



T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KARS BÖLGESİNDE YÜKSEK YERLEŞİMDE YAŞAYAN HASTALARDA
UYKU APNESİ DERECESESİ İLE VİTAMİN D SEVİYELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge Kağan Tur

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY

**T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
KARS BÖLGESİNDE YÜKSEK YERLEŞİMDE YAŞAYAN HASTALARDA
UYKU APNESİ DERECE Sİ İLE VİTAMİN D SEVİYELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bilge Kağan Tur

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Kafkas Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Programı'nda hazırlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca ve tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Eray ATALAY'A şükran ve saygılarımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, yetişmemde çok emeği geçen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim ERDOĞDU'YA teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Her konuda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli hocam Prof. Dr. Gül GÜRSOY'A teşekkür ederim.

İhtisas sürem boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, güzel günler paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıklar Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm sağlık personeli ve diğer personel arkadaşlara teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, buralara gelmemde çok büyük emeği olan sevgili aileme şükranlarımı sunarım.

Bilge Kağan TUR

Kars-2017

İÇİNDEKİLER

Numara

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	X
KISALTMALAR LİSTESİ.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D VİTAMİNİ	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. D vitamini sentezi, fizyolojisi	3
2.1.3. D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerine etkileri	6
2.1.4.D vitamini kalsiyum metabolizması dışındaki etkileri.....	7
2.1.4.1.Vitamin D ve Kanser.....	8
2.1.4.2.Vasküler Kalsifikasyon ve Vitamin D.....	8
2.1.4.3.Vitamin D ve İmmun Sistem.....	9
2.1.5.Vitamin D kaynakları.....	9
2.1.6.D vitamini üretimini etkileyen faktörler.....	10
2.1.7.Vitamin D eksikliği için risk faktörleri	10

2.1.8.D vitamini eksikliği.....	11
2.2.UYKU.....	12
2.2.1. Uyku tanımı.	12
2.2.2.Uygunun evreleri ve fizyolojisi	13
2.2.2.1.Uyanıklık dönemi-Evre W	13
2.2.2.2.NREM dönemi.....	14
2.2.2.3.REM dönemi	14
2.2.3.Uyku ihtiyacı ve uykuyu etkileyen faktörler.....	15
2.2.4.Uyku bozuklukları ve uyku bozuklukları sınıflaması	15
2.2.4.1.Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve obstruktif uyku apne sendromu	16
2.2.5.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu-Epidemiyoloji.....	17
2.2.6.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu Patofizyoloji.....	17
2.2.7.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu-Risk Faktörleri.....	24
2.2.7.1.Değiştirilemeyen Faktörler.....	24
2.2.7.2.Değiştirilebilir Faktörler.....	25
2.2.7.3.Diğer Komorbid Faktörler.....	27
2.2.8.Tanı, Belirti ve Bulgular.....	28
2.2.8.1.Belirti ve Bulgular.....	28
2.2.8.1.1.Horlama ve Tanıklı Apne.....	28
2.2.8.1.2.Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH).....	29

2.2.8.2.Tanı.....	31
2.2.9.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromunun Komplikasyonları.....	32
2.2.9.1.Kardiyovaskuler Komplikasyonlar.....	33
2.2.9.1.1.Hipertansiyon.....	33
2.2.9.1.2.Kardiyak Aritmiler.....	33
2.2.9.1.3.Sol Kalp Yetmezliği.....	33
2.2.9.1.4.Koroner Arter Hastalığı.....	34
2.2.9.1.5.Pulmoner Hipertansiyon.....	34
2.2.9.2.Serebrovaskuler Hastalıklar.....	34
2.2.9.3.Pulmoner Komplikasyonlar	34
2.2.9.4.Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar.....	35
2.2.9.4.1.Obezite.....	35
2.2.9.4.2.İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus.....	35
2.2.9.4.3.Libido Azalması ve İmpotans.....	35
2.2.9.5.Psikiyatrik Komplikasyonlar.....	35
2.2.9.6.Nefrolojik Komplikasyonlar.....	36
2.2.9.7.Gastrointestinal Komplikasyonlar.....	36
2.2.9.8.Hematolojik Komplikasyonlar.....	36
2.2.10.Tedavi	36
2.2.10.1.Genel Önlemler.....	36
2.2.10.2.Pozitif hava yolu basıncı tedavisi.....	37

2.2.10.3.Cerrahi tedavi.....	37
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1.İstatiksel Analiz.....	39
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA	52
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	62
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ.....	94

ÖZET

Kars Bölgesinde Yüksek Yerleşimde Yaşayan Hastalarda Uyku Apnesi Derecesi ile Vitamin D Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Obstruktif uyku apne/hipopne sendromu (OSAHS), son 50 yıl içinde tanımlanan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Morbiditenin ve dünya çapında mortalitenin önemli bir nedenidir. Vitamin D günümüzde bir steroid hormon olarak tanımlanmaktadır. Vitamin D'nin kemik metabolizması ve kalsiyum metabolizmasında etkili olmasının yanında diğer organların fonksiyonlarında da etkili oldukları bildirilmiştir. İntestinal sistem, paratiroid bezi ve böbreklere etkilerinin yanında son dönemde nörolojik sistem, kardiyovasküler, immunmodulator sistem gibi pek çok farklı yapıya önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Geçtiğimiz yıllarda vitamin D reseptörlerinin beyin sapında uyku inisiyasyonu ve uykunun sürdürülmesinde etkili alanlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu keşfedilmesi vitamin D'nin uykunun kontrolünde önemli etkilerinin olduğu hipotezini güçlendirmektedir. İnflamasyon ve obstruktif uyku apnesi arasındaki ilişki de giderek artan kanıtlarla gösterilmektedir ve vitamin D eksikliğinde birbiriyle örtüştüğü görülen bazı immun mekanizmalar bu konuya eğilmeyi gerekli kılmaktadır. Bu çalışmada yüksek rakım koşullarında yaşayan hastalarda vitamin D düzeyleri ile uyku apnesi şiddeti arasındaki ilişkinin gözlemlenmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metod: 01/01/2016-01/08/2017 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Laboratuvarına başvuran Obstruktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu tedavisi almamış yeni tanı olan nokturnal polisomnografi yapılan 21-77 yaş arası 68 birey retrospektif olarak çalışmaya alındı. Serum 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri 2011 Endocrine Society rehberine uygun olarak 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml ve altı vitamin D eksikliği ve 20-29 ng/ml arası vitamin D yetersizliği olarak sınıflandı. 29ng/ml'nin üstü normal vitamin D düzeyi olarak sınıflandı. Tüm gece polisomnografik ölçüm sonuçlarına göre Apne Hipopne İndeksi (AHI) sonucu AHI<15 olanlar kontrol grubu, 15≥AHI<30 olanlar orta düzey OSAHS ve AHI≥30 olanlar ağır düzey OSAHS olarak sınıflandı. Araştırmaya toplam 68 birey alındı. 18 birey kontrol grubu, 16 birey orta düzey OSAHS grubunda ve 34 birey ağır OSAHS grubunda yer aldı.

Bulgular: Araştırmada grupların vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Gruplarda erkek hasta oranının %60.29, kadın hasta oranının ise %39.70 olduğu görüldü. Gruplar arasında D vitamini eksikliği ve normal D vitamini bakımından anlamlı p değerleri saptandı(p<0.05). D vitamini seviyeleri ile kontrol ve hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(p<0.05). D vitamini eksikliğinin ve Normal D vitamini düzeyi grubunun OSAHS gruplarındaki istatistiksel farklılığı anlamlı çıkarken (p<0.001) D vitamini yetersizliğinin OSAHS grupları ile bağlantısının istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı görüldü(p>0.05). Veriler üzerinde uygulanan Pearson's r korelasyon testi, Spearman Derece korelasyonu testi ve paired-samples t testlerine göre Vitamin D ve AHI korelasyonu Pearson's r korelasyon testine (r = -0.7) ve Paired-samples t testine (AHI ve D Vit. İkilisi korelasyon = -0.7) göre anlamlı çıktığı görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları olarak dikkati çekenler AHI değerleri ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında bağımsız ilişkili olduğu görülmesi, ağır OSAHS grubunda vitamin D düzeylerinin daha düşük olması ve normal vitamin D düzeyleri karşılaştırmasında da OSAHS gruplarındaki istatistiksel farklılığın anlamlı bulunmasıdır. OSAHS ile vitamin D arasındaki ilişki ile ilgili kanıtlar OSAHS için yeni tedavilerin önünü açabilme potansiyeli taşımaktadır ve aynı zamanda vitamin D düzeyinin hastalarda dikkatli bir şekilde yönetiminin gelişmiş ülkelerde epidemik olan OSAHS ve diğer pek çok hastalığın gelişiminin önlenmesini ve bu hastaların medikal durumlarının iyileştirilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, 25(OH)D, Obstruktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu

ABSTRACT

The Evaluation of Relation Between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome Severity and Serum Vitamin D Levels at Patients Living at High Altitude Geopragraphic Region of Kars

Aim: Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome(OSAHS) is one of the most important health problems identified over the past 50 years. It is a prominent cause of worldwide morbidity and mortality. Vitamin D is recently defined as a steroid hormone. It is reported that Vitamin D has number of functions at other body organs as well as its effects at bone metabolism and calcium metabolism. Recent years have showed that there are many important effects of vitamin D on neurological, cardiovascular, immunomodulatory, intestinal systems. Vitamin D receptors have been found at brain stem sleep initiation and sleep continuation zones and it is thought that vitamin D has important functions at sleep regulation. Relation between inflammation and OSAHS has been shown and there are overlapping immun mechanisms for both OSAHS and vitamin D functions. At this study it is aimed to investigate the relation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome severity and serum vitamin D levels at patients living at high altitude geographic region of Kars.

Material and Methods: 68 patients between 21-77 years old who admitted to Kafkas University Medicine Faculty Sleep Laboratory between 01/01/2016-01/08/2017 and underwent polysomnography have been retrospectively taken to study. Patients did not previously diagnosed OSAHS and did not undergo treatment for OSAHS before. Serum 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels are classified in accordance with 2011 Endocrine Society guidelines as ; 20 ng/ml and lower: vitamin D deficiency, between 20-29 ng/ml is classified as vitamin D insufficiency and above 29 ng/ml is classified as normal vitamin D level. Apnea Hypopnea Index (AHI) scored at full night polysomnography and classified as $AHI < 15$: control, $15 \geq AHI < 30$ moderate OSAHS and $AHI \geq 30$ severe OSAHS. 18 people were at control group, 16 people were at moderate OSAHS group and 34 people were at severe OSAHS group.

Results: There is no statistically significant difference for body mass index between groups. %60.29 of them is male, %39.70 of them is female. There is a significant relation between groups for vitamin D deficiency and normal vitamin D levels ($p < 0.05$). There is statistically significant relation between control and patient groups for vitamin D levels ($p < 0.05$). There is a significant relation between OSAHS groups for vitamin D deficiency and normal vitamin D levels ($p < 0.001$), but there is not a statistically significant relation for vitamin D insufficiency ($p > 0.05$). There is a significant independent correlation between vitamin D levels and AHI after applying Pearson's r correlation test ($r = -0.7$) and Paired-samples t test (AHI and vitamin D pair correlation = -0.7).

Conclusion: There are several interesting findings at our study, one of them is the finding of independent correlation between AHI levels and serum 25(OH)D levels. Vitamin D levels are found significantly lower at severe OSAHS group. There is also a significant relation between OSAHS groups for normal Vitamin D levels. Growing evidences of relation between OSAHS and vitamin D has potential for providing new treatment options at OSAHS. Careful management of vitamin D levels can prevent development of OSAHS which epidemic at developed countries and many other diseases and also can help improvement of medical status of these patients.

Keywords: Vitamin D, 25(OH)D, Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Numara
Şekil 1. D vitamini metabolizması.....	7
Şekil 2. Obstruktif Uyku Apnesi Fizyopatolojisi.....	23
Şekil 3. OSAHS grupları arasındaki 25(OH)D seviyeleri karşılaştırma tablosu.....	41
Şekil 4. VKİ-AHI scatter grafiği.....	44
Şekil 5. OSAHS gruplarının yaş, boy ve kilo ortalamaları.....	45
Şekil 6. D vitamini VKİ scatter grafiği.....	47
Şekil 7. Grupların AHI değerlerinin demografik parametler ile korelasyon grafiği...	48
Şekil 8. AHI ile yaş parametresinin korelasyon grafiği.....	49
Şekil 9. AHI ile D vitamininin scatter grafiği.....	50
Şekil 10. Apne hipopne indeksi ve vitamin D için ROC curve analizi.....	51

TABLOLAR LİSTESİ

	Numara
Tablo 1. Serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumunun yorumu.....	11
Tablo 2. Uyanıklık ve uyku döneminde davranışsal kriterler.....	13
Tablo 3. Uyku evreleri sınıflaması.....	15
Tablo 4. Obstrüktif uyku apnesi sendromu semptom ve sonuçları.....	30
Tablo 5. Obstrüktif uyku apne/hipopne sendromu tanısı	32
Tablo 6. Grupların Vitamin D ile ilişkisi.....	40
Tablo 7. Grupların cinsiyet dağılımı.....	42
Tablo 8. Demografik değişkenlerin sonuçları.....	42
Tablo 9. Vücut kitle indeksi ve Apne Hipopne İndeksi arasındaki ilişki.....	43
Tablo 10. Vücut Kitle İndeksi ile Vitamin D arasındaki ilişki.....	46

KISALTMALAR

25(OH)D3	:	25-hidroksivitamin D3
AASM	:	American Academy of Sleep Medicine
AF	:	Atrial fibrilasyon
AHI	:	Apne-hipopne indeksi
AIDS	:	Acquired immun deficiency syndrome
ANP	:	Atrial natriüretik peptid
A-V blok	:	Atrioventriküler blok
CPAP	:	Continuous positive airway pressure
CYP	:	Sitokrom p-450
CYP271	:	1 alfa hidroksilaz
DBP	:	Vitamin D bağlayıcı protein
DNA	:	Deoksi ribonükleik asit
EEG	:	Elektroensefalogram
EKG	:	Elektrokardiyogram
EMG	:	Elektromiyografi
EOG	:	Elektrookulografi
GAUH	:	Gündüz Aşırı Uyku Hali
GER	:	Gastroözofageal reflü
HbA1C	:	Hemoglobin A1C
HIF-1	:	Hypoxia-inducible factor-1
HIV	:	Human immun deficiency virus
HL-60	:	Human promyelocytic leukemia cells-60
HT	:	Hipertansiyon
Hz	:	Hertz

ICSD	:	International Classification of Sleep Disorders
IFN	:	Interferon
IL	:	İnterlokın
KOAH	:	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
MARRS	:	Membrane Association Rapid Response Steroid Binding Protein
MHC-II	:	Major histokompatibilite kompleksi-2
MSLT	:	Multiple sleep latency test
MWT	:	Maintenance of wakefulness test
NFκB	:	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NREM	:	Non rapid eye movement
OSAHS	:	Obstruktif uyku apne/hipopne sendromu
PAP	:	Pozitif havayolu basıncı
PCO ₂	:	Parsiyel karbondioksit basıncı
Pcrit	:	Kritik kapanma basıncıdır
Pds	:	Pdownstream
PO ₂	:	Parsiyel oksijen basıncı
PSG	:	Polisomnografi
Pus	:	Pupstream
RANKL	:	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
REM	:	Rapid eye movement
RERA	:	Respiratory effort related arousal
RIP	:	Respiratuar indüktans pletismografi
SWS	:	Slow wave sleep
SZA	:	Solar zenit açısı
Th1	:	Type 1 T helper
TNF	:	Tümör nekrozis faktör

UARS	:	Upper Airway Resistance Syndrome
UV	:	Ultraviyole
ÜSY	:	Üst solunum yolları
VDR	:	Vitamin D Reseptörü
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
Vt	:	Tidal Volumu



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstruktif uyku apne/hipopne sendromu (OSAHS) , son 50 yıl içinde tanımlanan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Morbiditenin ve dünya çapında mortalitenin önemli bir nedenidir. OSAHS, açıklanamayan ciddi gündüz uykuluğunun ve uyku saati başına en az beş solunum olayının (apne veya hipopne) birlikte bulunmasıdır. Apneler uyku sırasında yetişkinlerde solunumun en az 10 saniye süreyle durması, hipopne ise solunumun devam etmesine karşılık ventilasyonun en az 10 saniye süreyle önceki bazal değerine göre en az %50 oranında azalması olarak tanımlanır. OSAHS tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir. AHI uyku sırasında saat başına ortalama apne ve hipopne sayısı olarak tanımlanmaktadır(1). Vitamin D günümüzde bir steroid hormon olarak tanımlanmaktadır. D vitamini yaşam için esansiyel bir maddedir Vitamin D'nin kemik metabolizması ve kalsiyum metabolizmasında etkili olmasının yanında diğer organların fonksiyonlarında da etkili oldukları bildirilmiştir. D vitamini kalsiyum, fosfor dengesi, metabolizması ve kemik metabolizması üzerinde önemli etkilere sahiptir. İntestinal sistem, paratiroid bezi ve böbreklere etkilerinin yanında son dönemde nörolojik sistem ,kardiyovaskuler, immunmoduluar sistem gibi pek çok farklı yapıya önemli etkilerinin olduğu raporlanmıştır ve vitamin d'nin iskelet sistemi dışındaki sistemlere etkileri son yıllarda dünyada aktif olarak araştırılan konulardan biri haline gelmiştir(2). Gominak ve ark dünyadaki uyku bozukluğu epidemisinin vitamin D eksikliği ile ilişkili olabileceği hipotezini önermişlerdir ve uyku bozuklukları ve vitamin D eksikliği arasında anatomik ve epidemiyolojik bağlantı olabileceğini öne sürmüşlerdir ve vitamin D'nin yalnızca kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkili olmakla sınırlı olduğu görüşünün bir "dogma" olduğunu ve vitamin D etkilerinin araştırılmasına engel teşkil ettiğine dikkat çekmişlerdir(3). Böbreğin dışındaki pek çok dokuda bulunan , 25(OH) D'nin otokrin ve parakrin etkileri olmasının yanında endokrin fonksiyonları da yerine getirmekte, otoimmün hastalıkların ve enfeksiyon hastalıklarının gelişimindeki önemli fizyolojik süreçleri etkilemekte, kanser gelişiminde etkisi olmakta, fizyolojik ve mental fonksiyonları etkileyen hücrelerin sağkalımında etki oluşturmaktadır(4-9).

Geçtiğimiz yıllarda vitamin D reseptörlerinin beyin sapında uyku inisiyasyonu ve uykunun sürdürülmesinde etkili olan anterior ve posterior hipotalamus, substantia nigra, ortabeyin santral gri bölge , raphe nukleusu, nucleus reticularis pontis oralis ve caudalis bölgelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu keşfedilmesi vitamin D'nin uykunun kontrolünde önemli etkilerinin olduğu hipotezini güçlendirmektedir. İnflamasyon ve obstruktif uyku apnesi arasında ilişkinin varlığı araştırmalara konu olmaktadır. Vitamin D'nin makrofajlar üzerindeki, immun sistem üzerindeki işlevlerinin ortaya çıkartılmaya başlanması ve pek çok otoimmün hastalığın gelişiminde vitamin D'nin rolünün olduğu hakkındaki güncel dönemde bilgi ve kanıt düzeyinin artmaya başlaması, obstruktif uyku apne/hipopne sendromunun da benzer şekilde inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanması aralarındaki ilişki sorusunu gündeme getirmektedir. OSAHS ve vitamin D eksikliğinde birbiriyle örtüştüğü görülen bazı immun mekanizmalar bu konuya eğilmeyi gerekli kılmaktadır(10).

Vitamin D ve OSAHS arasındaki ilişki güncel araştırmalara konu olan ve literatürün gelişmesi ihtiyacı olan bir alandır, endokrinoloji, nöroloji, göğüs hastalıkları gibi pek çok multidisipliner alanın ilgi alanına girmektedir ve bu farklı alanlarla ilgili dergilerde yer bulmaktadır. OSAHS'ın hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp hastalığı, inme, depresyon insidansını ve bu hastalıkların ciddiyetini artırdığı bilinmektedir, uyku ile vitamin D arasındaki ilişkinin araştırılması OSAHS için yeni tedavilerin önünü açabilme potansiyeli taşımaktadır ve aynı zamanda vitamin D düzeyinin hastalarda dikkatli bir şekilde yönetiminin gelişmiş ülkelerde epidemik olan OSAHS ve diğer pek çok hastalığın gelişiminin önlenmesini ve bu hastaların medikal durumlarının iyileştirilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışmasında yüksek rakım koşullarında yaşayan hastalarda vitamin D düzeyleri ile uyku apnesi şiddeti arasındaki ilişkinin gözlemlenmesi amaçlanmaktadır. Rakımın OSAHS gelişimi üzerindeki literatür yeni çalışmalara ihtiyaç duymaktadır, aynı şekilde vitamin D sentezinin yüksek rakımdan etkilendiği bildirilmekle birlikte yüksek rakım seviyelerinde OSAHS ve vitamin D arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar konusunda mevcut literatürde benzer çalışma bulunmamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.D VİTAMİNİ

2.1.1.Tanım

D vitamini yaşam için esansiyel bir maddedir(11). İnsan vücudunda sentezlenebilmektedir (12). Yağda çözünen secosteroid yapıda bir prohormondur(13). Deride güneş ışınının UV komponenti teması ile üretilmektedir. Vitamin D isimlendirmesi ilk defa McCollum tarafından yapılmıştır (12). Günümüzde vitamin D bir steroid hormon olarak tanımlanmaktadır(14,15).

D vitamini kalsiyum, fosfor dengesi, metabolizması ve kemik metabolizması üzerinde önemli etkilere sahiptir. İntestinal sistem, paratiroid bezi ve böbreklere etkilerinin yanında son dönemde nörolojik sistem ,kardiyovaskuler, immunmoduluar sistem gibi pek çok farklı yapıya önemli etkilerinin olduğu raporlanmıştır ve vitamin d'nin iskelet sistemi dışındaki sistemlere etkileri son yıllarda dünyada aktif olarak araştırılan konulardan biri haline gelmiştir.Vitamin D eksikliği rikets, osteoporozu yol açabilmektedir(2,6,12,14)

2.1.2.D vitamini sentezi, fizyolojisi

Vitamin D vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) olmak üzere iki forma ayrılır. Vitamin D3 deride sentezlenirken vitamin D2 zenginleştirilmiş süt ve yağlı balık başta olmak üzere besin kaynaklıdır.

Vitamin D3 deride 7 dehidrokolesterolden UV ışını kaynaklı fotokimyasal reaksiyon ile sentezlenmektedir. (16). UV ışınına yanıt olarak epidermis dokusundaki keratinositler bir kolesterol prekürsörü olan 7-dehidrokolesterolün vitamin D3'e çevrilmesini sağlarlar(17). Derideki vitamin D üretimi rakım, melanin konsantrasyonu, kıyafet gibi UV ışınının deriyi penetrasyonunu etkileyen faktörlerle bağlantılıdır. Diyetle alınabilmekle birlikte vitamin D'nin diyet kaynakları sınırlıdır. Son dönemdeki çalışmalar vitamin D3'ün D2'den daha etkili olduğunu göstermiştir(11,18,19).

Vitamin D3 biyolojik olarak aktif değildir ve kan yoluyla vitamin D bağlayıcı protein (DBP) aracılığı ile karaciğere taşınır, DBP'nin vitamin D3 molekülüne afinitesi D2'ye göre 20 kat daha fazladır Karaciğerde vitamin D hidroksile edilerek 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D3) oluşturulur(20). 25(OH)D3 serum vitamin D seviyesinin belirlenmesinde ana biyomarker olarak değerlendirilmektedir(2,21-23).

Vitamin D'nin bu dönüşümü sitokrom p-450 (CYP) grubundan enzimleri ile meydana gelmektedir(20,24). Bu sitokrom P-450 enzimleri içerisinde CYP2R1,CYP27A1,CYP2D25'in vitamin D'nin 25(OH)D3'e dönüşümünde öne çıktıkları raporlanmıştır(2).

Karaciğerden 25(OH)D3 DBP aracılığı ile böbreğe taşınır ve glomerülde filtrasyona uğrar. Böbrekte DBP'nin tubuler epitelyal hücrelerden enositoz ile alımı gerçekleşir bunun gerçekleşmesi için hücre yüzey reseptörü görevi yapan megalin ve düşük dansiteli lipoprotein reseptör ailesinden bir molekül rol oynamaktadır(25-29).

Proximal tübülde 25(OH)D3 hidroksile olur ve 1,25(OH)2 D3'e çevrilir, bu form D vitamininin fonksiyonel, hormonal olarak aktif formudur ve vitamin D'nin biyolojik işlevlerinin çok büyük bir bölümünden sorumludur(12,30).

Renal 25(OH)D 1 α hidroksilaz (mitokondrial CYP27B1) enzimi 25(OH)D3'ün 1,25(OH)2 D3'e dönüşümünden sorumludur ve sitokrom P450, ferrodoksin, ferrodoksin redüktaz komponentlerinden oluştuğu bildirilmiştir, yaygın olarak proximal tübülde bulunur(2,31,32).

CYP27B1 ekspresyonu böbrek dışında gebelik döneminde placentadan da olmaktadır(33). Güncel çalışmalar 25(OH)D 1 α hidroksilaz enziminin ekstrarenal bölgelerdeki varlığını ortaya çıkarmıştır, sarkoidozlu hastalarda gama interferon aracılığı ile bu enzimin üretildiği bildirilmiştir(20). Kemik, meme, beyin, kolon, endotelyal hücreler, pankreas adacık hücreleri, paratiroid, prostat 1 alfa hidroksilaz enziminin raporlandığı dokulardan bazılarıdır(34-53). Kemik dokusunda CYP27B1(1 alfa hidroksilaz) ve CYP24 enzimleri eksprese edilmektedir ve kemik hücrelerinde vitamin D metabolitleri deaktif edilebilmektedir fakat kemikteki 1 alfa hidroksilaz enziminin regulasyonu ve önemi güncel literatürde henüz netlik kazanamamış bir konudur(54). Böbreklerde CYP27B1 ile 25-hidroksilasyon ve 1,25(OH)2 D3 oluşumunun yanında hem 24-hidroksilasyon ile 24,25(OH)2D3 hem de 25-hidroksilasyon ile 1,25(OH)2 D3 sentezleyebilen mitokondrial iç zar enzimi CYP24A1 eksprese edilmektedir. Bu enzim 1,25(OH)2 D3 seviyesinin

regülasyonunda görevlidir(2,20,30). 1α hidroksilaz enzimi özellikle artmış PTH düzeyi ile aktive olmaktadır(11,13,55).

$1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 'ün biyolojik etkileri Vitamin D Reseptörü (VDR) aracılığı ile gerçekleşmektedir. VDR steroid reseptör ailesinde yer almaktadır bu grup retinoik asit, sex hormonları, tiroid hormonu, adrenal steroid reseptörlerini de içermektedir. VDR stoplazma ve nükleusta yer alır. VDR geni insanda 12. kromozomda lokalizedir ve 427 aminoasitten oluşur(56-58).

