu gösterilmiştir (49).

- **Genetik Yatkınlık**

Yapılan aile içi çalışmalarda OUAS'nin ailesel kümelenme göstermesi ilk genetik temellere ait işaretler olmuştur (45). Solunum ve uyku regülasyonu, anatomik farklılıklar gibi fizyolojik olayların düzenleyici enzim ve moleküllerin genetik temellerinin olması OUAS için genetik yatkınlığı olduğunu göstermektedir. Down sendromu, Prader-Willi sendromu ve Marfan sendromu genetik temelleri olan bazı hastalıkların ÜSY'de yapısal değişikliklere neden olması OUAS gibi uyku bozukluklarına neden olduğu bildirilmektedir (46-48).

2.6. TANI

Klinik Tanı

Hastayı doğru anlama Klinik tanı en önemli adımdır. Hastada gece horlama veya uykuda boğulma hissi, yorgunluk şikayetleri ve gün içinde uykusuzluk, sosyal yaşamda (iş-

okul) performans kaybı, sinirlilik veya baş ağrısı gibi şikayetlerinin olup olmadığı sorgulanmalıdır.

OUAS yönünden risk taşıyan hastalara;

- Aileniz tarafından horlama şikayeti oluyor mu?

-Tanıklı apne var mı?

-Uykuda boğulma hissi yaşadınız mı?

-Gündüz aşırı uyku var mı?

-Baş ağrısı, huzursuzluk, dikkat eksikliği gibi şikayetleriniz var mı? soruları sorularak detaylı

uyku öyküsü alınır. Horlama şikayeti olanların; horlamanın süresi ve şiddeti

hakkında aile bireylerinden bilgi alınmalıdır. Riskli kişilere fizik muayene de yapılmalıdır.

Boyun çevresinin geniş olması (erkek > 43 cm, kadın > 38 cm), baş boyun bölgesindeki

anatomik anomaliler, hipertrofik tonsillalar, uvulanın büyük olması, obezitenin varlığı,

OUAS riskini arttırmaktadır (50).

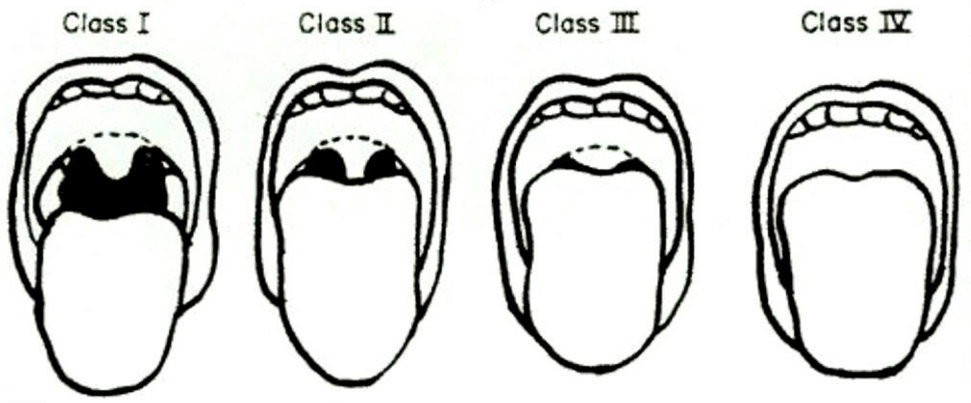
OUAS riskini belirlemek için kullanılan yöntemlerden biri Mallampati skorlamasıdır. Dilini dışarı çıkarmadan ağzını açması istenen hastanın orofarengeal sınırları (plikalar, tonsiller ve dil sırtının birbirleriyle olan ilişkileri) incelenerek hava yolu tıkanıklığının derecesi anlaşılmaya çalışılır. 1'den 4'e kadar derecelendirme yapılır ve 3 ile 4 riskli kabul edilir.

Grade 1: Yumuşak damak, uvula, plikalar ve tonsiller rahatça görülür.

Grade 2: Yumuşak damak, uvula, plikalar ve tonsillerin üst ucu görülür.

Grade 3:Yalnızca yumuşak damağın bir kısmı görülebilmektedir.

Grade 4:Yalnızca sert damak görülebilmektedir (51,52).



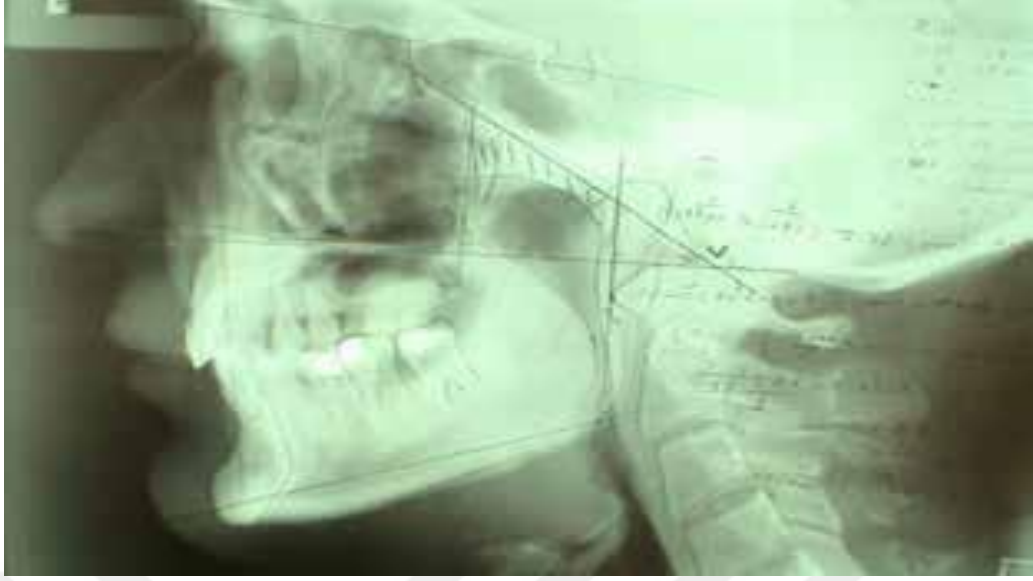
Şekil 1: Modifiye Mallampati Skorlaması

Ulualp SO. Snoring and Obstructive Sleep Apnea. Med Clin N Am 2010; 94:1047–1055.

Radyolojik tanı:

Radyolojik tanı için bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, sefalometre, fleksibl nazofarengoskopi, floroskopi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Yumuşak doku ve kemik arasındaki ilişkiyi göstermek için sefalometre kullanılabilir ve bu yöntem noninvaziv, ucuz hastaya uyanırken uygulanır. Ancak pozisyona göre yumuşak doku sınırı değişebileceğinden ve uyanırken yapıldığı için uyku sırasında yumuşak dokunun pozisyonu belirlenememesi gibi dezavantajları mevcuttur.

Bilgisayarlı tomografi ile kemik dokular hakkında en detaylı bilgiler elde edilebilir. Günümüzde ulaşılabilirliği kolay, maliyeti ucuz ve üç boyutlu görüntüler elde edilebilecek yöntemdir. Cerrahi uygulanmış hastaların tedavi takibinde özellikle kullanılmaktadır. Tek olumsuz tarafı radyasyon içermesidir. Manyetik rezonans yumuşak dokuların detaylı görüntülenmesi için kullanılacak en güvenilir yöntemdir. Bu yöntem de üç boyutlu detaylı bilgi vericidir. Avantajı ise radyasyon içermemesidir. Fakat vücutta metal olan hastalara uygulanamaz ve nispeten pahalı bir yöntemdir (53).



Şekil 2. Sefalometrik analiz

Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:931-68.

Polisomnografi:

PSG; hastalığın şiddeti ve tedavi şeklini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. PSG ile uyku laboratuvarında uyutulan hastada bir gece boyunca 6-8 saat, en az dört saat süre içinde ortaya çıkan apne ve hipopnelerin sayısı ve zamanı kaydedilir. Aynı zamanda elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), elektrokardiyografi (EKG), submental elektromyografi (EMG), nazal/oral hava akımı ve arteriyel O₂ satürasyonu ölçümleri yapılır. Gece boyunca meydana gelen apne ve hipopnelerin ortalaması alınarak bir indeks oluşturulur. Bu indekse apne/hipopne indeksi (AHİ) denir. AHİ indeksine göre OUAS sınıflaması yapılır (51,54).

Tablo 1: AHİ değerlerine göre OUAS sınıflaması

NORMAL	$AHİ < 5$
HAFİF OUAS	$5 \leq AHİ \leq 15$
ORTA OUAS	$15 < AHİ < 30$
AĞIR OUAS	$30 \leq AHİ$

Hastanın Hazırlanması, Kayıt Protokolleri

PSG işlemi ve yapılacaksa PAP titrasyonu hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. İşlem sırasında bir teknisyenin kamera ile izlemde olacağı anlatılmalıdır. Kullanılacak elektrotların, yapıştırıcıların (kolodyum) ve bağlantıların özelliği anlatılmalı olası bir aşırı duyarlılık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Laboratuvarın önceden hastaya gösterilmesi ve yapılacak işlemle ilgili bilgilendirilmiş onam alınması önerilir. Hasta PSG öncesi gününü olağandan farklı geçirmemelidir. Hasta laboratuvara aç gelmemeli, ağır yemek yememelidir. PSG'den 2-3 saat önce ana öğün yenilmemelidir. Hasta PSG öncesinde düzenli kullandığı ilaçlarını almalıdır. Sedatif ilaçların alınması önerilmez. İlacın alımı kaçınılmaz ise EEG verilerini değiştirebileceğinden kayıt altında olmalıdır. Hastanın laboratuvara alışması için birkaç saat önceden gelmesi istenir. Gelmeden önce ya da laboratuvarda duş alması önerilmelidir (55).

Elektrotların Yerleştirilmesi

Elektrotlar, temizleme ürünleri, iletken pastalar ve yapıştırma için kullanılacak malzeme hazır olmalıdır. Önerilen montaj sırası aşağıdaki gibidir:

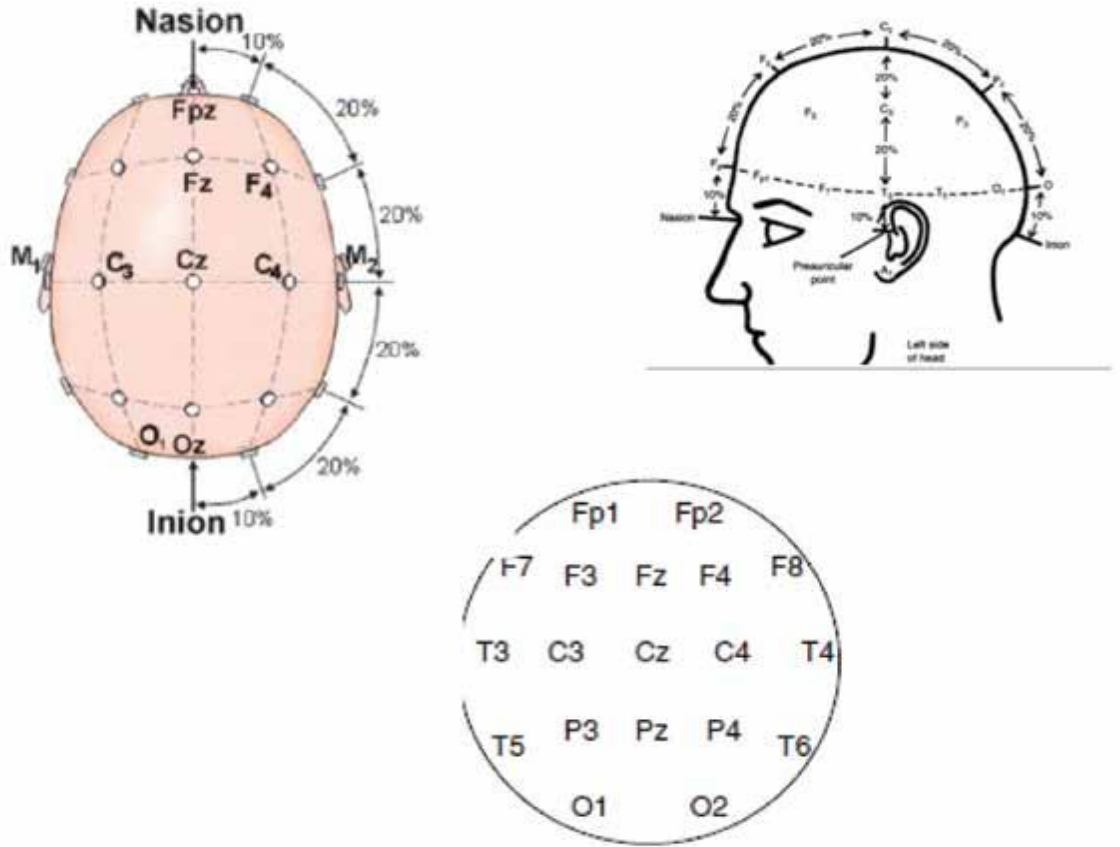
1. Saçlı deri ve yüze uygulananlar
2. Trakeal mikrofon
3. EKG
4. Bacak elektrotları
5. Efor bantları
6. Hava akım ölçerleri
7. Oksimetre

PSG için asgari gereksinimler bugüne kadar ki en geniş katılımlı uzlaşısı olan AASM 2007 raporunda bildirilmiş ve ülkemizde yaygın olarak kabul görmüştür. Kayıt protokolü olarak burada tanımlanan asgari parametreleri temel almak gerekir. EEG için elektrotların yerleri 10-20 sistemine göre belirlenmektedir. Bu sisteme göre inion, nasion ve 2 preaurikular nokta belirlenir. Her bir nokta birbirine sanal bir çizgi ile bağlanır. Bu noktalardan bir kez çizginin %10'u sonra 4 kez %20'si ve sonra yine %10'u kadar uzaklığa sanal noktalar konulur. M1 sol, M2 sağ mastoid çıkıntı üstündedir (56).

EEG için 3 derivasyon önerilir; F4- M1, C4-M1, O2-M1'dir. Olası bir sorun için F3-M2, C3-M2, O1-M2 yedek olarak bağlanmalıdır. Bazı laboratuvarların kullandığı Fz-Cz, Cz-Oz, C4-M1 derivasyonları da kabul edilir. Bu durumda yedek olarak Fpz-M2, C3-M2, O1-M2 kullanılabilir. Yine Fpz yerine, Fz, Cz ve C4 yerine C3, Oz yerine O1 ve M1 yerine M2 kullanılabilir. EEG için altın elektrot kullanılır (57).

EOG için 2 elektrot kullanılır: E1 ve E2. E1 sol dış kantusun 1 cm altında, E2 sağ dış kantusun 1 cm üstüne yerleştirilir. Her ikisinin de referansı M2 olur. Alternatif öneri E1-Fpz ve E2 Fpz'dir. Bu durumda E1 sol E2 sağ dış kantusun 1 cm dışı ve 1 cm altına monte edilir. EOG için de altın elektrot önerilir. Ancak gümüş ya da kaliteli kendinden yapışan yüzeyel EMG elektrotları da kullanılabilir. EOG için kollodium kullanılmaz çünkü göze zararlıdır. EMG için tek kanal kullanılır. Ancak 3 elektrot bağlanır. Elektrotlardan biri mandibula orta hattının alt kenarının 1 cm üstüne diğerleri buranın 2 cm altında orta hattın 2 cm uzağına takılır. EMG için kendinden yapışkanlı yüzeyel elektrot ya da altın elektrot kullanılır. EOG ve EMG için kendinden yapışkanlı elektrot kullanılmaz ise EEG de olduğu gibi iletken pasta kullanılmalıdır (57).

Periyodik bacak hareketlerinin kaydı için 2 kanal kullanılır. Her bacak için bir kanal kullanılır. Kayıt kendinden yapışkanlı yüzeyel elektrotlarla alınır. Her bir bacağın tibialis anterior kası üstüne 2-3 cm ara aktif ve pasif 2 elektrot konulur (57).



Şekil 3. 10-20 sistemine göre elektrotların yerleri

American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications 2007. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007

PSG’de Solunumsal Parametreler ve Diğer Ölçümler için Elektrotların Yerleşimi

Solunumun izlemi için solunum çabası, hava akımı ölçerler ve pulse oksimetre kullanılır. Hava akımını ölçmek için oronazal termistör ve nazal kanül kullanılır. Solunum çabasını en iyi özofageal basınç ölçerler gösterir ancak rutinde indüktans pletismografi daha kolaydır ve bu nedenle tercih edilir. Harekete duyarlı sensör taşıyan kemer, toraks için sternum ortasından, abdomen için ise göbeğin hemen üstünden bağlanır. Horlama kaydı için trakea üstüne (sternumun juguler noktası üstü) mikrofon konur. Yatış pozisyonu için sensör toraks veya abdomen kemerine monte edilir. Bazı cihazlarda hasta üstüne takılan bağlantı kutusu üzerine de yerleştirilebilir. Oksimetre için parmak ya da kulak memesi sensörü kullanılabilir. Elektrotlar hastaya bağlandıktan sonra kabloları hasta bağlantı kutusuna takılır. Ardından filtre ayarlamaları kontrol edilir (58).

Uyku Evrelerinin Skorlanması

2007 yılında AASM uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına ilişkin kurallar, terminoloji ve teknik özelliklere yönelik bir broşür yayınlamıştır. Günümüzde artık bu skorlama kriterleri esas olarak alınmaktadır. Buna göre artık derin uyku evre 3 ve 4 olarak değil, sadece evre 3 olarak skorlanmaktadır, yani nonREM artık 4 değil 3 evreden oluşmakta ve toplam uyku 4 evreye ayrılmaktadır: Uyanıklık (W), nonREM evre 1 (N1), nonREM evre 2 (N2), nonREM evre 3 (N3), REM (R) evreleri (3). Tüm gece uykusunun %2-5'ini evre 1, %45-55'ini evre 2, %20-25'ini evre 3, %20-25'ini de REM oluşturur (59-64).

Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG'de en az üç EEG, sağ ve sol göz için birer EOG ve submental EMG kanalına ihtiyaç vardır (59-62). Uyku kaydında EEG sinyali alındığı gibi yukarı defleksiyon pozitif değil negatif olarak isimlendirilmektedir. Frekans terimi ise saniyedeki siklus sayısıdır. Her bir siklus seri tekrarlamadan önceki potansiyel değişikliklerin tümünü içerir. Amplitüd ise sıfır noktasından ya da baseline'dan değil de dalganın tabanından tepesine kadar olan alanı ifade etmektedir. Uykunun değişik evrelerinde izlenen dalgaların özellikleri şöyledir (59-63). Uyku evreleri skorlanırken kaydın tümü sayfalara bölünür, bu sayfaların her birine bir epok adı verilir, süresi genellikle 30 sn olarak alınır ve her epok ayrı ayrı skorlanır (60). AASM'ye göre uyku evreleri skorlanırken aşağıdaki kurallar geçerlidir (61).

1. Uykunun skorlaması, uyku başlangıcından itibaren 30 sn epoklarla ile yapılmalıdır.
2. Her epok ayrı ayrı değerlendirilir.
3. Bir epokta iki yada daha fazla uyku evresi varsa epokun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanır.

Uyanıklık (W)

Belirteç

Alfa Ritmi: Frekansı 8-12 Hz arasında olan ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler kapalı uyanıkta hakim olan paternidir.

Beta Aktivitesi: Frekansı 13 Hz'den büyük olan frontal ve santra bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler açık uyanıkta hakim olan paternidir.

Göz Kırpma: Gözler açık yada kapalı iken 0.5-2 Hz'lik vertikal göz hareketleridir.

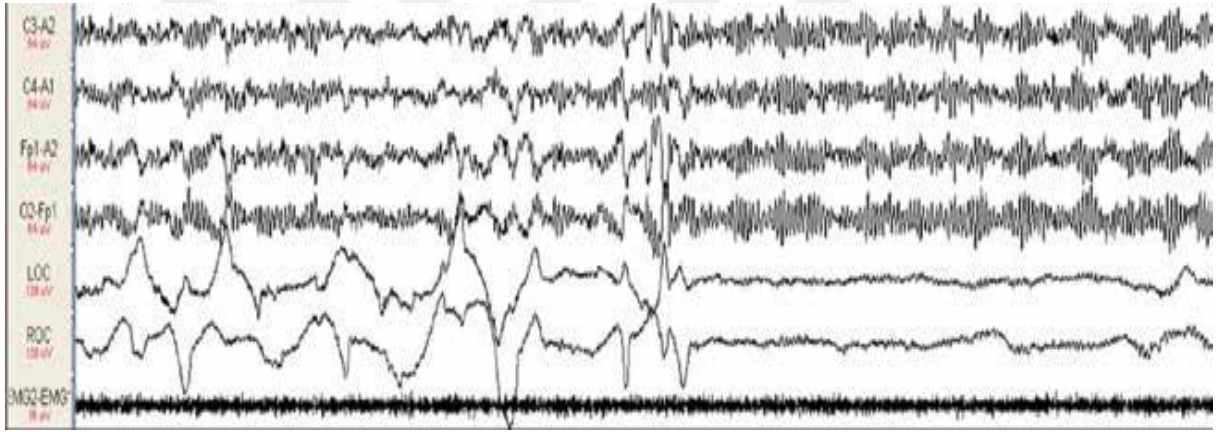
Okuma Göz Hareketleri: Birbirinin tersi yönünde önce yavaş sonra hızlı göz hareketleridir. Hızlı göz hareketleri düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı olan 500 msn'den kısa süren ani göz hareketleridir. REM uykusunun belirticidir.

Kurallar

I. Oksipital bölgeden alınan kaydın %50 den fazlasını alfa ritminden oluşuyorsa W olarak skorlanır.

II. Alfa ritmi belirgen değilken aşağıdakilerin biri varsa W olarak skorlanır.

1. 0.5-2 Hz'lik göz kırpma,
2. Okuma göz hareketleri,
3. Normal yada yüksek kas tonusu ile hızlı göz hareketi.



Şekil 4. Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık PSG'si

NONREM Evre 1 (N1)

Belirteçler

Yavaş Göz Hareketleri: En az 500 msn'lik defleksiyonla başlayan düzenli, karşılıklı sinüzoidal hareketlerdir.

Teta Aktivitesi: En çok görülen uyku dalgasıdır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınır yoktur. Santral vertek bölgesinden kaynaklanır.

Keskin Verteks Dalgası (V) : 0.5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü, en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalardır.

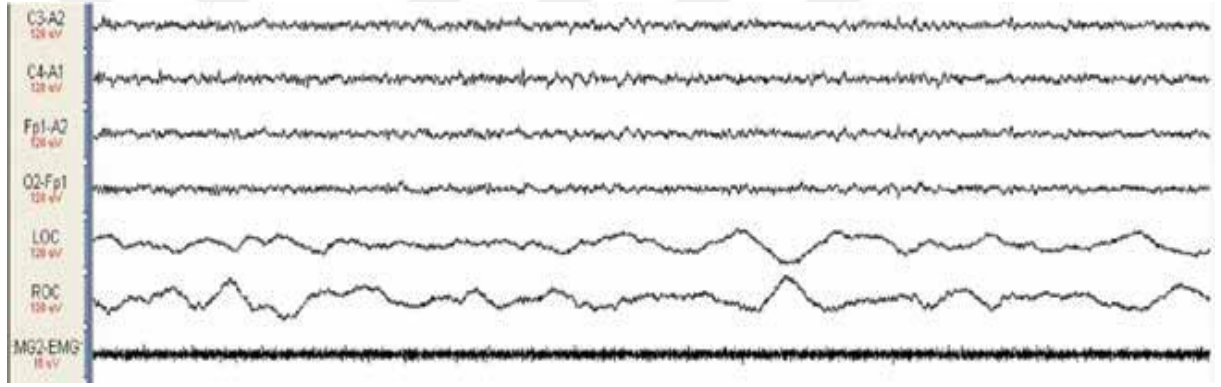
Uyku Başlangıcı (Uyku Onset) : Uyanıklık dışında herhangi bir uyku evresinin başladığı epoktur. Genellikle N1 başlar.

Kurallar

I. Alfa ritminin yerine epğun %50'den fazlasının teta ritmi alıyorsa nu epok N1'dir.

II. Alfa ritmi olmayan birinde aşağıdakilerden biri varsa

1. Bazal frekansın uyanıklık evresinden en az 1 Hz daha yüksek olacak şekilde yavaşlaması,
2. Verteks keskin dalgası,
3. Yavaş göz hareketleridir.



Şekil 5. Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdü aktivitenin izlendiği N1 PSG'si

NONREM Evre 2 (N2)

Belirteçler

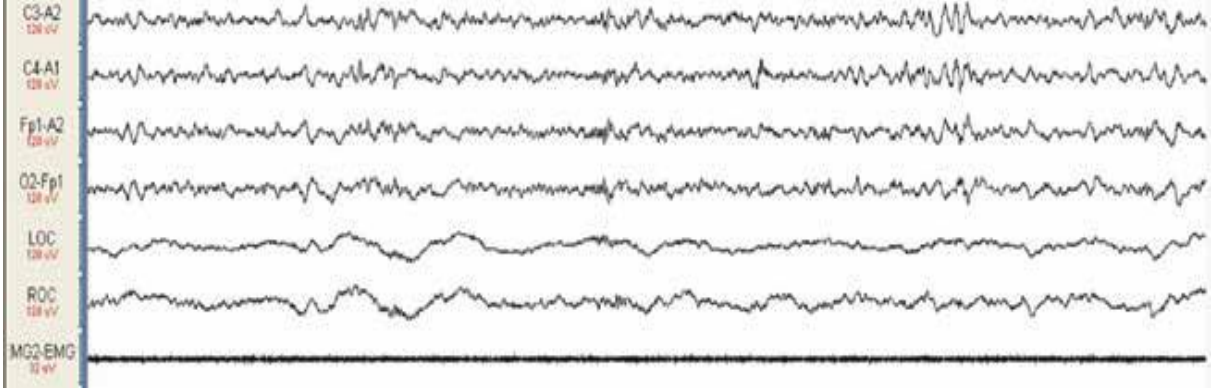
K Kompleksi: Toplam süresi 0.5 sn'den uzun yüksek amplitüdü frontal derivasyonda saptanan dalgalardır.

Uyku İğçığı (Sleep Spindle): Genellikle 12-14 Hz'lik 0.5 sn'den uzun süren santral derivasyonu dalgalardır.

Kurallar

I. Aşağıdaki kurallar N2 başlangıcını gösterir. N2 skorlamaya başlayabilmek için ya mevcut epğun ilk yarında ya da önceki epğun ikinci yarısında aşağıdakilerden en az birinin olması,

1. Aurosalın eşlik etmediği bir yada daha fazla K kompleksi,
2. Bir yada daha fazla uyku iççığının olması.



Şekil 6. Uyku iççikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği

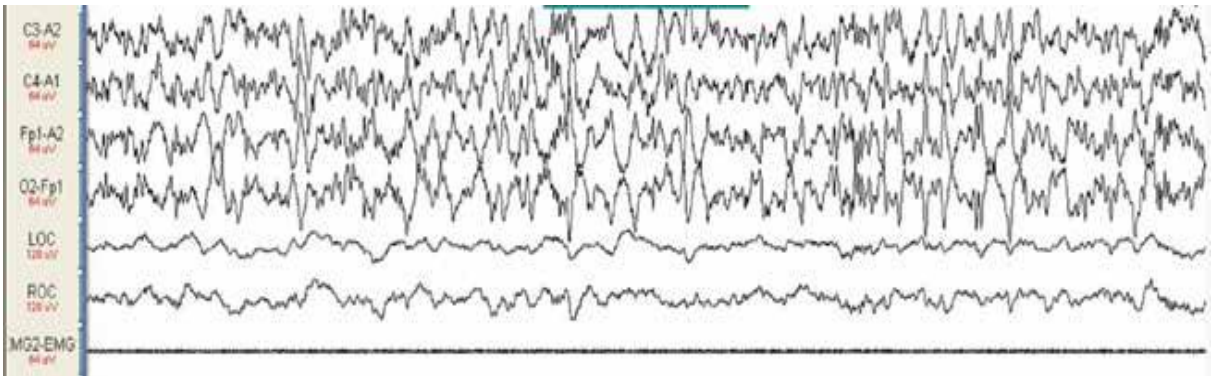
NONREM Evre 3 (N3)

Belirteçler

Yavaş Dalga Aktivitesi (Delta Dalgası) : Frontal bölgede yapılan ölçümlerde en az 75 µV amplitüdü, 0.5-2 Hz frekanslı dalgalaradır.

Kurallar

Epoğun %20'den fazlasında yavaş dalga aktivitesi mevcut ise N3 olarak skorlanır.



Şekil 7. Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği

REM (R)

Belirteçler

Hızlı Göz Hareketi: 500 msn'den kısa süren defleksiyonla başlayan, karşıklı, düzensiz, keskin göz hareketleridir.

Düşük Çene EMG Tonusu: EMG aktivitesi bütün kaydın en düşük seviyesindedir.

Testere Dişi Dalgalar: En yüksek amplitüdü santal bölgeden kaydedilen 2-6 Hz'lik keskin kenarlı yada üçgen şeklinde, inişli çıkışlı testere dişi şeklinde dalgalarıdır.

Geçici Kas Aktivitesi: Genelik 0.25'den kısa süren düzensiz EMG çıkışlarıdır. Çene ve bacak EMG'sinde olduğu kadar EEG ve EOG'den de izlenebilir.

Kurallar

I. R evresi aşağıdaki parametrelere göre skorlanır;

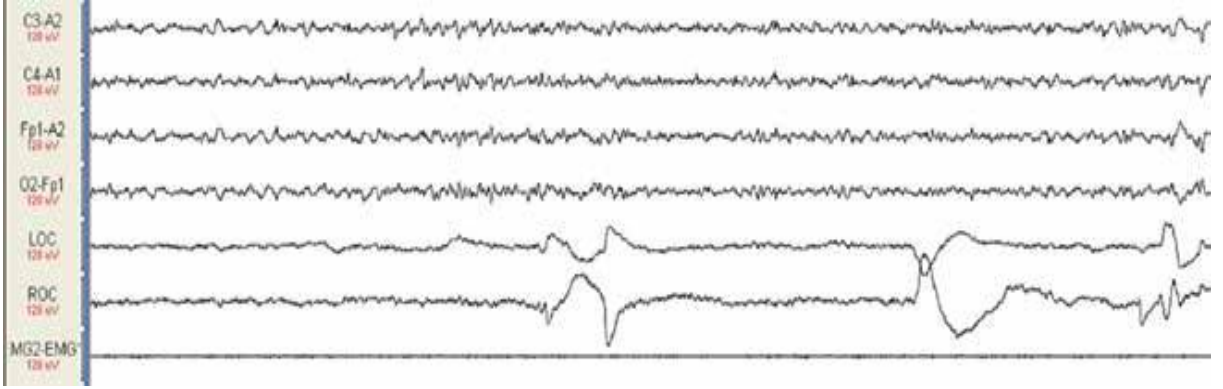
1. Düşük amplitüdü, karışık frekanslı EEG,
2. Düşük çene EMG tonusu,
3. Hızlı göz hareketleri.

II. R evresinin devam etme kuralları;

1. Yukarda belirten parametrelerin devamında, K kompleksi ve uyku içiği içermeyen ve düşük çene EMG'si devam ediyorsa

III. R evresini sonlandırma kuralları;

1. Uyanıklık ya da N3'e geçmesi,
2. N1 kriterlerine uyacak EMG tonusunun artması,
3. Arosal oluşması ve bunu düşük amplitüdü karışık frekanslı EEG ve yavaş göz hareketlerinin takip etmesi,
4. Büyük vücut hareketi ve bunu takiben yavaş göz hareketi,
5. Epoğun ilk yarında K kompleksi ve uyku içiği varsa.



Şekil 8. Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği

2.7. TEDAVİ

Genel Önlemler

OUAS sebebi olan önlenabilir risk faktörlerinden korunmak tedaviye önemli katkı sağlar. Obezite önlenabilir risk faktörlerinden en önemlisidir. Böyle hastalarda obezite olması durumunda hasta kilo vermeye yönlendirilmelidir. 23 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların kiloları ve AHİ değerleri ölçülmüştür. Çalışmaya katılan hastaların kilo vermeleri sağlanmış ve hasta başına ortalama kilo kaybı 10 kg olarak ölçülmüştür. Daha sonra AHİ değerleri yeniden ölçülmüş ve ortalama 55 olan ilk değer 29'a düştüğü bildirilmiştir (48).

Sedatif etkili ilaçların ve alkolün de OUAS sebep olabileceği ve bu maddelerin daha az kullanımı sağlanmalıdır (65).

İlaç tedavisi

OUAS için kabul görmüş kesin etkili bir ilaçlı tedavisi yoktur. İlaçla OUAS tedavisinde amaç sadece nefes almayı düzenlemek değil hipertansiyon, hormonal düzensizlik, gündüz uyku hali gibi bozuklukların da düzeltilmesi hedeflenmelidir (66).

Çeşitli araştırmalar yapılan ilaçlar mevcuttur. Bunlar arasında protriptilin, kolinesteraz inhibitörü fizostigmin, serotonin öncüsü L-triptofan, teofilin, asetazolamid ve aminofilin gibi ilaçlar yer almaktadır (67).

Ağız içi araç tedavisi

Bu tedavi temel amacı obstrüksiyona neden olan hava yolu direncini ortadan kaldırmak ve ÜSY'nin kollabe olmasına engel olmak. Bu araçların etkinliği halen tartışma konusudur. İki ana gruba ayrılan bu araçlar ile dili önde tutmak veya mandibulayı öne ilerletmek amaçlanır (68).

Ağız içi araçlar; 1) Genel önlemlerin (kilo verme gibi) yeterli gelmediği, şiddetli horlaması olmayan hafif dereceli OUAS hastaları

2) Orta ve ağır dereceli OUAS'ı olan ama CPAP tedavisi yapılamayan hastalar

3) Adenoidektomi, tonsillektomi gibi cerrahi girişimin gerekli olduğu ama cerrahi tedaviyi istemeyen hastalar için kullanılabilir (69,70).

CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) Tedavisi

CPAP; OUAS için altın standart tedavi yöntemidir (68,71,72). CPAP tedavisi burun ve/veya ağız yoluyla basınçlı hava verilerek var olan kollapsa karşı mekanik bir direnç oluşturmak amaçlanır. Birçok çalışmada bu tedavinin etkin olduğunu desteklemektedir. OUAS'nin şiddetini azaltarak uykululuk halinin de düzelmesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Komorbiditenin eşlik ettiği hafif OUAS hastaları ile orta ve ağır OUAS hastalarının tedavisinde ilk seçenektir (73,74).

İnspirasyon ve ekspirasyonda ayarlanan basıncı sabit tutan bir cihaz kullanılmaktadır. Genellikle 4-20 cm H₂O basınç aralığında ayarlanabilir ve titrasyonunda 4 cm H₂O ile başlayıp 15 cm H₂O'ya çıkılabilir (75).