VDR N-terminal, DNA bağlayıcı kısım, C-terminal ligand bağlayıcı kısımdan oluşmaktadır(55). Nükleer VDR aracılığı ile d vitaminin genomik aksiyonlarını yerine getirmektedir ve gen transkripsiyonu yolu ile işlev görmektedir(58,59). Vitamin D'nin non genomik yolakla etkileri ilk olarak barsakta hızlı kalsiyum transportu oluşturması ile tanımlanmıştır, ardından diğer organlarda da bulunmuştur, non genomik yol etkilerini plazma membranından kinazlar, fosfatazlar, ion kanalları aracılığı ile oluşturmaktadırlar(55,60).

Non genomik yol için tanımlanan modeller özel bir hücre yüzey vitamin D bağlayıcı protein olan membran ilişkili hızlı yanıt steoid bağlayan protein (Membrane Association Rapid Response Steroid Binding Protein-MARRS) ve VDR'nin membran ilişkili kısımlarını içermektedir(61,62)

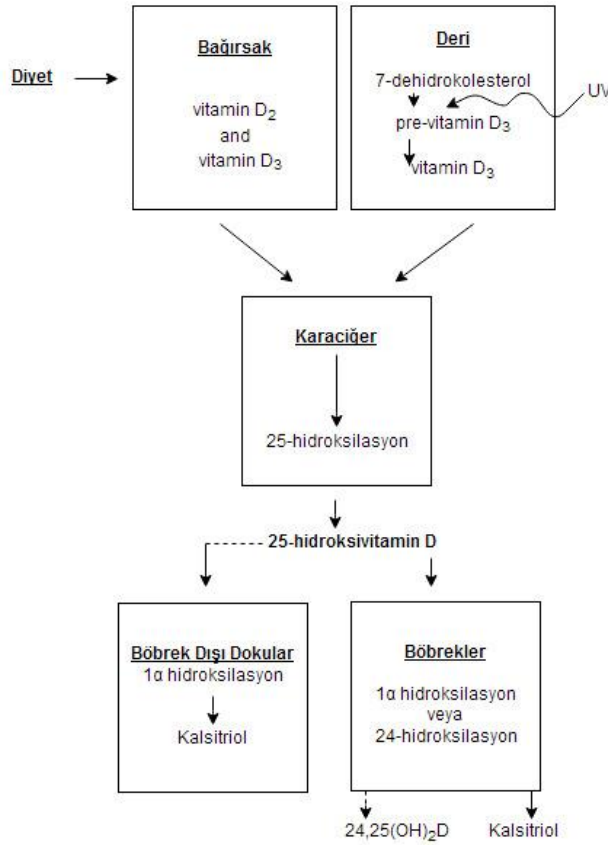
2.1.3.D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerine etkileri

D vitamini kemik, intestinal sistem ve böbrek üzerine etkileri ile kalsiyum seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynar. 1,25 (OH) D aracılığı ile barsak kalsiyum Emiliminde artış sağlanır. 1,25 (OH) D bu etkisini özellikle intestinal epitelyal hücrelerde calbindin olarak adlandırılan kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu artırarak sağlar. Calbindin intestinal epitelyal brush border kısmında kalsiyumun hücre stoplazmasına alımını hızlandırır, ardından kalsiyum buradan diffuzyonla bazolateral membrana salınır. 1,25 (OH) D plazmadan temizlendikten birkaç hafta sonrasına kadar calbindin bulunmaya devam etmektedir ve bu durum kalsiyum barsak absorpsiyonunun uzamış etkisini gösterir.(30) Vitamin D barsaktan fosfor Emilimini de artırmaktadır. Böbrekte renal tübül epitelyal hücrelerinde kalsiyum ve fosfor reabsorpsiyonunu artırarak çok az da olsa bu moleküllerin renal eksresyonunu azaltmaktadır. Vitamin D kemik metabolizmasında rezorpsiyon ve depozisyonda önemli rol oynamaktadır. VDR aracılığı ile osteoblastlarda kemik matriks proteinleri, osteokalsin, osteopontin ile ilgili gen ekspresyonları regüle edilmektedir(24). 1,25 (OH) D receptor activator of nuclear factor kappa-B ligandının (RANKL) ekspresyonunu artırır. RANKL bir TNF ligand ailesi üyesidir ve 1,25 (OH) D gibi osteoklastogenetik ajanlar aracılığı ile osteoblast hücrelerinde yüzey ekspresyonu artmaktadır. RANKL molekülünün osteoblastlarda ekspresyonunun artması osteoklast maturasyonuna, farklılaşmasına, osteoklast aktivasyonuna indükleyici etkisi olmaktadır. RANK ligandı osteoklast prekürsörleri üzerindeki TNF reseptör süperailisine ait RANK reseptörü ile etkileşerek osteoklast gelişimine katkıda bulunur(54,63).

1,25(OH)D'nin normokalsemiyi idame ettirebilmesi için kemik rezorpsiyonunu stimüle ettiği düşünülmektedir, bu etkiyi osteblast aracılı osteoklastogenesisin hızı ve boyutunu ayarlayarak sağladığı raporlanmıştır(54). Parfitt ve ark. osteblast aracılı kemik matrix kalsiyumu salınımının da alternatif bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir(64.)

Osteoklast prekürsör hücreleri üzerine vitamin D'nin direkt etkisi üzerine henüz kesin mekanizma bilinmemekle birlikte bazı araştırmalar mevcuttur, Mimura ve ark. avb3 integrin isimli osteoklastik adezyon molekülünün ekspresyonunun avian osteoklastik prekürsör hücrelerinde vitamin D etkisi ile arttığını bildirmişlerdir(65.) Andersson ve ark. ise insan myelomonositik hücre serideki HL-60 hücrelerinde 1,25(OH)D etkisi ile RANKL reseptörü RANK'ın ekspresyonunun arttığını raporlamışlardır(66,67.)

Vitamin D'nin serum kalsiyum ve fosfat seviyelerini fizyolojik düzeyde tutulmasındaki işlevi bilinmektedir. Kemik üzerindeki vitamin D etkisinin yalnızca ekstraseluler sıvıdaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarının düzenlenmesi olup olmadığı ve vitamin D'nin kemik üzerinde direkt etkisinin de olup olmadığı üzerinde araştırma yapılmakta olan henüz tam olarak cevaplanamamış sorulardır(54).



Şekil 1. D vitamini metabolizması
Zittermann et al. Molecular Aspects of Medicine 29 (2008) 423-432'den uyarlanmıştır

2.1.4.D vitaminin kalsiyum metabolizması dışındaki etkileri

Son yıllarda 1,25 (OH) D'nin etkilerinin kalsiyum ve fosfor mekanizması ile sınırlı olmadığı ve pek çok farklı sistemi etkilediği konusunda pek çok yayın çıkmaktadır. D vitaminin normal ve malign hücre gelişimi ve farklılaşmasını etkileyen pek çok hücrel olayın regülasyonunda rol aldığı görülmektedir. İmmun sistem, kardiyovasküler sistem bunların sadece birkaçıdır. Vitamin D reseptörlerinin beyin, kolon, meme, kas, deri, prostat,

kanser hücreleri gibi 36'nın üzerindeki sayıda farklı dokuda bulunduğu raporlanması ve kolon, beyin, makrofaj, plasenta, endotel gibi 10'un üzerinde ekstrarenal dokuda 1,25 (OH) D üretiminin olduğu raporlanması bu hormonun kalsiyum metabolizması dışında geniş bir etki alanı olduğuna dair ipuçları vermektedir(11) Böbreğin dışındaki pek çok dokuda bulunan , 1,25(OH)₂ D'nin otokrin ve parakrin etkileri olmasının yanında endokrin fonksiyonları da yerine getirmekte, otoimmün hastalıkların ve enfeksiyon hastalıklarının gelişimindeki önemli fizyolojik süreçleri etkilemekte, kanser gelişiminde etkisi olmakta, fizyolojik ve mental fonksiyonları etkileyen hücrelerin sağkalımında etki oluşturmaktadır(4-9.)

2.1.4.1.Vitamin D ve Kanser

Kanser gelişimi hücre proliferasyonu, farklılaşması, apoptozu, migrasyonunu ve DNA tamiri ile ilgili genlerde mutasyonları da içeren karmaşık ve heterojen bir süreçtir. D vitamininin deri, meme, prostat, kolon epitel hücrelerinde proliferasyonu engellediği bilinmektedir(68-71) 1,25(OH)D'nin epitel hücreleri dışında prostat dokusunda stroma hücreleri ve stroma-epitel arasındaki haberleşme üzerinde de etkileri olduğu bildirilmiştir(6)

2.1.4.2.Vasküler Kalsifikasyon ve Vitamin D

Vasküler kalsifikasyon aterosklerotik intimal kalsifikasyon, medial arter kalsifikasyonu ve valvuler kalsifikasyondan oluşmaktadır ve aktif olarak regüle edilen bir süreçtir. Vitamin D'nin bu süreç üzerine hem toksik hem koruyucu etkileri bulunmaktadır. 1,25(OH) D toksik dozlarda kalsiyum ve fosforun hiperabsorbsiyonuna, hiperkalsemi, hiperfosfatemi, ektopik yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olmaktadır(72). Vitamin D fizyolojik dozlarda ise inflamatuvar süreçleri baskılayıcı etki sağlamaktadır. Endotel hücrelerinde antijen ile indüklenen sitokin aracılı endotel hücre aktivasyonunu ve TNF alfa ile indüklenen adezyon molekülü adezyonunu inhibe etmektedir(73,74)

Vitamin D düzeylerinin normal seviyelerde olmasının vasküler kalsifikasyona karşı koruyucu olduğuna dair diğer açıklamalardan bazıları ise vitamin D etkisi ile antikoagulan protein trombomodulinin upregule olması, damar düz kası replikasyonunun ve mitojenik yanıtının vitamin D aracılığı ile engellenmesi olarak sayılabilir(75,76)

2.1.4.3. Vitamin D ve İmmun Sistem

Vitamin D eksikliği ile immün hastalıklar, enfeksiyonlar arasındaki ilişki pek çok çalışmada gösterilmiştir. Antimikrobiyal aktivite için önemli olan kemotaksi, fagositoz, proinflamatuvar sitokin üretimi gibi makrofaj fonksiyonları vitamin D eksikliği olan deney hayvanlarında defektif bulunmuştur. Th1 hücresi aracılı immünite ile ilişkili inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz ve tip 1 diabetes mellitus gibi hastalıklar açısından vitamin D eksikliği olanlarda artmış risk bulunması Th1 immün yanıtı üzerinde vitamin D'nin önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir(5,77)

Tüberküloz enfeksiyonu gelişme riski ve tüberküloz reaktivasyon riski vitamin D düşüklüğü olanlarda daha yüksek bulunmuştur(78,79). Rikets hastalığı olan çocuklarda pnömöni gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(80). Vitamin D sentezini etkilemekte olan enlem ile influenza enfeksiyonlarının gelişme riski arasında ilişki raporlanmıştır(81). Çocuklarda vitamin D desteğinin üst solunum yolu enfeksiyonu gelişme riskini azalttığına dair yayınlar bulunmaktadır(82).

İmmün sistem hücrelerinde VDR ekspresyonu olmaktadır ve T hücre aktivasyonu sürecinde vitamin D reseptörleri de görev almaktadır(83,84).

Dentritik hücre, makrofaj proliferasyonu ve farklılaşmasında da vitamin D etkisi raporlanmıştır(4,85,86).

2.1.5. Vitamin D kaynakları

Vitamin D deri sentezi yoluyla veya beslenme ile alınabilir. Yapılan araştırmalar vitamin D ihtiyacının %90'ının deri sentezi yoluyla endojen olarak sağlandığını göstermiştir(87,88,89). Endojen vitamin D 290-317 nm dalga boyunda UV ışınına derinin maruz kalması ile sentezlenir, bu sentezin etkinliği rakım, güneş ışınına maruziyet süresi, kıyafet, yaşı deri pigmentasyonu gibi faktörlerden etkilenmektedir(90,91). Besinler iyi bir vitamin D kaynağı olarak sayılmamaktadır(92) Diyetteki en zengin vitamin D kaynakları yağlı balıklar, yumurta sarısı, zenginleştirilmiş süt, margarin, tahıl çeşitleridir(93) Diyetle alınan vitamin D şilomikron aracılığı ile lenf yoluyla karaciğere taşınmaktadır(94) Barsak vitamin D emilimi yaşamın bütün dönemlerinde genellikle yüksek olmakla birlikte diyetle alınan yağ oranı düşük olduğunda azalabilmektedir(95,96).

2.1.6.D vitamini üretimini etkileyen faktörler

UV ışınlarının cilt penetrasyonunu etkileyen faktörler ve deri 7-dehidrokolesterol düzeyini etkileyen faktörler d vitamini üretimini etkilemektedir. Epidermis 7-dehidrokolesterol miktarı ileri yaşlara kadar belirgin azalma göstermemektedir(97,98).

Melanin pigmenti etkin bir UV absorbanıdır, melanin pigmenti daha fazla olanlar aynı miktarda d vitamini sentezleyebilmek için güneş ışığı altında daha uzun süre kalmak durumundadır(99). Güneş koruyucular D vitamini sentezini azaltmaktadır. Gün içinde saat, enlem ve mevsim vitamin d üretimini etkilemektedir. Kış mevsiminde güneş ışını açılanmasının oblik oluşu, ozon tabakası tarafından emilim nedeni ile UV ışınından yararlanım düşmektedir. 37 derecenin altındaki ekvatora daha yakın enlemlerde UV ışınından yararlanım daha fazladır. Saat 10:00-15:00 arası vakitler UV ışınından yararlanımın en yüksek olduğu saatlerdir(89,100,101).

UV ışınının atmosfer boyunca katetmesi gereken mesafe, sabah erken ve akşam geç saatlerde öğle vaktine göre daha uzun olması ozon tabakasında absorpsiyonunu ve atmosferde dağılımını artırarak daha düşük UV seviyelerine neden olmaktadır. UV ışınının durumu solar zenit açısı (SZA) ile açıklanmaktadır. Solar zenit açısı lokal vertikal (zenit) ve güneşin pozisyonu arasındaki açıdır. Dünyanın günlük rotasyonu ve güneş çevresindeki eksen ve yörüngesine göre solar zenit açısında sürekli değişim olmaktadır. Daha büyük solar zenit açısı UV ışınının atmosferde daha uzun yol kat etmesini gerektirecektir ve UV gezegen yüzeyine ulaşana kadar daha fazla miktarda ozona ve UV seviyesini düşüren diğer partiküllere maruz kalacaktır. Solar zenit açısı ekvatora yakın yerlerde daha küçük iken kutuplara yaklaştıkça artma göstermektedir(102).

2.1.7.Vitamin D eksikliği için risk faktörleri

Yaş, pigmente deri, koyu deri rengi, güneş ışığına çıkmayı engelleyen evden çıkmama, huzurevi gibi durumlar, ekvatordan uzaklık, kış mevsimi, kıyafet tarzı, güneş losyonları, hava kirliliği, sigara, obezite, malabsorpsiyon, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, antikonvulzanlar, glukokortikoidler, HIV tedavisi için kullanılan ilaçlar, rejeksiyon durumunda kullanılan ilaçlar vitamin D eksikliği için risk faktörleridir(103).

2.1.8.D vitamini eksikliği

25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altı vitamin D eksikliği ve 21-29 ng/ml arası vitamin D yetersizliği olarak sınıflanmaktadır. 32-100 ng/ml arası 25(OH)D değeri yeterli düzey olarak değerlendirilmektedir. D vitamini eksikliği tedavisinde D2 veya D3 formlarının ikisinden biri önerilmektedir(104). D vitamini yetersizliği olan 25(OH)D seviyesi 21-29 ng/ml düzeyinde olan yetişkin hastalarda 1500-2000 IU/gün dozunda vitamin d tedavisi önerilmektedir. Vitamin D eksikliği olan 25(OH) D düzeyi 20ng/ml ve altında olan yetişkin hastalarda haftada bir kez 50000 IU dozunda vitamin d 8 hafta boyunca verilmesi ardından 1500-200 IU/gün idame tedavisi önerilmektedir. Obez hastalar, malabsorbsiyon sendromlu hastalar, antikonvulzan, glukortikoid, ketokonazol vb antifungal, AIDS tedavisi kullananlarda yükleme ve idame dozlarının 2-3 kat daha yüksek olması önerilmektedir.(100000 IU/hafta yükleme dozu, ardından 3000-6000 IU/gün idame tedavisi) Tedavi sonrası kontrol serum 25(OH)D düzeyi tedaviden 3-6 hafta sonra bakılmalıdır (104, 105).

Tablo 1. Serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumunun yorumu

Serum 25(OH)D Vitamin Düzeyi		TANIMI
(ng/ml)	(nmol/l)	
<20	<50	Vitamin D Eksikliği
20-32	50-80	Vitamin D Yetersizliği
32-100	80-250	Yeterli düzey
54-90	135-225	Güneşli coğrafi bölgede yaşayanlar için muhtemel normal değer
>100	>250	Vitamin D fazlalığı
>150	>325	Toksik Düzey

2.2.UYKU

2.2.1.Uyku tanımı

Uyku Hartley ve Macnish tarafından sensoryal gücün durdurulduğu, vücudun istemli fonksiyonlarının askıda bırakıldığı fakat dolaşım, solunum gibi istemsiz fonksiyonların bozulmadan kaldığı durum olarak tarif edilmiştir(106,107,108). Uyku ile ilgili bilimsel çalışmaların temelini oluşturan önemli köşe taşları arasında 20. yüzyılda Loomis ve arkadaşlarının EEG çalışmalarından, Aserinsky ve Kleitman'ın, Berger'in REM uykusu ile ilgili çalışmalarından ve Rechtschaffen ve Kales'in uyku skorlaması ile ilgili çalışmalarından söz edilebilir(109-114). Uyku ile ilgili güncel tanım kişinin uyku sırasındaki davranışı ve beyinin bu dönemdeki elektriksel ritmindeki ve fizyolojisindeki değişimleri kapsamaktadır(115-121). Kişinin uyku sırasındaki davranışları mobilite, gözün kapalı oluşu, uyku postürü, dış uyarana yanıtta azalma, sessizlik, reaksiyon zamanında artış, uyarılma zamanında artış, bilişsel fonksiyonda azalma ve geri dönüşümlü bilinç kapalılığı'nı içerir. Uyku kapalı bilincin uyandırılmadığı komadan farklı bir durumdur(30). Uyku aktif bir anabolik durumdur(1)

Uykunun fizyolojik kriterleri ise elektroensefalografi (EEG), elektro-okulografi(EOG) ve elektromiyografi (EMG) bulguları ve solunum ve dolaşımdaki fizyolojik değişimlerden meydana gelmektedir.

Tablo 2. Uyanıklık ve uyku döneminde davranışsal kriterler

Kriter	Uyanık Dönem	NREM uykusu	REM uykusu
Postur	Dik, oturur veya uzanmış	Uzanmış	Uzanmış
Mobilite	Normal	Az miktarda azalmış veya hareketsiz, postural değişimler olabilir	Orta düzeyde azalmış veya hareketsiz, myoklonik jerkler olabilir
Stimulasyona yanıt	Normal	Az miktarda veya orta düzeyde azalmış	Orta düzeyde azalmış veya yanıt yok
Tetiklik, bilinç düzeyi	Alert durumda, bilinç açık	Bilinç kapalı fakat geri dönüşümlü	Bilinç kapalı fakat geri dönüşümlü
Gözkapakları	Açık	Kapalı	Kapalı
Göz hareketleri	Uyanık durumda göz hareketleri	Yavaş yuvarlanan göz hareketleri	Rapid, hızlı göz hareketleri

(Chokroverty S, Sleep Disorders Medicine, Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects 4. Edition(2017) New York Springer-Verlag)'dan uyarlanmıştır *NREM* Non Rapid Eye Movement *REM* Rapid Eye Movement

2.2.2.Uykunun evreleri ve fizyolojisi

Uyku fizyolojik ölçümler doğrultusunda birbirinden farklı özelliklere sahip iki temel döneme ayrılmaktadır; rapid eye movement (REM) ve non rapid eye movement (NREM)(122). REM ve NREM uyku dönemleri dönüşümlü olarak 90-110 dakika arası dönemlerle aralıklı tekrar etmektedirler ve normal bir uyku periodunda yetişkin bir insan 4-6 defa bu siklusları yaşamaktadır. Uykunun ilk üçte birlik döneminde NREM dönemi ağırlıklı görülmekte iken uykunun don üçte birlik döneminde REM dönemi süresi ve sıklığı ağırlıklı olarak görülmektedir(30,123-127).

2.2.2.1.Uyanıklık dönemi-Evre W

Uyanık yetişkinlerde EEG'de posterior bölgede 8-13 Hz alfa ritmi gözlenirken aynı zamanda anterior bölgelerde az miktarda 13 Hz'nin üzerinde beta ritmi gözlenmektedir.

2.2.2.2.NREM dönemi

NREM dönemi uyku süresinin %75-80'ini kapsamaktadır. NREM dönemi Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) kılavuzlarına göre üç gruba ayrılmaktadır (114). N1 dönemi toplam uyku süresinin %3-8'ini, N2 dönemi %45-55'ini ve slow wave sleep (SWS) yada N3 olarak adlandırılan dönem %15-23'ünü oluşturmaktadır. N1 döneminde alfa ritminde yarıdan fazla azalma görülmektedir ve yavaş göz hareketleri ortaya çıkmaktadır. N2 dönemi N1'in 10-12 dakika ardından ortaya çıkar ve 13-15 Hz uyku içcikleri, EEG de ayrıca teta dalgaları görülür. N1 ve N2 yüzeysel uyku evreleridir. N3 evresi yavaş dalga hareketleri dönemidir ve N2'nin 30-60 dakika ardından görülür, yavaş dalga hareketleri bu dönemin %20-100'ünü oluşturmaktadır, N3'ün sonuna doğru uyku hafifleşmeye başlar ve vücut hareketleri gözlemlenebilir(1,30,114). NREM döneminde periferik vasküler tonda azalma, kan basıncında yüzde 10-30 arası düşüş, solunum sayısında azalma gözlenmektedir(30).

2.2.2.3.REM dönemi

Bu dönem paradoksik, desenkronize dönem olarak da adlandırılmaktadır (30). Toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur(1). REM döneminde EEG,EMG,EOG ölçümleri incelendiğinde tonik ve fazik dönemler göze çarpmaktadır. AASM tarafından REM döneminin tonik, fazik ayrımı önerilmemiştir. Tonik dönemde diafram ve okulomotor kaslar haricindeki kas gruplarında hipotoni, monosinaptik ve polisinyaptik reflekslerde depresyon görülmektedir. Fazik dönem her yönde yaygın hızlı göz hareketlerinin kaydedildiği dönemdir, kan basıncında ve kalp hızında fazik değişimler, düzensiz solunum, gözde olduğu gibi ekstremitelerde, yüzde, dilde irregüler kasılmalar, orta kulak kaslarında spontan aktivasyon görülmektedir(128,129). EEG ölçümleri REM döneminde beta frekansında düşük amplitüdümlü hızlı patern ve aralıklı teta ritmi ile karakteristik testere dişi görünümündedir(10, 30,130). REM dönemi uykunun aktif dönemidir, rüya görme, düzensiz aktif vücut kas hareketleri, düzensiz kalp hızı ve solunum görülmektedir. REM döneminde beyin metabolizması 20 katına kadar artış gösterebilmektedir(30).

Tablo 3. Uyku evreleri sınıflaması

Uyku Dönemi	Dönemin Toplam Uyku Süresindeki Yüzdesi (%)
NREM uykusu	75-80
N1	3-8
N2	45-55
N3	15-23
REM uykusu	20-25

NREM Non Rapid Eye Movement *REM* Rapid Eye Movement

2.2.3.Uyku ihtiyacı ve uykuyu etkileyen faktörler

Uyku ihtiyacı yaşla değişim göstermektedir. Yenidoğanların uyku ihtiyacı günde 16 saat iken yaşla birlikte bu süre azalmaktadır. 3-5 yaşlarında uyku ihtiyacı günde 10 saat civarında olmaktadır. Yetişkinlerde günlük uyku ihtiyacı 7,5-8 saat arasındadır(1).

Uykuyu etkileyen endojen faktörler: Yaş, sirkadyen faz, uyku patolojileri

Uykuyu etkileyen eksojen faktörler: Dış gürültü, egzersiz durumu, ortam sıcaklığı, ilaçlar ve alkol

2.2.4.Uyku bozuklukları ve uyku bozuklukları sınıflaması

Uyku bozukluklarının sınıflamasının tarihi 1979 yılında yayınlanmış olan ‘‘Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders’’e dayanmaktadır(10,131). 1979 yılındaki bu yayının kılavuzluğunda Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi tarafından International Classification of Sleep Disorders (ICSD) ilk kez 1990 yılında yayınlanmaya başlanmış ve ardından 1997’de revize edilmiştir, 2005 ve 2014 de sırasıyla ICSD2 ve ICSD3 yayına sunulmuştur(132,133,134). ICSD sistemi temel olarak tanısallık, epidemiyolojik ve araştırma hedefleriyle dizayn edilmiştir ve uluslararası olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. ICSD3 sınıflaması 59 uyku bozukluğunu içermektedir ve 7 ana bölüme ayrılmıştır. Bu bölümler şöyle sıralanmaktadır (10);

1.Insomnia

2.Uyku ilişkili solunum bozuklukları

3.Santral hipersomnolans bozuklukları

4.Sirkadyen ritm uyku-uyanıklık bozuklukları

5.Parasomnialar

6.Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

7.Diğer uyku bozuklukları

2.2.4.1.Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ve obstruktif uyku apne sendromu

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ICSD3 sınıflamasına göre obstruktif uyku apnesi, santral uyku apnesi sendromu, uyku ilişkili hipoventilasyon bozuklukları ve uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu olmak üzere dört bölüme ayrılmaktadır(10,134). Obstruktif uyku apnesi uyku sırasında havayolunun obstruktif olması sonucu solunumsal efor yeterli olmasına rağmen hava akımında azalma veya kaybolma ile karakterize bozuklukları tanımlamaktadır(10,134-137).

Üst solunum yolu direnci sendromu (UARS) OSAHS ile benzer patolojiye sahip ayrı bir klinik antitedir (138). UARS bazı kaynaklar tarafından ayrı bir uykuda solunum bozukluğu olarak tanımlanmakla birlikte bu hastalığı OSAHS içerisinde değerlendirenler de bulunmaktadır(138-144) UARS'ın ayırt edici özelliği solunum çabasında artış ile ilişkili arousal (RERA) olarak tanımlanan, polisomnografi ölçümlerinde en az 10 saniye süren ve solunum çabasında artış veya hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir solunum paterninden sonra gelişen, apne ve hipopne kriterlerine uymayan arousal olarak tanımlanmaktadır (138).

Obstruktif uyku apnesi bozukluklarında polisomnografi ölçümlerine göre nazal ve oral hava yolunda en az 10 saniye süren tam kesilme ve birlikte inspirasyon amacı ile torasik ve abdominal solunum eforu (apne), nazal hava yolu akımında en az 10 saniye süren %30'un üzerinde azalma ve birlikte devam eden solunum eforu ve/veya kan oksijen saturasyonunda (Po2) %3'ün üzerinde düşme (hipopne) ve uyku sırasında uyanıklık veya daha hafif uyku dönemine havayolu direncinde artış ve solunum eforunda artış ile birlikte geçiş(respiratuar efor ile ilişkili arousal) görülmektedir (1,10,145,146,147). Ağır horlama pek çok hastada raporlanmıştır. Tanı apne, hipopne olaylarının en az beş defa uyku sırasında olması ve en az bir adet insomnia, gözlemlenmiş duraklama, aşırı uykululuk, horlama gibi semptom veya bulgunun varlığı veya medikal, psikiyatrik komplikasyonların varlığı ile konulmaktadır.

Saatte 15'in üzerinde obstruktif olay varlığı semptom varlığı olsun olmasın tanı koydurucudur.

Nokturnal polisomnografi (PSG) obstruktif uyku apnesi sendromu tanısında, hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Tek gece yapılan PSG obstruktif uyku apnesi tanısının konmasında veya tanının dışlanmasında yeterli olmaktadır (10,134).

2.2.5.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu-Epidemiyoloji

Obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAHS) gelişme riski yaşla birlikte artış göstermektedir. Abdominal ve boyun obezitesi OSAHS PSG paterni ile yakın ilişkili bulunmuştur(1,148-151). Uyku sırasında saatte en az beş adet obstruktif olay varlığı OSAHS için risk faktörleri ve semptomları olmaksızın insanların %9-28'inde rastlanmaktadır(17,152-154). Erkek popülasyonda bu oran çeşitli araştırmalarda %13 ile %33 arasında bulunmuş iken kadınlarda %6-19 arasında raporlanmıştır(153,154,155). Uykuda klinik olarak önemli olacak şekilde saatte 15'in üzerinde obstruksiyon olayı literatürde yetişkin popülasyonda %6 ile %17 arasında olarak raporlanmıştır (153,154,156,157). Ülkemizde yapılan bir araştırmada OSAHS prevalansının %0,9-1,9 arasında olduğu tahmin edilmiştir(158). Hayatın beşinci ve yedinci dekatları arasında OSAHS prevalansı artış göstermektedir(156,159) Popülasyonlar arasında yapılan araştırmalarda Uzak Doğuluların, Afrikan-Amerikanların ve Hispanik Amerikalıların OSAHS için artmış riske sahip olduğuna dair literatür mevcuttur(160-164).

2.2.6.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu-Patofizyoloji

Üst solunum yolları (ÜSY) burun deliklerinden başlar ve burun, nazofarenks, orofarenks ve hipofarenksten oluşur. Üst solunum yollarındaki herhangi bir bölümdeki daralma nefes alma sırasında dirençte artışa yol açmaktadır. Burun, retropalatal bölge, retroglossal bölge ve hipoglossal bölge daralmanın gerçekleşebileceği bölgelerdir(1). ÜSY yutma, konuşma, solunum işlevlerinde görev almaktadır, kollabe olma eğilimi yüksek muskuler bir tüp olarak tanımlanabilir(138, 165-168). Üst solunum yollarının burun ve larenks uçları dışında rijid destek yapısı bulunmadığı için farenks açıklığını büyük oranda belirleyen faktörler lümen içi basınç, çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas

aktivitesinden ibarettir. Farenks ÜSY'nin en zayıf bölgesidir, nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenksden oluşmaktadır, 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. OSAHS hastalarında ÜSY normal bireylere göre farklılık göstermektedir ve hava yolundaki obstruksiyonlar ve kollaps OSAHS hastalarının %75'inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir(138).

Faringeal üst hava yolunun genişliği üst solunum yolunu dilate edici faktörler ile inspirasyon sırasında oluşan negatif faringeal intraluminal basıncın arasındaki dengeye bağlıdır. Bernoulli ilkesine göre hava akımının olduğu bir segmentte daralma o segmentte hava akımı hızında artışa yol açmaktadır. Hız artışı intraluminal basıncı düşürerek segmenti daha çok daraltır ve üst solunum yollarında kollaps ile sonuçlanır. Uyku sırasında inspituar kaslar ile üst solunum yolu dilatörleri arasındaki koordinasyon yokluğu üst solunum yolunda tıkanmaya yol açmaktadır(1).

OSAHS hastalarında genioglossus ve tensor palatin kaslarından oluşan faringeal dilatör kaslarda anormal aktivite raporlanmıştır(169).

Üst solunum yolu ile ilgili yirmi kadar kas içinde önemli bir dilatör kas olarak yer tutan genioglossus kası larenks mekanoreseptörleri uyarısı ile negatif lümen basıncına yanıt olarak aktive olur, ayrıca bu kas medulla respiratuar nöronları aracılığı ile diaframdan 100 ms kadar önce uyarılarak ile inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolu açıklığını sağlar.

Uykunun başlaması ile normal kişilerde ÜSY kas tonusunda azalma olmaktadır ve bu durum direnci artırmaktadır, OSAHS hastalarında bu kas tonusundaki azalma daha fazladır ve bu durum havayolu direncindeki artışa katkı sağlamaktadır(169-173).

İnspirasyon sırasında farinkse hava girişi ile birlikte üst hava yolunu stabilize eden refleks varlığı yakın dönemde öne sürülmüştür, bu refleks sisteminde üst solunum yolu sensör nöronları, beyin sapı, hipoglossal sinir ve genioglossus ve geniohyoid kasının kontraksiyonu rol almaktadır. OSAHS hastalarında bu refleks yolağının kas veya nöron komponentlerinde bozulma meydana gelmektedir(174,175,176).

Nöronal fonksiyondaki bozulmanın intralüminal basınç düzeyi bilgisi ile ilgili ÜSY mekanoreseptörlerinin hipoksi ve reoksijenizasyon sonucu gelişen oksidatif stres,

horlama, apne ile bağlantılı mekanik travma etkisi gibi kaynaklarla gelişen ÜSY nöropatisi ile bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür(1). Uykuda meydana gelmekte olan üst solunum yolu kas tonusundaki azalmaya bağlı havayolu direncinde artış normal kişilerde herhangi bir soruna yol açmaz iken OSAHS hastalarında her horlama sonrası havayolu direncinde daha fazla artış meydana gelmektedir. Normal tidal volumu (Vt) sağlamak amacı ile inspiratuar efor artırılmak zorunda kalınmaktadır, bu durum üst solunum yolu dilatörleri ile negatif faringeal intraluminal basınç arasındaki dengeyi bozmakta ve ventilasyon ve normal gaz değişiminin sağlanmasını zorlaştırmaktadır(1,177). Üst solunum yolu dilatörlerinin inspiratuar negatif basınçtaki değişime yanıt verememesi sonucu inspiratuar efor arttıkça üst solunum yolu genişliğinde azalma olmaktadır, belirli bir noktadan sonra negatif basıncın anormal düzeye gelmesi ile üst solunum yolunun iyice daralması sonucu tidal volumdeki ilerleyici azalma arousal-uyanma yanıtını tetiklemektedir. Sempatik ve parasempatik sistem yanıtları değişkendir ve üst solunum yolu dilatör kaslarının inspiratuar çaba artışına karşı yanıtının derecesine bağlıdır(178).

Üst solunum yolu dilatör kaslarında denervasyon, kontraktıl fonksiyonda bozulma OSAHS hastalarında raporlanan bir başka patolojidir. Bu hastalarda normalden farklı olarak hipoksik koşullar altında çalışan dilatör ÜSY kaslarında lif fenotipi modifikasyonu meydana gelmekte, Tip I lifleri fenotipik değişim ile Tip II liflerine dönüşürler. Tip I yorgunluğa daha dirençli iken Tip II glikolitik natürde, kas kontraktilitesini koruyucu fakat yorgunluğa karşı direnci zayıf özelliktedir. Artmış yük altında bu adaptasyon ile işle görmeye çalışan kasta ilerleyen dönemde inflamasyon ve kontraktiliteyi bozan kas hasarı oluşmaktadır. Lokal artış gösteren proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif hasar bu durumun gelişimine katkıda bulunmaktadır(138).

OSAHS hastalarının büyük bölümünde kraniofasial anomalilere rastlanmaktadır. Yüksek kemerli sert damak, uzun ve aşağı yerleşimli yumuşak damak, mandibulanın retropozisyonu bunlardan bazılarıdır(1,179,180). ÜSY yumuşak dokularındaki bozukluklar, makroglossi ve tonsiller hipertrofi OSAHS gelişiminde etkilidir. Nazal obstrüksiyona yol açan septal deviasyon, nazal polip gibi durumlar veya akut ve kronik rinit gibi inflamatuvar veya vazomotor patolojiler OSAHS gelişiminde rol oynamaktadır. Hava yolu uzunluğu solunum yollarında kapanma riskini artırmaktadır ve hava yolu uzunluğu ile OSAHS şiddeti korele bulunmuştur. Erkeklerin kadınlara göre daha uzun hava yoluna sahip olması OSAHS'ın erkeklerde daha sık görülmesine katkı sağlamaktadır (138).

Yağ dokusu üst solunum yollarını hem farenkse supin pozisyonda yaptığı eksternal bası yolu ile hem de parafarengeal yapıları internal infiltrasyonu ile olumsuz etkilemektedir(181). Obezite ÜSY dinamiklerini olumsuz etkilemesinin yanında abdomen, diafram, kosta bölgelerinde adipoz doku depozisyonu aracılığı ile torasik kafes kompliansını bozarak, solunum iş yükünde artmaya neden olur(1). Akciğer hacminde artma trakenin kaudal traksiyonuna ve farengeal duvarda katılaşmaya yol açmakta ve üst hava yolu direncinde azalma ve kapanma basıncında azalmaya neden olmaktadır. Bu durum üst solunum yolunun kollabe olma yatkınlığını azaltmaktadır. Obezite akciğer hacminde azalmaya yol açtığı için farengeal duvarın kollabe olmasını kolaylaştırmaktadır. OSAHS hastaları akciğer hacmine normal bireylerden daha çok bağımlı bulunmuştur (138, 182-186).

Supin pozisyon dil ve palatal yapıların posteriora yer değişimine yol açmaktadır, akciğer hacminde de azalmaya yol açmaktadır ve ayrıca ÜSY'nin daha sirküler şekle girmesine önayak olmaktadır. Tüm bu faktörler hava yolu obstruksiyonunu kolaylaştırıcı etmenlerdir. Supin pozisyon bu sebeple obstruktif olayların süresini ve horlamanın şiddetini artırmaktadır(138,182,183,184,187).

Normal bireylerde hava yolunu açık tutma eğiliminde olan üst solunum yolu net kuvvetleri obezlerde uyku sırasında hava yolu basıncının atmosferik basınca yakın olmasından dolayı hava yolu kollapsını kolaylaştırıcı hale gelmektedir(138,184). Starling-direnç ilkesi kollabe olma eğiliminde olan segmentte basınç-akım arasındaki ilişkisini açıklamaktadır. Hava yolu kollapsının geliştiği basınç düzeyi kritik kapanma basıncıdır(Pcrit). OSAHS hastalarında Pcrit değeri daralmış hava yolu ile uyumludur. Üst hava yolu segmentindeki basınç gradyenti bu segmentin üst akım (Pupstream Pus) ve alt akım (Pdownstream Pds) arasındaki farkı ifade etmektedir. Pus ve Pds eğer Pcrit'in üzerinde bir değerde ise hava yolu açık kalmaktadır. Pcrit değeri Pds'den fazla fakat Pus'den az ise segmentte hava akımı sınırlaması ve kapanmaya yatkınlık bulunmaktadır. Pcrit Pus'un üzerinde bir değerde olduğu zaman segmentte tam kollaps gelişir. Pcrit OSAHS için çeşitli risk faktörlerinden etkilenmektedir obezite bunlardan birisidir. Kilo verme ile Pcrit değerinde azalma meydana gelmektedir ve Pcrit'deki azalmanın derecesi OSAHS şiddetindeki azalma ile ilişkili bulunmuştur (10,138).

Hava yolu sathını örtmekte olan sıvının yüzey gerilimi hava yolunun kapanma eğilimini etkileyebilir. OSAHS hastalarında normal bireylere kıyasla apnenin yol açtığı mukozal travma ve ağız solunumunda artış sebepleri ile yüzey gerilimi

artmaktadır(138,188,189). Uyanıklıktan uykuya geçişte ve uyku evreleri arası geçişte nöral faktörler de OSAHS gelişiminde etkilidir. Uyku sırasında asid baz ve oksijen homeostasisini sağlayan otonom sistemin medullada olduğu düşünülmektedir. Bu regülatör sisteme uyarılar periferal parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) kemoreseptörleri ve parsiyel oksijen basıncı(PO₂) kemoreseptörlerinden, pH ve PCO₂ santral kemoreseptörlerden ve akciğer, torasik duvar, üst solunum yolu gerginlik reseptörlerinden gelmektedir. Uyku sırasında hiperkapni ve hipoksiye karşı gelişen solunumsal yanıtlar azalmıştır(1,190-192).

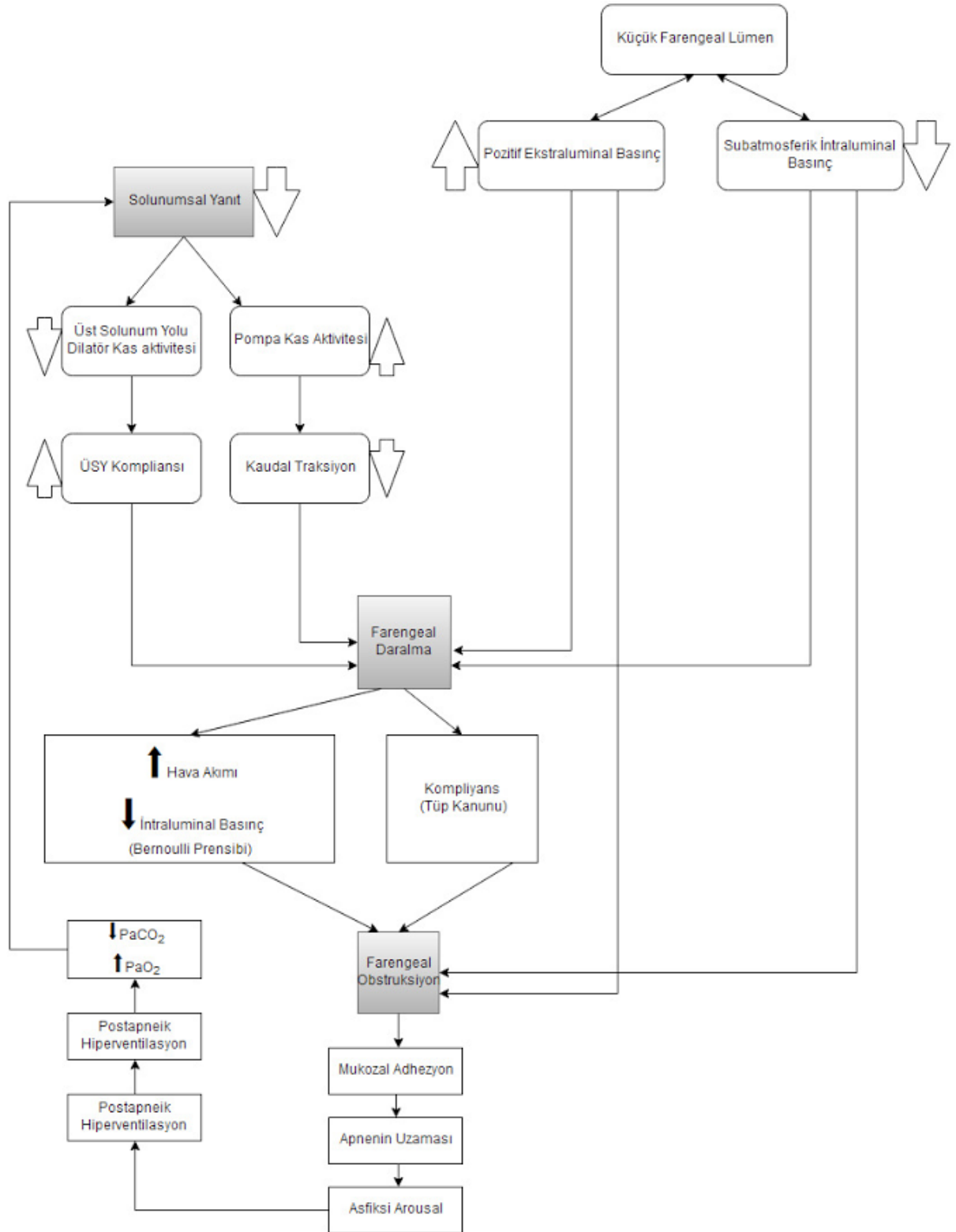
Uyku sırasında PO₂, V_t, dakika ventilasyonu azalır, PCO₂ 2-6 mmhg arasında artış gösterir. Bu değişimler PCO₂ ayar noktasındaki reset ve uyanıklık dönemine göre PCO₂ seviyelerine karşı solunum yanıtında azalma ile açıklanmaktadır(193). Uyku başlangıcı ile periferal kemoreseptörlerin santral CO₂ için duyarlılığı azalmaktadır(1). Apneye neden olabilecek en düşük PCO₂ değeri olarak tanımlanan apneik eşik normalde uyanık dönemdeki değerin 1-2 mmhg altında olmaktadır(138). CO₂ duyarlılığının azalması sonucunda santral apne gelişebileceği gibi, diafram aktivitesinde azalma ve tidal volumde düşüş sonucu PCO₂ de yükselme ile santral hipopne de görülebilmektedir. Solunum sırasında obstruksiyon gelişirse veya orofarenks dilatör kasları tonusunda azalma meydana gelirse arousal tetiklenmektedir. Arousal PCO₂'yi uyanıklık dönemi ayar noktasına sıfırlamaktadır ve ventilasyonu artırmaktadır. Uykuya geri dönülmesi ile santral apne, obstruktif apne ve arousal siklusu gelişmektedir(194-197). Apne sonrası gelişen hiperpne vagal stimulusu tetikleyerek solunum inhibisyonuna yol açıp santral veya obstruktif apnelerin gelişim zeminine katkıda bulunabilmektedir(138).

Üst solunum yollarında yerleşimli olan basınç duyarlı refleksler inspiratuar pompa kasları ve dilatör kaslar arasındaki ilişkiyi düzenlemektedir. Diafram tarafından meydana getirilen vakum basıncına karşı bu refleksler genioglossus kasının aktivitesini artırarak dilin anterior pozisyona hareket etmesini ve inspirasyon süresinin uzamasını sağlamaktadır. İspirasyon süresinin uzaması pik vakum basıncını düşürerek havayolu açıklığının devam etmesine yardımcı olmaktadır. Uyku sırasında normalde bu refleks mekanizması azalmış şekilde çalışmaktadır fakat OSAHS hastalarında bu reflekslerin defektif veya etkisiz olduğu bildirilmiştir. OSAHS hastalarında ÜSY kapanması anormal düşük inspiratuar basınçlarda gözlenmiştir(1,198).

Uyku apnesinde hiperkapninin seviyesi üst solunum yolları dilator kasları ve inspiratuar pompa kasları üzerindeki periferal kemoreseptör etkisi ve solunumun yeniden

başlamasını sağlayan arousali tetikleyen refleks mekanizmaları ile bağlantılıdır. Çoğu OSAHS hastası uyanık iken normokapnik durumdadır. Küçük bir grup ağır OSAHS hastasında kemoreseptör refleks duyarlılığında düşüğe bağlı hipoventilasyon varlığı bulunmuştur, bu grup hastalarda pulmoner hastalık veya obeziteden bağımsız olarak hiperkapni bulunmuştur(1). OSAHS hastalarında mukozal doku ve kas yapısında inflamasyon yanıtında artış bildirilmiştir(199-201). Horlamanın mekanik etkisi ile gelişen vibrasyon, emme, çekme kuvvetleri, hava yolu kapandıktan sonra tekrar açılması sırasında kas aktivasyonu, hipoksi ve reoksijenizasyon ilişkili oksidatif strese artma önerilen faktörler arasındadır. Başka muhtemel proinflamatuvar faktörler olarak asit pepsin reflüsü, alkol, sigara, sistemik inflamasyon, alerjik inflamasyon önerilmiştir(138). Lee ve ark. 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında kronik intermittan hipoksiye maruz kalan deney hayvanlarında nazal ve akciğer dokusunda interlokin-4 (IL-4) başta olmak üzere IL-1,IL-6 ve IL-13 gibi inflamatuvar mediator seviyelerinde kontrol grubuna göre belirgin artış raporlamışlardır(202). Tekrarlayıcı inflamasyon üst hava yolu yapı ve fonksiyonlarında olumsuz etkilere yol açmaktadır, ödem gelişimi hava yolu kapanma eğilimini artırmaktadır ve tekrarlayıcı inflamasyon doku fibrozisi ile sonuçlanan süreçleri başlatmaktadır(138).

Obstruktif apneler ve hipopnelerin büyük çoğunluğunda obstruktif olayların sonlanması postapneik hiperpne, hava yolunun tekrar açılması ve uykudan arousal dönemine geçiş ile olmaktadır. Fakat OSAHS hastalarında bu arousal yanıtının da bozulmuş olduğu bildirilmiştir, bu hastalarda asfiksiye karşı koruyucu bir mekanizma olarak değerlendirilebilecek bu düşük arousal eşiği aynı zamanda solunum destabilizasyonuna yol açıp daha hızlı ortaya çıkan ve tekrarlayan hipopne ve apne epizodlarına zemin hazırlar ve hipokseminin daha kötü bir hale gelmesine yol açar(10,138).



Şekil 2. Obstruktif Uyku Apnesi Fiziopatolojisi

2.2.7.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu-Risk Faktörleri

2.2.7.1.Değiştirilemeyen Faktörler

Cinsiyet

OSAHS erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. Genel populasyonda erkek/kadın oranı 2:1 olarak tahmin edilmektedir. Horlama erkek populasyonda benzer olarak kadınlardan daha sık görülmektedir(161,203-206). Franklin ve ark. yaptıkları review çalışmasında erkek predominansının muhtemel sebepleri arasında üst solunum yolları kasları üzerindeki hormonal etkinin, vücut yağ dağılımındaki cinsiyet farklılıklarının ve farengial anatomi ve fonksiyondaki farklılıkların olabileceğini belirtmişlerdir(203). Wisconsin Uyku Kohort Çalışmasında Young ve ark. postmenopozal kadınların premenopozal kadınlara göre 2,6 kat daha fazla risk altında olduğunu belirtmişlerdir(207).

Yaş

Obstruktif uyku apnesi sendromu gelişme riski yaşla birlikte artış göstermektedir(1). Hayatın beşinci ve yedinci dekatları arasında OSAHS prevalansı artış göstermektedir(156,159).

Etnik Köken

Uzak Doğuluların, Afrikan-Amerikanların ve Hispanik Amerikalıların OSAHS için artmış riske sahip olduğu ile ilgili araştırmalar bulunmaktadır(160-164). Yapılan başka bir çalışmada ise maori, pasifik adaları ve avrupalılar karşılaştırıldığında boyun çevresi, vücut kitle indeksi ve yaş gibi faktörler göze alındığında ırkın anlamlı bir prediktör olmadığı raporlanmıştır(1,163).

Üst Solunum Yollarında Anatomik anomaliler

Yüksek kemerli sert damak, uzun ve aşağı yerleşimli yumuşak damak, mandibulanın retropozisyonu, makroglossi gibi anatomik anomaliler OSAHS gelişimine katkıda bulunmaktadır. OSAHS hastalarında hastalık şiddeti ile korele olarak maksilla ve mandibula retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi bu normal popülasyondan farklı anatomik anomaliler pek çok araştırmada raporlanmıştır(138, 168, 207).

Genetik

OSAHS için güçlü ailesel dispozisyon bulunmaktadır, ailede OSAHS hastası bulunması kontrol gruplarına göre OSAHS gelişme riskini iki kattan fazla artırmaktadır. OSAHS ile bağlantılı bulunan genlerin pek çoğu aynı zamanda vücut kitle indeksi, kraniofasial yapı ile de bağlantılı bulunmuştur(17).

2.2.7.2.Değiştirilebilir Faktörler

Obezite

OSAHS vakalarının %40-60'ı fazla kilo ile ilişkilidir. Obez kişiler normal kilolulara göre 4 kat daha fazla OSAHS riski altındadır(24, 203). Yağ dokusu üst solunum yollarını hem farenkse supin pozisyonda yaptığı eksternal bası yolu ile hem de parafarengeal yapıları internal infiltrasyonu ile olumsuz etkilemektedir(181). Obezite ÜSY dinamiklerini olumsuz etkilemesinin yanında abdomen, diafram, kosta bölgelerinde adipoz doku depozisyonu aracılığı ile torasik kafes kompliansını bozarak, solunum iş yükünde artmaya neden olur. Fonksiyonel reziduel kapasitede düşme, havayollarında ateletazi ve ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu gelişimi hipoksemiye zemin hazırlamaktadır. Supin pozisyonunda abdominal bası hipoksemiye artırıcı etki yapmaktadır(1,208-211).

Boyun Çevresi

Boyun çevresi de obezite ile bağlantılı olarak OSAHS için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bir araştırmada boyun çevresi erkekler için 39 cm ve kadınlar için 35,5 cm OSAHS için kritik değerler olarak bulunmuştur(212). Ortalama boyun çevresi ise OSAHS hastalarında 43,7 cm iken OSAHS olmayanlarda 39,6 cm olarak bulunmuştur. 40 cm ve üzeri boyun çevresi cinsiyet farkı olmaksızın OSAHS için %61 sensitivite ve %93 spesifiteye sahiptir(10).

Alkol

Alkol üst solunum yolları motor aktivitesinde azalmaya yol açmaktadır. Fakat alkol kullanımı ile OSAHS arasındaki ilişki net değildir(203, 213-218).

Sigara

Sigara ile OSAHS arasındaki ilişki havayolu inflamasyonu ve nikotin geri çekilmesine bağlı uyku düzensizliği ile bağlantılıdır(161,203,204,219-222).

İlaçlar

Uyku düzenini etkileyen teofilin, bronkodilatör ilaçlar, hipnotik ve sedatif kullanımı, beta blokor, antihistaminikler adrenerjik ilaçlar OSAHS'ın şiddetinin artmasına neden olmaktadır(138).

2.2.7.3.Diğer Komorbid Faktörler

Hipertansiyon

OSAHS ve hipertansiyon her ikisi de toplumda yaygın hastalıklardır ve pek çok hastada bu iki antite birden bulunmaktadır(203). Yapılan araştırmalarda OSAHS ciddiyeti ile sistolik hipertansiyon gelişimi arasında güçlü ilişki gözlemlenmiştir(223,224). Bir araştırmada apne hipopne indeksinin (AHI) 15 ve üzerinde olması 60 yaşın altındaki bireylerde diğer faktörlerden bağımsız olarak hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur(225).

Koroner Arter Hastalığı ve Aritmiler

OSAHS ile myokardial infarktüs ve angina pectoris gibi koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmaktadır(10, 203). OSAHS hastalarında horlama şikayeti olan fakat OSAHS olmayan hastalara göre daha yüksek koroner arter hastalığı insidansı raporlanmıştır(226). OSAHS atrial fibrilasyon, bradikardiler gibi aritmilerin gelişme riskini artırmaktadır(1).

İnme

Uyku apnesi ile inme arasındaki ilişkiyi raporlayan çeşitli klinik çalışmalar bulunmaktadır(203, 227-229). İnme ve transient iskemik ataklar OSAHS için risk faktörü olarak görülmektedir(230-232).

İnme geçirenlerde OSAHS varlığı erken ölüm için bir prediktör olarak da bildirilmiştir(203,233).

Diabetes Mellitus

Uyku apnesi olan veya horlama olan hastalarda obeziteden ve diğer faktörlerden bağımsız olarak insülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus bulunabilmektedir(203, 234-241). OSAHS varlığının diabetes mellitus gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair literatürde görüş birliği bulunmamaktadır(203, 239,242,243).