Kullanılacak maske CPAP tedavisi için çok önemlidir. Tedavinin konforo ve kompiyansın arttırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bundan dolayı nazal, oral, oro-nazal ve nazal yastıkçık gibi çok sayıda CPAP maskesi geliştirilmiştir. Nazal maskeler öncelikli tercih edilmelidir (68).

Uyum bu cihazların en büyük problemidir (76-78). OUAS hastalarının yapılan çalışmalarda %5-50 arasında değişen bir aralıkta CPAP tedavisini kabul etmediğini veya ilk hafta içinde tedaviyi terk edildiği görülmüştür. Tedaviye üç yıl devam etme oranı ise %12-25 arasında olduğu bildirilmektedir (79). Cihazın kullanıldığı günlerin %70'inde en az dört saat düzenli CPAP kullanımı CPAP kompiyansı olarak tarif edilmektedir (80).

BPAP (İki seviyeli Pozitif Hava Basıncı) Tedavisi

BPAP yönteminde sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanmaktadır. İspirasyonda geçerli olan basınca “İnspirator Pozitif Havayolu Basıncı (IPAP)” ekspirasyonda geçerli olan basınca “Ekspirator Pozitif Havayolu Basıncı (EPAP)” denir. Uyku esnasında inspirasyon sırasında hava yolunun kapanma eğilimi ekspirasyona göre daha fazladır. BPAP cihazları bu bilgi ışığında sabit basınç vermek yerine ekspirasyonda inspirasyona göre daha düşük basınç uygulayarak geliştirilmiştir. Böylece tedaviye daha kolay uyum sağlayıp hasta daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapacaktır. Fakat daha sonra yapılan çalışmalar ile CPAP ve BPAP arasında anlamlı fark olmadığı ortaya çıkmıştır (81).

APAP (Otomatik Pozitif Havayolu Basıncı) Tedavisi

Otomatik pozitif havayolu basıncı (APAP) tedavisinde horlama, , apne-hipopne, hava akımı sınırlanması gibi solunum paternindeki değişiklikler algılanarak hastanın ihtiyacı olduğu anda ve ihtiyacı kadar pozitif basınç uygulanır. CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılırlar. BPAP tedavisi endikasyonu olan hastalarda kullanılamazlar. Sabit basınçlı cihazlara kıyasla daha konforlu bir kullanım sağlamaktadır (82).

Cerrahi Tedavi

CPAP; horlama ve hafif derecedeki OUAS hastalarında kabul gören tedavi şekli uygulamasıdır. Cerrahi yöntemler bunun alternatifi olarak ikinci sırada yer almaktadır. Amaç cerrahi yöntemlerle tıkanıklığa sebep olan bozukluğun ortadan kaldırılmasıdır. Medikal ve ağız içi alet tedavisini kabul etmeyen hastalar cerrahi tedaviye yönlendirilebilirler.

Cerrahi tedavilerde dikkat edilmesi gereken husus tıkanıklığa sebep olan bozukluğun tek bir odak mı yoksa birden fazla mı olduğunun tespitidir. Birden fazla tıkanıklığın olması durumunda aynı seansta bozukluklar giderilebilir. Fakat ağır cerrahi işlemlerin postop etkileri dikkate alınmalıdır (83). OUAS tedavisi amacıyla uygulanan cerrahi yöntemler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (59,84).

Tablo 2: OUAS tedavisinde yapılan cerrahi yöntemler

Anatomik alan	Minimal invaziv	İnvaziv
Burun	-Konkaların laser cerrahisi -Konkaların elektrocerrahisi -Konka radyofrekans (RF)	-Septoplasti -Septorinoplasti -Alt konkaplasti
Yumuşak damak Tonsiller	-Yumuşak damak, tonsil RF -Palatal implant uygulaması -Anterior palatoplasti -İnjesiyon snoroplasti	-Lazer yardımcı uvulopalatoplasti -Uvulopalatofarengoplasti -Transpalatal ilerletme faringoplasti -Tonsillektomi/tonsillotomi
Dil kökü Hipofarenks	-Dil köküne RF uygulaması	-Genioglossus kasının ilerletmesi -Hyoid süspansiyonu -Dil kökü küçültülmesi -Dil köküne askı sütürleri konması
Larinks Trakea		-Larenkse laser uygulaması -Trakeotomi
Maksillofasiyal Cerrahiler		-Maksillomandibular ilerletme ameliyatları -Distraksiyon osteogenezis

2.8. OUAS'NİN SONUÇLARI

OUAS tedavi edilmemesi halinde çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bazıları oldukça ciddi sonuçlar ve hatta ölüme neden olabilmektedir.

Kardiovasküler Komplikasyonlar

- Hipertansiyon

OUAS ile hipertansiyon (HT) arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmeye çalışılmıştır. Birçok çalışmada aralarında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. OUAS'li hastalarda HT açısından üç farklı grup mevcuttur; bunlar normotansif olgular (geceleri fizyolojik kan basıncı (KB) azalmasını yaşayanlar), noktürnal hipertansiyonlu olgular ve hipertansif olgular (kan basınçları 24 saat yüksek seyredenler). OUAS'li hastaların yaklaşık %35'inde hipertansiyon öyküsü bulunmaktadır (85,86). JNC-7 raporunda; OUAS ilk kez hipertansiyonun tanımlanabilir bağımsız bir nedeni olarak belirtilmiş ve tedaviye dirençli hipertansif hastaların uyku apnesi açısından şüpheli olgulara PSG yapılması gerektiği belirtilmiştir (87).

- Koroner Arter Hastalığı

Uyku apnesi ile kardiyovasküler hastalık (KVH) arasındaki ilişki çok eskiden beri bilinmektedir. Uyku apnesi hastalarında sıklıkla noktürnal iskemi gözlenebileceği gibi, bu hastalar akut miyokard infarktüsü (Mİ) ile de hastaneye başvurabilirler (88). Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sempatik aktivitenin artması ve sistemik HT ateroskleroz oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum oksidatif stresi tetikler ve endotelde fonksiyon kaybına zemin hazırlar. Endotel fonksiyonun bozulması ateroskleroz gelişimine sebep olur. OUAS'de mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizma oksidatif stresdir. Anjiyografi ile KAH tespit edilen erkek hastaların %37'sinde, kadın hastaların %30'unda OUAS saptanmıştır. OUAS; KAH olan hastaların %50'sinde görülmektedir (89,90).

- Kardiyak Aritmiler

Özellikle noktürnal aritmiler OUAS de sık görülmektedir (91). Uykuda obstrüksiyon sonucu zorlu inspirasyon yapılır ve bu durum intratorasik negatif basınç artışına ve nervus vagusun uyarılmasına neden olurken, hipoksemi de karotis cisimciğini uyararak bradiaritmi oluşumunu tetikler. Her apne siklusu kalp hızında değişikliklere yol açar. Uykunun Non-REM evresinde kalp hızı artarken, REM'de azalma meydana gelir. Apne siklusunda sonra hiperventilasyon meydana gelmesinden dolayı vagal stimülasyon azalabilmekte ve ani bir taşikardi oluşmaktadır. OUAS'a koroner arter hastalığı (KAH) ve/veya kalp yetmezliği (KY) ve sol ventrikül disfonksiyonu eşlik ediyorsa aritmi oluşumunu kolaylaştırır. Otonom sinir

sistemi aktivasyonu supraventriküler aritmilere, hipoksemi ise ventriküler aritmilerin oluşmasında daha büyük rol oynamaktadır (92).

458 hasta üzerinde yapılan bir uyku çalışmasında aritmi prevalansı ve EKG bulguları değerlendirilmiş, apnesi olmayanlarda ise %42 ve OUAS'li hastalarda %58 olarak bildirilmiştir (93). Başka bir çalışmada ise OUAS'li hastalarda düzeltilmiş QT aralığının arttığı, OUAS ciddiyeti ile ilişkili olduğu ve nazal CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (94).

- **Kalp Yetmezliği**

Uykuda solunum bozuklukları KY gelişimine ve/veya ilerleyişine katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir (92,96). OUAS da kalp atım hacmi ve kalp debisi azalır sebebi ise gelişen negatif intra-toraksik basıncın artmasından dolayı sağ ventrikül venöz dönüşü artması, sağ ventrikül distansiyona uğraması, interventriküler septum sola doğru yer değiştirmesi ve sol ventrikül dolumun engellenmesidir. Ayrıca, apneler sırasında yaşanan hipoksi ve hiperkapni atakları ile arousallar sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılmasına sebep olur ve periferik vazokonstriksiyon gelişir, sol ventrikül ardyükü fazlalaşır ve tüm bunlar kalp debisinin azalmasına katkı sağlar. Kardiyovasküler sistem üzerindeki tüm bu olumsuz etkiler ve mortaliteyi önemli ölçüde artırır. Uykuda solunum bozuklukları ile KAH, obezite, HT ve diabetes mellitus (DM) beraberliği sıktır. Dolayısıyla uyku ilişkili solunumsal bozuklukların tedavisi ile KV olaylar önlenebileceği/azaltılabileceği gibi, KV hastalığı veya KY olan hastalarda da uykuda solunumsal bozuklukların düzeltilmesi ile morbidite ve mortalitede azalmalar sağlanabilmektedir (11,96).

- **İnflamasyon, Ateroskleroz ve Kardiyovasküler Biyobelirteçler**

Ateroskleroz dinamik ve progresif inflamatuvar bir patolojidir ve vasküler olayların temelini oluşturur (10). Aterosklerotik süreçte endotelden, makrofajlardan, monosit ve trombositlerden çok çeşitli sitokinler, kemotaktik faktörler, büyüme faktörler ve adezyon molekülleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ile proliferasyonu oluşmaktadır (10). Aterosklerotik hastalığın başlangıç ve progresyonunda önemli rol aldığı bilinen inflamasyon, ateroskleroza başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olayların tümünü açıklamaz (10). İnflamasyon belirteçleri (C-reaktif protein (CRP), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α), interlö-kin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), interselüler adezyon molekülü (ICAM)) ve obstrüktif uyku apnesi üzerine PubMed, Cochrane

ve EM-BASE veri tabanından sağlanan 1968-2011 yılları arasındaki tıp literatüründeki 512 sistematik derlemeden 52'sinin dahil edildiği bir meta-analiz çalışmada, kontrollere göre OUAS hastalarında inflamasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (97).

Pulmoner Komplikasyonlar

Solunum sistemi hastalıkları (KOAİ, astım, kistik fibrozis ve interstisyel akciğer hastalığı) ve OUAS'ın birarada bulunması Overlap Sendromu olarak tanımlanır. OUAS birlikteliği tüm bu pulmoner hastalıkların klinik seyirlerini bozmaktadır. OUAS mevcudiyeti özellikle KOAH'lı hastalarda prognozu çok olumsuz etkilemektedir. OUAS'nin noktürnal astım patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Astımda noktürnal atakları kontrol altına almada ve bronş aşırı duyarlılığını azaltmada CPAP tedavisi etkilidir (98).

Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar

- Obezite

Yavaş dalga uykusunda salınan büyüme hormonu lipoliz üzerine etkili bir hormon olup, OUAS hastalarda uyku profilinin bozulmasıyla derin uyku kaybı oluşur ve büyüme hormonu salınımı baskılanır ve sonucunda lipoliz bozulur obezite gelişir. Özellikle OUAS'li çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği görülebilir (99).

- İnsülin Direnci

İnsülin direnci ile AHİ ve oksijen saturasyonu (SaO₂) arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar OUAS'de insülin direncinin %20 civarında olduğunu göstermiştir (99).

- Diabetes Mellitus (DM)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Tip-2 DM %30 oranında görülür. OUAS sıklığının tip-1 diyabetli çocuk hastalarda ve diyabetik nöropatili erişkin hastalarda arttığı bilinmektedir. OUAS ve Tip-2 DM arasında bağımsız bir ilişki olup, DM bazal ventilatuvar fonksiyonları baskılar ve insülin duyarlılığında azalmaya, kortizol, hipoksi ve norepinefrin düzeyinde ise artmaya yol açmaktadır (99).

- **Metabolik Sendrom (MS)**

Metabolik sendrom prevalansı OUAS'de arttığı bilinmektedir. Bunun temel sorumlusu insülin direncinin gelişmesi ve insülin salınımının artmasıdır. OUAS'ye bağlı olarak metabolik sendrom özellikle obezite, dislipidemi, hipertansiyon, leptin, inflamasyon, uyku yoksunluğu, vasküler yapılar bozukluğu ve insülin rezistansı nedeniyle olumsuz etkilenir (99).

Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar

OUAS ile ilişkili olduğu düşünülen nöropsikiyatrik komplikasyonlar aşağıdaki gibidir.

- Bilişsel bozukluk
- Depresyon (%30)
- Kişilik değişiklikleri
- Anksiyete ve ajitasyon
- Karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması
- Diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon-kompulsiyon, düşmanlık, noktürnal panik ataklar, psikotik epizodlar (100)).

Nöro-psikiyatrik semptomların oluşmasında uyku düzenin bozulması çok önemli bir rol oynamaktadır. OUAS'de görülen en sık ruh durumu bozukluğu depresyon olmakla birlikte kadınlarda prevalansı daha yüksektir (89). Ayrıca OUAS'da serebrovasküler hastalık, noktürnal epilepsi, huzursuz uyku ve sabah baş ağrısı görülebilir. Sabah ve noktürnal baş ağrılarının nedeni olduğu düşünülen mekanizma obstrüktif apne sırasında intrakranial basınç 50 mmHg'yı aşabilir olmasıdır. OUAS'lılarda serebro-vasküler olay riski iki kat artmıştır (99).

Nefrolojik Komplikasyonlar

Tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sağ atrium duvarında gerilmelere neden olmakta ve atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı arttırmaktadır. ANP renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak idrar ve sodyum atılımını arttırmaktadır. Noktüri oldukça sıktır ve %28 oranında görülür. AHİ ile noktüri miktarı koreledir. Ayrıca hastalarda proteinüri ve noktürnal enürezis de izlenebilir (102).

Gastrointestinal Komplasyonlar

OUAS patogeneğinde meydana gelen üst solunum yolu obstrüksiyonu, artmış solunum çabası ve abdominal basınç gastrik basıncın artmasına yol açarak gastro-özefageal reflüye neden olur. Özellikle geceleri göğüste yanma yakınması ile karakterize semptomlar verir (103).

Hematolojik Komplasyonlar

Normalde uyku sırasında eritropoetin miktarı azalmaktadır. Yapılan çalışmalar OUAS'lılarda eritropoetin miktarının azalmadığı gösterilmiştir. Bu durum sekonder polisitemi gelişmesini indükler ve OUAS hastalarında %10 oranında görülmesine neden olur. Ayrıca fibrinojen, faktör VII düzeylerinde ve trombosit agregasyonunda artmaya neden olarak anormal fibrinolizise yol açar (104).

Ani Ölüm

OUAS uykuda ani ölüm nedenlerinden biridir. Ani ölüme yol açan temel nedenler aşağıdaki gibidir;

- İskemik kalp hastalıkları
- Kalp hızı değişiklikleri
- Akut miyokard infarktüsü
- Malign aritmiler (104).

Sosyoekonomik Sonuçlar

OUAS sosyoekonomik etkilere de neden olmaktadır. Bu etkiler;

- Ekonomik kayıplar
- Trafik ve iş kazaları
- Evlilik sorunları
- İş kaybı
- Yaşam kalitesinde azalma şeklinde sıralanabilir.

Gündüz uykululuk hali OUAS'da %22-75 oranında görülmektedir. Bundan dolayı OUAS'da trafik kazası yapma oranı normal popülasyondan 2 ile 7 kat daha fazladır. OUAS'li olguların %47.7'sinin en az bir kez trafik kazası yaptığı ve riskin 6.1 kat artmış olduğu belirlenmiştir (105).

Diğer Komplikasyonlar

- Glokom
- İşitme kaybı.

Tekrarlayan apneler sırasında intrakranial basınç artışı sonucu göz içi basınç artabilir. Özellikle tedaviye dirençli glokomlarda OUAS düşünülmelidir (106).

2.9. OUAS VE İNFLAMASYON

OUAS'de uyku bölünmesi hastada bir döngüyü başlatarak, sempatik aktivasyonun artışı, inflamasyonun başlaması, oksidatif stres, artmış trombosit aktivasyonu, endotel hasarının başlaması ve metabolik regülasyonun bozulmasına sebep olmaktadır (107).

Gece tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyodları OUAS'da oksidatif strese ve endotel fonksiyon kaybına yol açar. Damar duvarında NO kaybı başlar ve endotel kökenli vazodilatasyon yetmezliği gelişmeye başlar. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroz gelişmesini tetikler. Herhangi bir KVH olmaksızın OUAS'li hastalarda meydana gelen oksidatif stres altta yatan subklinik ateroskleroza yol açar. Bu durum OUAS'de morbiditenin artmasının en önemli nedenlerinden biridir. OUAS'da mortaliteyi ve morbiditeyi belirleyen en önemli parametrelerden biri oksidatif strestir (108,109).

OUAS'da tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyodları hiperhomosistinemi ve NO üretiminde azalmaya neden olarak endotel fonksiyonunda bozulmalara yol açar (110,111).

Hipoksemik ataklar sitokinlerin artmasına neden olmaktadır. Bu sitokin artışı periferik kanda CRP miktarının takibi ile yapılmaktadır (112).