2.2.8.Tanı, Belirti ve Bulgular

OSAHS tanısı için altın standart yöntem polisomnografidir(10,134). Nokturnal polisomnografi elektroensefalogram(EEG), elektro-okulogram(EOG), noninvaziv ekstremit ve çene EMG, oral-nazal hava akımı, torasik ve abdominal solunum eforunun kalitatif ölçümü, elektrokardiyogram (EKG) ve puls oksimetreden oluşmaktadır. Tüm gece uykusu polisomnografi ölçümü için önerilmektedir(244).

2.2.8.1.Belirti ve Bulgular

Obstruktif uyku apnesi sendromunun ana belirtileri gürültülü ve kronik horlama, gündüz aşırı uykululuk hali, ve bir başkasının tanık olduğu apnelerdir(17). Bu ana semptomların dışında kognitif bozukluklar, duygudurum bozuklukları, insomnia, nokturi, nokturnal gastroözofageal reflü (GER), sabah baş ağrıları görülebilmektedir(10).

2.2.8.1.1.Horlama ve Tanıklı Apne

Üst solunum yollarındaki vibrasyon sonucu oluşan sestir. OSAHS hastalarında horlama tipik olarak gürültüldür ve ardından sessiz bir dönem takip eder, paradoksal göğüs ve abdomen hareketleri eşlik eder, daha yoğun ve şiddetli homurdanma benzeri bir ani ses ile sonlanır(10). Ardından gelişen apne fazı saniyelerle bir dakikadan biraz daha fazla bir süre arasında sürebilmektedir, apne dönemi hastanın yatak arkadaşı açısından korkutucu bir dönem olabilmektedir(1).

2.2.8.1.2.Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH)

OSAHS hastalarında uykunun sık bölünmesi gündüz persistan uykululuk haline, gün içinde ani kısa uyku epizodlarına yol açmaktadır, kişinin hayat kalitesini düşüren bir durumdur(10,17). GAUH tüm obstruktif uyku apnesi sendromu hastalarında görülen bir durum değildir, apne hipopne indeksi düzeyi ile GAUH şiddeti arasında zayıf korelasyon bildirmiştir(10). Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini olumsuz yönde etkiler(138). Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerilerinde azalma , hafızada zayıflama, refleks davranışlarda azalma ve dikkatte zayıflama görülmektedir. İş kazaları ve trafik kazaları açısından risk artmaktadır. Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi ve tespiti için kullanılabilen çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemler içerisinde subjektif bir test olarak Epworth uyku skalası ve objektif testler olarak multipl uyku latensi testi (multiple sleep latency test- MSLT) ve uyanıklık idamesi testi (maintenance of wakefulness test-MWT) bulunmaktadır(245). MSLT uyku laboratuvarında yapılan bir testtir, çevresel uyaran olmaksızın hastanın gündüz uykululuk halini belirlemek amacı ile hasta gündüz uyku laboratuvarında takibe alınır, sessiz, karanlık ve ısı düzenlemesi yapılmış uyku laboratuvarında hastanın gündüz vakti uyku haline girip girmediği beklenir. MSLT öncesinde hastanın gece polisomnografiye girmesi gereklidir(246). MWT ise MSLT'nin ardından MSLT'nin geliştirilmiş bir versiyonu olarak dizayn edilmiştir, MWT'de MSLT'den farklı olarak hasta uyanık kalması konusunda sözel olarak uyarılır(247-249). Epworth uyku ölçeği ise gündüz uykululuk halini göstermek amacı ile 8 sorudan oluşan bir ankettir. Sorular hastanın kendisi tarafından 0 ile 3 arası bir puan verecek şekilde yanıtlanır. Hastanın yorgun olmadığı normal bir gününde çeşitli durumlarda uykuya dalma ihtimali sorgulanmaktadır. Uykuya dalma ihtimali hiç yok ise 0, uykuya dalma düşük olasılıklı ise 1, ihtimal orta ise 2 ve yüksek ihtimal ise 3 puan verilir. Toplam 10 ve üzeri puanlama gündüz aşırı uykululuk hali ile ilişkilidir(138).

Epworth uykululuk ölçeği aşağıdaki sorulardan oluşmaktadır;

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

1. Oturur durumda gazete veya kitap okurken
2. Televizyon seyrederken
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı,...)
4. Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken

5. Öğleden sonra uzanınca
6. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken
7. Birisi ile konuşurken
8. Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, kalabalık trafik...)(138).

OSAHS hastalarında gece boğulma hissi ile uyanma, apne dönemindeki güçlü solunum eforu nedeni ile toraksta oluşan distorsiyon ile ilişkili uyku sırasında atipik göğüs ağrısı görülebilmektedir(250). Uyku sırasında çarpıntı, ritm bozukluğu OSAHS hastalarında sık görülen bir durumdur, obstruktif uyku apnesi sendromu hastalarının yaklaşık yarısında nokturnal aritmiler görülebilmektedir. Apne dönemi sırasında 30-50/dakika ritminde orta dereceli bradikardi ve apne sonrası solunum tekrar başladığında 90-120/dakika hızında taşikardi bir çok OSAHS hastasında görülmektedir(1,138). Ventriküler taşikardi ve ani ölüm riskinde artış mevcuttur. OSAHS hastalarında hipoksemi ve hiperkapni sonucunda serebral kan akımında bozulma görülmektedir. Sabah uyanınca olan frontal veya diffüz baş ağrısı tipiktir. Uyku bölünmeleri ve tekrarlayan hipoksemi bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açmaktadır, hafızada zayıflama, karar verme yeteneğinde zayıflama, kişilik değişiklikleri, anksiyete, depresyon görülebilmektedir.(138,251-254).

İnsomnia uykuyu başlatma ve devamında güçlük ve yetersiz ve dinlendirici olmayan uyku olarak tanımlanmaktadır(255). OSAHS hastalarındaki insomnia şikayeti primer insomniadan ayırt edilmelidir. Apne ve arousal epizodları uykunun bölünmesine yol açarak hastanın kendisini hiç uyumamış gibi hissetmesine yol açmaktadır. OSAHS hastalarında hastalığın şiddetine göre insomnia ciddiyeti değişebilir. Düzensiz gece yatmaları, geç saatlerde egzersiz, öğleden sonra, gece kafein alımı gibi uyku kalitesini etkileyen davranışlar uyku hijyenine bağlı insomniaya neden olmaktadır(138).

Tablo 4. Obstruktif uyku apnesi sendromu semptom ve sonuçları

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar
Horlama	Kardiyak aritmiler
Tanımlı apne	Sistemik hipertansiyon
Gündüz aşırı uyku hali	Myokard infarktüsü
Yetersiz uyku	Serebrovasküler olay
Bilişsel bozukluklar	Pulmoner hipertansiyon
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Polistemi
İmpotans	Ani ölüm

(Derneği, Ulukavak Çifti T. Türk Toraks. "obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşma raporu." *Türk Toraks Dergisi* 13 (2012): 59-63)'den uyarlanmıştır

2.2.8.2.Tanı

Tanı ayrıntılı anamnez alınması, kardiyovasküler, solunum sistemi ve nörolojik muayeneyi de içine alan fizik muayene, uyku değerlendirilmesi yapılması, OSAHS ile ilişkili obezite, hipertansiyon, inme, konjestif kalp yetmezliği gibi durumların belirlenmesinin ardından bir uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi ölçümü ile konmaktadır. OSAHS tanısı ve pozitif hava yolu basıncı tedavisinin seçimi, düzenlenmesi için polisomnografi tetkiki gereklidir(256). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi kılavuzlarına göre apnelerin, oro-nazal termal sensörlerle kaydedilmesi, hipopnelerin ise intranasal basınç ölçerle kaydedilmesi, solunum eforunun özofagus manometresi veya respiratuar indüktans pletismografi (RIP) ile ölçümü, oksijen satürasyonunun ise pulse oksimetre ile kaydedilmesi önerilmektedir(138,257).

Türk Toraks Derneği kılavuzlarına göre apne tanımı; termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde $\geq\%90$ azalma, sürenin ≥ 10 saniyeden uzun olması ve sürenin $\geq\%90$ 'ının amplitüd kriterini sağlaması şeklindeki üç kriteri yerine getirmesidir. Apne obstrüktif apne, santral apne ve mikst apne olarak üçe ayrılmaktadır. Obstrüktif apne hava akımı yokken olan sürekli ve artış gösteren solunum eforunun varlığı olarak tanımlanmaktadır. Santral apne solunum eforunun olmadığı hava akımı yokluğu durumu olarak tanımlanmaktadır, mikst apne ise başlangıçta hava akımı ve solunum eforunun olmadığı fakat ardından artış gösteren sürekli solunum eforunun takip ettiği durum olarak tanımlanmaktadır. Hipopneyi tanımlamak amacı ile birbirine alternatif olarak dizayn edilmemiş iki farklı kriter bulunmaktadır, ikisinin de birlikte kullanılması mümkündür. İlk tanım nazal basınç sinyalinde bazale göre $\geq\%30$ düşüş olması, süresinin ≥ 10 saniyeden uzun olması ve bazale göre $\geq\%4$ desaturasyon veya arousal ile sonuçlanması ve sürenin $\geq\%90$ 'ı amplitüd seviyesinde olması kriterlerinin hepsini karşılamasını içermektedir. Alternatif tanım ise yine bütün kriterleri karşılayacak şekilde nazal basınç sinyalinde bazale göre $\geq\%50$ düşüş olması, sürenin ≥ 10 saniyeden büyük olması, bazale göre $\geq\%3$ desaturasyon veya arousal ile sonuçlanması ve amplitüdün $\geq\%90$ 'dan fazla olması olarak tanımlanmıştır(138).

OSAHS tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir. AHI uyku sırasında saat başına ortalama apne ve hipopne sayısı olarak tanımlanmaktadır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi önerilerine göre bir tam gece PSG ölçümünde toplam apne, hipopne sayısının (AHI) saatte 15'in üzerinde oluşu ile veya AHI saatte 5'in üzerinde ölçülen ve uyanık dönemde istemsiz uyku epizodu, gündüz uyku hali,

uykunun dinlendirici olmaması, yorgunluk, insomnia, nefes tutarak uyanma, nefes kesilmeleri, boğulma hissi varlığı, yatak partnerinin tanık olduğu gürültülü horlama, nefes alıp vermenin kesildiği dönemler olması OSAHS açısından tanı koydurucudur. OSAHS ağırlığı AHI ≥ 15 ve ≤ 30 ölçülenler için orta ve AHI >30 /saat olanlar için ağır olarak tanımlanmaktadır(244).

Tablo 5. Obstrüktif uyku apne/hipopne sendromu tanısı

	OSAHS tanısı için A+B+D veya C+D gereklidir
A	
1	Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk
2	Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
3	Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi
B	
1	PSG ile skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 5 /saat
2	Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi)
C	
1	PSG ile skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 15 /saat
2	Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi)
D	
	Başka bir açıklayıcı neden (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık ilaç veya madde kullanımı) yok

Orta düzeyde OSAS: AHI: 15 ile 30 arası, ağır düzeyde OSAS: AHI: >30 olarak tanımlanmıştır.

AHI:Apne hipopne indeksi RERA: respiratory effort related arousals PSG:polisomnografi

OSAS:Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

2.2.9.Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromunun Komplikasyonları

Tedavisiz kalan OSAHS hastalarında gelişebilecek sistemik ve vasküler patolojiler pulmoner komplikasyonlar, kardiyovasküler komplikasyonlar, nörolojik ve psikiyatrik komplikasyonlar, metabolik ve endokrinolojik komplikasyonlar, nefrolojik komplikasyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, hematolojik komplikasyonlar olarak sıralanabilir. Ayrıca ani ölüm riski ve sosyoekonomik sonuçlar da OSAHS komplikasyonları arasındadır(138).

2.2.9.1.Kardiyovaskuler Komplikasyonlar

2.2.9.1.1.Hipertansiyon

OSAHS hastalarının %50'sinde hipertansiyon(HT) raporlanmıştır ve ayrıca hipertansif hastaların %30'u aynı zamanda OSAHS tanılıdır(258). OSAHS tanılı hastalar içerisinde obez olanlarda obez olmayanlara göre hipertansiyon gelişme riski daha fazladır. OSAHS hastalarında hipertansiyon gelişimi için çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür, bunlar hipoksemi, intratorasik basınç dalgalanmaları, baroreseptör fonksiyonu, vasküler disfonksiyon, yüksek plazma adenozin düzeyi olarak sıralanabilir(138).

2.2.9.1.2.Kardiyak Aritmiler

OSAHS hastalarında atrioventriküler blok (A-V blok) %11 oranında, ventriküler prematür atımlar ve ventriküler taşikardi %1-3 oranında, sinüs taşikardisi %1-3 oranında, sinüs bradikardisi %7 oranında sinüs arresti %8 oranında görülmektedir(138). OSAHS hastalarında atrial fibrilasyon (AF) gelişme riskinde ve AF'nin kardiyoversiyon sonrası rekürrens riskinde artış bildirilmiştir.(1) Atrial fibrilasyon tanısı olmayanlarda obstruktif uyku apnesi prevalansı %32 iken obstruktif uyku apnesi olanlarda %49 olarak bulunmuştur(259).

2.2.9.1.3.Sol Kalp Yetmezliği

Shahar ve ark. çalışmalarında kalp yetmezliği riskinin başka faktörlerden bağımsız olarak OSAHS hastalarında 2,38 kat artmış olduğunu raporlamışlardır(226). Sağ kalbe venöz dönüş inspiyumun kapalı hava yoluna karşı yapılması ve intratorasik negatif basıncın artışı nedeni ile OSAHS hastalarında artmaktadır. İnterventriküler septumda sola kayma gelişimi sol ventrikül dolum yetersizliğine neden olmakta ve sol ventrikül atım hacmini azaltmaktadır. Kardiyak output'da %30-50 azalma meydana gelmektedir. Sol ventrikül ard yük artışı, kardiyak iş yükünde artış sol kalp yetmezliği ile sonuçlanmaktadır(138).

2.2.9.1.4.Koroner Arter Hastalığı

OSAHS hastalarında sempatik aktivite artışı, tekrarlayan hipoksemi ateroskleroz gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hipoksi ve reoksijenizasyon epizodları oksidatif stres oluşturarak endotel hasarı mekanizmasına katkıda bulunur(1,138).

2.2.9.1.5..Pulmoner Hipertansiyon

Gece apne episodlarında pulmoner arter basıncında orta ve ağır düzeyde yükselme raporlanmıştır. Persistan pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişiminin OSAHS hastalarında uykudaki hipoksemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Erken dönem çalışmalarda pulmoner hipertansiyon prevalansı OSAHS hastalarında %20-41 oranında bildirilmiştir(1, 260-262).

2.2.9.2.Serebrovaskuler Hastalıklar

Yaggi ve ark. yaptıkları çalışmada OSAHS hastalarının serebrovaskuler olaylar ve ölüm açısından 2,24 kat artmış risk altında olduklarını belirtmişlerdir(228). OSAHS hastalarındaki inme riski apne sırasında gelişmekte olan hipoksemi, hiperkapni, kardiyak aritmi gelişimi riskinde artış, koagulasyon sistemindeki değişimler ve beyin kan akımındaki değişimler ile ilişkili bulunmuştur(1).

2.2.9.3.Pulmoner Komplikasyonlar

Kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH), astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı ile OSAHS birlikteliği her iki hastalık grubunun seyrini ağırlaştırmaktadır. Obstruktif uyku apnesi sendromu KOAH'ın seyrini, hızını ve prognozunu kötüleştirir(1).

2.2.9.4. Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar

2.2.9.4.1. Obezite

OSAHS hastalarında lipoliz bozulmuştur, uykuda salınan büyüme hormonu derin uykunun olmayışı nedeni ile OSAHS hastalarında baskılanmıştır. Obezite gelişimi bu sebeplerle kolaylaşmaktadır(138).

2.2.9.4.2. İnsülin Direnci ve Diabetes Mellitus

CPAP tedavisinin diabetik olmayan OSAHS hastalarında insülin sensitivitesini artırmış olduğunun gösterilmesi insülin direnci ile OSAHS arasındaki ilişki hakkında ipuçları vermektedir(263). Obstruktif uyku apne sendromunda %30 oranında tip 2 diabetes mellitus görülmektedir(138). OSAHS için CPAP tedavisi almakta olan diabetik hastalarda CPAP tedavisinin hemoglobin A1C(HbA1C) düzeylerinde düşüş sağladığı bildirilmiştir(264).

2.2.9.4.3. Libido Azalması ve İmpotans

OSAHS hastalarında libidoda azalma ve impotans %28-50 oranına kadar görülebilmektedir ve AHI seviyesi ile korele olduğu bildirilmiştir(138).

2.2.9.5. Psikiyatrik Komplikasyonlar

Depresyon OSAHS hastalarında en sık görülen psikiyatrik bozukluktur ve kadınlarda daha sık görülmektedir(138). Depresyon prevalansı %7 ile %63 arasında değişmektedir(265). Anksiyete, ajitasyon, karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, somatizasyon, obsesyon, kompulsiyon, düşmanlık, psikotik epizodlar görülebilen diğer komplikasyonlardır(138).

2.2.9.6.Nefrolojik Komplikasyonlar

OSAHS hastalarında apne epizodlarında hipoksi ve intraplevral negatif basınç değişimleri sağ atrium duvarında gerilim sonucu atrial natriüretik peptid (ANP) üretiminde artış olmaktadır. ANP renin- anjiotensin-aldosteron sistemini baskılamaktadır, bu durum nokturi oluşumuna katkı sağlamaktadır. Nokturi OSAHS hastalarında %28 oranında görülmektedir ve nokturi AHI ile korele görünmektedir(266).

2.2.9.7.Gastrointestinal Komplikasyonlar

Apne epizodu sırasında solunum eforunda artma ve abdominal basınçta artış gastrik basıncı etkilemekte ve gastroözofageal reflüye neden olmaktadır. Aynı zamanda tekrarlayıcı hipoksemi hiperlipidemi ve hepatik steatoza zemin hazırlayabilmektedir(138,267).

2.2.9.8.Hematolojik Komplikasyonlar

Uykuda azalması beklenen eritropoetin OSAHS hastalarında düşme göstermemektedir(268).Sekonder polistemi, trombosit agregasyonunda artma, anormal fibrinolizis görülebilen diğer hematolojik komplikasyonlardır(138).

2.2.10.Tedavi

Tedavinin amaçları uyku bölünmesini ve kalitesini artırabilmek, kardiyovaskuler, serebrovaskuler riski azaltabilmektir.

2.2.10.1.Genel Önlemler

Uyku pozisyonunun değiştirilmesi OSAHS hastalarında faydalı olabilmektedir, kilo vermenin OSAHS hastalarında AHI ölçümlerinde düşüş sağladığı bildirilmiştir.

2.2.10.2.Pozitif hava yolu basıncı tedavisi

Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi günümüzde OSAHS tedavisi için ilk seçenektir. PAP tedavisi ile AHI seviyelerinde düşme, oksijen desaturasyonunda azalma, diurnal ve nokturnal kan basıncında düşüş, uyku etkinliğinde artış ve gündüz uykululuğunda gerileme sağlanabilmektedir(17). PAP ile üst solunum yolunda sağlanan pozitif basınç etkisi ÜSY açıklığının uyku sırasında devamına katkıda bulunmaktadır, ayrıca PAP ile akciğer volumleri, fonksiyonel rezidüel kapasite üzerine olumlu etki sağlanmaktadır. PAP tedavisi uyku laboratuvarında titrasyon ile verilir. Ağır OSAHS(AHI>30) olgularında ve belirti ve bulguların eşlik ettiği veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörlerinin olduğu AHI>5 OSAHS olgularında PAP tercih edilmektedir(10). Sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), ototitrasyon PAP, bilevel pozitif havayolu basıncı (Bilevel PAP) tedavi modaliteleridir. CPAP ile inspiryum ve ekspiryum boyunca sabit pozitif basınç verilir, başlangıç dozu 2-4 cmH₂O dir ve uykudaki tüm obstruktif olayların olmadığı minimum seviyeye kadar titre edilerek düzenlenir. Bilevel PAP OSAHS ile birlikte başka hipoventilasyon sendromu olan hastalarda kullanışlıdır, genellikle inspiratuar basınç ekspiratuar basınçtan daha yüksek olarak ayarlanır. Otomatik PAP tedavisi hastanın solunumuna göre otomatik olarak basıncı ayarlayan cihazlardır, otomatik PAP kullanımının sabit basınç CPAP'lara göre yararı gösterilememiştir(17,269).

2.2.10.3.Cerrahi tedavi

Uvular ve palatal dokunun azaltılmasına yönelik cerrahi girişimlerin faydalı olduğu gösterilememiştir(270).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 01/01/2016-01/08/2017 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Laboratuvarına başvuran Obstruktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu (OSAHS) tedavisi almamış yeni tanı Obstruktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu olan nokturnal polisomnografi yapılan bireyler retrospektif olarak çalışmaya alındı. Serum 25 hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeyleri 2011 Endocrine Society rehberine uygun olarak 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml ve altı vitamin D eksikliği ve 20-29 ng/ml arası vitamin D yetersizliği olarak sınıflandı. 29ng/ml'nin üstü normal vitamin D düzeyi olarak sınıflandı. Tüm gece polisomnografik ölçüm sonuçlarına göre manuel olarak skorlanan Apne Hipopne İndeksi(AHI) sonucu $AHI < 15$ olanlar kontrol grubu, $15 \geq AHI < 30$ olanlar orta düzey OSAHS ve $AHI \geq 30$ olanlar ağır düzey OSAHS olarak sınıflandı. Araştırmaya toplam 68 birey alındı. 18 birey kontrol grubu, 16 birey orta düzey OSAHS grubunda ve 34 birey ağır OSAHS grubunda yer aldı.

Kronik hastalığı olan,malignitesi olan, aktif enfeksiyonu olan, immunsupresif ilaç kullanan, romatoid artrit, ankilozan spondilit, kollajen doku hastalığı, hipertiroidi, hipotiroidi, hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm, çölyak hastalığı ve diğer malabsorbsiyon durumları olanlar, Sarkoidoz, Akut Myokard İnfarktüsü, D vitamini metabolizmasını etkileyecek kalsiyum preparatı, d vitamini, bifosfonat, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatörleri, antiepileptik, steroid tedavisi kullanmakta olanlar, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı olanlar, Cushing sendromu,Cushing hastalığı olanlar, kemik metabolizması hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Bu çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27/09/2017 tarih 08 numaralı oturum 163 numaralı izin alınmıştır.

Ölçümler için serum 25-Hidroksivitamin D (25(OH)D düzeyleri Cobas e 411 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analiz cihazı ile tayin edildi. Polisomnografi ölçümleri Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından akredite olan Kafkas Üniversitesi Uyku Bozuklukları Merkezinde tam bir gece yatırılarak yapıldı. Polisomnografi cihazı Embla N7000 system (Medcare; Reykjavik, Iceland) ile polisomnografik inceleme yapıldı.

Polisomnografi incelemesi sırasında elektro-ensefalografi, elektrokardiyografi, elektrookulografi, submental ve anterior tibialis kas elektromyografi, nazal basınç, termal sensör ile oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, pulse oksimetre ile parmak ucu oksijen saturasyonu ölçümleri, vücut pozisyonu ölçümleri yapıldı. İnceleme öncesi bireylerin kimlik bilgileri, cinsiyetleri, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları incelemeyi yapacak görevli teknisyen tarafından kaydedildi. Vücut Kitle İndeksi(VKİ) hesaplaması için ölçümler sonucu elde edilen santimetre cinsinden boy bilgileri önce metreye çevrildi (cm/100) ve bu değer in karesi alındı (m²). Ağırlık (kg) değeri, hesaplanan m² değerine bölünerek (kg/m²) bireylerin beden kitle indeksi değeri saptandı(VKİ= Ağırlık (kg) / Boy (m²))

3.1.İstatiksel Analiz

İstatistik analizler yapılmadan önce veriler uygun hipotezler ile uygunlukları tespit edildi. Çalışmada istatistik analizler IBM SPSS 20.0 (IBM Inc. Chicago, IL.) programı kullanılarak elde edildi. Tüm karşılaştırmalarda p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi ve %95 güven düzeyinde değerlendirildi.

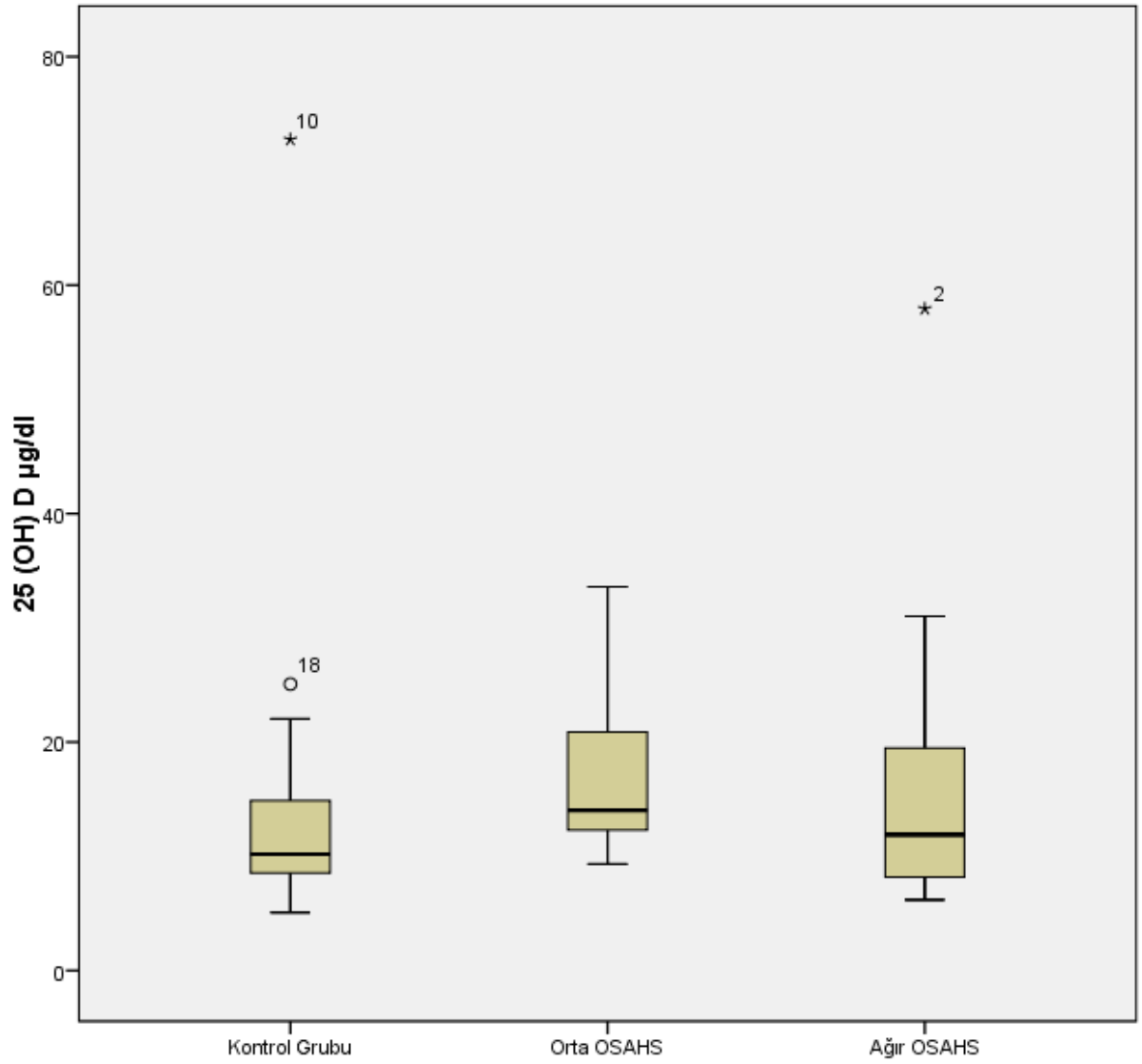
Dağılımları normal olup olmadığının analizi için “Kolmogorov-Smirnov Normallik testi”, homojen varyans eşitliğinin uygunluğu “Levene Testi” kullanıldı. Verilerin analizlerde doğrulandığı veya doğrulanmadığı verilerin yapısına dikkat edilerek karar verildi. Sürekli değişkenlerde ortalama ± standart sapma veya medyan, kategorik değişkenler ise hasta sayıları ve yüzde ile ifade edildi. Normal dağılım gösteren verilerde ki-kare kategorik değişkenlerin analizinde, Independent t-test sayısal değişkenlerin analizinde kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için hipotezlerin doğrulandığı durumlarda One-Way ANOVA, sağlanmadığı durumlarda Kruskal Wallis-H Testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. One-Way Anova’dan anlamlı farklı sonuçları değerlendirmek için homojen olmayan durumlarda Tamhane testi ve homojen olduğu durumlarda ise Tukey Testi kullanıldı. Değişkenlerin ikili korelasyonunu araştırmak için Paired-Samples’ t testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde değişkenlerin homojen olduğu durumlarda Spearman Derece Korelasyon testi, homojen olmadığı durumlarda Kendall korelasyon testi uygulandı.

4.BULGULAR

Tablo 6. Grupların Vitamin D ile ilişkisi

<i>Kontrol Grubu</i>	<i>Orta Düzey OSAHS</i>	<i>Ağır OSAHS</i>	<i>P değeri</i>	<i>p</i>
D vit eks 10.3±3.63	13.7±3.68	11.5±4.17	<0.0001*	<0.0001*
D vit yet. 23.5±2.15	23.7±3.93	22.9±1.77	0.2329	
D vit normal 72.75±0.00 ^a	33.5±0.00 ^a	44.4±19.0	<0.0001*	

Analizler için uygulanan parametrik ve non-parametrik değerler için Kruskal-Wallis H ve Mann-Whitney U testleri ile, ikili korelasyon karşılaştırmaları için kullanılan Tukey testlerinden elde edilen değerlere göre D vitamini eksikliği ve normal D vitamini bakımından anlamlı p değerleri saptanırken ($p < 0.05$); D vitamini yetersizliği ile ilgili istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). D vitamini seviyeleri ile kontrol ve hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$). OSAHS gruplarının D vitamini ortalamalarının değerleri birbirlerine yakın oldukları görülmektedir. D vitamini seviyesi ortalamasının kontrol grubunda en yüksek olduğu bulundu. D vitamini eksikliğinin ve Normal D vitamini düzeyi grubunun OSAHS gruplarındaki istatistiksel farklılığı anlamlı çıkarken ($p < 0.001$) D vitamini yetersizliğinin OSAHS grupları ile bağlantısının istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı görülmektedir ($p > 0.05$). OSAHS gruplarındaki D vitamini yetersizliği ortalamalarının birbirlerine yakın çıktığı belirtilmiştir.



Şekil 3. OSAHS grupları arasındaki 25(OH)D seviyeleri karşılaştırma tablosu

Kontrol grubunda serum 25(OH)D seviyesi önemli derecede farklılık olmadığı görülmektedir. Ağır osahs grubunda 25(OH)D seviyelerinin daha çeşitli olduğu saptanmaktadır.

Tablo 7. Grupların cinsiyet dağılımı

	Kontrol Grubu	Orta OSAHS	Ağır OSAHS	Toplam
Erkek	9 (%21.95)	12 (%29.26)	20 (%48.78)	41 (%60.29)
Kadın	9 (%33.33)	4 (%14.81)	14 (%51.85)	27 (%39.70)
Toplam	18 (%26.47)	16 (%23.52)	34 (%50.00)	68 (%100)

Gruplarda erkek hasta oranının %60.29, kadın hasta oranının ise %39.70 olduğu görüldü. Analizler sonucunda orta düzey osahs grubunda (12/4) ve ağır osahs grubunda (20/14)erkek hasta sayısının fazla olduğunun(12/4), kontrol grubunda ise kadın erkek hasta sayısının eşit olduğu görülmüştür.

Tablo 8. Demografik değişkenlerin sonuçları

	AHI<15 (N =18)	15≤AHI<30 (N =16)	30≤AHI (N =34)	P değeri
Yaş	41.1±12.5	52.8±11.7	53.5±11.2	<0.0001*
Cinsiyet(K/E)	9/9	4/12	14/20	1.000
Boy(cm)	168.8±9.88	171.5±8.0	163.0±20.8	0.401
Kilo(kg)	80.4±18.5	91.0±11.7	100.6±15.1	<0.0001*
VKİ(kg/m ²)	28.2±6.67	31.1±5.45	36.8±7.47	0.241

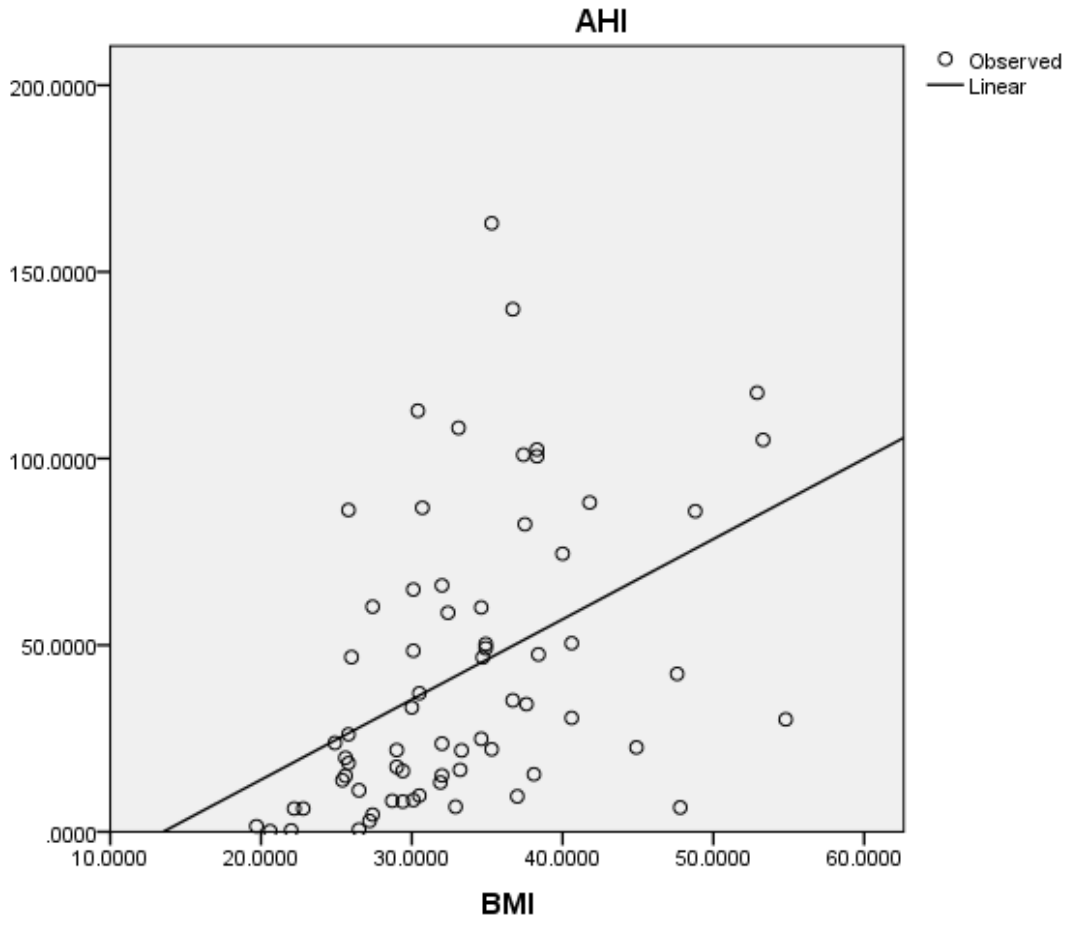
Demografik parametrelerin analizlerine göre parametrik ve non-parametrik değişkenler için kullanılan tek yönlü ANOVA testi, ki-kare testi ve Kruskall wallis H testleri analizlerine göre Yaş ve Kilo parametrelerinin p değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkarken(p<0.0001), Boy ve VKİ parametrelerinde anlamlı p değerlerine rastlanmamıştır(p>0.05). Sparmen, Tamhane ve Tukey ikili testlerinden çıkan sonuçlara göre Orta ve Ağır OSAHS hastalarının yaş parametresinin ortalama ve standart sapma değerleri birbirine yakın bulunmuştur. Tüm OSAHS gruplarında p değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmayan(p>0.05) boy parametresinin ortalamaları birbirlerine yakın bulunmuştur. Kontrol grubunun demografik parametreleri orta ve ağır OSAHS gruplarından daha düşük olduğu görüldü. Ayrıca control grubunun vki ortalaması orta OSAHS'a yakın

olup, Ağır osahs'tan düşük bulundu. Orta düzey osahs grubunun boy ortalaması kontrol grubuna yakın olduğu görülürken, ağır osahs grubunun boy ortalamasının üç grup arasında en düşük olduğu saptandı.

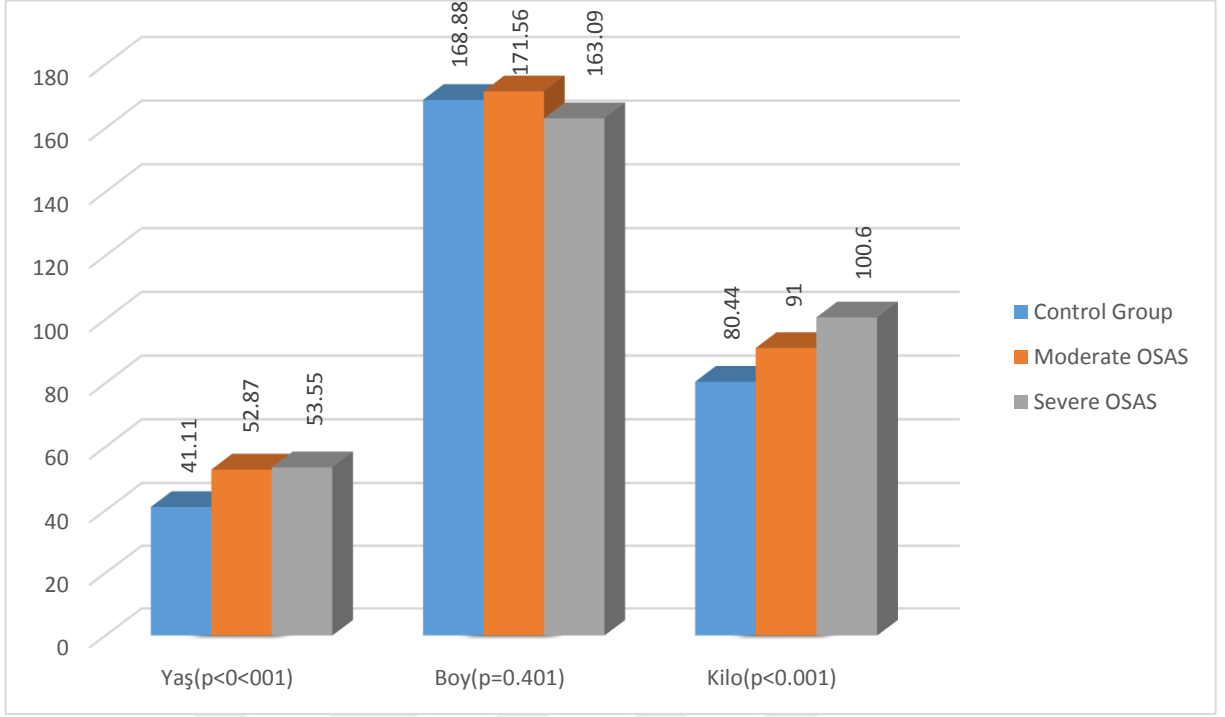
Tablo 9. Vücut kitle indeksi ve Apne Hipopne İndeksi arasındaki ilişki

	VKİ			TOPLAM	p		
	DÜŞÜK	YÜKSEK			p _{cases}	p _{sig}	
AHI	15	N 5	13	18	0.241	0.242	} 0.241
		% 27.7	72.2	100.0			
	1530	N 1	15	16	. ^a	0.266	
		% 6.25	87.5	100			
	30	N 0	34	34	-	0.254	
		% 0	100	100			
TOPLAM	N 6	62	68				
	% 8.82	91.1	100				

Yapılan ki-kare testi, student-t testi ve spearmen korelasyon testlerine göre tüm olguların düşük yüksek VKİ ve AHI grupları arasında anlamlı farklılığa rastlanamadı(p>0.05). D vitamini ve VKİ ilişkisinde (p=0.241) p>0.05 olduğundan dolayı istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmadı.



Şekil 4.VKi-AHI scatter grafiği

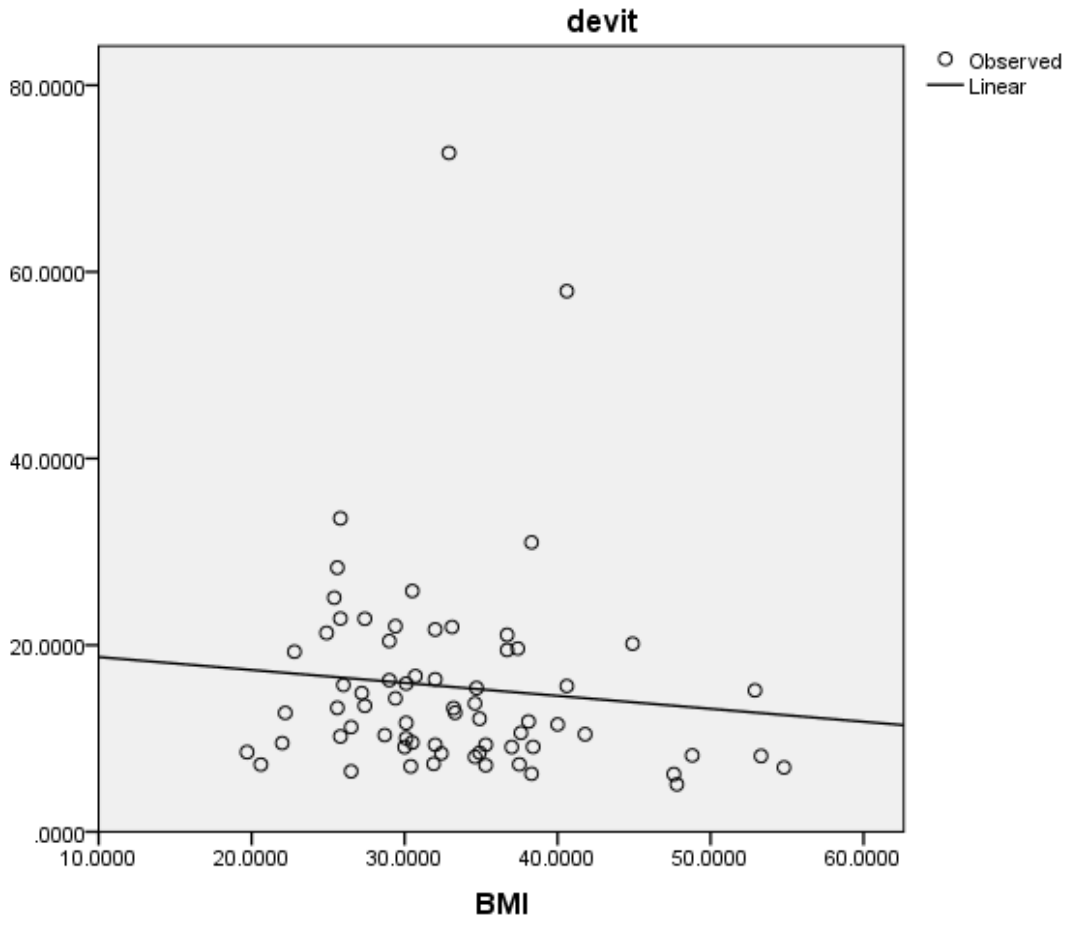


Şekil 5. OSAHS gruplarının yaş, boy ve kilo ortalamaları

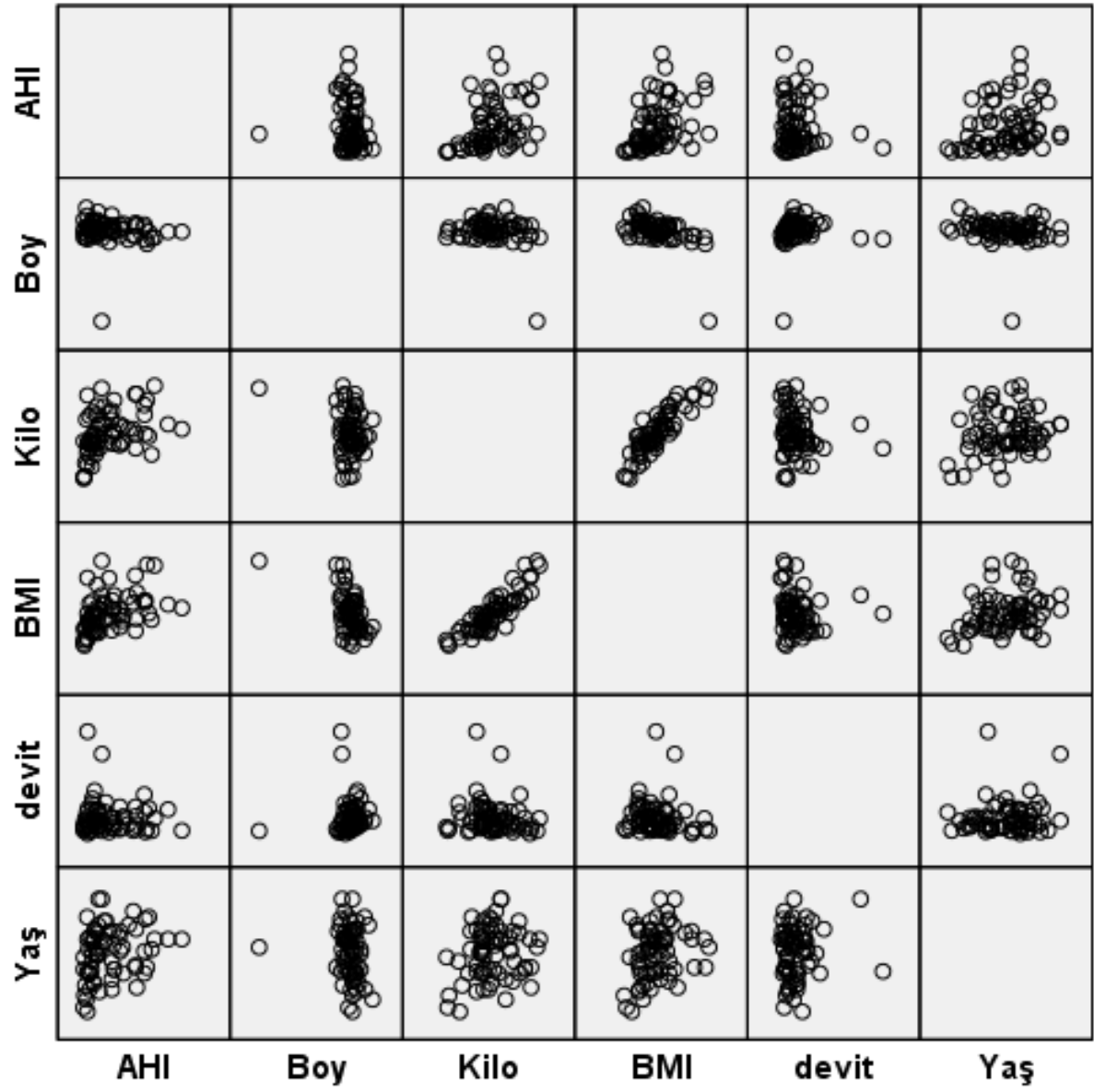
Tablo 10. Vücut Kitle İndeksi ile Vitamin D arasındaki ilişki

	VKİ			TOPLAM	p		
	DÜŞÜK	YÜKSEK			p _{cases}	p _{sig}	
D. vit	Eks.	N	5	47	52	0.220	0.212
		%	9.61	90.3	100.0		
	Yet.	N	1	11	12	. ^a	0.232
		%	8.33	91.66	100		
	N.	N	0	4	4	-	0.213
		%	0	100	100		
TOPLAM		N	6	62	68		
		%	8.82	91.1	100		

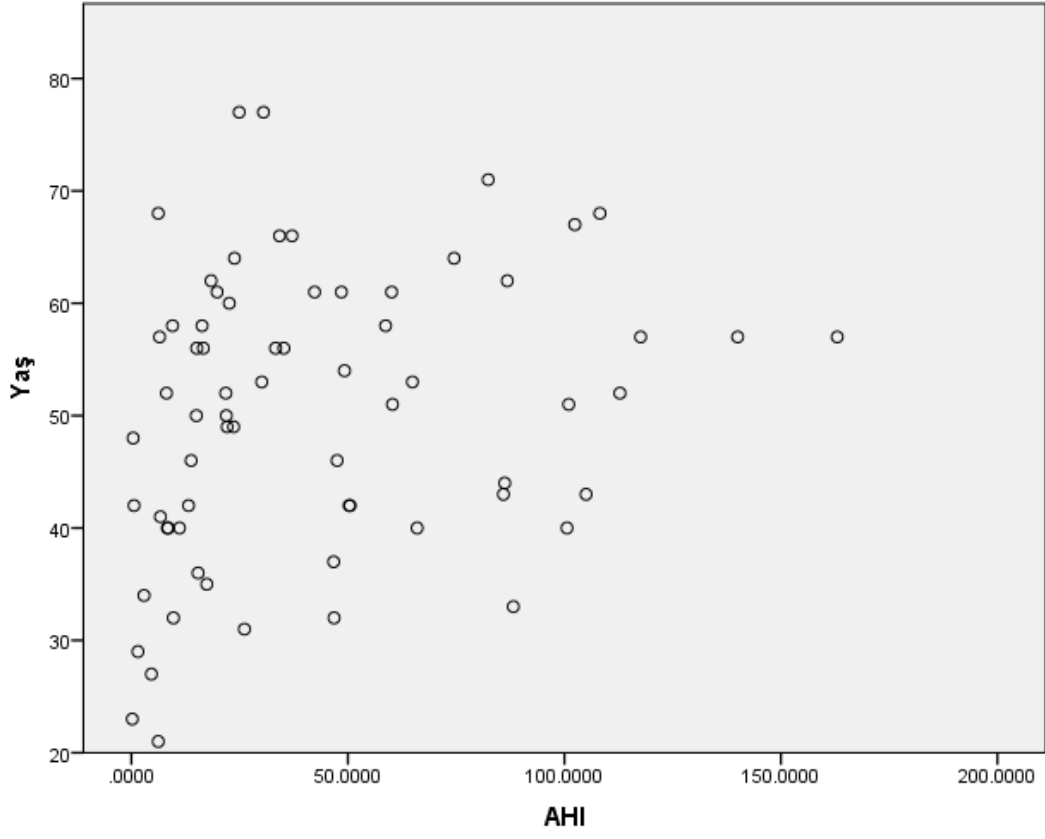
Yapılan tek yönlü ANOVA, ki-kare ve spearmen korelasyon testlerine göre tüm olguların düşük-yüksek VKİ ve D vitamini grupları arasında anlamlı farklılığa rastlanamadı ($p > 0.05$). D vitamini ve VKİ ilişkisinde $p > 0.05$ olduğundan dolayı istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmadı.