OUAS'lı hastalarda hastalığın şiddeti ile CRP arasında doğru korelasyon bulunmuştur. OUAS'li hastalarda TNF alfa, CRP ve IL 6 miktarlarının arttığı ve CPAP tedavisi ile normal değerlerine döndüğü gösterilmiştir (108,113). OUAS'la ilgili biyomarkerlar konusunda ülkemizde yapılan bir çalışmada OUAS'lı hastalarda serum endocan düzeyleri incelenmiştir (114). Endocan; vasküler endotel hücreleri, bronşlar ve akciğerlerdeki submukozal glandlar tarafından salınan bir proteoglikandır. Bu proteoglikan sağlıklı ve hasarlı dokuda damar vasküler dokunun yenilenmesinde görev almaktadır. Ülkemizde yapılan bu çalışmada OUAS'lı hastalarda kontrollere göre daha yüksek serum endocan düzeyleri tespit edilmiştir (114). Dahası bu çalışmada endocan düzeylerinin hastalığın şiddetiyle uyumlu seyir gösterdiği bildirilmiştir (114).

İnflamasyon genellikle ateroskleroza yol açmaktadır. Dolaşımında bulunan çeşitli sitokinler bu patolojinin gelişmesine aracılık etmektedir. Bu sitokinler, CRP, IL-6, IL-8, ICAM1, TNF alfa gibi kemokinleri kapsamaktadır (116).

2.10. D VİTAMİNİ

Genel Bilgiler

Vitamin D içeren besin sayısının az olması nedeniyle bu vitaminin az kısmı (%10-20) besinlerden alınır. Önemli kısmı (%80-90) UVB etkisi ile ciltten sentezlenir. Sentez için ışınların direk cilde teması gerekir. Güneş ışınların dünya üzerine geldiği açı (Zenit açısı) D vitamin sentezinde önemlidir. Ülkemizin bulunduğu enlemde vitamin D sentezi en çok Mayıs-Kasım aylarında gerçekleşir. En uygun ışın açısı 10.00-15.00 arasındadır ve bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir. Yazın uygun saatlerde tüm vücudun güneş ışınları ile minimal eritem dozu (MED) oluşturacak (cilde hafif pempelek) şekilde karşılamaması durumunda, oral alınan yaklaşık 20000 UI dozuna eş değer vitamin D sentezi gerçekleşir (115,116). Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruz kalması durumunda 3000 UI vitamin D sentezi gerçekleşir. Cilt rengi açık olan birinde MED 15 dakikada gerçekleşirken koyu cilt renginde 3-4 kat daha uzun sürede gerçekleşir. Faktör düzeyi 15 ve üzerinde olan güneş kremleri güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engeller. Cam ve tül arkasından güneşlenmede güneş ışınlarından faydalanılmasını engeller (115-119).

D Vitamini Metabolizması

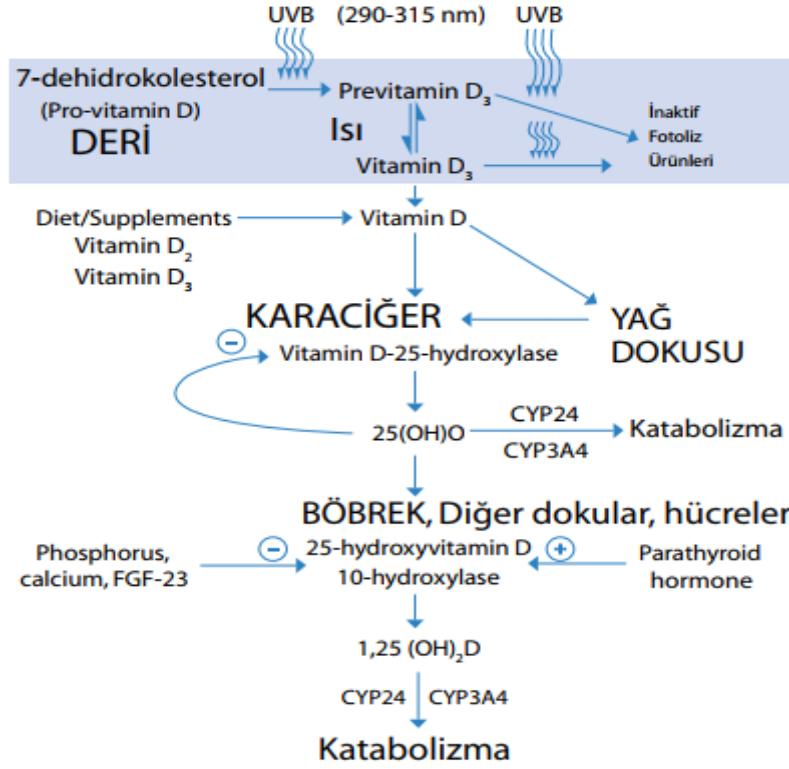
İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. D vitamini eksikliği ilk olarak 1960 yılında Whistler ve Glisson tarafında tanımlanmıştır (115). D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli bir role sahiptir. D vitamin eksikliğine bağlı raşitizm görülür. Yetişkin ve yaşlı bireylerde subklinik D vitamin eksikliğinde osteoporoz ve kemik kırıkları riski artmaktadır (115,116). Son yıllarda kemik metabolizması üzerinde rolü dışında da birçok metabolizma üzerindeki rolü üzerinde çalışılmaktadır (117). Vitamin D'nin iki formu vardır; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D3 sentezi cilde provitamin D'nin güneş ışınları ile dönüşmesi sonucu oluşur. Daha sonra vitamin bağlayan prontein (DBP) ile hedef organlara taşınır. İntestinal emilim D vitaminin diğer kaynağıdır. Vitamin D2 süt, balık ve az miktarda yumurtada bulunur. Diyet ile alınan D vitamini şilomikronlar ile taşınır. Çölyak, chron,

pankreas yetmezliği, kistik fibroz gibi malabsorbsiyon ile seyreden hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olur. Şilomokronlar portal dolaşım le karaciğer ulaşır burda 25 hidroksilaz enzimi ile 25(OH) vitamin D sentezlenir ve böbreklerin proksimal tübülünde alfa-1 hidroksilaz ile 1.25(OH) vitamin D oluşur. D vitaminin fizyolojik aktif formudur. D vitamin parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyi ile düzenlenir. Hipoklasemi gelişirse serum paratiroid hormon düzeyi artar böbreklerden kalsiyum Emilimi ve alfa-1 hidroksilaz enzim aktivitesi artar. Böylelikle hem kalsiyum düzeyi hemde 1.25(OH) vitamin D düzeyi artar (116).

D vitamini eksiliği nedenleri; yetersiz alım, yağ malabsorbsiyon yapan hastalıklar, karaciğer 25(OH) vitamin D oluşumunu engellenen durumlar, böbrekte 1.25(OH) vitamin D oluşumunu engelleyen durumlar, hedef organ duyarsızlığı olabilir (117).

D vitamin eksikliği kalsiyum ve fosforun intestinal Emilimini azaltır. Erken dönemde hipofosfatemi hipokalsemiden daha belirgindir. Daha sonra bu duruma sekonder hiperparatiroidi gelişebilir. Kemik demineralizasyonu gelişir ve uzun süre devam ederse yetişkinde osteomalazi, çocuklarda raşitizm ile sonuçlanır (118).

D vitamini ölçümü 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümüne dayanmaktadır. Serumda en çok ve en stabil metaboliti olan 25(OH) vitamin D ayrıca 3 haftalık yarı ömrünün olması D vitamin düzeyini belirlemede en iyi gösterge olmasına neden olmaktadır (119).



Şekil 9: Vitamin D Metabolizması

Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54(2): 99-119

Vitamin D Durumu

D vitamini düzeyini gösteren en iyi parametre serum 25 (OH) vitamin D düzeyidir. 1.25 (OH) vitamin D düzeyi hakkında görüş birliği yoktur.

-30 ng/ml üstü yeterli,

-20-30 ng/ml arası yetersiz,

-20 ng/ml altı eksiklik olarak kabul edilmektedir (103). 25 (OH) vitamin D düzeyi 150 ng/ml fazla ise intoksikasyondan bahsedilir (103-107). 25 (OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği bilinmektedir (120-124). Amerika Tıp Enstitüsü (İnstitute of Medicine, IOM) 25(OH) vitamin D düzeyi 20 ng/ml üzerini yeterli bulurken, Amerika Endokrin Derneği (Endocrine society), Ulusal Osteoproz Vakfı (National Osteoporosis Foundation), Amerika Geriatri Derneği (American Geriatri

Society) düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25(OH) vitamin D düzeyi 30 ng/ml üzeri olmasını savunmaktadır (125-129).

Vitamin D Eksikliği

Tablo 3: Vitamin D eksilik nedenleri

Yetersiz alım ve emilim

- Besinlerde yetersiz alım
- Yetersiz güneş ışığı
- Yağ malabsorbsiyonu
- Gastrektomi
- İnce barsak hastalıkları
- Pankreas yetersizliği

Defektli 25 hidroksilasyon

- Kronik karaciğer hastalıkları

Vitamin D nin inaktif metabolitler artmış yıkımı

- Antikonvulzan ilaçlar (fenitoin, fenobarbital)
- Antifungal ilaçlar (ketokonazol)
- Antitüberküloz ilaçlar (rifampisin, izoniazid)
- Anti retroviral ilaçlar
- Glukokortikoidler

Vitamin D bağlayan protein kaybı

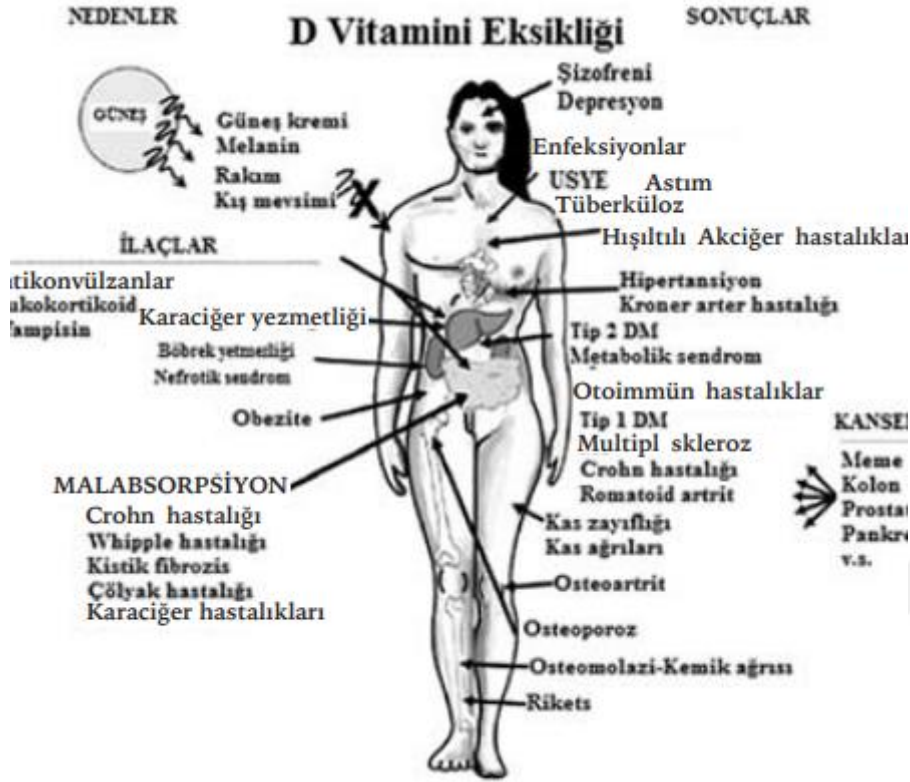
- Nefrotik sendrom

Defektli alfa 1 hidroksilasyon

- Hipoparatiroidi
- Renal yetmezlik
- Alfa 1 hidroksilasyon eksikliği

Hedef organ cevapsızlığı

- Hereditör vitamin D bağımlı rikets



Şekil 10: Vitamin D eksikliği'ne ait risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar

Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. J Nutr 2005; 135: 2739S-2748S

Vitamin D Eksikliği Klinik Etkileri

Raşitizm

Büyüme çağındaki kemiklerin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize durumdur. Raşitizm çocukluk çağı hastalığıdır. El, ayak bilekleri ve kıkırdak bileşim bölgelerinde genişleme ile bacaklar ve göğüs kafesinde deformite gelişimi ile kendini gösterir. Bacaklarda ağrı, ayağa kalkmada ve yürümede geçikme, sık sık düşme ve gelişme geriliği olabilir. Raşitizm çocuklarda 25(OH) vitamin D düzeyi 5 ng/ml altındadır (135).

Osteomalazi

Yetişkinlerde görülen D vitamin eksikliğine bağlı kemik hastalığıdır. Organik kemik yapının mineralizasyonunda yetersizlik mevcuttur. Proksimal kas güçsüzlüğü karakteristiktir.

Biyokimyasal incelemede alkalen fosfataz ve Pth yüksek, kalsiyum, fosfor ve D vitamini düşüktür (136).

D Vitamin Eksikliğinin İskelet Sistemi Dışı Etkileri

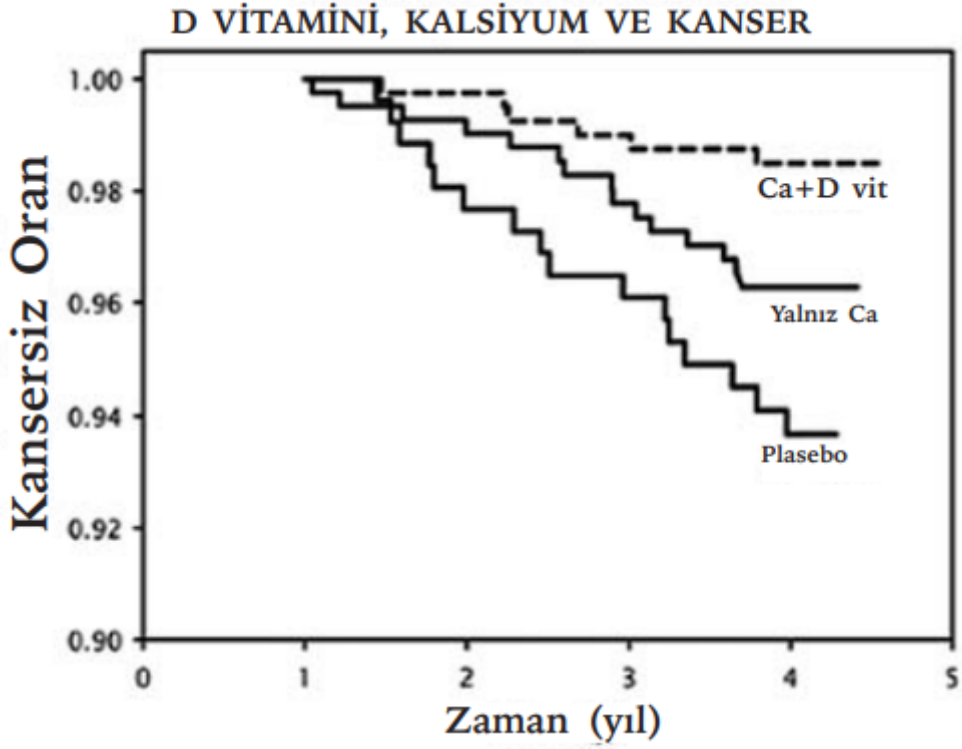
Son yıllarda pankreas, immun sistem, mide, makrofaj, vasküler endotel, epidermis, kolon ve plensat gibi birçok dokuda D vitamin reseptörü ve alfa-1 hidroksilaz enzimini varlığının gösterilmesi D vitaminin iskelet sistemi dışında etkilerinin de olduğu gösterildi (137).

Kas Fonsiyonu Üzerine Etkileri

Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini düzeyleri ile kas güçsüzlüğü arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Kalıtsal D vitamini eksikliği olan çocuklarda belirgin kas güçsüzlüğü olduğu bilinmektedir ve 1.25(OH) vitamin D tedavisi ile hızla düzelme olduğu belirtilmektedir. 3 meta analizde günlük 800-1000 UI D vitamini desteğinde alt ekstremite kas gücünde ve dengede anlamlı düzelme bildirilmiştir (138).

Kanser

D vitamin eksikliği ile kanser arasında ilişki olduğunu düşündüren veriler olduğu halde, D vitamini desteğinin kanseri önleyeceği yada engelleyeceğine dair yeterli kanıt yoktur. İn vitro çalışmalarda aktif D vitamini ve analoglarının hücre profilasyonunu azaltabildiğini göstermiştir (139). Hayvan çalışmalarında D vitamini reseptör eksikliğinde prekanseröz lezyonlara yatkınlığa neden olduğu belirtilmektedir. World Health Organization (WHO) kolon kanserinin D vitamini ile ilişkili olduğunu belirtmektedir. 25 (OH) vitamin D konsantrasyonun 4ng/ml artışta kolon kanser riskini %6 azaltığını bildirmiştir (140). Bazı gözlemsel çalışmalarda yüksek pankreas kanser riski yüksek 25 (OH) vitamin D düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (131,141). Vitamin D düzeyi ile meme kanseri arasında çelişkiler sonuçlar mevcuttur. Prospektif çalışmaların meta analizinde post menapoazal kadınların 25 (OH) vitamin D düzeyi ile kanser insidansı arasında ters ilişki saptanmıştır. Ama premenapoazal kadınlarda bu durum gösterilememiştir (142). 25(OH) vitamin D düzeyi ile prostat kanseri arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (143).