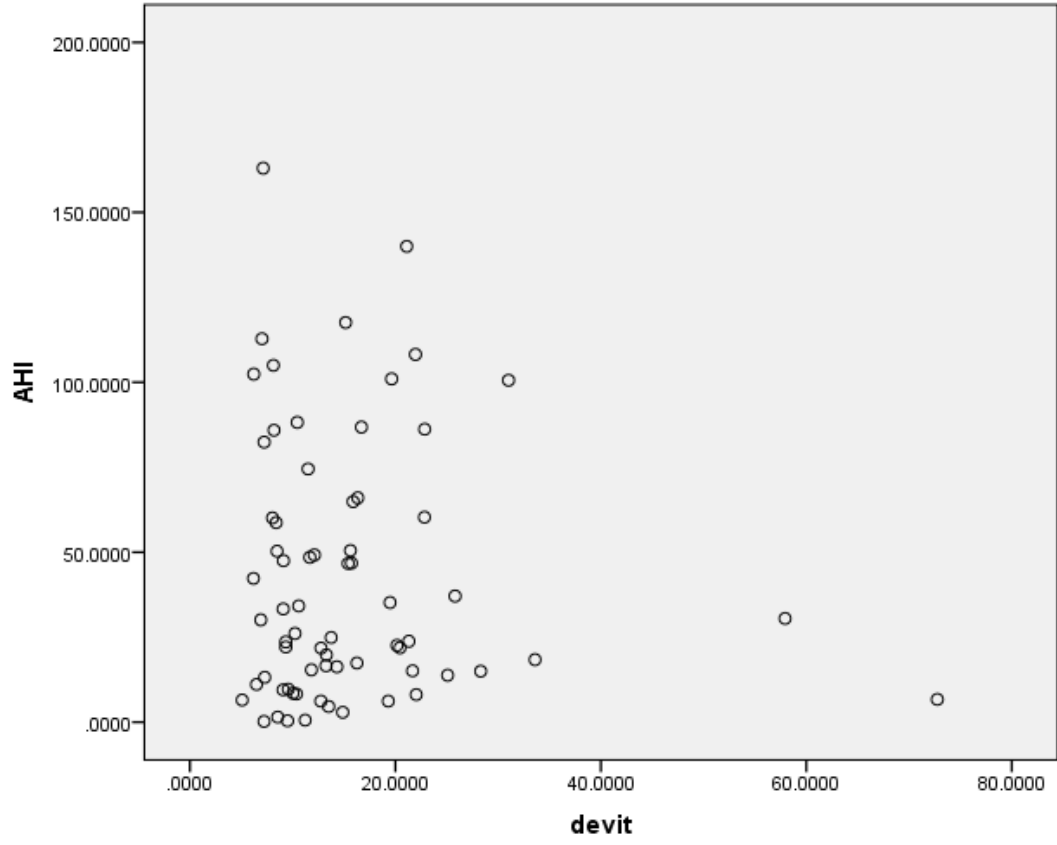
Şekil 6. D vitamini VKI scatter grafiği



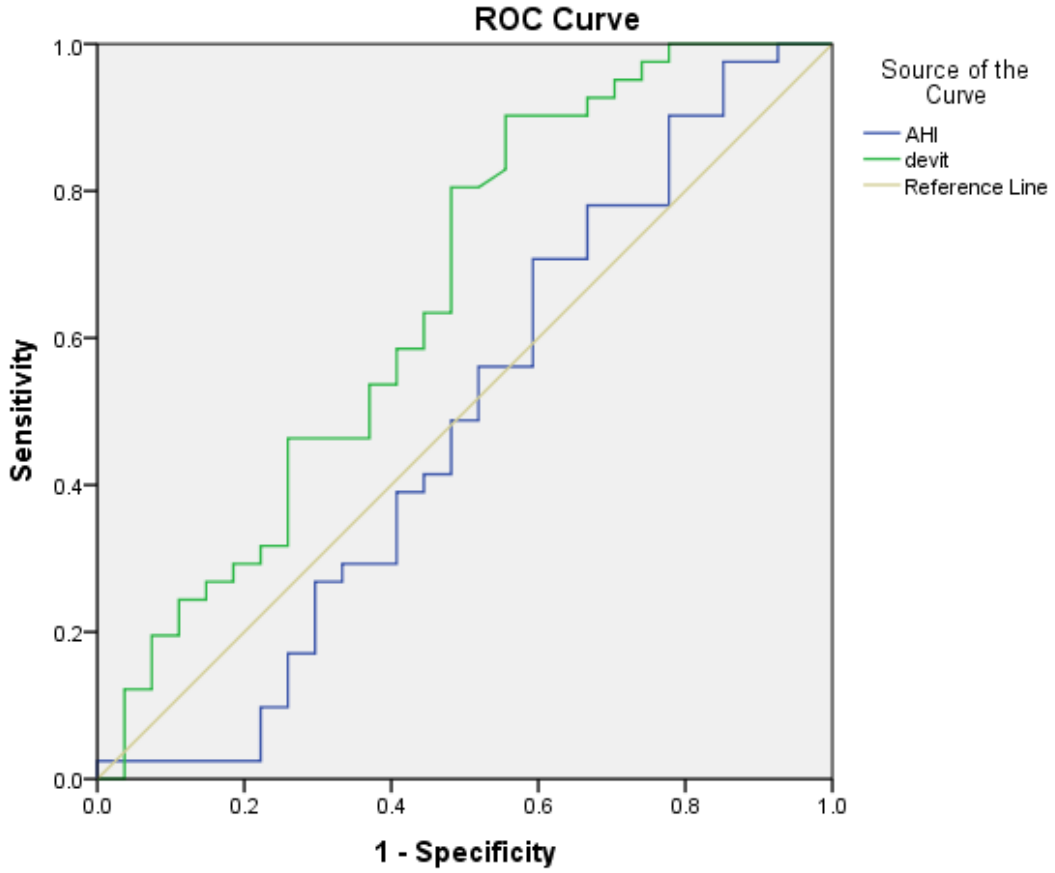
Şekil 7. Grupların AHI değerlerinin demografik parametler ile korelasyon grafiği



Şekil 8. AHI ile yaş parametresinin korelasyon grafiği



Şekil 9. AHI ile D vitamininin scatter grafiği



Şekil 10. Apne hipopne indeksi ve vitamin D için ROC curve analizi

Yapılan logistik regresyon analizi ile AHI değerleri ile d vitamini arasında bağımsız ilişkili olduğu görüldü. D vitamini için alan AUROC .658 ($0.5 < \text{AUROC} < 1.0$), p değeri ise 0.028 (Null hypothesis: true area =0.5) bulundu. D vitaminin 9.8 cut-off değerinin OSAHS için %78 sensitiv, %48 spesifik sonuçlanan ROC eğrisi analizinde AUROC değeri .658(%95 CL = 0.519 – 0.797, $p < 0.028$)

5.TARTIŞMA

İçinde yaşamakta olduğumuz yüzyılda yaşam tarzı değişimleri insanları kapalı alanlarda çok daha fazla zaman geçirmeye yöneltmektedir. Vitamin D eksikliği bu yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte dünya çapında yaygınlaşmaktadır(271-275). Vitamin D günümüzde bir steroid hormon olarak tanımlanmaktadır. Vitamin D'nin kemik metabolizması ve kalsiyum metabolizmasında etkili olmasının yanında diğer organların fonksiyonlarında da etkili oldukları bildirilmiştir. D vitamininin normal ve malign hücre gelişimi ve farklılaşmasını etkileyen pek çok hücreyel olayın regülasyonunda rol aldığı görülmektedir. İmmun sistem, kardiyovasküler sistem bunların sadece birkaçıdır. Vitamin D reseptörlerinin beyin, kolon, meme, kas, deri, prostat, kanser hücreleri gibi 36'nın üzerindeki sayıda farklı dokuda bulunduğu keşfedilmesi ve kolon, beyin, makrofaj, plasenta, endotel gibi 10'un üzerinde ekstrarenal dokuda 1,25 (OH) D üretiminin olduğu bulunması bu hormonun kalsiyum metabolizması dışında geniş bir etki alanı olduğuna dair ipuçları vermektedir(11). Böbreğin dışındaki pek çok dokuda bulunan , 1,25(OH) D'nin otokrin ve parakrin etkileri olmasının yanında endokrin fonksiyonları da yerine getirmekte, otoimmün hastalıkların ve enfeksiyon hastalıklarının gelişimindeki önemli fizyolojik süreçleri etkilemekte, kanser gelişiminde etkisi olmakta, fizyolojik ve mental fonksiyonları etkileyen hücrelerin sağkalımında etki oluşturmaktadır(4-9). Obstruktif uyku apne sendromu, son 50 yıl içinde tanımlanan en önemli sağlık sorunlarından biridir. Morbiditenin ve dünya çapında mortalitenin önemli bir nedenidir. OSAHS, açıklanamayan ciddi gündüz uykuluğunun ve uyku saati başına en az beş solunum olayının (apne veya hipopne) birlikte bulunmasıdır. Apneler uyku sırasında yetişkinlerde solunumun en az 10 saniye süreyle durması, hipopne ise solunumun devam etmesine karşılık ventilasyonun en az 10 saniye süreyle önceki bazal değerine göre en az %50 oranında azalması olarak tanımlanır. OSAHS tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir. AHI uyku sırasında saat başına ortalama apne ve hipopne sayısı olarak tanımlanmaktadır. Obstruktif uyku apnesi sendromu gelişimi için risk faktörlerinden birisi vakaların %70'inde raporlanan obezitedir(1,10,114,276). Yine OSAHS ciddiyeti ve insidansı ile ilişkili olarak etnisite, kış mevsimi, fiziksel aktivite yokluğu kendini göstermektedir(277-279). Ayrıca sistemik inflamasyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, kemik kaybında artış gibi metabolik bozukluklar uyku apnesi ile bağlantılı olabilmektedir(1,10,280,281). Vitamin D eksikliği ile ilişkili pek çok durum ile OSAHS ile ilişkili durumlar birbiri ile üst üste gelmektedir. Koyu deri pigmentasyonu, kış mevsimi, obezite, fiziksel aktivite yokluğu hem

vitamin D eksikliği hem de OSAHS ile ilişkilidir. OSAHS ile ilişkili metabolik durumların bir çoğu vitamin D eksikliği ile de ilişkili bulunmaktadır, sistemik inflamasyonda artma, glukoz metabolizmasında bozulma, dislipidemi, kemik deformiteleri bunlardan birkaçıdır(3,280,282,283). Gominak ve ark dünyadaki uyku bozukluğu epidemisinin vitamin D eksikliği ile ilişkili olabileceği hipotezini önermişlerdir, uyku bozuklukları ve vitamin D eksikliği arasında anatomik ve epidemiyolojik bağlantı olabileceğini öne sürmüşlerdir ve vitamin D'nin yalnızca kemik ve kalsiyum metabolizması üzerine etkili olmakla sınırlı olduğu görüşünün bir "dogma" olduğunu belirtip, vitamin D etkilerinin araştırılmasına engel teşkil ettiğine dikkat çekmişlerdir(3) Vitamin D reseptörlerinin anterior ve posterior hipotalamus, substantia nigra, orta beyin, raphe nükleusu, nucleus retikularis pontis oralis ve kaudalis bölgelerinde bulunduğu bildirilmiştir(284-287). Uykunun başlatılması ve idamesi için işlev görmekte olan bu bölgelerde vitamin d reseptörlerinin bulunması OSAHS etyolojisi açısından anlam taşımaktadır. Hipotalamus ve projeksiyonları, nucleus retikularis pontis uyku/uyanıklık durumunun koordinasyonunda ve uyku sırasında bulbar ve somatik kas yapılarının paralizisinde görevlidir. Beyinsapı pacemaker hücreleri uykunun zamanlamasında işlev görmektedir. Vitamin D'nin bu beyin bölgelerine etkilerinin olması uyku bozuklukları tedavisi ve etyolojisinde 25(OH)D'nin rolüne dikkat çekmektedir(3). İnflamasyon ve obstruktif uyku apnesi arasında ilişkinin varlığı araştırmalara konu olmaktadır. Lin ve ark. inflamasyon markerlarından birisi olan yüksek sensitiviteli c reaktif protein (hsCRP) düzeylerinin obezite gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak OSAHS ciddiyeti ile bağlantılı olduğunu raporlamışlardır(280). 1,25(OH)D'nin inflamasyon üzerindeki etkilerinin üzerinde durulmaktadır. Düşük 1,25(OH)D düzeylerinin sistemik inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. OSAHS hastalarında IL-6, TNF alfa gibi inflamatuvar markerlarda da yükselme saptanmıştır(288-290). CPAP tedavisinin OSAHS hastalarında CRP seviyelerinde düşüş sağladığı bildirilmiştir(291). Obstruktif uyku apnesinde kardiyovasküler morbiditenin sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(292). OSAHS hastalarında gündüz uykululuğunun oluşumunda inflamatuvar sitokinlerin görevli olduğu bildirilmiştir(293). OSAHS'ın vasküler inflamasyon, kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili olması, gaz değişimine ve uykunun sürekliliğine müdahil olması ile açıklanmaktadır. İntermittan hipoksi, hiperkapni gelişimi ve uykunun fragmanite olması sempatik sistem aktivasyonuna yol açmaktadır. İntermittan hipoksinin NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), HIF-1(Hypoxia-inducible factor-1) gibi inflamasyon ve DNA transkripsiyonuna etkili faktörlerin direkt

stimulasyonunu sağladığı raporlanmıştır. Sempatik stimulasyon sonucu lipoliz aktive olmakta, insulin rezistansına zemin hazırlanmaktadır ve aynı zamanda sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gelişimine katkı sağlayan serbest yağ asidi üretiminde artışa yol açmaktadır(290,294-296). NFκB'nin inflamatuvar kaskad üzerinde TNF alfa, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri upregule ederek güçlendirici etkisi bulunmaktadır(290). Obstruktif uyku apnesi hastalarında transkripsiyon faktörü NFκB'nin ve sitokinler TNF alfa ve IL-8 düzeylerinin uykudaki hipoksi derecesi ile ilişkili olarak artmış ekspresyonu bulunmaktadır(288). Bu transkripsiyon faktörleri ve sitokinler üzerinde 1,25(OH)D'nin vitamin D reseptörleri aracılığı ile etkileri bilinmektedir, NFκB ailesine ait genlerin bazılarının VDR aracılığı ile down regüle edilebildiği raporlanmıştır(297-298).

Vitamin D makrofaj maturasyonu ve sitotoksik aktivitesi üzerinde indükleyicidir ve vitamin D eksikliği enfeksiyon riskini artırır(299). Cathelicidin gibi nonspesifik immunité ile ilişkili antimikrobiyal peptidlerin üretimi vitamin D etkisi ile artmaktadır(300). Makrofaj kaynaklı IFN gama üretiminin kontrolünde de vitamin D'nin rolü bulunmaktadır(301). Tonsiller hipertrofi tekrarlayan enfeksiyonlar ile gelişebilir ve obstruktif uyku apnesi ile ilişkili durumlardan birisidir(282). Vitamin D'nin tonsiller dokuda proliferasyonu yavaşlatabileceği gösterilmiştir(302). Kronik vitamin D eksikliğinin immunmodulasyonu etkileyerek unregule Th1 immunitéyi Th2 immun yanıtı göre daha etkin hale getirdiği bilinmektedir, proinflamatuvar olan bu durum doku yıkımına ve hastalık gelişimine zemin hazırlamaktadır(303). TNF alfa gibi pek çok antijen ile stimule olan proinflamatuvar sitokin upregule olmaktadır ve OSAHS ile ilişkili olabilecek kronik rinit oluşumuna katkıda bulunmaktadır(304).

Vitamin D reseptörü immun sistemin pek çok hücresinde eksprese olmaktadır, koruyucu regulator T hücreleri (T reg), invariant natural killer T hücreleri (iNKT), CD8 alfa hücrelerini içeren otoimmunité açısından koruyucu hücre grubunun üretimi için VDR'nin gerekli olduğu gösterilmiştir(305,306). 1,25(OH)D'nin yüzey major histokompatibilite kompleksi-2 (MHC-II) ekspresyonunu azaltarak makrofajlarda antijen sunum özelliğini baskıladığı raporlanmıştır(307). Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir araştırmada vitamin D desteğinin anti inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 seviyesinde yükselmeye neden olduğu ve inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, tip 1 diabetes mellitus gibi hastalıkların gelişiminde etkili bir sitokin olan IL-17 ile ilişkili T hücre üretimini azalttığı bildirilmiştir(308). OSAHS ve 1,25(OH)D'nin inflamasyon süreçlerindeki birbiri ile örtüşen

bu özellikleri bu iki antite arasındaki ilişki hakkında araştırma yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Vitamin D'nin bazı otoimmün hastalıklara karşı koruyucu etkisi olduğu raporlanmıştır. Multipl skleroz ve inflamatuvar barsak hastalığı gelişimine karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir(306,309). Multipl skleroz tedavisinde 1,25(OH)D'nin standart tedaviye destek olarak eklenmesi ile olumlu yanıtlar alındığı raporlanmıştır(310). Romatoid artrit hastalarında hastalık ciddiyeti ile vitamin D seviyeleri arasında ilişki varlığı bildirilmiştir(311). Romatoid artrit tedavisine vitamin D'nin eklenmesinin bazı araştırmalarda faydalı olduğu hakkında literatür mevcuttur(307). Obstruktif uyku apnesi tedavisi de vitamin D'nin akla gelebileceği alanlardan birisi olabilir.

Tonsiller hipertrofi immun disregulasyon sonucu oluşabilmektedir ve uyku bozuklukları ile ilişkili bir durumdur. Adenotonsillektomi yapılan çocuklarda %78'inde 25(OH)D seviyeleri 30 ng/ml'nin altında bulunmuştur(312). Düşük vitamin D seviyeleri saptanan hastalarda OSAHS ile ilişkili olabilecek astım ve alerjik rinit gelişimi açısından artmış risk bulunmuştur(304,313-315). Ayrıca uyku apnesi gelişimi ile ilişkili olabilecek nazal polip fibroblastlarının proliferasyonunun 1,25(OH)D etkisi ile inhibe olduğu gösterilmiştir(316).

Düşük vitamin D seviyeleri ve uyku bozukluklarının ikisinde de somatik ağrı görülebilmektedir. Kronik nonspesifik ağrı şikayeti olan hastalarda vitamin D eksikliği prevalansı yüksek bulunmuştur(317,318) Yine myopatik ağrı ile vitamin D eksikliği arasında da ilişki bulunmaktadır, statin ilişkili myopatik ağrısı olan hastalarda vitamin D tedavisi ile ağrının düzeldiği bildirilmiştir(319). Kronik ağrı uyku kalitesinde düşmeye ve uyku süresinde kısaltmaya yol açmaktadır(320). Vitamin D eksikliğinin kronik nonspesifik muskuloiskeletal ağrıya sebep olduğu ile ilgili mevcut literatür uyku bozuklukları ve vitamin D arasındaki ilişki hakkında yeni bakış açıları doğurabilecektir. Uyku yoksunluğu ile ağrı algısında artış ve ağrı eşiğinde düşme arasındaki ilişki OSAHS hastalarında ve 25(OH)D eksikliği olanlarda da meydana gelen IL-6 düzeylerinde artış ile ilişkili bulunmuştur(307,321,322).

Görüldüğü üzere mevcut literatür vitamin D metabolizmasındaki değişimlerin OSAHS'ın prezentasyonu ve ciddiyeti konusunda önemli rol oynayabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Enlem UV ışını seviyelerini etkilemektedir, ekvatorndan kutuplara doğru gidildikçe vitamin D sentezi için gerekli olan UV seviyelerinde düşüş olmaktadır. Rakım seviyeleri de UV ışını üzerinde etkili olmaktadır. Daha yüksek rakım seviyelerinde UV ışınları atmosferde daha kısa mesafe kat etmekte ve UV ile etkileşebilecek aerosol, ozon gibi etmenlerle karşılaşma ihtimali azalmaktadır(102). Rakım ve ultraviole ışınları ile ilgili yapıla bir araştırmada Kollias ve ark. rakım seviyesindeki her 1000m artış ile UV indeksinde deride eritemal etki yapan dozunda %18 değişim olduğunu bildirmişlerdir(323). Rakım yüksekliğine karşı solunum sistemi bir dizi adaptasyon geliştirmektedir, bu süreç saatler, günler ve aylar sürmektedir. Hipoksiye karşı yanıt olarak ventilasyon ve PaO₂'de progresif artış, PaCO₂'de düşüş görülmektedir(324). Yüksek rakıma karşı solunum adaptasyonunda periferel kemoreseptörler önemli role sahiptir, rakıma bağlı olarak solunumun adaptasyonu birkaç haftaya kadar sürebilir. (325). Rakım seviyesine göre yapılan araştırmalarda adaptasyonun 3000 metrede 4 gün, 4000 metrede 23 hafta ve 5050 metrede 4-6 hafta sürebildiği bildirilmiştir(326-329). Rakımın yanında yaş, çevresel ve genetik faktörler de bu süreyi etkileyebilmektedir. Solunum adaptasyonunun en önemli komponentleri PaO₂'de parsiyel restorasyon ve beraberinde PaCO₂'deki düşmedir(330). Yüksek rakımda uyku solunum paterninde değişimler gözlenmektedir, periyodik solunum olarak adlandırılan ve apne ile kesilen 2-4 adet solunum ile devam edebilen prematür infantlardaki solunuma benzer bir solunum paterni ortaya çıkabilmektedir(331). Bu periyodik uyku paterninin adaptif mi yoksa maladaptif bir mekanizma olduğu, bu mekanizmanın anahtar özelliklerinin neler olduğu henüz cevaplanmayı bekleyen sorulardır(325). And Dağları ve Tibet gibi yüksek rakımlı coğrafi bölgelerde yaşayan insanlarda yapılan araştırmalar kronik hipoksiye karşı birbirinden farklı adaptasyonlar olduğunu göstermiştir, kronik hipoksiye karşı yüksek rakımda yaşayan insanların adaptasyon mekanizmaları konusunda literatürün yeni araştırmalar ile genişletilmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir(332-334). Obstruktif uyku apnesi sendromunun yüksek rakımdaki hastalarda özellikleri ve yüksek rakımın OSAHS hastaları üzerindeki etkileri hakkında literatür yüksek rakım ve santral uyku apnesi ile ilgili araştırmalara nazaran kısıtlı kalmaktadır(325). Pollard ve ark OSAHS hastalarının yüksek rakıma çıkmasının hastalığı kötüleştirme ihtimali olduğunu bildirmiş olsalar da, bu hastalık grubunda yüksek rakımın hastalık şiddetini artırdığına dair araştırmalar küçük hasta gruplarında yapılmıştır(335,336). Nussbaumer ve ark. 2590 metreye kadar olan rakımlarda OSAHS hastalarında hipoksemide artış olduğunu belirtmişlerdir(337). Yüksek rakımda yaşayan OSAHS hastalarında optimal tedavi yaklaşımı ve hastalığın etkileri Ainslie ve

ark.'nın belirttiği gibi büyük oranda bilinmezlik taşımaktadır. Yüksek rakımda solunum ve uyku ile ilgili mekanizmaların pek çok özelliği henüz aydınlatılmayı beklemektedir, yüksek ve alçak rakımlı coğrafi bölgelerde yaşayan insanların bu alandaki fizyolojik değişimleri ve uyku dönemi fizyolojisi konusunda entegre çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır(325). 1768 metre rakımda bulunan Kars bölgesi OSAHS, vitamin D ve rakım ilişkileri konusundaki araştırmalara katkı sağlama potansiyeli taşımaktadır.

OSAHS ile vitamin D arasındaki ilişki güncel bir konudur. Bu konu hakkındaki araştırmalar literatürde kısıtlı sayıdadır ve bu konuda yeni araştırmalara ihtiyaç gözükmemektedir. Son bir-iki yılda vitamin D'nin pleiotropik etkileri hakkındaki farkındalığın artışı, OSAHS'ın bir inflamatuvar hastalık olduğu konusundaki görüşlerin ağırlık kazanması neticesinde literatüre bu konuda katkı sağlayan yayınlarda artış göze çarpmaktadır.

Mete ve ark Journal of Endocrinological Investigation dergisinde yayınlanan Ankara bölgesinde ocak 2010 ve mayıs 2011 arasında 182 hastada yaptıkları çalışmada OSAHS ile vitamin D arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bu araştırmada ağır OSAHS olgularında orta, hafif OSAHS olgularına göre serum 25(OH)D seviyelerinin anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur. Ağır OSAHS grubunda serum 25(OH)D seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş (p:0,01), yine ağır OSAHS grubu ile orta OSAHS grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur(p:0,019). Bu çalışmada ağır OSAHS grubu hastalarının %78'inde serum 25(OH)D seviyeleri vitamin D eksikliği ile uyumludur ve ağır OSAHS grubu ile kontrol grubu arasında vitamin D eksikliği olanların oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p:0,015). Benzer fark ağır ve orta OSAHS vakaları arasında da bulunmuştur(p:0,02) (338). Erden ve ark. ise yaptıkları çalışmada serum 25(OH)D seviyelerinin kontrol grubuna göre OSAHS gruplarında daha düşük olduğunu raporlamışlardır(339). Bizim araştırmamız da rakım düzeyi daha yüksek olmakla birlikte Türkiye'de yapılan bu araştırmalarda uyumlu sonuçlar vermiştir. Çalışmamızda D vitamini seviyeleri ile kontrol ve hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır(p<0.05) ve D vitamini eksikliğinin ve Normal D vitamini düzeyi grubunun OSAHS gruplarındaki istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001). Çalışmamızda ağır OSAHS grubunda vitamin D düzeylerindeki belirgin düşüş literatürle uyumlu olarak gözlenmiştir. Çalışmamızda ilgi çeken bir diğer özellik ise normal vitamin D düzeyleri karşılaştırmasında da OSAHS gruplarındaki istatistiksel farklılığın anlamlı

bulunmasıdır.($p<0.001$) Bu sonucun vitamin D'nin OSAHS etyolojisi, hastalık şiddeti üzerindeki etkileri konusundaki hipotezleri destekler nitelikte olduğu kanısındayız.

2017 yılında Toujani ve ark. ise 92 ağır OSAHS hastası ve vitamin D eksikliği olan hasta ve 30 kontrol grubu arasında yaptıkları araştırmada hasta grubunda ortalama vitamin D düzeyini 7.9 ± 2.9 ng/ml olarak raporlamışlardır, bu araştırmada serum 25(OH)D seviyeleri ile AHI skoru arasında ağır OSAHS hastalarında anlamlı fark bulunmamıştır($p:0,9$)(340). Tunus gibi güneşten yararlanma oranının yüksek olduğu bir coğrafi bölgede yapılan bu araştırmada ağır OSAHS hastalarındaki vitamin D eksikliğinin yaygınlığı dikkat çekicidir. Bizim araştırmamızda ağır OSAHS olan ve vitamin D eksikliği olan hastalarımızda ortalama serum 25(OH)D düzeyi $11,5 \pm 4,17$ ng/ml bulunmuştur. Kars bölgesinin rakımının yüksek oluşu güneşten yararlanma oranını etkileyerek bu düzey farklılığına katkı sağlıyor olabilir. Yine güneşten yararlanma oranının yüksek olduğu coğrafi bölgede yapılan bir diğer araştırmada ağır OSAHS hastalarının diğer gruplara göre daha düşük serum 25(OH)D seviyelerine sahip olduğu bildirilmiştir($p:0,003$). Fakat OSAHS ile kontrol grubu arasında 25(OH)D seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca vitamin D eksikliği olanların sayısının OSAHS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür($p<0,05$)(341).

İrlanda'da 106 hastada yapılan bir çalışmada OSAHS ciddiyeti arttıkça 25(OH)D serum seviyelerinde düşme gözlemlenmiştir($p:0,003$) Vitamin D seviyeleri OSAHS olmayanlarda en yüksek iken OSAHS derecesi arttıkça vitamin D eksikliği olanların oranı da artma göstermiştir($p:0,003$). Bu araştırma OSAHS prezentasyonunun erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğunu raporlamıştır. Bizim çalışmamızda da OSAHS literatürüne uygun olarak erkek hasta oranının %60.29, kadın hasta oranının ise %39.70 olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda orta düzey OSAHS grubunda (12/4) ve ağır OSAHS grubunda (20/14)erkek hasta sayısının fazla olduğu(12/4) görülürken, kontrol grubunda ise kadın erkek hasta sayısının eşit olduğu görüldü. Kerley ve ark. çalışmalarında vücut kitle indeksi(VKİ) ile serum 25(OH)D seviyeleri ve VKİ ile apne hipopne indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda VKİ ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı. Kerley ve ark.'nın çalışmasında yer alan 75 OSAHS tanılı hastanın yalnızca bir tanesinde yeterli serum 25(OH)D seviyesi olduğu saptanmıştır. Ağır OSAHS grubunda vitamin D yetmezliği %82 ile en yüksek oranda görülmekte iken bu oran orta OSAHS grubunda %61 ve OSAHS olmayanlarda %32 olarak bulunmuştur. Kerley ve

ark. araştırmalarının güneş işığından yararlanma oranının dūřuk olduğu enlem ve boylamda yapmış olduklarına dikkat çekmişler ve OSAHS ile vitamin D arasındaki ilişkinin vitamin D ve OSAHS'ın inflamasyonla ilişkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir(276).

Yapılan bir araştırmada ise OSAHS ciddiyeti ile vitamin D eksikliği olanların oranında artma görülmüş fakat istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu araştırma literatürden farklılık göstermekle birlikte araştırmaya katılanların çok yüksek oranda erkek cinsiyette olması ve katılanların sayısının kısıtlı olması nedeniyle bu konuda yeni araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir(342). 2017 yılında Salepi ve ark. OSAHS tanılı hastaların %75'inde vitamin D eksikliği olduğunu saptamışlardır fakat vitamin D seviyeleri ile AHI arasında korelasyona rastlanmamıştır(p:0,35) Bu alışmada OSAHS olmayanlarla OSAHS hastaları arasında ortalama vitamin D seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır(p:0,89) Araştırmacıların da belirttiği gibi bu çalışmada kontrol grubunun kısıtlı sayıda olması OSAHS ve vitamin D arasındaki ilişkiyi belirlemede kısıtlayıcı olmaktadır ve araştırmaya katılanların sayısının artırılması gerekmektedir(343).

Vitamin D ve OSAHS arasındaki ilişki yetişkin populyasyonda gösterildiği gibi pediatrik populyasyonda da görülmüştür. zgrhan ve ark. ise pediatrik yaş grubunda yaptıkları anket tabanlı çalışmada 25(OH)D seviyesinin dşuk olmasının OSAHS gelişim riskini artırdığını bildirmişlerdir(p:0,030)(344). Bir diğer araştırmada ise 25(OH)D seviyelerinin obez ve obez olmayanlarda OSAHS hastalığı olanlarının OSAHS olmayanlara göre daha dşuk olduğu bildirilmiştir(p<0,01)(345).

Yetişkin hastalarda uyku süresi ve serum 25(OH)D seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyen Shiue ve ark. yaş, cinsiyet, kan basıncı, vücut kitle indeksi gibi değişkenler de gözden geçirildikten sonra, uyku süresi ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir(p:0,51). Fakat uykuya dalmak için geçen süre ile serum 25(OH)D arasında istatikselsel olarak anlamlı ters orantı bulunmuştur(p:0,02)(346).

Literatürde vitamin D ve OSAHS şiddeti arasındaki ilişki hakkında yapılan geniş örneklemli araştırmalardan birisi olan Barcelo ve ark.'nın çalışmasında yeni tanı OSAHS hastalarında serum 25(OH)D seviyeleri ağır OSAHS grubunda orta OSAHS grubuna göre daha dşuk bulunmuştur(p:0,06). OSAHS hastalarında vitamin D serum seviyelerinde düşüklüğün prevalansı bu çalışmada yüksek olarak raporlanmıştır(%58,3). Araştırmacılar vitamin D düşüklüğünün akut faz yanıtına ve proinflamatuvar yanıtına neden olabileceğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda OSAHS hastalarında yaşam tarzı, mobilite azlığı gibi

nedenlerle vitamin D'nin daha düşük olabileceğini de belirtmişlerdir (347). Bozkurt ve ark. Endocrine dergisinde yayınlanan çalışmalarında AHI skoruna göre grupladıkları hastalarda serum 25(OH)D seviyeleri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı olmaması ile beraber(p:0,09), ağır OSAHS grubunda kontrol grubuna göre serum 25(OH)D seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir(p<0,05). Serum 25(OH)D seviyelerin AHI ölçümleri ile ters orantılı bulunmuştur(r:-0,13). Bozkurt ve ark. OSAHS hastalarında vitamin D destek tedavisinin inflamasyon üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceğini önermişlerdir(348). 2017 yılında yayımlanan bir başka araştırmada orta ve ağır OSAHS hastalarında serum 25(OH)D eksikliği riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir(orta OSAHS için p<0,01, ağır OSAHS için p:0,03) Bu çalışmada kısa uyku süresinin de vitamin D eksikliği riski oluşturduğu raporlanmıştır(p:0,01). Uyku kalitesinin vitamin D seviyesi düşük olan kişilerde azalmış olduğu görülmektedir(349). Goswami ve ark. da çalışmalarında benzer şekilde serum 25(OH)D seviyesi 6-23 ng/ml düzeyinde olanların 35-84 ng/ml düzeyinde olanlarla karşılaştırıldığında AHI skorunun 30/saat ve üzerinde olma ihtimalinin vitamin D seviyesi düşük olanlarda daha fazla olduğunu göstermişlerdir. (OR = 1.45; 95% CI = 1.02–2.07) Bu araştırma erkek cinsiyeti kapsamaktadır(350). Orta yaş grubundaki OSAHS hastalarında yapılan güncel bir araştırmada vitamin D seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur(p:0,019). VKİ de OSAHS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde farklılık göstermiştir(p<0,001)(351). Bizim çalışmamızda veriler üzerinde uygulanan Pearson's r korelasyon testi, Spearman Derece korelasyonu testi ve paired-samples t testlerine göre 25(OH)D ve AHI korelasyonu Pearson's r korelasyon testine (r = -0.7) ve Paired-samples t testine (AHI&D Vit. İkilisi korelasyon = -0.7) göre anlamlı çıktığı görüldü. Araştırmamızda serum 25(OH)D seviyeleri ile AHI arasında istatistiksel olarak anlamlı bağımsız korelasyonun bulunmuş olmasının bu konudaki mevcut literatüre katkı sağladığı düşüncesindeyiz. Ülkemizdeki farklı boylama sahip coğrafi bölgeleri de içeren entegre çalışmaların sonuçları zenginleştirme potansiyeli taşıdığı görülmektedir.

OSAHS ve vitamin D arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar daha önce de belirttiğimiz gibi son birkaç yıllık dönemde artış göstermektedir ve bu konudaki literatür henüz yeni katkılara ihtiyaç duymaktadır. Vitamin D reseptörlerinin vücuttaki pek çok sayıda dokuda varlığının yakın dönemde bulunması ve vitamin D'nin immun sistem, inflamasyon, kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi gibi pek çok alanda etkilerinin keşfi 25(OH)D hakkındaki farkındalığın her geçen yıl artmasını sağlamaktadır. OSAHS ve

vitamin D arasındaki ilişki konusundaki araştırmalar örneklem genişliğinin dar olması, entegre olmamaları gibi ortak eksiklikler göstermektedir. Bizim araştırmamız bulunduğu Kars bölgesinin rakım vb. coğrafi özelliklerinin OSAHS ve vitamin D üzerine potansiyel etkilerini araştırma konusunda yenilikler getirmektedir. Ülkemizde yüksek rakımda yapılan benzer araştırma bizim bilgimiz dahilinde bulunmamaktadır. Bizim araştırmamız bu konuda bir başlangıç niteliğinde olmaktadır. Türkiye’de bu konuda çok merkezli, entegre ve coğrafi farklılıkları gözönüne alan yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. 2011 Endocrine Society rehberinin vitamin D serum seviyelerinin taranması için önerdiği hastalıkları listesinde mevcut literatür incelendiğinde OSAHS’ın da bu listeye eklenebileceği kanısındayız. Ağır OSAHS hastalarında serum 25(OH)D düşüklüğünün birden çok araştırmada anlamlı bulunması, vitamin D’nin inflamasyon üzerindeki etkileri fizyolojik özellikleri ve OSAHS fizyopatolojisi arasındaki ilişki ile ilgili gittikçe artmakta olan kanıtlar bizi bu düşünceye yönlendirmektedir. Ayrıca CPAP tedavisi sonrasında serum vitamin D düzeyinde iyileşme olduğunda dair kanıtlar da bu konuda yönlendirici olmaktadır(352).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda vitamin D ile obstruktif uyku apne/hipopne sendromu derecesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda erkek hasta oranının %60.29, kadın hasta oranının ise %39.70 olduğu görüldü. Orta düzey osahs grubunda (12/4) ve ağır osahs grubunda (20/14)erkek hasta sayısının fazla olduğunun(12/4), kontrol grubunda ise kadın erkek hasta sayısının eşit olduğu görüldü. Gruplar arasında vücut kitle indeksi açısından anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$). D vitamini seviyeleri ile kontrol ve hastalık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$). D vitamini seviyesi ortalamasının kontrol grubunda en yüksek olduğu bulundu. D vitamini eksikliğinin ve Normal D vitamini düzeyi grubunun OSAHS gruplarındaki istatistiksel farklılığı anlamlı çıkarken ($p<0.001$) D vitamini yetersizliğinin OSAHS grupları ile bağlantısının istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı görüldü($p>0.05$). Veriler üzerinde uygulanan Pearson's r korelasyon testi, Spearman Derece korelasyonu testi ve paired-samples t testlerine göre D vitamini ve AHİ korelasyonu Pearson's r korelasyon testine ($r = -0.7$) ve Paired-samples t testine (AHİ&D Vit. İkili korelasyon = -0.7) göre anlamlı çıktığı görüldü.

Çalışmamızın sonuçları olarak dikkati çekenler AHI değerleri ile serum 25(OH)D seviyeleri arasında bağımsız ilişkili olduğu görülmesi, ağır OSAHS grubunda vitamin D düzeylerinin daha düşük olması ve normal vitamin D düzeyleri karşılaştırmasında da OSAHS gruplarındaki istatistiksel farklılığın anlamlı bulunmasıdır($p<0.001$). Vitamin D ve OSAHS arasındaki bağlantı konusundaki kanıtlar son dönemde artış göstermektedir, bizim çalışmamız da bu literatüre katkı sağlamaktadır. Bu konudaki araştırmalara daha geniş örneklemeler ile ve çok merkezli entegre çalışma modelleri ile devam edilmesinin gerekli olduğu kanısındayız. Vitamin D reseptörlerinin daha önce belirttiğimiz gibi beyin, kolon, meme, kas, deri, prostat, kanser hücreleri gibi 36'nın üzerindeki sayıda farklı dokuda bulunduğu görülmesi ve kolon, beyin, makrofaj, plasenta, endotel gibi 10'un üzerinde ekstrarenal dokuda 1,25 (OH) D üretiminin kanıtlanması artık bir hormon olarak tanımlanan vitamin D'nin kalsiyum metabolizmasını aşan geniş görev yelpazesini açıkça göstermektedir. Vitamin D'nin görevlerinin aydınlatılması akademik çevreleri bekleyen görevlerden birisidir. Otoimmün hastalıkların ve enfeksiyon hastalıklarının gelişiminde, kanser gelişiminde, fizyolojik ve mental fonksiyonları etkileyen hücrelerin sağkalımında işlevleri olduğu gösterilen 25(OH)D'nin OSAHS gelişimine katkıları hakkındaki kanıtlar da son yıllarda artış göstermektedir. OSAHS'ın gelişiminde inflamatuvar süreçlerin giderek

artan rollerinin farkedilmesi ve bu süreçlerde vitamin D'nin etkisinin gösterilmeye başlanması, vitamin D'nin uykunun santral sinir sistemi regulasyonu ile ilgili etkilerinin olduğu hipotezleri bunların birkaçıdır. CPAP tedavisi alan OSAHS'lılarda vitamin D düzeylerindeki yükselme varlığı gösterilmiştir. Vitamin D'nin çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılması ile ilgili araştırmalar son yıllarda göze çarpmaya başlamıştır. OSAHS tedavisi konusunda maliyet etkin bir destek olarak vitamin D'nin de akla getirilmesi aralarındaki ilişki ile ilgili mevcut kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda doğru bir seçenek olarak düşünülebilir. Çalışmamız bu konuda D vitamini ve OSAHS arasındaki ilişki hakkında değerli bilgiler sağlamakla birlikte bu konuda daha geniş çalışma grupları üzerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu konudaki geniş örneklemli, çok merkezli, entegre çalışmaların ihtiyacı kendisini göstermektedir.

Kaynaklar

- 1-Chokroverty S, Sleep Disorders Medicine, Basic Science, Technical Considerations and Clinical Aspects 4. Edition(2017) New York Springer-Verlag ISBN: 978-1-4939-6578-6.)
- 2-Christakos, Sylvia, et al. "Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects." *Physiological reviews*96.1 (2016): 365-408).
- 3-Gominak SC, Stumpf WE The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency *Medical Hypotheses* 79(2012) 132-135.)
- 4-Cantorna, M., 2008. The paradoxical effects of vitamin D on type 1 mediated immunity. *Mol. Aspects Med.* 29, 369–375.
- 5-Baeke, F., van Etten, E., Gysemans, C., Overbergh, L., Mathieu, C., 2008. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders evolving insights and therapeutic opportunities. *Mol. Aspects Med.* 29, 376–387.
- 6-Fleet, J.C. 2008. Molecular actions of vitamin D contributing to cancer prevention. *Mol. Aspects Med.* 29, 388–396.
- 7-Ceglia, L., 2008. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol. Aspects Med.* 29, 407–414.
- 8-Buell, J.S., Dawson-Hughes, B., 2008. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: preventing decline?. *Mol. Aspects Med.* 29, 415–422.
- 9-Holick, M.F., 2008. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol. Aspects Med.* 29, 361–368.)
- 10-Kryger, Meir H., Thomas Roth, and William C. Dement. "Principles and practice of sleep medicine." (2017) Elsevier ISBN:978-0-323-24288-2.
- 11-Norman, Anthony W. "From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health." *The American journal of clinical nutrition* 88.2 (2008): 491S-499S.)
- 12-Vitamins and Hormones Volume 100, Pages 1-483 (2016) Vitamin D Hormone Edited by Gerald Litwack ISBN: 978-0-12-804824-5

13-Yavuz, Demet, et al. "D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı." *Ankara Med J*, 2014, 14(4): 162-171 DOI:10.17098/amj.19812

14-Sutton ALM, Macdonald PN. Vitamin D: more than a “Bone-a Fide” hormone. *Mol Endocrinol* 2003;17:777–91.

15-Dixon KM, Mason RS. Vitamin D. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:982–5

16- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017) *Lehninger principles of biochemistry* 7th edition, New York w.h. Freeman MacMillan Learning

17-Goldman L, Schafer AI, Goldman’s Cecil Medicine 24th edition (2012) Elsevier ISBN:978-1-4377-1604-7

18-Trang H, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitain D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854–8.

19-Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387–91.

20-Ganong WF, *Tıbbi Fizyoloji* (2002), Nobel Tıp Kitabevi ISBN:975-420-158-7

21-Bikle D, Adams J, Christakos S. Vitamin D: production, metabolism and clinical requirements. *Primer Metab Bone Dis*, edited by Rosen C. Hoboken, NJ: Wiley, 2013, p. 235–245.

22-Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 28: 252–256, 2009.

23-Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357: 266–281, 2007.

24-Fauci AS, *Harrison Principles of Internal Medicine Türkçe* (2013) Nobel Tıp ISBN:978-975-420-971-6)

25-Chun RF, Percy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. VitaminDand DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol* 144: 132–137, 2014.

26-Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation

- of the steroid 25-(OH)vitamin D3. *Cell* 96: 507–515, 1999.
- 27- Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS, Verroust PJ, Aminoff M, de la Chapelle A, Moestrup SK, Ray R, Gliemann J, Willnow TE, Christensen EI. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH)vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13895–13900, 2001.
- 28-Willnow TE, Nykjaer A. Cellular uptake of steroid carrier proteins—mechanisms and implications. *Mol Cell Endocrinol* 316: 93–102, 2010.
- 29-Morris SM, Tallquist MD, Rock CO, Cooper JA. Dual roles for the Dab2 adaptor protein in embryonic development and kidney transport. *EMBO J* 21: 1555–1564, 2002.)
- 30-Hall, John E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* Elsevier Health Sciences, 2015.
- 31-Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome *P*450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res* 55: 13–31, 2014.
- 32- Jones G, Prosser DG. The activating enzymes of vitamin D. *Vitamin D* 23–42, 2011)
- 33-DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 66: S73–87, 2008.
- 34-van Driel M, Koedam M, Buurman CJ et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEB Journal* 2006; 20: 2417–2419.
- 35- Kogawa M, Anderson PH, Findlay DM et al. The metabolism of 25-(OH)vitamin D3 by osteoclasts and their precursors regulates the differentiation of osteoclasts. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010; 121: 277–280.
- 36- Zhou S, LeBoff MS & Glowacki J. Vitamin D metabolism and action in human bone marrow stromal cells. *Endocrinology* 2010; 151: 14–22.
- 37-Segersten U, Holm PK, Bjorklund P et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase expression in breast cancer and use of non-1a-hydroxylated vitamin D analogue. *Breast Cancer Research* 2005; 7: R980–R986.
- 38-Townsend K, Banwell CM, Guy M et al. Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 3579–3586.

- 39- Eyles DW, Smith S, Kinobe R et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 2005; 29: 21–30.
- 40- Zehnder D, Bland R, Williams MC et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86: 888–894.
- 41- Bises G, Kallay E, Weiland T et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase expression in normal and malignant human colon. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2004; 52: 985–989.
- 42- Matusiak D & Benya RV. CYP27A1 and CYP24 expression as a function of malignant transformation in the colon. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry* 2007; 55: 1257–1264.
- 43- Hewison M, Burke F, Evans KN et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in human health and disease. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007; 103: 316–321.
- 44- Zehnder D, Bland R, Chana RS et al. Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002; 13: 621–629.
- 45- Bikle DD, Chang S, Crumrine D et al. 25 Hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis. *Journal of Investigative Dermatology* 2004; 122: 984–992.
- 46- Huang DC, Papavasiliou V, Rhim JS et al. Targeted disruption of the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in retransformed keratinocytes demonstrates that locally produced 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses growth and induces differentiation in an autocrine fashion. *Molecular Cancer Research* 2002; 1: 56–67.
- 47- Bikle DD. Vitamin D and the skin. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010; 28: 117–130.
- 48- Bland R, Markovic D, Hills CE et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2004; 89–90: 121–125.

- 49-Segersten U, Correa P, Hewison M et al. 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 2967–2972.
- 50-Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD et al. Vitamin D and placental-decidual function. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2004; 11: 263–271.
- 51-Ma JF, Nonn L, Campbell MJ et al. Mechanisms of decreased Vitamin D 1alpha-hydroxylase activity in prostate cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2004; 221: 67–74.
- 52-Hsu JY, Feldman D, McNeal JE et al. Reduced 1alpha-hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D3-induced growth inhibition. *Cancer Research* 2001; 61: 2852–2856.
- 53-Blomberg JM, Nielsen JE, Jorgensen A et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction* 2010; 25: 1303–1311.)
- 54-Anderson, Paul H., and Gerald J. Atkins. "The skeleton as an intracrine organ for vitamin D metabolism." *Molecular aspects of medicine* 29.6 (2008): 397-406
- 55-Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol* 21: 319–329, 2014.
- 56-Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, Jurutka PW. Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue Int* 92: 77–98, 2013.
- 57-Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitaminD3. *Endocrinol Metab Clin N Am* 39: 255–269, 2010.
- 58-Zella LA, Kim S, Shevde NK, Pike JW. Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Mol Endocrinol* 20: 1231–1247, 2006.)
- 59- Haussler, Mark R., et al. "Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α , 25 (OH) 2 vitamin D 3: genomic and non-genomic mechanisms." *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 25.4 (2011): 543-559.
- 60-Norman, A.W., Okamura, W.H., Hammond, M.W., Bishop, J.E., Dormanen, M.C., Bouillon, R., van Baelen, H., Ridall, A.L., Daane, E., Khoury, R., and Farach-Carson,

- M.C. (1997). Comparison of 6-s-cis- and 6-s-trans-locked analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ indicates that the 6-s-cis conformation is preferred for rapid nongenomic biological responses and that neither 6-s-cis- nor 6-s-trans-locked analogs are preferred for genomic biological responses. *Mol. Endocrinol.* 11, 1518–1531.
- 61-Fleet, J.C., 2004. Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean? *J. Nutr.* 134, 3215–3218.,
- 62-Huhtakangas, J.A., Olivera, C.J., Bishop, J.E., Zanello, L.P., Norman, A.W., 2004. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1{ α }, 25(OH)₂-vitamin D₃ in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol.* 18, 2660–2671
- 63-Kearns, A.E., Khosla, S., Kostenuik, P., 2007. RANKL and OPG regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr. Rev.*
- 64-Parfitt, A.M., 2003. Misconceptions (3): calcium leaves bone only by resorption and enters only by formation. *Bone* 33 (3), 259–263
- 65-Mimura, H., Cao, X., Ross, F.P., Chiba, M., Teitelbaum, S.L., 1994. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ transcriptionally activates the beta 3-integrin subunit gene in avian osteoclast precursors. *Endocrinology* 134 (3), 1061–1066
- 66-Andersson, G., Johansson, E.K., 1996. Adhesion of human myelomonocytic (HL-60) cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and phorbol myristate acetate is dependent on osteopontin synthesis and the alpha v beta 3 integrin. *Connect Tissue Res.* 35 (1–4), 163–171.
- 67-Kido, S., Inoue, D., Hiura, K., Javier, W., Ito, Y., Matsumoto, T., 2003. Expression of RANK is dependent upon differentiation into the macrophage/osteoclast lineage: induction by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and TPA in a human myelomonocytic cell line, HL60. *Bone* 32 (6), 621–629
- 68- Colston, K., Colston, M.J., Feldman, D., 1981. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell growth in culture. *Endocrinology* 108, 1083–1086
- 69-Lointier, P., Wargovich, M.J., Saez, S., Levin, B., Wildrick, D.M., Boman, B.M., 1987. The role of vitamin D₃ in the proliferation of a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res.* 7, 817–821

- 70-Gross, M., Kost, S.B., Ennis, B., Stumpf, W., Kumar, R., 1986. Effect of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on mouse mammary tumor (GR) cells: evidence for receptors, cellular uptake, inhibition of growth and alteration in morphology at physiologic concentrations of hormone. *J. Bone Miner. Res.* 1, 457–467.
- 71-Skowronski, R.J., Peehl, D.M., Feldman, D., 1993. Vitamin D and prostate cancer: 1, 25 dihydroxyvitamin D₃ receptors and actions in human prostate cancer cell lines. *Endocrinology* 132, 1952–1960.
- 72-Zittermann, Armin, and Reiner Koerfer. "Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications." *Molecular aspects of medicine* 29.6 (2008): 423-432.
- 73-Equils, O., Naiki, Y., Shapiro, A.M., Michelsen, K., Lu, D., Adams, J., Jordan, S., 2005. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 45, 58–64
- 74-Martinesi, M., Bruni, S., Stio, M., Teves, C., 2006. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits tumor necrosis factor- α -induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biol. Int.* 30, 365–375
- 75-Somjen, D., Weisman, Y., Kohen, F., Gayer, B., Limor, R., Sharon, O., Jaccard, N., Knoll, E., Stern, N., 2005. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 111, 1666–1671.
- 76-Andress, D.L., 2007. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation. *Drugs* 67, 1999–2012
- 77-Peterlik, M., Cross, H.S., 2005. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 35, 290–304.
- 78-Chan TY. Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:476e8.
- 79-Sita-Lumsden A, Laphorn G, Swaminathan R, Milburn HJ. Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight. *Thorax* 2007;62:1003e7.

- 80-Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EA. Case-control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997;349:1801e4.
- 81-Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134:1129e40
- 82-Rehman PK. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994;40:58.
- 83-Mahon, B.D., Wittke, A., Weaver, V., Cantorna, M.T., 2003. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell Biochem.* 89 (5), 922–932.
- 84-Veldman, C.M., Cantorna, M.T., DeLuca, H.F., 2000. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch. Biochem. Biophys.* 374 (2), 334–338
- 85-Koeffler, H.P., Amatruda, T., Ikekawa, N., Kobayashi, Y., DeLuca, H.F., 1984. Induction of macrophage differentiation of human normal and leukemic myeloid stem cells by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its fluorinated analogues. *Cancer Res.* 44 (12 Pt 1), 5624–5628
- 86-Griffin, M.D., Kumar, R., 2003. Effects of 1 α ,25(OH)₂D₃ and its analogs on dendritic cell function. *J. Cell Biochem.* 88 (2), 323–326
- 87-Prentice, Ann, Gail R. Goldberg, and Inez Schoenmakers. "Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers." *The American journal of clinical nutrition* 88.2 (2008): 500S-506S.
- 88-Willett AM. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proc Nutr Soc* 2005; 64:193–203.
- 89-Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl 6):1678S–88S.)
- 90-Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:17–25.
- 91-Holick MF. Photobiology of vitamin D. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. 2nd ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press, 2005:37– 46.

- 92-Harris, Susan. "Emerging roles of vitamin D: more reasons to address widespread vitamin D insufficiency." (2008): 359-360.
- 93-Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* (in press). Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005;135:310–6.
- 94-Dueland S, Pedersen JI, Helgerud P, Drevon CA. Absorption, distribution, and transport of vitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₃ in the rat. *Am J Physiol* 1983;245:E463–7.)
- 95-Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab* 2003;47:107–13.
- 96-Clemens TL, Zhou XY, Myles M, Endres D, Lindsay R. Serum vitamin D₂ and vitamin D₃ metabolite concentrations and absorption of vitamin D₂ in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:656–60.)
- 97-MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest* 1985;76:1536–8.
- 98-Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;2:1104 –5
- 99-Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet* 1982;1:74 – 6.
- 100-Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D₃ synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373– 8.
- 101-Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 362–71
- 102-Kimlin, Michael G. "Geographic location and vitamin D synthesis." *Molecular aspects of medicine* 29.6 (2008): 453-461
- 103-Lee, John H., et al Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?." *Journal of the American College of Cardiology* 52.24 (2008): 1949-1956

- 104-Holick, Michael F., et al. "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96.7 (2011): 1911-1930
- 105-Del Valle, Heather B., et al., eds. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press, 2011
- 106-Moruzzi G (1964) The historical development of the deafferentation hypothesis of sleep. *Proc Am Philos Soc* 108:19
- 107-Hartley D (1749) *Observations on man, his frame, his duty, and his expectations*. Leake and Frederick, London
- 108-Macnish R (1830) *The philosophy of sleep* E. M'Phun, Glasgow
- 109-Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA (1937) Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Physiol* 21:127-11.
- 110-Aserinsky E, Kleitman N (1953) Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. *Science* 118:273-12.
- 111-Jouvet M, Michel F (1959) Correlations électromyographique du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. *C R Seances Soc Biol Fil (Paris)* 153:422-13.
- 112-Berger RJ (1961) Tonus of extrinsic laryngeal muscles during sleep and dreaming. *Science* 840:134
- 113-Rechtschaffen A, Kales A (1968) *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects*. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles
- 114-American Academy of Sleep Medicine (2007) *The AASM manual 2007 for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester
- 115-Tobler I (1995) Is sleep fundamentally different between mammalian species. *Behav Brain Res* 69:35
- 116-Mahowald MW, Schenck CH (1991) Status dissociatus: a perspective on states of being. *Sleep* 14:69

- 117-Ogilvie RD, Harsh JR (eds) (1995) Sleep onset: normal and abnormal processes. American Psychological Association, Washington, D.C.
- 118-Ogilvie RD (2001) The process of falling asleep: physiological review. *Sleep Med Rev* 5:247
- 119-Terzano, Mario Giovanni, et al. "Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep." *Sleep medicine* 3.2 (2002): 187-199.
- 120-Siddiqui, Fouzia, et al. "Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness." *Clinical Neurophysiology* 118.9 (2007): 1923-1930.
- 121-Walters, A. S., et al. "Movements in sleep: A review by the movement task force of the american academy of sleep medicine." *J Clin Sleep Med* 3.2 (2007): 155-167.)
- 122-Chokroverty S (2003) An overview of normal sleep. In: Chokroverty S, Hening W, Walters A (eds) *Sleep and movement disorders*. Elsevier Butterworth, Philadelphia, p 23
- 123-Köktürk O, Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu uykunun izlenmesi (1) normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1999. 47(3): p. 372-380.
- 124-Matwiyoff G and Lee-Chiong T, Parasomnias: an overview. *Indian J Med Res*, 2010. 131: p. 333-7.
- 125-Schenck, Carlos H., et al. "Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia." *Sleep* 9.2 (1986): 293-308.
- 126-Lapierre, Odile, and Jacques Montplaisir. "Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder Development of a scoring method." *Neurology* 42.7 (1992): 1371-1371.
- 127-McKenna, James T., Mark R. Zielinski, and Robert W. McCarley. "Neurobiology of REM Sleep, NREM Sleep Homeostasis, and Gamma Band Oscillations." *Sleep Disorders Medicine*. Springer New York, 2017. 55-77
- 128- Benson K, Zarcone VP Jr (1979) Phasic events of REM sleep: phenomenology of middle ear muscle activity and periorbital integrated potentials in the same normal population. *Sleep* 2:199–213 43.
- 129- Chokroverty S (1980) Phasic tongue movements in human rapid-eye movement in sleep. *Neurology* 30:665
- 130- Lo, Martire VC, et al. "High amplitude theta wave bursts: a novel electroencephalographic feature of rem sleep and cataplexy." *Archives italiennes de biologie* 153.2-3 (2014): 77-86