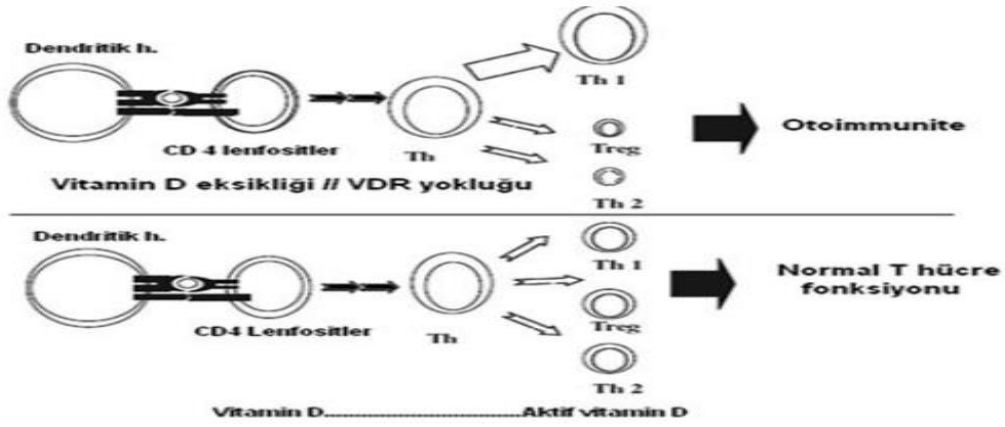
Şekil 11: D vitamini, kalsiyum desteği ve kanser sıklığı arasındaki ilişki

Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-40

Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkileri

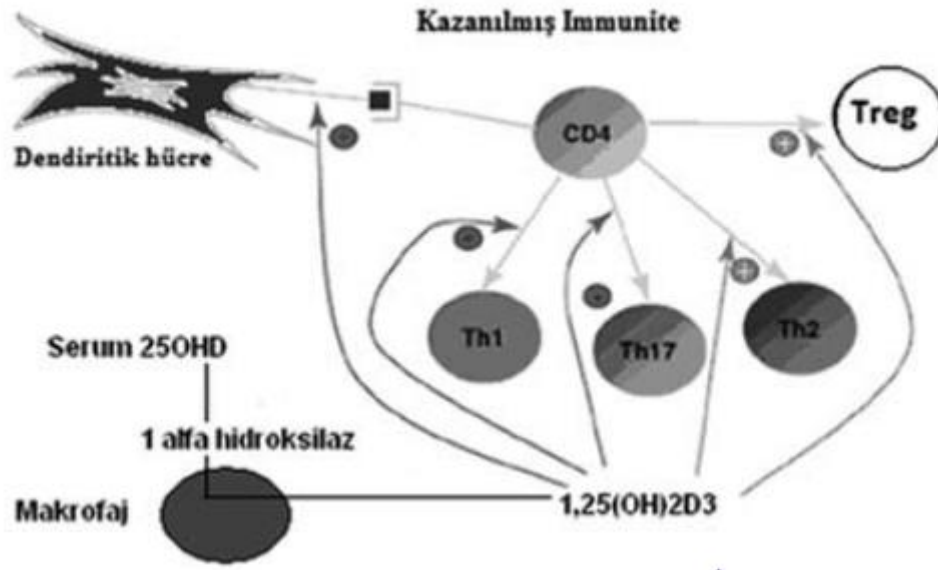
D vitamini bağışıklık sistemi üzerine önemli etkiye sahiptir. Dendritik hücre, makrofaj, T ve B lenfosit gibi antijen sunan hücreler D vitamini reseptörü (VDR) taşımaktadır. Hayvan deneylerinde 1.25 (OH) vitamin D eksikliğinde dendritik hücre maturasyonu bozulmakta ve otoimmün hastalığa yakalanma riskini artırmaktadır (144). İnsanlarda yapılan gözlemsel çalışmaları ise tıp 1 DM ve multiple skleroz (MS) arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (145). D vitamini ile astım ve egzema gibi alerjik hastalıklarda tutarlı ilişki saptanamamıştır (146).

D vitamini edinsel bağışıklık sisteminin aktivasyonunu baskıladığı halde doğal bağışıklık sistemini özellikle monosit ve makrofajı aktive eder. Bakteri enfeksiyonlarında monosit ve makrofajlardaki alfa 1hidroksilaz ve VDR aktivitesi artar. Böylece mikobakteri gibi hücre içi enfeksiyonlarına karşı ciddi direnç sağlar (147).



Şekil 12: Vitamin D ve CD4 T hücre etkileşimi

Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multipleclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Biol 2006; 92: 60-64



Şekil 13: Aktif D vitamininin immün regülasyon üzerine etkisi.

Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metabol 2010; 21: 375-384.

Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkiler

National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES) çalışmada 65 yaş üzeri bireylerde, 25(OH) vitamin D düzeyi 40ng/ml olanlarla 10 ng/ml altında olanlar arasında ölüm riski %45 daha düşük bulunmuştur (148). Gözlemsel çalışmalarda

hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu düşülsede çalışmalarda çelişkilidir (149). Hayvan çalışmlarında 1.25(OH) vitamin D'nin renin anjiotensin aldesteron sistemini regüle ettiği gösterilmiştir. VDR yada alfa1 hidroksilaz enzimi gen eksikliği saptanan farelerde yüksek renin, hipertansiyon ve kardiyak hipertrofi geliştiği görülmüştür (150). 8 randomize çalışmada hipertansiyonu olan bireylerde D vitamini replasmanının kan basıncı üzerine etkisi değerlendirilmiş. Sistolik kan basıncı önemsiz azalma, diyastolik kan basıncı üzerine etkisi olmadığı saptanmamıştır (152).

D vitamini ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki üzerine 19 prospektif (65.994) çalışmanın meta analizinde serum 25(OH) vitamin D düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur (141). Framingham of Spring Study'de serum 25(OH) vitamin D düzeyi <15 ng/ml olanlar ile >15 ng/ml arasında kardiyovasküler olay riski 5.4 yıl daha erken saptanmıştır (154). 2001-2004 yılları arasında yapılan NHANES'de koroner kalp hastalığı prevalansı serum 25(OH) vitamin D düzeyi < 20 olanlarda daha yüksek bulunmuştur (155). Başka bir çalışmada serum 25(OH) vitamin D düzeyi 23 ng/ml'den 40ng/ml yükseltilmesinin ardından kardiyovasküler ve metabolik düzelmeler bildirilmiştir (156).



Şekil 14: D vitamini eksikliği ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki

Artaza JN, Mehrora R, Norris KC. Vitamin D and cardiovascular system. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1515-1522.

Diyabet

İnsanlarda yapılan bazı gözlemsel çalışmalarda Tıp 1 diyabet ile D vitamini arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmalar erken bebeklik döneminde D vitamin desteğinin Tıp 1 diyabet riskini %30 azalttığını göstermektedir (157). Başka bir çalışmada 720 tıp 1 diyabetli çocuk ile diyabeti olmayan çocuğun karşılaştırılması Tıp 1 diyabeti olanlarda D vitamini eksikliğine neden olan genetik polimorfizm saptanmıştır (158). VDR'nin pankreas β hücrelerinde var olduğu saptanması üzerine D vitaminin insülin salınımı ve sensitivitesini arttırabileceğini düşünülmüştür (159). 21 prospektif çalışmanın meta analizinde 25(OH) vitamin D düzeyi ile Tıp 2 diyabet arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir (160). Ancak D vitamin glisemi üzerine yapılan 8 çalışmanın meta analizinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir (152).

Nöropsikiyatrik Fonksiyonlar

VDR ve alfa 1 hidroksilaz enzimi beyin hücrelerinde de bulunmaktadır. D vitaminin nöronal proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon ve apoptoz üzerine etkisi olduğu ve beyin gelişiminde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Prenatal D vitamin eksikliğinde şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıkların riskini arttırabileceği öne sürülmektedir (161). Alzheimer hastalığında sıklıkla düşük 25(OH) vitamin D düzeyi saptandığı bildirilmektedir (162). Depresyon tanılı D vitamin eksikliği olan 243 hastanın randomize edildiği bir çalışmada bir gruba D vitamini (40000UI/hafta) veya plasebo uygulanmıştır. Depresyon semptom skoru ile yapılan değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır (163).

Gebelik Üzerine Etkileri

Çeşitli gözlemsel çalışmalar yapılmıştır. 31 çalışmanın meta analizinde D vitamini eksikliği; gestasyonel diyabet, pre-eklampsi ve düşük doğum ağırlıklı bebek riskini arttırdığı bildirilmiştir (164). Gebelik sırasında D vitamin tedavisini değerlendiren bir meta analizde D vitamini desteğinin gebeliğin olumsuz sonuçlarını saptamada yetersiz çalışma sayısı olduğunu belirtmiştir (165).

Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi Ve Tedavisi

TEMD tarafından önerilen D vitamini eksikliğinin önlenmesi için önerilen günlük dozları Tablo 4'de verilmiştir (118,127,166).

Tablo 4: Vitamin D eksikliğini önlenmesi için önerilen günlük vitamin D dozları

Yaş grupları	Günlük önerilen vitamin D dozları			
	AI (uygun alım) IU (µg)	EAR (tahmini ortalama gereksinim) IU (µg)	RDA (önerilen diyetle alım) IU (µg)	UL (tolerabl üst sınır) IU (µg)
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 yaş		400 (10)	800 (20)	4000 (100)
Gebelik				
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)
Laktasyon*				
19-30 yaş		400 (10)	600 (15)	(100)
31-50 yaş		400 (10)	600 (15)	4000 (100)

*Anne gereksinimi: 4000-6000 IU (eğer yeni doğan 400 IU/gün almıyor ise)

Tedavide hedef 25(OH) vitamin D düzeyini 30-50 ng/ml seviyesinde tutmaktır. Tedavide vitamin D2 ve D3 her ikisi de kullanılabilir ancak daha etkin olması standardize edilmesi açısından D3 kullanılması tercih edilmelidir (171).

D vitamini emilimi besinlerden etkilenmez. 25(OH) vitamin D düzeyi 20ng/ml altında ise yükleme yapılmalıdır. D vitamini eksikliği olanlara 50000 UI/hafta 6-8 hafta süre ile D vitamini verilmeli ve serum 25(OH) vitamin D düzeyi 30 ng/ml üzerine çıkarılması hedeflenmelidir sonra günlük idame tedavi ile 3-6 hasta devam edilmelidir (119,172).

D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanan ve obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışmamızın başlangıcında Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2019.179.09.39 protokollü etik kurul onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve olur formu imzalatılmıştır.

Çalışmamız kesitsel bir çalışmadır. Ekim 2019-Mart 2020 tarihleri arasında horlama, uykuda nefes durması (tanıklı apne) ve gün içinde uykululuk yakınması ile polisomnografi istenen ve Namık Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine polisomnografi sonuçları ile başvuran yaşları 20 ve 85 arasında değişen 50 kontrol grubu 50 çalışma olmak üzere, toplam 100 hasta olarak belirlendi.

Çalışma Grubuna Dahil Edilme Kriterleri:

1- 18-85 yaş arası olmak

2- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

3- Namık Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları A.D Uyku Polikliğinde PSG testi sonucunda AHİ >30 olan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi.

Kontrol Grubu Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1- 18-85 yaş arası olmak

2- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmak

3- Namık Kemal Üniversitesi Göğüs Hastalıkları A.D Uyku Polikliniğinde PSG testi sonucunda AHİ <5 olan hastalar kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışma ve Kontrol Grubundan Dışlama Kriterleri:

- 1- Hastanın sistemik D vitamini tedavisi alması.
- 2- Yukarıdaki kriterleri taşımayan
- 3- Karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar
- 4- OUAS nedeniyle tedavi alanlar
- 5- Son 4 hafta içinde antibiyotik tedavisi alanlar
- 6-Antiepileptik ve kortikosteroid tedavisi alanlar
- 7-Sonradan olurlarını çekmek isteyen hastalar

3.2. PSG

Göğüs Hastalıkları polikliniğinde değerlendirilen hastalardan PSG randevusuna gelirken banyo yapmış olması ve erkek ise sakal tıraşı olarak gelmesi, hipnotik türü ilaçlar kullanıyorsa en az 5–10 gün önceden bırakması, uykuyu etkileyen ilaç kullanıyor ise kesilmesi, çalışmanın yapılacağı gün alkol ve kafeinli içecekler içmemesi, mümkünse gündüz uyumaması istendi. Her hasta için uyku çalışması doğal gece uykusu esnasında, akşam 22.30 ile sabah 06.00 saatleri arasında, uyku laboratuvarı teknisyeni gözetiminde yapıldı. PSG incelemesi esnasında, elektroensefalografi (EEG), elektro-okülogram, submental ve bilateral bacak elektromyogramı (EMG) ve elektrokardiyografi (EKG) incelemeleri yapıldı. Havayolu oral-nazal termistör ile kalitatif olarak ve solunum eforu ise torako-abdominal piezoelektrik kemerle ölçüldü.

Arteriyel oksihemoglobin saturasyon ölçümü hastanın parmağına yerleştirilen prob ile pulse oksimetre ile yapıldı. Tüm veriler toplanarak bilgisayarlı polisomnografi sistemine aktarıldı (128).

Uyku evreleri standart kriterler kullanılarak 30 sn dönemlerle skorlandı. Her dönem apne ve hipopne sayısı, EEG uyarısı, oksihemoglobin desaturasyonu ve kardiyak hız açısından incelendi. Apne en az 10 sn süre ile hava akımı amplitüdü en az %90 oranında

azalmış olması olarak tanımlandı. Hipopne ise hava yolu akımında en az 10 sn süren en az %30 oranında azalma ve buna eşlik eden arteryel oksihemoglobin saturasyonunda %3'lük azalma veya sonunda arousal oluşması olarak tanımlandı. Yukarıda da belirtildiği gibi skorlama AASM'nin 2012 yılında yayınladığı "AASM Manual for Scoring Sleep 2" önerilerine göre yapıldı.

3.3. SERUM ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE ÇALIŞILMASI

Polisomnografi sonrası hastalardan çalışma ve kontrol grubundan kolun median kubital bölgesindeki yüzeysel bir vane intravenöz giriş yoluyla 10 cc miktarında kan alındı. Vakumlu jelli tüplere alınan kan örneklerinden 25(OH) Vitamin D (HPLC) seviyesi biyokimya laboratuvarında Agilent OpenLAB CSD 2.x cihazı ile ölçülüp uzman bir doktor tarafından değerlendirildi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 18.0) programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Çarpıklık ve Basıklık Katsayıları ile Shapiro-Wilk testi ile incelenmiş olup, katsayılar ile Shapiro-Wilk testi arasındaki farklı sonuçlarda çarpıklık ve basıklık katsayıları dikkate alınmıştır. Söz konusu katsayılar -2,+2 aralığında yer aldığına veri setinin normal olarak dağıldığı söylenmektedir (Kaynak: +2.0 -2.0 için kaynak: George, D., & Mallery, M. (2010). SPSS for Windows Step by Step: A Simple Guide and Reference, 17.0 update (10a ed.) Boston: Pearson). Bu kapsamda Yaş, Kilo, Boy, Bel Çevresi, Boyun Çevresi, VKİ, AHİ, D Vitamini, Fibrinojen, TK, HGB, HCT normal dağılıma uyduğu, Glikoz, TG, LDL, HDL, Uyku Etkinliği ve Sedimantasyon'un normal dağılıma uymadığı saptanmıştır. Ölçümle belirtilen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

- Normal dağılım gösteren değerlerde ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.
- Normal dağılmayanlarda medyan ve çeyrekler arası aralık (interquartile range) kullanılmıştır.

- Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı normallik varsayımına göre % 95 güven aralığında T testi, normallik olmadığı durumlarda ise Mann Whitney testi ile değerlendirilmiş olup,

- o H0: Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur
- o H1: Gruplar arasında anlamlı bir fark vardır

Hipotezleri kapsamında $p < 0.05$ olan hipotezler reddedilmiş ve gruplar arasında ilgili istatistikler arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur.



4. BULGULAR

Çalışma grubu olarak alınan 50 olgunun PSG sonucuna göre; AHİ>30 olmak üzere ağır OUAS olarak belirlendi. PSG’de AHİ <5 bulunan 50 olgu kontrol grubu olarak kabul edildi.