- 131-Association of Sleep Disorders Centers. *Diagnostic classification of sleep and arousal disorders*. Raven, 1979.
- 132- Ohayon, Maurice M., and Charles F. Reynolds. "Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD)." *Sleep medicine* 10.9 (2009): 952-960.
- 133- Duchna, H. W. "Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)." *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 60.9 (2006): 568-575.
- 134- American Academy of Sleep Medicine. "International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3)." *AASM Resource Library*(2014)
- 135-Drager, Luciano F., et al. "Obstructive sleep apnea." *Journal of the American College of Cardiology* 62.7 (2013): 569-576.
- 136-Baiardi, Simone, and Fabio Cirignotta. "The clinical diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)." *MEDICINA DEL LAVORO* 108.4 (2017): 267-275.
- 137-Azagra-Calero, Eva, et al. "Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature." *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 17.6 (2012): e925.
- 138- Derneği, Ulukavak Çifti T. Türk Toraks. "obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşısı raporu." *Türk Toraks Dergisi* 13 (2012): 59-63.
- 139-Camacho, Macario, et al. "Sleep surgery tool: A medical checklist to review prior to operating." *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*45.3 (2017): 381-386.
- 140-Godoy, Luciana, et al. "Long term oral appliance therapy improves daytime function and mood in Upper Airway Resistance Syndrome patients." *Sleep* (2017).
- 141-de Godoy, Luciana Balester Mello, et al. "Upper airway resistance syndrome patients have worse sleep quality compared to mild obstructive sleep apnea." *PloS one* 11.5 (2016): e0156244.
- 142-de Godoy, Luciana BM, et al. "Treatment of upper airway resistance syndrome in adults: Where do we stand?." *Sleep Science* 8.1 (2015): 42-48.
- 143-Asker, Muntecep, et al. "An overlooked cause of resistant hypertension: upper airway resistance syndrome-preliminary results." *Clinics* 69.11 (2014): 731-734.7

- 144-Guillemainault, Christian, et al. "A cause of excessive daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome." *Chest* 104.3 (1993): 781-787.)
- 145-The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd edn (2005). American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL
- 146-Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Clinical Practice Review Committee et al (2001) Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep* 24:469
- 147-Sleep-related breathing disorders in adults (1999) Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667
- 148-Bixler E, Kales A, Soldatos C et al (1982) Sleep apneic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 36:141
- 149-Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, Hunt LA (1979) Sleep apnea, hypopnea, and oxygen desaturation in normal subjects: a strong male predominance. *N Engl J Med* 300:513
- 150-Guillemainault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A (1988) Women and the obstructive sleep apnea. *Chest* 93:104
- 151-Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB (1985) Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 103:190)
- 152-Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med* 2010;11(5): 441e6.
- 153-Reddy EV, Kadiravan T, Mishra HK, Sreenivas V, Handa KK, Sinha S, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea among middle-aged urban Indians: a community-based study. *Sleep Med* 2009;10(8):913e8
- 154-Senaratna, Chamara V., et al. "Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review." *Sleep medicine reviews* 34 (2017): 70-81
- 155-Redline S, Sotres-Alvarez D, Loredó J, Hall M, Patel SR, Ramos A, et al. Sleepdisordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds: the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(3):335e44

- 156- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3(4):310e8
- 157- Lee SD, Kang SH, Ju G, Han JW, Kim TH, Lee CS, et al. The prevalence of and risk factors for sleep-disordered breathing in an elderly Korean population. *Respiration* 2014;87(5):372e8.
- 158-Köktürk, O., et al. "Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı." *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 45.1 (1997): 7-11.
- 159-Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ et al (1982) Sleep wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. *JAMA* 247:997
- 160- Grunstein RR, Lawrence S, Spies JM et al (1989) Snoring in paradise—the Western Samoa sleep survey. *Eur Respir J* 2(Suppl 5):4015
- 161-Schmid-Nowara WW, Coultas D, Wiggins C et al (1990) Snoring in Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 150:597
- 162-Redline S, Hans M, Prachartam N et al (1994) Differences in the age distribution and risk factors for sleep-disordered breathing in blacks and whites. *Am J Respir Crit Care Med* 149:577
- 163-Baldwin DR, Kolbe J, Troy K et al (1998) Comparative clinical and physiological features of Maori, Pacific Islanders and Europeans with sleep related breathing disorders. *Respirology* 3:253
- 164-Puvamendram K, Goh KL (1999) From snoring to sleep apnea in the Singapore population. *Sleep Res. On-line* 2:11–14)
- 165-Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
- 166-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.

167-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.

168-Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2010;2:233-55.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47- 112.

169-Fogel RB, Malhotra A, Pillar G et al (2001) Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 164:2025)

170- Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP (1996) Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1880,

171-Brown, I. G., et al. "Pharyngeal Compliance in Snoring Subjects with and without Obstructive Sleep Apnea 1–3." *American Review of Respiratory Disease* 132.2 (1985): 211-215.

172-Camacho, Macario, et al. "Myofunctional therapy to treat obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis." *Sleep* 38.5 (2015): 669-675.

173-Carberry, Jayne C., Jane E. Butler, and Danny J. Eckert. "Pathophysiology of upper airway collapse." *Pathophysiology* (2014): 22-33.

174-Friberg D, Gazelius B, Hokfelt T, Nordlander B (1997) Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apneics and habitual snorers. *Regul Pept* 71:29

175- Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V et al (2001) Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 164:250

176-Guillemainault C, Li K, Chen NH, Poyares D (2002) Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance

syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *Chest* 122:866)

177-Stoohs R, Guillemainault C (1991) Snoring during NREM sleep: respiratory timing, esophageal pressure behavior and EEG arousal. *Respir Physiol* 85:151

- 178-Black JE, Guilleminault C, Colrain IM, Carillo O (2000) Upper airway resistance syndrome: Central EEG power and changes in breathing effort. *Am J Respir Crit Care Med* 162:406
- 179-Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA (1986) Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep* 9:469
- 180-Kushida CA, Efron B, Guilleminault C (1997) A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 127(8 Pt 1):581
- 181-Harmon E, Wynne JW, Block AJ (1981) Sleep disordered breathing and oxygen desaturation in obese patients. *Chest* 79:256
- 182-Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9
- 183-Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A380
- 184-Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993;16:1-2.
- 185-Andrew L, et al. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-87
- 186-Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw - Hill Book Company, 1998;1617-37.
- 187-Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998;19:203-12.
- 188-Kohler, Malcolm, Konrad E. Bloch, and John R. Stradling. "The role of the nose in the pathogenesis of obstructive sleep apnea." *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 17.1 (2009): 33-37
- 189-Al-Jumaily, A. M., and Y. Du. "Obstruction identification in a compliant tube with application to airway passages." *Modal Analysis* 8.5 (2002): 643-657.)

- 190-Fink BR (1961) Influence of cerebral activity in wakefulness on regulation of breathing. *J Appl Physiol* 16:15
- 191- Berthon-Jones M, Sullivan CE (1982) Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 125:632
- 192- Douglas NJ (1985) Control of ventilation during sleep. *Chest Clin N Am* 6:563
- 193-Weill J, White DP, Douglas NJ, Zwillich CW (1984) Ventilatory control during sleep in normal humans. In: West JB, S Lahini (ed) *High altitude and man*. American Physiological Society, Bethesda, MD 91
- 194Widdicombe J, Sant' Ambrogio G, Mathew OP (1988) Nerve receptors of the upper airway. In: OP Mathew, G Sant' Ambrogio (ed) *Respiratory function of the upper airway*. Marcel Dekker, New York, p 193
- 195-Ju, Yo-El S., et al. "Obstructive sleep apnea decreases central nervous system–derived proteins in the cerebrospinal fluid." *Annals of neurology* 80.1 (2016): 154-159.
- 196-Younes, Magdy. "Fifty Years of Physiology in Obstructive Sleep Apnea." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* (2017).
- 197-Eckert, Danny J., and Magdy K. Younes. "Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment." *Journal of Applied Physiology* 116.3 (2014): 302-313.)
- 198- Issa FG, Sullivan CE (1984) Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 57:520
- 199-Salerno, F. G., et al. "Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome." *Respiratory medicine* 98.1 (2004): 25-28.
- 200-Ryan, Silke, and Walter T. McNicholas. "Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS." *Archives of physiology and biochemistry* 114.4 (2008): 261-266.
- 201-Archontogeorgis, Kostas, et al. "Markers of systemic inflammation in obstructive sleep apnea syndrome." *Current Respiratory Medicine Reviews* 12.2 (2016): 142-151

202-Lee, Eun Jung, et al. "Alteration of Inflammatory Mediators in the Upper and Lower Airways under Chronic Intermittent Hypoxia: Preliminary Animal Study." *Mediators of Inflammation* 2017 (2017).

203-Franklin, Karl A., and Eva Lindberg. "Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea." *Journal of thoracic disease* 7.8 (2015): 1311.

204-Lindberg E, Janson C, Gislason T, et al. Sleep disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status? *Sleep* 1997;20:381-7.

205-Nagayoshi M, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Risk factors for snoring among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Sleep Breath* 2011;15:63-9.

206-Young, Terry, et al. "Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 167.9 (2003): 1181-1185.)

207- Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatoljisi. In: Acıcan T, Gülbay BE (eds). *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Uyku özel sayısı* 2008;1:46-9.

208- Naimark A, Cherniack RM (1960) Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 15:377

209- Holley HS, Milic-Emili J, Becklake MR, Bates DV (1967) Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in obesity. *J Clin Invest* 46:475

210- Tucker DH, Sieker HO (1960) The effects of change in body position on lung volumes and intrapulmonary gas mixing in patients with obesity, heart failure and emphysema. *J Clin Invest* 39:787

211-Mihaela Alexandra, et al. "Obesity-Important Risk Factor for Sleep Apnea Syndrome." *Applied Medical Informatics* 33.3 (2013): 22-32.

212-Onat, Altan, et al. "Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference." *Clinical nutrition* 28.1 (2009): 46-51.

- 213-Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:247-50.
- 214-Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:353-9.
- 215-Dolly FR, Block AJ. Increased ventricular ectopy and sleep apnea following ethanol ingestion in COPD patients. *Chest* 1983;83:469-72.
- 216-Jennum P, Sjøel A. Snoring, sleep apnoea and cardiovascular risk factors: the MONICA II Study. *Int J Epidemiol* 1993;22:439-44.
- 217- Peppard PE, Austin D, Brown RL. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med* 2007;3:265-70.
- 218-Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:111-5.
- 219-Jennum P, Sjøel A. Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30-60. *J Sleep Res* 1992;1:240-4.
- 220-Hu FB, Willett WC, Colditz GA, et al. Prospective study of snoring and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 1999;150:806-16.
- 221-Franklin KA, Gíslason T, Omenaas E, et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:799-803. 45. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:185-90.
- 222-Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
- 223- Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84
- 224- Hla KM, Young T, Finn L, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008;31:795-800
- 225- Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between

systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111:614-21.

226-Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19-25)

227- Spriggs DA, French JM, Murdy JM, et al. Effect of the risk factors for stroke on survival. *Neurol Res* 1992;14:94-6. 89.

228- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.

229- Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-21.

230- Bassetti C, Aldrich MS (1999) Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 22:217

231- Dyken ME, Somers VK, Yamada T et al (1996) Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 27:401

232- Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P et al (2005) Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 128:2123

233- Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008;168:297-301

234-Shin C, Kim J, Kim J, et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:287-91.

235-Joo S, Lee S, Choi HA, et al. Habitual snoring is associated with elevated hemoglobin A1c levels in non-obese middleaged adults. *J Sleep Res* 2006;15:437-44.

236-Elmasry A, Lindberg E, Berne C, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001;249:153-61.

237-Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.

- 238-Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-30.
- 239-Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.
- 240-Theorell-Haglöw J, Berne C, Janson C, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with decreased insulin sensitivity in females. *Eur Respir J* 2008;31:1054-60.
- 241-Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:235-40
- 242-Young, Terry, et al. "Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study." *WMJ: official publication of the State Medical Society of Wisconsin* 108.5 (2009): 246.
- 243-Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009;122:1122-7.).
- 244- Kapur, Vishesh K., et al. "Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline." *J Clin Sleep Med* 13.3 (2017): 479-504.
- 245- Pizza, Fabio, and Carlo Cipolli. "other sleep laboratory procedures (MSLT, MWT, and actigraphy)." *Oxford Textbook of Sleep Disorders*(2017): 81
- 246- Bonnet, Michael H. "ACNS clinical controversy: MSLT and MWT have limited clinical utility." *Journal of clinical neurophysiology* 23.1 (2006): 50-58.
- 247-Pizza, Fabio, et al. "Daytime sleepiness and driving performance in patients with obstructive sleep apnea: comparison of the MSLT, the MWT, and a simulated driving task." *Sleep* 32.3 (2009): 382-391.
- 248-Bonnet, Michael H. "ACNS clinical controversy: MSLT and MWT have limited clinical utility." *Journal of clinical neurophysiology* 23.1 (2006): 50-58.
- 249-Arand, Donna, et al. "The clinical use of the MSLT and MWT." *Sleep*28.1 (2005): 123-144
- 250-Chan, Hok Sum, et al. "Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death." *Chest*99.4 (1991): 1023-1025.

- 251- Johns, Murray W. "Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard." *Journal of sleep research* 9.1 (2000): 5-11.
- 252- Findley LJ, Weiss W, Jabour R. Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. *Arch Intern Med* 1991;151:1451-2
- 253- Lal, Chitra, et al. "Impact of obstructive sleep apnea syndrome on cognition in early postmenopausal women." *Sleep and Breathing* 20.2 (2016): 621-626.
- 254- Buratti, Laura, et al. "Obstructive sleep apnea syndrome: an emerging risk factor for dementia." *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 15.6 (2016): 678-682.
- 255- Dragioti, Elena, et al. "Insomnia severity and its relationship with demographics, pain features, anxiety, and depression in older adults with and without pain: cross-sectional population-based results from the PainS65+ cohort." *Annals of general psychiatry* 16.1 (2017): 15.
- 256- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.
- 257- American Academy of Sleep Medicine. "The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules." *Terminology and Technical Specifications*. Westchester: AASM (2007).
- 258-Zhang, Wang, and Liang-Yi Si. "Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches." *Upsala journal of medical sciences* 117.4 (2012): 370-382.)
- 259-Gami AS, Pressman G, Caples SM et al (2007) Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49:565)
- 260-Bady E, Achkar A, Pascal S et al (2000) Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 55:934
- 261-Sanner BM, Doberauer C, Konermann M et al (1997) Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 157:2483

- 262-Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT et al (1994) Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149(2 Pt 1):416.
- 263-Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M et al (2004) CPAP Treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with OSAHS. *Am J Respir Crit Care Med* 169:156
- 264-Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L et al (2005) Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 165:447
- 265- Saunamäki, Tiia, and Mervi Jehkonen. "Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review." *Acta Neurologica Scandinavica* 116.5 (2007): 277-288.
- 266-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.
- 267-Talwar V, de Caestecker JS. What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnea? *Dig Liver Dis* 2006;38:82-4.
- 268-Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1229-37.
- 269-Smith, Ian, and Toby J. Lasserson. "Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea." *The Cochrane Library* (2009)
- 270- Aurora, R. Nisha, et al. "Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults." *Sleep* 33.10 (2010): 1408-1413.
- 271-Whiting SJ, Green TJ, Calvo MS. Vitamin D intakes in North America and Asia Pacific are not sufficient to prevent vitamin D insufficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:626–30.
- 272-Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* 2010;235:1034–45.
- 273-Grant WB, Schwalfenberg GK, Genus SJ, Whiting SJ. An estimate of the economic burden and premature deaths due to vitamin D deficiency in Canada. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1–10.
- 274-Holick, Michael F. "The vitamin D epidemic and its health consequences." *The Journal of nutrition* 135.11 (2005): 2739S-2748S.)

- 275-Naeem, Zahid. "Vitamin D deficiency-an ignored epidemic." *International journal of health sciences* 4.1 (2010): V.)
- 276- Kerley, Conor P., et al. "Serum vitamin D is significantly inversely associated with disease severity in Caucasian adults with obstructive sleep apnea syndrome." *Sleep* 39.2 (2016): 293-300.
- 277-Ruiter ME, DeCoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis. *Behav Sleep Med* 2010;8:246–59.
- 278-Cassol CM, Martinez D, da Silva FA, Fischer MK, Lenz Mdo C, Bós ÂJ. Is sleep apnea a winter disease? meteorologic and sleep laboratory evidence collected over 1 decade. *Chest* 2012;142:1499–507.
- 279-Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;1;27:480–4.
- 280-Lin QC, Chen LD, Yu YH, Liu KX, Gao SY. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome and inflammation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:825–31.
- 281-Chakhtoura M, Nasrallah M, Chami H. Bone loss in obesity and obstructive sleep apnea: a review of literature. *J Clin Sleep Med* 2015;11:575–80.
- 282-McCarty D, Chesson A, Jain S The link between vitamin D metabolism and sleep medicine *Sleep Medicine Reviews* 18(2014) 311-319
- 283-McCarty, David E., et al. "Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness." *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8.6 (2012): 693.
- 284-Eyles, Darryl W., et al. "Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain." *Journal of chemical neuroanatomy* 29.1 (2005): 21-30.
- 285-Cui, X., et al. "The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain." *Neuroscience* 236 (2013): 77-87.
- 286-Eyles, D. W., et al. "Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development." *Neuroscience* 268 (2014): 1-9.

- 287-Kesby, James P., et al. "The effects of vitamin D on brain development and adult brain function." *Molecular and cellular endocrinology* 347.1 (2011): 121-127.
- 288-Ryan, Silke, Cormac T. Taylor, and Walter T. McNicholas. "Predictors of elevated nuclear factor- κ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome." *American journal of respiratory and critical care medicine* 174.7 (2006): 824-830.
- 289-Ciccone MM et al. Correlation between inflammatory markers of atherosclerosis and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea. *Molecules*. 2014;19(2):1651–62.
- 290-Unnikrishnan, Dileep, Jonathan Jun, and Vsevolod Polotsky. "Inflammation in sleep apnea: an update." *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 16.1 (2015): 25-34.
- 291-Gottlieb DJ et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2276–85.
- 292-Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK, Calvin AD, Albuquerque FN, et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:271e8.
- 293-Barcelo A, de la Pena M, Barbe F, Pierola J, Bosch M, Agusti AG. Prostaglandin D synthase (beta trace) levels in sleep apnea patients with and without sleepiness. *Sleep Med* 2007;8:509e11.
- 294-Jun JC et al. Effects of sleep apnea on nocturnal free fatty acids in subjects with heart failure. *Sleep*. 2011;34(9):1207–13.
- 295-Barcelo A et al. Free fatty acids and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(6): 1418–23.
- 296-Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest*. 1980;65(3):717–21.
- 297-Dong X, Craig T, Xing N, Bachman LA, Paya CV, Weih F, et al. Direct transcriptional regulation of RelB by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogs: physiologic and therapeutic implications for dendritic cell function. *J Biol Chem* 2003;278:49378e85.
- 298-Penna, Giuseppe, et al. "The vitamin D receptor agonist elocalcitol inhibits IL-8-dependent benign prostatic hyperplasia stromal cell proliferation and inflammatory

response by targeting the RhoA/Rho kinase and NF- κ B pathways." *The Prostate* 69.5 (2009): 480-493

299-Provedini DM, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ promotes in vitro morphologic and enzymatic changes in normal human monocytes consistent with their differentiation into macrophages. *Bone* 1986;7:23e8

300-Schauber J, Dorschner RA, Coda AB, Buchau AS, Liu PT, Kiken D, et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2007;117:803e11

301- Fabri M, Stenger S, Shin DM, Yuk JM, Liu PT, Realegeno S, et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. *Sci Transl Med* 2012;3:104ra2.

302-Nunn JD, Katz DR, Barker S, Fraher LJ, Hewison M, Hendy GN, et al. Regulation of human tonsillar T-cell proliferation by the active metabolite of vitamin D₃. *Immunology* 1986;59:479e84

303-Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:441e50

304-Abuzeid W, Akbar N, Zacharek M. Vitamin D and chronic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:13e7

305-Cantorna MT. Why do T cells express the vitamin D receptor? *Ann N Y Acad Sci* 2011;1217:77e82.

306-Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys* 2011;523:103e6.

307-Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552e72

308-Allen AC, Kelly S, Basdeo SA, Kinsella K, Mulready KJ, Mills KH, et al. A pilot study of the immunological effects of high-dose vitamin D in healthy volunteers. *Mult Scler* 2012;18:1797e800

309-Simon KC, Munger KL, Ascherio A. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr Opin Neurol* 2012;25: 246e51.

- 310-Soilu-Hanninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83: 565e71
- 311- Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M, Abendroth K, Hein G, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62: 193e8
- 312- Reid D, Morton R, Salkeld L, Bartley J. Vitamin D and tonsil disease e preliminary observations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;75:261e4.
- 313-Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1031e5.
- 314-Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:875e82.
- 315-Wjst M, Hypponen E. Vitamin D serum levels and allergic rhinitis. *Allergy* 2007;62:1085e6.
- 316-Rostkowska-Nadolska B, Fraczek M, Gawron W, Latocha M. Influence of vitamin D(3) analogues in combination with budesonide R on proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Biochim Pol* 2009;56:235e42.
- 317-Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463e70.
- 318-Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2010;13:340e6.
- 319-Ahmed, Waqas, et al. "Low serum 25 (OH) vitamin D levels (< 32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients." *Translational Research* 153.1 (2009): 11-16.
- 320- Okura K, Lavigne GJ, Huynh N, Manzini C, Phillipini D, Montplaisir JY. Comparison of sleep variables between chronic widespread musculoskeletal pain, insomnia, periodic

leg movements syndrome and control subjects in a clinical sleep medicine practice. *Sleep Med* 2008;9:352e61

321-Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 2007;30:1145e52 [Controlled Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, N.I.H., Extramural].

322-Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, 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;107:1129e34.

323- Kollias, Nikiforos, et al. "Measurement of solar UVB variations by polysulphone film." *Photochemistry and photobiology* 78.3 (2003): 220-224.

324-Robbins, Peter A. "Role of the peripheral chemoreflex in the early stages of ventilatory acclimatization to altitude." *Respiratory physiology & neurobiology* 158.2 (2007): 237-242.

325-Ainslie, Philip N., Samuel JE Lucas, and Keith R. Burgess. "Breathing and sleep at high altitude." *Respiratory physiology & neurobiology* 188.3 (2013): 233-256

326-West, J.B., 1988. Rate of ventilatory acclimatization to extreme altitude. *Respiration Physiology* 74, 323–333.

327-Rahn, H., Otis, A.B., 1949. Man's respiratory response during and after acclimatization to high altitude. *American Journal of Physiology* 157, 445–559.

328-Burgess, K.R., Lucas, S.J., Shepherd, K.L., Dawson, A., Swart, M., Thomas, K.N., Lucas, R.A., Donnelly, J., Peebles, K.C., Basnyat, R., Ainslie, P.N., 2013. Worsening of central sleep apnea at high altitude – a role for cerebrovascular function. *Journal of Applied Physiology* 114 (8), 1021–1028, <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01462.02012>.

329-Chiodi, H., 1957. Respiratory adaptations to chronic high altitude hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 10, 81–87.)

330- West, J.B., 2006. Human responses to extreme altitudes. *Integrative and Comparative Biology* 46, 25–34.

- 331-Wilkinson, M.H., Berger, P.J., Blanch, N., Brodecky, V., Jones, C., 1996. Source of respi-ratory drive during periodic breathing in lambs. *Respiration Physiology* 104,115–126.)
- 332-Beall, C.M., 2007. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (Suppl. 1), 8655–8660.
- 333-Brutsaert, T.D., Parra, E.J., Shriver, M.D., Gamboa, A., Rivera-Ch, M., León-Velarde, F.,2005. Ancestry explains the blunted ventilatory response to sustained hypoxia and lower exercise ventilation of Quechua altitude natives. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 289,R225–R234.
- 334-León-Velarde, F., Richalet, J.P., 2006. Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology. *High Altitude Medicine & Biology* 7, 125–137.
- 335-Patz, D., Spoon, M., Corbin, R., Patz, M., Dover, L., Swihart, B., White, D., 2006. The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea. *Chest* 130, 1744–1750.
- 336-Pollard, A.J., Murdoch, D.R., 1997. *The High Altitude Medicine Handbook*. Radcliffe Medical Press, Oxford.)
- 337- Nussbaumer-Ochsner, Y., Schuepfer, N., Ulrich, S., Bloch, K.E., 2010. Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial. *Thorax* 65, 429–435.
- 338- Mete, T., et al. "Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency." *Journal of endocrinological investigation* 36.9 (2013): 681-685.
- 339- Erden, Ersin Sukru, et al. "Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome." *Endocrine* 45.2 (2014): 311-318.
- 340-Toujani, Sonia, et al. "Vitamin D deficiency and interleukin-17 relationship in severe obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome." *Annals of thoracic medicine* 12.2 (2017): 107
- 341- Shendi, F., et al. "Prevalence of Vitamin D Deficiency in Obstructive Sleep Apnea Disorder in Dubai, UAE." *J Clin Respir Dis Care* 2.112 (2016): 2472-1247.

- 342- Ramdass, Avinash, et al. "Serum Vitamin D Levels and Obstructive Sleep Apnea: Is There an Association?." *Chest* 148.4 (2015): 1055A
- 343- Salepci, Banu, et al. "Vitamin D deficiency in patients referred for evaluation of obstructive sleep apnea." *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13.4 (2017): 607.
- 344- Ozgurhan, Gamze, et al. "Risk assessment of obstructive sleep apnea syndrome in pediatric patients with vitamin D deficiency: A questionnaire-based study." *Medicine* 95.39 (2016)
- 345- Kheirandish-Gozal, Leila, Eduard Peris, and David Gozal. "Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children." *Sleep medicine* 15.4 (2014): 459-463.
- 346- Shiue, Ivy. "Low vitamin D levels in adults with longer time to fall asleep: US NHANES, 2005–2006." *Age41* (2013): 20-1
- 347- Barceló, Antonia, et al. "Vitamin D status and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea." *Respiration* 86.4 (2013): 295-301.
- 348- Bozkurt, N. Colak, et al. "The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities." *Endocrine* 41.3 (2012): 518-525.
- 349- Piovezan, Ronaldo D., et al. "Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency." *PloS one* 12.7 (2017): e0180901.
- 350- Goswami, Umesh, et al. "Vitamin D concentrations and obstructive sleep apnea in a multicenter cohort of older males." *Annals of the American Thoracic Society* 13.5 (2016): 712-718.
- 351- Archontogeorgis, K., et al. "Vitamin D levels in middle-aged patients with obstructive sleep apnoea syndrome." *Current vascular pharmacology* (2017)
- 352- Liguori, Claudio, et al. "Continuous positive airway pressure treatment increases serum vitamin D levels in male patients with obstructive sleep apnea." *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 11.6 (2015)

ÖZGEÇMİŞ

Bilge Kağan TUR

Kafkas Üniversitesi

Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kars

E-posta: kaantur542@gmail.com

1987 : Kırşehir’de doğdu

2005-2012 : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu

2014-... : Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda
Araştırma Görevlisi olarak çalışmaya başladı ve halen devam etmektedir