Tablo 5: OUAS hasta grubu ve kontrol grubunun genel özellikleri

Değişkenler	Kontrol Grubu N:50	Çalışma Grubu N:50	Normallik Durumu	Varyans Homojenliği	T-Testi P Değeri
Yaş	41,12±2,94	53,24±3,77	Normal	Homojendir	,000
Kilo	80,38±3,96	98±5,93	Normal	Homojendir	,000
Boy	169,20±2,73	165,31±2,37	Normal	Homojendir	,039
Bel Çevresi	95,939±3,24	116,64±4,41	Normal	Homojendir	,000
Boyun Çevresi	38,337±0,91	42,33±1,46	Normal	Homojen Değildir	,000
VKİ(kg/m ²)	28,061±1,09	35,81±1,97	Normal	Homojen Değildir	,000
AHİ	2,20±0,38	57,53±7,31	Normal	Homojen Değildir	,000
D Vitamini	19,83±2,95	21,64±3,54	Normal	Homojendir	,557
Glikoz (Açlık)	97	104,5	Normallik Yok	Homojen Değildir	,005*
Fibrinojen(mg/dl)	278,62±20,87	313,98±27,16	Normal	Homojen Değildir	,021
TotalKolesterol	195,26±11,57	201,39±11,72	Normal	Homojendir	,455

(mg/dl)					
TG(mg/dl)	144,2	175	Normallik Yok	Homojendir	,060*
LDL(mg/dl)	116	113	Normallik Yok	Homojendir	,259*
HDL(mg/dl)	42,8	41,1	Normallik Yok	Homojendir	,271*
Uyku Etkinliği	90,4	89,2	Normallik Yok	Homojendir	,056*
HGB(g/dl)	14,11±0,43	13,864±0,49	Normal	Homojendir	,769
HCT(%)	41,97±1,27	41,729±1,33	Normal	Homojendir	,695
Sedimentasyon	11	26	Normallik Yok	Homojen Değildir	,000*

Tablo 6: Gruplara göre kan tetkiklerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	alışma Grubu	T-Testi P Değeri
HGB	14,11±0,43	13,864±0,49	,769
HCT	41,97±1,27	41,729±1,33	,695
			MW Testi P değeri
Glukoz	98,37±3,40	115,75±12,54	,000

Kontrol ve çalışma gruplarının hemoglobin, hemotoktit ve glukoz değerleri karşılaştırıldığında HGB ve HCT için anlamlı fark bulunamamış olup, glukoz değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 7: Gruplara göre plazma lipit profili değerlendirmesi

	Kontrol Grubu	alışma Grubu	T-Testi P Değeri
TK	163,58±24,50	161,63±33,43	,060
			MW Testi P değerleri
TG	195,26±11,57	201,39±11,72	,028
HDL	45,86±3,63	43,55±3,35	,295
LDL	117,26±9,53	122,47±11,58	,873

Her iki grup plazma lipit profili açısından değerlendirildiğinde TG değerleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup; TK, HDL, LDL değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 8: Gruplara göre fiziki göstergeler değerlendirmesi

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	T-Testi P Değeri
Yaş	41,12±2,94	53,24±3,77	,000
Kilo	80,38±3,96	98±5,93	,000
Boy	169,20±2,73	165,31±2,37	,039
Bel Çevresi	95,939±3,24	116,64±4,41	,000
Boyun Çevresi	38,337±0,91	42,33±1,46	,000

Kontrol ve çalışma grupları yaş, kilo, boy, bel ve boyun çevresi gibi fiziki göstergeler açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklar olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 9: Gruplara göre VKİ ve AHI değerlendirmesi

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	T-Testi P Değeri
VKİ	28,061±1,09	35,81±1,97	,000
AHI	2,20±0,38	57,53±7,31	,000

Kontrol ve çalışma grupları VKİ ve AHI açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklar olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 10: Gruplara göre Fibrinojen ve Sedimentasyon değerlendirmesi

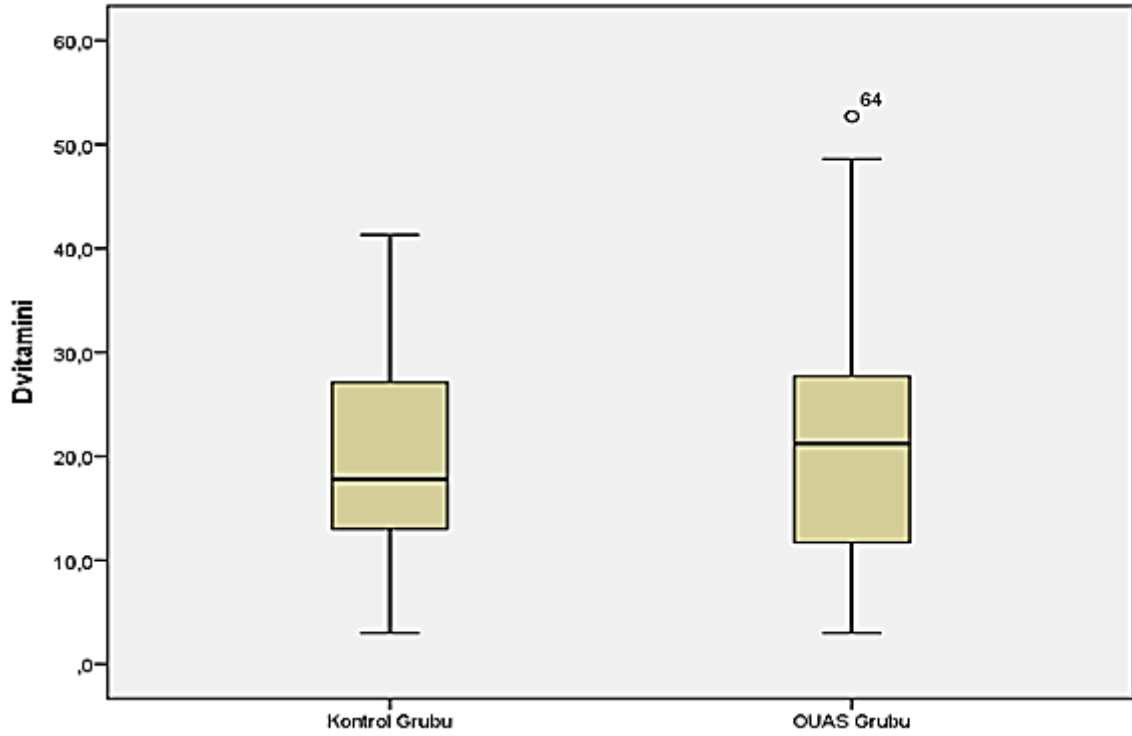
	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	T-Testi P Değeri
Fibrinojen	278,62±20,87	313,98±27,16	,021
Sedimentasyon	11	26	,000*

Kontrol ve çalışma grupları fibrinojen ve sedim açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 11: Gruplara göre Uyku Etkinliği Değerlendirmesi

	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	T-Testi P Değeri
Uyku Etkinliği	90,4	89,2	,056*

Kontrol ve çalışma grupları uyku etkinliği açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.



Şekil 15: OUAS hastaları ve kontrol grubunda D vitamini konsantrasyonları

Gruplar arası D vitamini düzeyleri Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında D vitamini düzeylerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı görülmüştür ($p=0,557$).

Tablo 12: Gruplara göre D Vitamini Değerlendirmesi

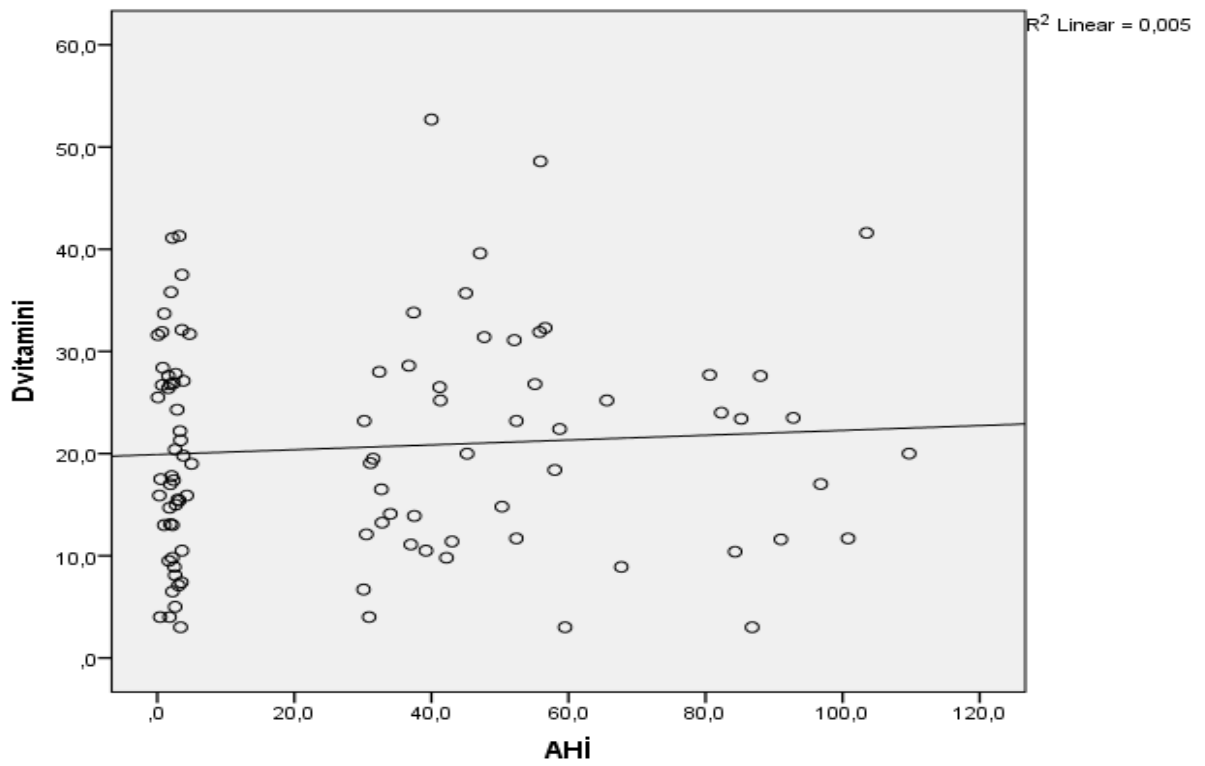
	Kontrol Grubu	Çalışma Grubu	T-Testi P Değeri
D Vitamini	19,83±2,95	21,64±3,54	,557

Kontrol ve çalışma grupları D vitamini açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 13: Cinsiyete göre D Vitamini Değerlendirmesi

	Erkek	Kadın	T-Testi P Değeri
D Vitamini	21,825±2,72	19,022±3,55	,203

D vitamini cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Genel olarak yapılan analizlerde D vitamini ile uyku etkinliği ve diğer göstergeler arasında hem grupların kendi içinde hem de genel anlamda düşük seviyede korelasyonlara rastlanmıştır ($r < 0,3$).



Şekil 16: AHİ ve D vitamini korelasyonu (Pearson testi ile $r = 0,065$), p değeri: 0,500)

AHİ ve D vitamini arasında gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır.

5. TARTIŞMA

OUAS; uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ve kan oksijen saturasyonunda meydana gelen değişiklikler ile oluşan sendrom olarak tanımlanmaktadır. Horlama, gündüz uykululuk hali, tanıklı apne hastalığının en önemli belirtileridir (2,38).

Uykuda ve uykusuzlukta ÜSY açıklığının korunması biyolojik dengenin korunmasını sağlamaktadır (43). ÜSY’de darlığın meydana gelmesi çeşitli patolojilerle sonuçlanmaktadır. Bu patolojik tablolardan biri OUAS’dır.

OUAS’li hastalar uyanıklık döneminde de dar bir ÜSY anatomisine sahiptir. Bundan dolayı OUAS’li kişilerde dar olan bu açıklığı korumak için normal bireylere göre genioglossus ve tensör palatini kasında aktivite artışı izlenir. Uyku esnasında hava yolunu açık tutan bu nöromusküler kompensasyon kaybolur ve kas aktivitesi OUAS’si olmayan kişilerdeki seviyeye döner. Sonuçta nöromusküler kontrol kayıp ve anatomik darlığın birlikte bulunması havayolu kollapsına ve hava akımının durmasına neden olur (117,118).

Çeşitli mekanizmalar sağlıklı bireylerde üst solunum yolu tonusunu, açıklığını uyku ve uyanıklık halinde korumaktadır. OUAS’li hastalarda uyanıklık sürecinde faringeal dilatatör kaslarda hiperaktivasyon vardır. EMG bu aktivasyonu gösterilebilmektedir (117,118).

OUAS'nin tedavi edilmemesi durumunda çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunlardan bazıları oldukça ciddi sonuçlar ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Bunlar; kardiyovasküler komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar, metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar, nöro-psikiyatrik komplikasyonlar, nefrolojik komplikasyonlar, hematolojik komplikasyonlar, ani ölüm (75-93).

D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir. D vitamini eksikliğinde raşitizm, osteoporoz ve kırık riski artmaktadır (115,116). Kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki rolü son yıllarda yoğun şekilde çalışılmaktadır (105).

Son yıllarda D vitamini iskelet sistemi dışında; pankreas, immun sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünölmeye başlamıştır. Bu dokularda 25(OH) D vitamini lokal olarak 1,25(OH) D'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir (137).

D vitamini eksikliğinin tedavi edilmemesi durumunda çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunlardan bazıları; kemik homeostaz bozuklukları, kas fonksiyonu üzerine komplikasyonları, kanser, bağışıklık sistemi komplikasyonlar, metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar, nöropsikiyatrik fonksiyon bozukları gibi birçok komplikasyona neden olmaktadır (138-169).

OUAS ve D vitamini eksikliği ortak patolojik özellikler gösteriyor olmasından dolayı aralarında bir ilişki bulunursa klinik yaklaőıma yeni bir bakıő açısı kazandıracak ve bu hasta grubunda tedavi sağlanacaktır.

OUAS prevalansını ortaya ęıkarmak için yapılan ęalıőmalarda kadınlarda %9, erkeklerde %24 olarak saptanmıştır. Laboratuvarında uyku solunum ęalıőması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin kadınlarda %2, erkeklerde %4 bulunmuştur (38). Yapılan farklı araőtırmalarda OUAS prevalansının toplumsal farklılıklar gösterebileceğini bu oranların bazı toplumlarda kadınlarda %2.1-4.5 aralığında, erkeklerde %3.1-7.5 aralığında bildirilmiştir (34,135). Hastalık prevalansının ileri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) arttığı düşünölmektedir (135).

Çalışmamıza alınan hastalar 20-85 yaş aralığında olup ortalama yaş 53 olarak saptanmıştır. Bu bulgu literatürde de belirtildiği gibi, yaşla birlikte OUAS gelişimini destekler niteliktedir. Ancak genç popölasyonda da OUAS görölebileceği unutulmamalıdır.

OUAS için önemli bir risk faktörü de erkek cinsiyettir. Kadınlara kıyasla erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı daha fazladır. Androjenik yağ dağılımının boyun bölgesinin içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir (2). Menopoz öncesi

kadınlarda OUAS sıklığının erkeklerden az olması seks hormonlarına bağlanmıştır. OUAS prevalansını cinsiyete bağlı etkilediği düşünülmesi hormonal etki ile vücut yağ dağılımının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (136). Fakat seks hormonları (östrojen ve progesteron) verilen OUAS hastası erkek ve postmenopozal kadınlarda AHI'de azalma izlenmemiştir (133). Son yapılan çalışmalarda her yaş grubu için K/E oranı 1/3 olarak bildirilmektedir (50). Çalışmamızda OUAS grubunda erkek oranı %55 olup daha önce yapılan çalışmalar ile benzerdir.

Cinsiyete bağlı farklılık kadınların apne, horlama, boğulurcasına uyanma gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri bu semptomlarla doktora daha az sıklıkla başvurmaları ve doktorların OUAS tanısını kadın hastada aynı yakınma ile gelen erkek hastaya göre daha az sıklıkla düşünmelerinden kaynaklanabilir. Yatak arkadaşları kadınlardaki horlama ve boğulur gibi olma semptomlarını daha az bildiriyor da olabilir (133). Cinsiyete bağlı OUAS prevalansı farklılığını açıklamak için mesleki ve çevresel etkenler, üst hava yolu yapısı, yağ dağılımı farklılıkları ileri sürülmüş ancak bunlarla ilgili kesin kanıt bulunmamıştır (133).

Obezite özellikle hava yolu çevresinde yağ birikimine neden olarak kasların etkinliğini azaltmakta ve üst hava yolunun kapanma eğilimini arttırmaktadır. OUAS riski obezite ile yaklaşık 10-14 kat artmakta ve en belirgin artış orta yaş erişkinlerde görülmektedir (137). Bazı araştırmacılar OUAS riskini belirlemede VKİ değil boyun bölgesindeki yağ dokusu artışının daha belirleyici olduğunu, bu nedenle boyun çevresi ölçümünün esas alınması gerektiğini söylemektedir. Boyun çevresi <37 cm düşük ve >43 cm yüksek OUAS riski olarak tanımlanmıştır (138).

Çalışmamıza katılan 50 kadar OUAS hastasının 2'si normal kilolu, 2'si kilolu, 35'i obez, 11'i morbid obez idi. Çalışma grubunda hastaların ortalama VKİ: 35,81±1,97 idi. Newman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada obezite OUAS gelişimi için en önemli risk faktörü olarak belirtilmiştir ve çalışmamızdaki bulgular bu çalışmayı desteklemektedir (139). OUAS tanısı konan olguların yaklaşık % 70'inin obez olduğu saptanmıştır (140). Obezitenin, OUAS gelişimine en güçlü katkıyı sağlayan yatkinlaştırıcı faktörlerden olduğu ileri sürülmektedir (141).

Çalışmamızda ayrıca kontrol grubu VKİ: 28,061±1,09 AHI: 2,20±0,38 ve çalışma grubu VKİ:35,81±1,97 AHI:57,53±7,31 olup; grupları VKİ ve AHI açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklar olduğu tespit edilmiştir.

Dislipidemi ve OUAS ilişkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 'Uykuda kalp sağlığı' adlı yapılan bir çalışmada 6440 kişiden oluşan hasta grubundan HDL kolesterol düzeyi azaldıkça OUAS şiddetinde artma saptanmıştır ancak total kolesterol düzeyi ile OUAS ağırlığı arasında ilişki izlenmemiştir (41). Coughlin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OUAS'lı hastaların kontrol grubuna göre HDL kolesterol düzeyinin belirgin düşük, plazma trigliserid düzeyinin ise belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak aynı çalışmada yaş, VKİ, alkol ve sigara kullanımı özelliklerine göre regresyon analizi yapıldığında trigliserid düzeyi istatistiksel anlamlılığını kaybetmiş, fakat OUAS diğer faktörlerden bağımsız olarak düşük HDL kolesterol düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (143). Ayrıca OUAS'lı hastalarda plazma HDL kolesterol düşüklüğünün yanı sıra HDL kolesterolün fonksiyonu da etkilenmiştir. Başka bir çalışmada 128 OUAS'lı hasta ve 82 kişilik kontrol grubundan OUAS'lı grupta HDL kolesterol fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğu ve bu durumda OUAS'sin şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (144). Can ve arkadaşlarının yaptıkları OUAS ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin incelendiği çalışmada total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (145). Choyo ve arkadaşları OUAS hastalarında hipertrigliseritemi prevalansında artış olduğunu saptamışlardır. Köktürk ve arkadaşları ile Levie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise gruplar arasında lipit değerler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (82,146). Çalışmamızda 59 (%59) hastada hipertrigliseritemi, 17 (%17) hastada düşük HDL, 39 (%39) hastada ise yüksek LDL saptanmıştır. Her iki grup plazma lipit profili açısından değerlendirildiğinde TG değerleri için gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup, TK, HDL, LDL değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. OUAS ve dislipidemi ilişkisini inceleyen geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Uyku etkinliği hasta grubunda 89,2 kontrol grubunda 90,4 saptanmış olup p değeri 0,056 ile istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Normalde uyku sırasında eritropoetin miktarı azalmaktadır. Yapılan çalışmalar OUAS'lılarda bu azalmanın olmadığını göstermiştir. Eritropoetin salınımında bu düzensizliğin oluşması sekonder polisitemi gelişmesini indükler ve OUAS hastalarında %10 oranında görülmesine neden olur (116). Çalışmamızda Hgb değerleri çalışma grubunda $13,864 \pm 0,49$ ve kontrol grubunda $14,11 \pm 0,43$ (p:0,769) oranında; Hct değerleri çalışma grubunda $41,729 \pm 1,33$ ve kontrol grubunda $41,97 \pm 1,27$ (p:0,695) oranında bulunmuş olup. Kontrol ve çalışma gruplarının hemoglobin, hemotoktit değerleri karşılaştırıldığında hgb ve

het için anlamlı fark bulunamamıştır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, özellikle KVH olan OUAS hastalarında kırmızı hücre dağılım genişliğinin (red cell distribution width: RDW) KVH ilişkisini değerlendirmek için 137 OUAS hastasında RDW, hemoglobin, ortalama parçacık hacmi (MCV) ve CRP düzeyleri ölçülmüş; OUAS grubunda RDW değerleri, kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %13.6 ve %12.9, p=0.003) (147). Aynı zamanda RDW değerleri KV hastalığı olanlarda, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %13.7 ve %13.2, p=0.001). Çoklu değişken analizde $RDW \geq \%13.6$ olması, artmış KVH riski ile ilişkili bulunmuştur (odds oranı (OR)=1.5 (%95 CI=1.0-2.0), p=0.014). Bu çalışmada, ayrıca RDW ile AHİ (r=0.272), yaş (r=0.362), ortalama oksijen saturasyonu (r=0.375), sistolik pulmoner arter basıncı (r=0.435) ve CRP düzeyleri (r=0.275) arasında anlamlı korelasyonlar saptanmış ve RDW'nin OUAS hastalarında KVH ile bağımsız olarak ilişkili olduğu belirtilmiştir (147). Çalışmamızda RDW değerleri değerlendirmeye alınmamıştır.

Yapılan çalışmalarda OUAS'ın obeziteden bağımsız insülin direnci gelişiminde predispozan bir faktör olduğu desteklenmektedir. Babu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üç aylık CPAP tedavisi sonucunda diabetes mellituslu hastalarda tokluk şekerlerinde ve serum HbA1c düzeylerinde belirgin düşmeler saptanmıştır (160). Benzer metod ile yapılmış diğer iki çalışmada ise üç aylık CPAP tedavisi ile tokluk kan şekeri ve HgA1c düzeylerinin değişmediği belirlenmiştir (143,149). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çift kör placebo kontrollü çalışmada ise üç aylık CPAP tedavisi ile HgA1c düzeylerinde düzelme sağlanmış ve metabolik sendrom oranlarında da belirgin azalma elde edilmiştir (35). Tedavi ile ilgili çelişkili sonuçlar hastaların CPAP tedavisini yetersiz süre alması ve hasta uyumu ile ilgili diğer nedenlerle açıklamaktadır. Bu konu ile ilgili kontrollü ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. OUAS'lı olgularda aynı zamanda apne-hipopne ile uykudan sıkça uyanma ve derin uykunun azalması sonucunda uyku süresinde azalmalar oluşmaktadır. Spiegel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uyku bölünmeleri ile insülin direnci sonucunda glukoz toleransında azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (150). Çalışmamızda açlık glukozu çalışma grubunda $115,75 \pm 12,54$ kontrol grubunda $98,37 \pm 3,40$ (p:0,000) olmak üzere glikoz değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır.

OUAS'a bağlı olarak gelişen apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, solunumsal asidoz ve hiperkapni lokal ve sistemik inflamasyon gelişimine yol açar. Yapılan çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinin artışı ile

insülin direnci, visseral obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, ateroskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda artış olduğu bildirilmiştir. Bu durum OUAS'da uyku bozukluklarının yanı sıra artmış olan sistemik inflamasyonun da metabolik bozukluklara ve kardiyovasküler komorbiditelere yol açtığını göstermektedir. Hipoksemiye bağlı sitokin artışı periferik kanda CRP miktarının takibi ile yapılmaktadır. Bu sitokin kardiyovasküler hastalıklarda damar endotelindeki zedelenmenin erken belirteci olarak kullanılmaktadır (99,100). Ryan ve ark çalışmalarında ise CPAP tedavisi ile TNF ve IL-8 düşerken, IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeyleri değişmemektedir (115). Çalışmamızda; çalışma ve kontrol grubu sedimentasyon ve fibrinojen değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir.

D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir. D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm günümüzde gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitamini gıdalarla yeterince almayan toplumlar hariç nadir görülmektedir (115,116). Yetişkin ve yaşlı bireylerde, subklinik D vitamini eksikliği ise osteoporoz ve kırık riskini arttırmaktadır (115,116). Kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak D vitaminin kemik mineral metabolizması dışında birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki rolü son yıllarda yoğun şekilde çalışılmaktadır (117).

Son yıllarda, D vitamini iskelet sistemi dışında; pankreas, immun sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu düşünülmeye başlamıştır. Bu dokularda 25(OH) D lokal olarak 1,25(OH) D'ye dönüşerek parakrin etki gösterebilmektedir (137).

D vitamini eksikliğinin tedavi edilmemesi durumunda çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunlardan bazıları; kemik homeostaz bozuklukları, kas fonksiyonu üzerine komplikasyonları, kanser, bağışıklık sistemi komplikasyonlar, metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar, nöropsikiyatrik fonksiyon bozuklukları gibi birçok komplikasyona neden olmaktadır (138-169).

OUAS'da D vitamini yetersizliğinin patogenezi çok faktörlüdür ve tam olarak anlaşılammıştır. Düşük serum D vitamini seviyeleri aşağıdaki mekanizma yoluyla OUAS gelişimine katkıda bulunabilir. İskelet kaslarında bulunan D vitamini reseptörleri, kas hücrelerinde çeşitli transkripsiyon faktörlerini modüle eder ve kas hücresi proliferasyonu ve

olgun tip II kas liflerine farklılaşma ile ilişkilidir (173). Ek olarak D vitamini sarkoplazmik retikuluma aktif kalsiyum taşınmasından sorumludur, böylece sarkomerik kas kasılmasını düzenler (174). D vitamini eksikliği proksimal miyopati ile ilişkilendirilmiştir (176). Statin alan hastalarda düşük D vitamini düzeyleri, statine bağlı miyopati insidansında artış ile ilişkilendirilmiştir (176). D vitamini eksikliğine eşlik eden artmış paratiroid hormon seviyeleri, hipofosfataemi ve azalmış kalsitriol seviyelerinin de kas güçsüzlüğüne katkıda bulunması mümkündür (177). Bu nedenle D vitamini eksikliğindeki azalmış faringeal dilatör kas gücünün faringeal açıklığı azalttığı ve uyku sırasında apnoik olaylara yatkın olduğu ileri sürülmüştür (178).

Bununla birlikte D vitamini replasman tedavisinin faringeal dilatör kas gücü üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma yoktur. D vitamini ile tedavinin kas fonksiyonu üzerindeki etkileri üzerine yapılan randomize 16 kontrollü çalışmanın sistematik olarak gözden geçirilmesinin sonuçları D vitamini takviyesinin yaşlılarda kas gücü ve fonksiyonu üzerinde yararlı bir etkisini desteklemiştir (179). Bununla birlikte incelemeye dahil edilen çok sayıda çalışma bu tür bir etkiyi doğrulayamamıştır ve genç erişkinlerde olası etkiler hakkında veri eksikliği vardır (180).

Dahası D vitamini lokal olarak aktif sitokinlere benzeyen immünomodülatör özelliklere sahiptir (180). D vitamini metabolize edici enzimler ve D vitamini reseptörleri antijen sunan hücreler, T hücreleri, B hücreleri ve monositler dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinde bulunur (181). D vitamini eksikliği artmış otoimmünite ve enfeksiyona yatkınlıkla ilişkilidir (182). Kalsitriol, tüberküloz gibi enfeksiyonlarda önemli bir rol oynayan monositlerin ve makrofajların antimikrobiyal etkilerini artırır (182). Düşük serum 25 (OH) D düzeyleri, üst solunum yolu enfeksiyonu insidansı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), alerjik astım ve alerjik rinit ile ilişkilidir (183,184). Tekrarlayan enfeksiyonlar ve bağışıklık sistemi düzensizliği OUAS riskini artıran bademcik hipertrofisi ve kronik rinit gelişimini teşvik edebilir (173). Ayrıca D vitamini proenflamatuar T yardımcı hücre, Th1 sitokinlerinin (interlökin 2, interferon gama ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) salgılanmasını engeller ve antienflamatuar Th2 üretimini teşvik eder (171). Enflamatuar durum OUAS'lı hastalarda KVH gelişiminde önemli bir rol oynar (148).

OUAS ve D vitamini ilişkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır ancak geniş serilerden oluşan çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Neighbors ve arkadaşları 14 çalışmadan oluşan bir metaanalizde 4937 kişiyi değerlendirmiştir. Bu çalışmada kontrol

grubunda 1513 ve OUAS grubunda 3424 hasta taradılar. Rastgele etki modellenmesi kullanılarak, 25(OH) D serum seviyeleri OUAS hastaları için kontrol gruplarına kıyasla azalmıştır (hafif OUAS için ortalama farklar % -2.7, orta OUAS için % -10.1 ve ciddi OUAS için % -17.4 idi). OUAS hastalarında serum 25(OH) D seviyelerinde kontrol hastalarına göre nispi yetersizlik vardı ve bu artış uyku apnesinin şiddetinin artması ile ters orantılı olarak saptanmıştır (186).

Ülkemizde yapılan T. Mete ve arkadaşları bir çalışmada 150 OUAS hastası (50 hasta hafif, 50'si orta, 50'si şiddetli OUAS ile) ve OUAS olmayan 32 kontrol grubu ile çalışma yapılmış. Tüm hastaların ve kontrol gruplarının serum kalsiyum, fosfor, PTH ve 25 (OH) D seviyeleri değerlendirilmiş olup OSAS ile kontrol grupları arasında kalsiyum fosfor, PTH ve 25(OH) D düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (187).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 25(OH) D vitamini değerlerini inceledik. Çalışma grubunda ortalama 25(OH) D: $21,64 \pm 3,54$, kontrol grubunda ise ortalama 25(OH) D: $19,83 \pm 2,95$ (p:0,557) olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Cinsiyete göre D vitamini değerlendirmesi erkek cinsiyet $21,825 \pm 2,72$, kadın cinsiyet $19,022 \pm 3,55$ (p:0,203) olarak bulundu. D vitamini cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkek ve kadın grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Genel olarak yapılan analizlerde D vitamini ile uyku etkinliği ve diğer göstergeler arasında hem grupların kendi içinde hem de genel anlamda düşük seviyede korelasyonlara rastlanmıştır ($r < 0,3$).

AHI ve D vitamini korelasyonu (Pearson testi ile $r=0,065$), p değeri:0,500). AHI ve D vitamini arasında gruplar arası değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamaktadır.

OUAS ile D vitamini arasındaki ilişki henüz aydınlatılamayan konulardan biridir. D vitamini ve OUAS arasındaki ilişkiye karmaşık patogenetik mekanizmalar aracılık eder ve çoklu karıştırıcı faktörlerden etkilenir. Buna benzer çalışmalar daha önce yapılmış olup çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Biz bu çalışmada OUAS hastalarında 25(OH) D vitaminin plazma miktarlarındaki değişimlerini inceledik. Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Birincisi az hasta sayısıdır. OUAS ve D vitamini ilişkisini daha iyi değerlendirilmesi için daha büyük çalışmalar gereklidir. İkinci kısıtlama ise çalışmanın kış ayında yapılması nedeniyle zayıf güneş ışığına maruz kalınması ve bu durumun D vitamin düzeyini etkileyebilecek olmasıdır.



6. SONUÇLAR

D vitamini ve OUAS arasındaki ilişki karmaşık patogenetik mekanizmalar aracılığıyla eder ve çoklu karıştırıcı faktörlerden etkilenir. OUAS ve D vitamini eksikliğinde benzer komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Serum D vitamini seviyeleri; OUAS ile aralarındaki potansiyel ilişkiyi değerlendirmek ortaya çıkabilecek patognomik komplikasyonları önlemek ve bu komplikasyonların seyrini takip etmek adına önemlidir.

Biz bu çalışmamızda OUAS hastalarında 25(OH) D vitamini değerlerini inceledik. Literatürdeki birçok çalışmanın aksine çalışma grupları ile kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu yüzden daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır ve ortaya çıkan bulgular ile bu ilişki daha iyi aydınlatılmalıdır.

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu; uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterli bir sendromdur. Orta yaş grubu kadınlarda %9, erkeklerde %24 oranıyla oldukça sık görülen bir hastalıktır. Uyku bozuklukları tanısı için altın standart yöntem polisomnografidir. Tekrarlayan apneler ve arousallar sonucu ortaya çıkan fizyopatolojik değişiklikler başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere pulmoner, endokrin, metabolik ve nörolojik hastalıkların gelişimine neden olmaktadır.

D vitamini ve metabolitleri kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir. D vitamini eksikliğinde raşitizm, osteoporoz ve kırık riski artmaktadır. D vitaminin kemik mineral metabolizması dışında birçok hücre fonksiyonunu düzenlemede rolü mevcuttur. D vitamini iskelet sistemi dışında; pankreas, immun sistem, makrofajlar, vasküler endotel, mide, epidermis, kolon ve plasenta gibi birçok dokuda D vitamini reseptörleri ve 1 α -hidroksilaz enziminin varlığının gösterilmesiyle, D vitaminin iskelet sistemi dışında da etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu ile D vitamini arasındaki ilişki henüz aydınlatılamayan konulardan biridir. D vitamini ve obstrüktif uyku apne sendromu arasındaki ilişki karmaşık patogenetik mekanizmalar aracılık eder ve birçok faktörden etkilenir.

Bu çalışmada plazma 25(OH) D vitamini düzeyi ile obstrüktif uyku apne sendromu tanımlı hastaların hastalık ciddiyeti ((Apne hipopne indeksi) ve uyku boyunca solunumsal parametrelere göre tanımlanmış) arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda çalışma grubu ile kontrol grubu istatistiksel açılarından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Ancak bu konuda daha iyi düzenlenmiş, daha fazla hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: 25(OH) D vitamini , obstrüktif uyku apne sendromu, D vitamini eksikliği

SUMMARY

Obstructive sleep apnea syndrome is characterized by episodes of partial or complete obstruction of the upper airway during sleep, low level of blood oxygen saturation and excessive sleepiness during day. It is a common disease with prevalence of 9% in women and 24% in men. Polysomnography is the gold-standard method for diagnosing sleep disorders, physiopathological changes that occur as a result of recurrent apneas and arousals causes the development of pulmonary, endocrine, metabolic and neurological diseases especially cardiovascular diseases.

Vitamin D and its metabolites have an important role on calcium balance and bone metabolism. In vitamin D deficiency; risk of rickets, osteoporosis and fractures increase. Vitamin D has a role in regulating many cell functions other than bone mineral metabolism. Presence of vitamin D receptors and 1 alpha-hydroxylase enzyme in many tissues such as pancreas, immune system, macrophages, vascular endothelium, stomach, epidermis, colon, placenta shows that it has many effects other than skeletal system.

The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and vitamin D has not yet been clarified. This relationship is mediated by complex pathogenetic mechanisms and influenced by many factors.

In this study, we aimed to investigate the relationship between plasma 25(OH) vitamin D level and disease severity (defined by Apnea hypopnea index) and respiratory parameters of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome.

In our study, we found that when the control group and patients were evaluated statistically, there was no significant difference between the groups. However, we think that there is a need for study that are organized and involve more patients

Key word: 25-hydroxy vitamin D, obstructive sleep apnea syndrome, vitamin D deficiency

KAYNAKLAR

1. Tan E. Uyku Fizyolojisi. IN: Barış Yİ. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları. 1. baskı, s:5-13, Ankara, 1993.
2. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberkuloz ve Toraks Dergisi 46(3): 288-300, 1998.
3. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep Apne Syndromes. In: Fishman AP. Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: Mc Graw-Hill Bank Company: 1617-1637, 1998.
4. Horiguchi J, Yamamoto H, Akiyama Y, Marukawa K, Hirai N, Ito K. Coronary Artery Calcium Scoring Using 16-MDCT and a Retrospective ECG-Gating Reconstruction Algorithm AJR 2004; 183:103-8
5. American Academy of Sleep Medicine Task Force, Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research, Sleep 22: 667-689, 1999.
6. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H and Çetin N, Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı, Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 1997. 45(1): p. 7-11.
7. Ozdemir L, Akkurt I, Sümer H, ve ark. The prevalence of sleep related disorders in Sivas, Turkey. Tuberk Toraks. 2005; 53(1): 20-7.
8. Ekim N. Horlama ve Apne, In: Barış YĐ (ed). Obstrüktif Sleep Apne Sendromu, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları. 1.baskı, s:14-19, Ankara, 1993.
9. Barış Yİ. Obstrüktif Sleep Apne Sendromunun Tarihçesi. In: Barış Yİ. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu, Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları 9.baskı, s: 1-4, Ankara 1993
10. Dursunoğlu N., Dursunoğlu D. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu ve Kardiyovasküler Komplikasyonlar. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (2): 159-169
11. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. AmJ Respir Crit Care Med 2002; 166: 159-65.
12. Tsutamoto, T., S. Asai, T. Tanaka, H. Sakai, K. Nishiyama, M. Fujii, et al. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. European Journal of Heart Failure. 2007. 9(10): 1032-7.
13. McCormick DA, Westbrook GL. Chapter 51. Sleep and Dreaming. Principle of Neuronal Science. 5. Baskı New York. 2013:1140-1158
14. Chokroverty S, Chapter 2 overview of normal sleep; sleep disorders medicine. 3. baskı. Philadelphia. Saunders. 2009; 5-21

15. Rechtschaffen A, Spigel J. chapter 47. Sleep and Dreaming in Kandel. Principle of Neuronal Science. 4. Baskı New York. 2000:936-942.
16. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti?. Guncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (2): 139-151
17. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. Eur Respir Mon 2010;50:31-50.
18. 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 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:840-58.
19. Schwab RJ, Remmers JE, Kuna ST. Chapter 101 – Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011:1153-71.
20. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. Nature and Science of Sleep 2010;2:233-55.
21. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev 2010;90:47- 112.
22. Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatolojisi. In: Acıcan T, Gülbay BE (eds). Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Uyku özel sayısı 2008;1:46-9.
23. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:144-53.
24. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:250-5.
25. Guilleminault C, Li K, Chen NH, Poyares D. Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. Chest 2002;122:866-70.
26. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. Respir Physiol Neurobiol 2005;147:263-72.
27. Larkin EK, Patel SR, Goodloe RJ, et al. A candidate gene study of obstructive sleep apnea in European Americans and African Americans. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:947-53.
28. Gislason T , Almqvist M , Eriksson G , Taube A and Boman G,. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study. J Clin Epidemiol, 1988. 41(6): p. 571-6.
29. Bixler EO , Vgontzas AN , Lin HM , Ten Have T , Rein J , Vela-Bueno A and Kales A,. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163(3 Pt 1): p. 608-13.
30. Duran J , Esnaola S , Rubio R and Iztueta A,. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 163(3 Pt 1): p. 685-9.

31. Lindberg E , Taube A , Janson C , Gislason T , Svardsudd K and Boman G, A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest*, 1998. 114(4): p. 1048-55.
32. Ip MS , Lam B , Lauder IJ , Tsang KW , Chung KF , Mok YW and Lam WK, A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*, 2001. 119(1): p. 62-9.
33. Kim J , In K , You S , Kang K , Shim J , Lee S , Lee J , Park C and Shin C,. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 170(10): p. 1108-13.
34. Udwadia ZF , Doshi AV , Lonkar SG and Singh CI,. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. 169(2): p. 168-73.
35. Sharma SK , Kumpawat S , Banga A and Goel A,. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*, 2006. 130(1): p. 149-56.
36. Reddy VE, Prevalence of sleep disordered breathing in middle aged Indian adults: a population based study. 2007. All India Institute of Medical Sciences: New Delhi.
37. Young T , Patla M , Dempsey J , Weber S and Badr S,. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med*, 1993. 328: p. 1230-35.
38. Young T , Patla M , Dempsey J , Weber S and Badr S, Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med*, 1993. 328: p. 1230-35.
39. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları; tarihçe, tanımları, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 46(2): 187-192, 1998
40. Stradling JR, Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax*, 1995. 50: p. 683-89.
41. Young T , Shahar E , Nieto FJ , Redline S , Newman AB , Gottlieb DJ , Walsleben JA, Finn L , Enright P and Samet JM,. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*., 2002.162(8): p. 893-900.
42. Young T , Skatrud J and Peppard PE,. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004. 291(16): p. 2013-6.
43. Malhotra A , Huang Y , Fogel RB , Pillar G , Edwards JK , Kikinis R , Loring SH and White DP, The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 166(10): p. 1388-95.
44. Schwab J,. Sex differences and sleep apnoea. *Thorax*. 1999. 54(4): p. 284-5.
45. Desi AV and Cherkas S,. Genetic influences in self reported symptoms of OSA and narcolepsy. *Twin Res*. 2004. 119: p. 218-21.
46. Cistulli PA and Sullivan CE,. Sleep apnea in Marfan's syndrome. Increased upper

airway collapsibility during sleep. *Chest*. 1995. 108(3): p. 631-5.

47. Rosen D. Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Curr Opin Pulm Med*. 2011. 17(6): p. 431-6.

48. Bruni O , Verrillo E , Novelli L and Ferri R. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010. 16(6): p. 568-73.

49. Smith PL , Gold AR , Meyers DA, Haponik EF and Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 1985. 103(6 (Pt 1)): p. 850-5.

50. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000;283:1829–1836.

51. Yanbuluğlu UP. TUAS (Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu)'lu Olgularda Dil Köküne Bipolar Radyofrekans Termal Ablasyon Uygulaması Erken Dönem Sonuçlarının MR İle Değerlendirilmesi. KBB Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2006

52. Ulualp SO. Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Med Clin N Am* 2010; 94:1047–1055.

53. Enöz M, Yanardağ H, Güven M. OSAS'lı Hastaların Üst Solunum Yollarının Değerlendirilmesinde Kullanılan Teknikler. *KBB-Forum* 2006;5(3):133-137

54. Özol D, Akgedik R. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Yeni Tıp Dergisi* 2008;25:201–204.

55. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S, authors; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications 2007. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

56. Berry RB, Geyer JD, Carney PR. Introduction to sleep and sleep monitoringthe basics. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD, eds. *Clinical Sleep Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005:3-26.

57. Parisi RA. Respiration and respiratory function: Technique of recording and evaluation. In: Chokroverty S, ed. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects*. 2nd ed. Butterworth Heinemann, Boston, 1999:215-21.

58. Penzel T, Conrad R. Computer based sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev* 2000;4:131-48. [CrossRef]

59. Berry RB. Biocalibration, Artifacts, and Common Variants of Sleep In: Berry RB; eds *Fundamentals of sleep medicine*. Philadelphia Elsevier Saunders, 2012

60. Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. 3rd ed. Los Angeles: Brain Research Institute, 1973:1-13.
61. Köktürk O. Uygunun izlenmesi (1). Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999;47:372-80.
62. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. *Sleep* 2007.
63. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005:1359-77. [CrossRef]
64. Pressman MR. Evaluating sleep stages. In: *Primer of polysomnogram interpretation*. Pressman MR (ed). Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2002:17-46.
65. Geyer JD, Payne TA, Carney PR, et al. Technical introduction. In: *Atlas of Digital polysomnography*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 1-10.
66. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Clin N Am* 1999;32(2):333-48.
67. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep Med Rev* 2008;12:33-47.
68. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics* 2009;10(2):119-26.
69. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstructive sleep apne sendromu ağız içi araç tedavisi. *Tüberküloz ve toraks dergisi* 2002;50(2):307-16.
70. Cartwright R. What's new in oral appliances for snoring and sleep apnea: an update. *Sleep Med Rev* 2001;5(1):25-32.
71. American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995;18(6):511-3.
72. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010;131:236-44.
73. Freedman N. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31(2):187-201.
74. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29(3):381-401.
75. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, 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(3):375-80.
76. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1994;49(3):263-6.

77. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994;105(2):429-33.
78. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(1):149-54.
79. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003;7(1):81-99.
80. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(4):1124-9.
81. Strollo PJ, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. *Clin Chest Med* 1998;19(1):55-68.
82. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği 5. Kış Okulu Ders Notları. İzmir 2006
83. Ömür M, Elez F, Ömür M. Obstrüktif uyku-apne sendromunda cerrahi tedavi. Kaynak H, Ardiç S. Uyku fizyolojisi ve hastalıkları'nda. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2010:229-48.
84. Verse T. Surgery algorithms for obstructive sleep apnea. In: Kountakis SE, Önerci M (Eds.). *Rhinologic and sleep apnea surgical techniques*. Berlin: Springer; 2007:283-8.
85. Silverberg DS, Oksenberg A, Laina A. "Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction?" *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1998; 7: 353-7.
86. Sjoström C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensivemen: a population based study. *Thorax* 2002; 57: 602-7.
87. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
88. Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, et al. Severe Sleep Apnea Syndrome Diagnosed With Acute Myocardial Infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15:e3-e6.
89. Moee T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
90. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalance of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:541-5.
91. Dursunoglu D, Dursunoglu N. Cardiovascular diseases in obstructive sleep apnea. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 382-96.

92. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, et al. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335-40.
93. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
94. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengul H, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnea syndrome patients without hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:677-681.
95. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcow I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-37.
96. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Longterm effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-84.
97. Barb'e F, Dur'an-Cantolla J, S'anchez-de-la-Torre M. et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2012; 307: 2161-8.
98. Arter JL, Chi DS, Girish M, et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci* 2004;9:2892-900.
99. Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *IntJ Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1675-82.
100. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:277-82.
101. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28:309-14.
102. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep* 2006;29:1301- 6.
103. Talwar V, de Caestecker JS. What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnea? *Dig Liver Dis* 2006;38:82-4.
104. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician*. 2005;51:1229-37.
105. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, et al. Reducing motor-vehicle collisions, costs and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004;27:453-8.
106. Choi JB, Loreda JS, Norman D, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath* 2006;10:155-60.
107. Hoffmann M, Bybee K, Accurso V, Somers VK. Sleep Apnea and hypertension. *Minerva Med*. 2004;95:281-90
108. Shamsuzzamann AS, Vinnicki M, Somers BK, et al. Elevated C-reactive protein level in Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*. 2002. 105;2462-64.

109. Lavie L. Obstructive Sleep Apnea syndrome and oxidative stress disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 2002; 00: 1-17.
110. Ozkan Y, Fırat H, Şimşek B, Torun M, Akaydın S. Circulating nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, homocysteine and oxidative status in Obstructive Sleep Apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Breath*. 2008; 12: 149-54.
111. Barcaelo A, Barbe F, Llompart E, Lalaria A. Effect of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Med*. 2004; 117: 118-21.
112. Visser M, Bouter LM, et al. Elevated C-reactive protein level in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999; 282: 2131-2135.
113. Yokoe T, K. Minoguchi, H. Matsuo, N. Oda, H. Minoguchi, G. Yoshino, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003.107(8): 1129–34.
114. Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea Nejat Altintas, MD1, Levent Cem Mutlu, MD1, Dursun Cayan Akkoyun, MD2, Murat Aydin, MD3, Bulent Bilir, MD4, Ahsen Yilmaz, MD3, and Atul Malhotra, MD5 *Angiology*. 2016 April ; 67(4): 364–374.
115. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
116. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.
117. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-755.
118. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. <http://www.uptodate.com/2015>
119. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment. <http://www.uptodate.com/2015>.
- 120 . Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22:142–146.
- 121 . Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257–2264.
122. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
123. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and

dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-561.

124. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367(1):40-49.

125. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.

126. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.

127. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):26-32.

128. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-1154.

129. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152

130. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78:F154–F155.

131. Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium regulation hormones. In: , Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (Eds). *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:2214.

132. Behzat Özkan, Hakan Döneray. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54(2): 99-119.

133. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752.

134. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(1):50-60.

135. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. *Ann Trop Paediatr* 2006; 26(1): 1-16.

136. Bingham CT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomacia. *Ann J Med* 1993;95(5):519-523.
137. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: , Jameson JL, De Groot LJ (Eds). *Endocrinology*. Philadelphia;: Saunders Elsevier 2010(1):1089.
138. Muir SW, Montero-Odasso M. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength,gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2291-300.
139. Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyf A. Vitamin D and cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;102(1-5):156.
140. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827.
141. Stolzenberg-Solomon RZ, Vieth R, Azad A, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D.A prospective nested case-control study of vitamin D status and pancreatic cancer risk in male smokers. *Cancer Res* 2006;66(20):10213.
142. Bauer SR, Hankinson SE, Bertone-Johnson ER, Ding EL Plasma vitamin D levels,menopause, and risk of breast cancer: doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(3):123.
143. Gilbert R, Martin RM, Beynon R, Harris R, Savovic J, Zuccolo L, Bekkering GE, Fraser WD, Sterne JA, Metcalfe C. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22(3):319-40.
144. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71-8.
145. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio al Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):187-92
146. Lange NE, Litonjua A, Hawrylowicz CM, Weiss S. Vitamin D, the immune system and asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2009;5(6):693.
147. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770.
148. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA 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.

149. Norris KC, Williams SF. Race/ethnicity, serum 25-hydroxyvitamin D, and heart disease. *JAMA* 2013;310(2):153.
150. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229.
151. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(10):1948.
152. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307.
153. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, Lundqvist A, Jassal SK, Barrett-Connor E, Zhang C, Eaton CB, May HT, Anderson JL, Sesso HD. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(6):819.
154. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503.
155. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008;102(11):1540.
156. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205(1):255.
157. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Arch Dis Child* 2008;93(6):512.
158. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, Ramos-Lopez E, Hyppönen E, Dunger DB, Spector TD, Ouwehand WH, Wang TJ, Badenhoop K, Todd JA. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes* 2011;60(5):1624-31 (doi: 10.2337/db10-1656. Epub 2011 Mar 25)
159. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86(1011):18.
160. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013;36(5):1422.
161. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001;56(3):367.

162. Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79(13):1397.
163. Kjærgaard M, Waterloo K, Wang CE, Almås B, Figenschau Y, Hutchinson MS, Svartberg J, Jorde R. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360.
164. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013;346:f1169.
165. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008873
166. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, Eds.; The National Academy of Sciences: Washington, DC, USA, 2011.
167. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>
168. Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in home bound elderly persons. *JAMA* 1995;274(21):1683-1686.
169. Hamid Z, Riggs A, Spencer T, Redman C, Bodenner D. Vitamin D deficiency in residents of academic long-term care facilities despite having been prescribed vitamin D. *J Am Med Dir Assoc* 2007;8(2):71-75.
170. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf>.
171. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, Chope G, Hyppönen E, Berry J, Vieth R, Lanham-New S. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95(6):1357-1364.
172. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16(7):713-716

173. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260: 8882–8891.
174. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002; 13: 187–194
175. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 1997; 167: 435–439.
176. Gupta A, Thompson PD. The relationship of vitamin D deficiency to statin myopathy. *Atherosclerosis* 2011; 215: 23–29.
177. Sharma V, Borah P, Basumatary LJ, et al. Myopathies of endocrine disorders: a prospective clinical and biochemical study. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17: 298–302.
178. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325–337.
179. Rejnmark L. Effects of vitamin D on muscle function and performance: a review of evidence from randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 2: 25–37.
180. Hewison M, Gacad MA, Lemire J, et al. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 217–227.
181. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013; 5: 2502–2521.
182. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011; 59: 881–886.
183. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res* 2011; 12: 31.
184. Lee SJ, Kang BH, Choi BS. Vitamin D serum levels in children with allergic and vasomotor rhinitis. *Korean J Pediatr* 2015; 58: 325–329.
185. Reid D, Morton R, Salkeld L, et al. Vitamin D and tonsil disease-preliminary observations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011; 75: 261–264.
186. Vitamin D and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. Neighbors CLP, Noller MW, Song SA, Zaghi S, Neighbors J, Feldman D, Kushida CA, Camacho M. *Sleep Med*. 2018 Mar;43:100-108. doi: 10.1016/j.sleep.2017.10.016. Epub 2017 Dec 14.
187. Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. T. Mete¹, Y. Yalcin¹, D. Berker¹, B. Ciftci², S.F. Guven², O. Topaloglu¹, H.C. Yavuz¹, and S. Guler¹ *J. Endocrinol. Invest.* 36: 681- 685, 2013 DOI: 10.3275 / 8923.

EK:



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	Obstriktif Uyku Apne Sendromu ile D Vitamini İlişkisi				Tarih:	24.09.2019	
						Protokol No:	2019.179.09.39	
	Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı/ Uzmanlık Alanı/ Bulunduğu Merkezi	Doç. Dr. Nejat ALTINTAŞ / Göğüs Hastalıkları -/ Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi				Karar No:	39	
	Araştırmanın Türü, Destekleyicisi Ve Merkezleri	Türü	Prospektif	<input checked="" type="checkbox"/>		Merkezleri	Tek Merkezli	<input checked="" type="checkbox"/>
			Retrospektif	<input type="checkbox"/>			Çok Merkezli	<input type="checkbox"/>
			Diğer ise belirtiniz:					
Destekleyicisi ve Bütçesi	TÜBİTAK	<input type="checkbox"/>						
	TNKÜ BAP	<input type="checkbox"/>						
	Araştırmacı	<input checked="" type="checkbox"/>	1.913 ₺					
	Diğer ise belirtiniz:							
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel salınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.							

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Bema ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Özgür AGDOĞAN	Plastik Rekonstrüktif Ve Estetik Cerrahisi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıklar Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER
İmza: