

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA
TEZİ

HAFİF AĞIRLIKTA OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU
TANISI ALAN HASTALARDA D VİTAMİNİ
SUPLEMANTASYONUNUN HASTALIK PROGNOZU
VE BESLENME DURUMUNA ETKİSİ

FERİDE AYYILDIZ

BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

KASIM 2018



**HAFİF AĞIRLIKTA OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANISI
ALAN HASTALARDA D VİTAMİNİ SUPLEMANTASYONUNUN
HASTALIK PROGNOZU VE BESLENME DURUMUNA ETKİSİ**

Feride AYYILDIZ

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2018

Feride AYYILDIZ tarafından hazırlanan “Hafif Ağırılıkta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognozu ve Beslenme Durumuna Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Hilal YILDIRAN

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Başkan : Prof. Dr. Seyit MERCANLIGİL

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi

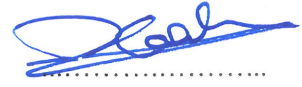
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Prof. Dr. Efsun KARABUDAK

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Doç. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Üye : Doç. Dr. Mendane SAKA

Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum



Tez Savunma Tarihi: 21/11/2018

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
 - Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,
- bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Feride AYYILDIZ

21/11/2018

HAFİF AĞIRLIKTA OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANISI ALAN
HASTALARDA D VİTAMİNİ SUPLEMANTASYONUNUN HASTALIK PROGNOZU
VE BESLENME DURUMUNA ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Feride AYYILDIZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2018

ÖZET

Bu çalışma hafif obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan hastalarda D vitamininin hastalık prognozuna ve beslenme durumuna etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Polisomnografi uyku testi sonrası hafif ağırlıkta obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan ve D vitamini düzeyi yetersiz olan 20 yetişkin erkek (19-64 yıl) çalışmaya dahil edilmiştir. Bireylere sekiz hafta süresince 50.000 IU/hafta D₃ vitamini suplemantasyonu yapılmıştır. Çalışmaya katılan bireylere ilişkin genel bilgilerin (yaş, eğitim, meslek, sağlık durumları, beslenme alışkanlıkları, basitleştirilmiş beslenme iştah anketi) toplanması amacıyla anket formu uygulanmıştır. Hastalardan 3 günlük bireysel besin tüketim kaydı alınmış ve fiziksel aktivite durumu Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi ile sorgulanmıştır. Ayrıca hastaların bazı antropometrik ölçümleri, biyoelektrik impedans analizi ile vücut bileşimi ölçümleri alınmıştır. Hastalara ait bazı biyokimyasal bulguları değerlendirilmiştir. Polisomnografi dahil olmak üzere bütün değerlendirmeler sekiz hafta sonrasında tekrarlanmıştır. Serum D vitamini seviyesi başlangıçta $19,1 \pm 5,16$ ng/mL iken suplemantasyon sonrası $41,6 \pm 10,25$ ng/mL'ye yükselmiştir ($p < 0,001$) ve hastaların %90'nın D vitamini seviyesi normal sınırlara ulaşmıştır. Açlık kan glukozu, total kolesterol ve insülin direnci değerleri anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,05$). Ayrıca çalışma sonunda serum D vitamini konsantrasyonu ile serum CRP ($r: -0,477$), TNF- α ($r: -0,450$) ve IL-6 ($r: -0,560$) seviyelerinin negatif, IL-10 ($r: 0,549$) ile pozitif ilişkili olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Hastaların antropometrik ölçümleri, vücut bileşimlerinde, fiziksel aktivite düzeyleri ve basitleştirilmiş beslenme iştah anketi skorlarında anlamlı fark olmamıştır ($p > 0,05$). D vitamini suplemantasyonu sonunda diyet enerji, protein, yağ alımlarında ($p < 0,05$), obstrüktif apne, apne ve hipopne sayılarında, apne indeksi, hipopne indeksi ve apne hipopne indeksinde anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Sonuç olarak hafif obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan yetişkin hastalarda D vitamini suplemantasyonunun hastalık prognozuna ve beslenme durumuna olumlu etkisi olabilir.

Bilim Kodu : 1007

Anahtar Kelimeler : D vitamini, obstrüktif uyku apne sendromu, beslenme, vücut bileşimi

Sayfa Adedi : 144

Danışman : Doç. Dr. Hilal YILDIRAN

THE EFFECT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON DISEASE PROGNOSIS AND NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH MILD OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

(Ph. D. Thesis)

Feride AYYILDIZ

GAZI UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

November 2018

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effect of vitamin D on the disease prognosis and nutritional status in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Twenty adult males (19-64 years) who were diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome after polysomnography sleep test and had low vitamin D levels were included in the study. Patients were received weekly 50,000 IU vitamin D₃ supplementation for eight weeks. The general information about the participants (age, education, occupation, health status, nutritional habits, simplified nutritional appetite questionnaire) was collected by a questionnaire. Three-days food record was taken from the patients and physical activity status was questioned by the International Physical Activity Questionnaire. In addition, some anthropometric measurements of patients, bioelectric impedance analysis and body composition measurements were taken. Some biochemical parameters of patients were evaluated. All assessments, including polysomnography, were repeated after eight weeks. Serum vitamin D levels were initially 19.1 ± 5.16 ng / mL and increased to 41.6 ± 10.25 ng / mL ($p < 0.001$) and 90% of the patients had normal vitamin D levels. Fasting blood glucose, total cholesterol and insulin resistance values of the patients were significantly decreased ($p < 0.05$). At the end of the study, serum vitamin D concentration was correlated with CRP ($r: -0,477$), TNF- α ($r: -0,450$), IL-6 ($r: -0,560$) levels negatively and IL-10 ($r: 0,549$) positively ($p < 0.05$). There was no significant difference in anthropometric measurement, body composition, physical activity levels and simplified nutritional appetite questionnaire score of patients ($p > 0.05$). After vitamin D supplementation, a significant decrease was found in dietary energy, protein, fat intake and apnea index, hypopnea index and apnea hypopnea index ($p < 0.05$). As a result, vitamin D supplementation may have a positive effect on the disease prognosis and nutritional status of in patients with mild obstructive sleep apnea syndrome.

Science Code : 1007
Key Words : Vitamin D, obstructive sleep apnea, nutrition, body composition
Page Number : 144
Advisor : Assoc. Prof. Hilal YILDIRAN

TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasından, sonlanmasına kadar akademik desteğinin yanı sıra manevi desteğini esirgemeyen, en büyük desteğim saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Hilal YILDIRAN'a,

Tezim süresince her aşamada hem bilimsel hem de manevini destekle beni onurlandıran sayın Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK'e,

Tez aşaması boyunca akademik desteklerinden dolayı TİK üyelerim sayın Doç. Dr. Makbule GEZMEN KARADAĞ ve sayın Doç. Dr. Mendane SAKA'ya,

Tez süresince beni hiç yalnız bırakmayan Gazi Üniversitesi Uyku Bozuklukları Merkezi'nden Gül ADIYAMAN, Yalçın YILDIRIM ve Tülay GÜRSOY'a,

Tez süresince bana manevi desteğini esirgemeyen Arş Gör. Merve Şeyda KARAÇİL ERMUMCU, Arş. Gör. Burcu DENİZ GÜNEŞ, Arş. Gör. Gülşah ŞAHİN, Öğr. Gör. Dr. Emine YASSIBAŞ, Arş. Gör. Büşra AYHAN, Arş. Gör. Gizem ÖZATA UYAR, Arş. Gör. İzzet ÜLKER, Arş. Gör. Süleyman KÖSE ve tüm mesai arkadaşlarıma,

Biyokimyasal analizler için destek olan Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR ve Dr. Nigar EFENDİYEVA'ya,

Tezin planlanmasında ve verilerin analizinde destek sağlayan Dr. Onur TOKA'ya,

Tezimin zorlandığım ve stresli olduğum her aşamasında bana destek olup her konuda destek olan canım aileme ve oğlum Ali Mert'e,

Çalışmanın maddi desteğini sağlayan Gazi Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı Koordinatörlüğü'ne,

2211A- Genel Yurtiçi Doktora Burs Programı bursiyeri olmama fırsat vererek doktora eğitimim süresince bana maddi yönden destek sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	5
2.1.1. Uykuda görülen solunum bozuklukları ve fizyolojik sonuçları	7
2.1.2. Tanı	8
2.1.3. Tedavi	10
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obezite	15
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon	17
2.4. D Vitamini.....	20
2.4.1. D Vitamini metabolizması.....	20
2.4.2. D Vitaminin işlevleri	22
2.4.3. D vitamini seviyesinin değerlendirilmesi	23
2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve D Vitamini	26
3. METOT	31
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı, Örneklem Seçimi	31
3.2. Etik İzin.....	32
3.3. Araştırmanın Genel Planı.....	32

	Sayfa
3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	33
3.4.1. Polisomnografi uyku testinin değerlendirilmesi.....	33
3.4.2. Biyokimyasal parametreler.....	33
3.4.3. Antropometrik ölçümler ve biyoelektrik impedans analizi	34
3.4.4. D vitamini suplemantasyonu	35
3.4.5. Bireylerin besin tüketim durumunun değerlendirilmesi.....	35
3.4.6. Basitleştirilmiş beslenme iştah anketi (Simplified Nutritional Appetite Questionnaire) (SNAQ).....	36
3.4.7. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi.....	36
3.5 Verilerin istatistiksel analizi.....	37
4. BULGULAR	39
4.1. Bireylerin Genel Özellikleri.....	39
4.2. Bireylerin Öğün Tüketimleri ve Beslenme Alışkanlıkları	41
4.3. Bireylerin D vitamini Düzeyleri	44
4.4. Bireylerin Vücut Bileşimi ve Antropometrik Ölçümleri	44
4.5. Besin Tüketimleri ve Fiziksel Aktivite Durumları	49
4.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları	56
4.7. Bireylerin Polisomnografi Sonuçları	60
5. TARTIŞMA	83
5.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin ve Sağlık Durumlarının Değerlendirilmesi	83
5.2. Bireylerin Öğün Tüketimleri ve Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi.....	84
5.3. Bireylerin D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	87
5.4. Bireylerin Vücut Bileşimi ve Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi .	87
5.5. Besin Tüketimleri ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi	90
5.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi	93
5.7. Bireylerin Polisomnografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi	99

	Sayfa
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	103
6.1. Sonuçlar	103
6.2. Öneriler	105
KAYNAKLAR	107
EKLER.....	127
EK-1. Etik Kurul onayı.....	128
EK-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay formu.....	131
EK-3. Onam formu	133
EK-4. Anket formu	136
EK-5. Besin tüketim kaydı.....	139
EK-6. Uluslararası fiziksel aktivite anketi (kısa).....	140
EK-7. Antropometrik ölçümler – BİA analizi	141
EK-8. Biyokimyasal parametrelere ait referans değerler.....	142
ÖZGEÇMİŞ	143

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Uykuda solunum bozukluklarına ait bazı tanımlamalar	9
Çizelge 2.2. Apne-hipopne indeksine (AHI) göre OSAS ağırlığının değerlendirilmesi	10
Çizelge 3.1. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) fiziksel aktivite düzeyinin hesaplanması	37
Çizelge 4.1. Bireylerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı.....	39
Çizelge 4.2. Bireylerin alkol ve sigara kullanma durumlarının dağılımı.....	40
Çizelge 4.3. Bireylerin ek hastalık durumuna göre dağılımı	40
Çizelge 4.4. Bireylerin ilaç kullanma durumuna göre dağılımı.....	41
Çizelge 4.5. Bireylerin diyet yapma durumunun dağılımı.....	41
Çizelge 4.6. Bireylerin ana ve ara öğün sayıları	42
Çizelge 4.7. Bireylerin öğün atlama durumlarının dağılımı	42
Çizelge 4.8. Bireylerin şeker, yapay tatlandırıcı kullanma ve diyet ürünü tüketme durumlarının dağılımı.....	43
Çizelge 4.9. Bireylerin basitleştirilmiş beslenme iştah anketine (SNAQ) göre vücut ağırlığı kaybı riski dağılımı	43
Çizelge 4.10. Bireylerin D vitamini seviyesi durumları	44
Çizelge 4.11. Bireylerin bazı antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimleri değerleri ..	46
Çizelge 4.12. Bireylerin bazı antropometrik ölçümlerine göre metabolik risk durumlarının dağılımı	48
Çizelge 4.13. Bireylerin bazı antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin serum D vitamini seviyeleriyle korelasyonu	49
Çizelge 4.14. Bireylerin enerji ve besin öğelerini günlük alım miktarları.....	52
Çizelge 4.15. Bireylerin enerji ve besin ögesi günlük gereksinmelerini karşılama yüzdeleri (DRI).....	54
Çizelge 4.16. Bireylerin MET değerlerine göre fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı	56
Çizelge 4.17. Bireylerin biyokimyasal bulguları	58

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.18. Bireylerin ortalama D vitamini seviyelerine göre biyokimyasal bulgularının korelasyonu	59
Çizelge 4.19. Bireylerin polisomnografiye ait bazı sonuçları (n:19).....	61
Çizelge 4.20. Bireylerin PSG sonuçlarına göre tüm uyku süresince solunum olaylarının sayısı (n:19)	64
Çizelge 4.21. Bireylerin PSG sonuçlarına göre NREM uyku evresinde solunum olayları	66
Çizelge 4.22. Bireylerin PSG sonuçlarına göre REM uyku evresinde solunum olayları	67
Çizelge 4.23. Bireylerin PSG sonuçlarına göre nonsupin yatış pozisyonuna göre solunum olayları	69
Çizelge 4.24. Bireylerin PSG sonuçlarının supin yatış pozisyonuna göre solunum olayları	70
Çizelge 4.25. Bireylerin tüm uyku süresince PSG sonuçlarına göre desatürasyon durumları.....	72
Çizelge 4.26. Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHİ ve ortalama SaO2 değerleri ile başlangıç korelasyonları	73
Çizelge 4.27. Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHİ ve ortalama SaO2 değerleri ile başlangıç korelasyonları	75
Çizelge 4.28. Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO2 değerleri ile başlangıç korelasyonu	78
Çizelge 4.29. Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO2 değerleri bitiş değerleri	80

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. OSAS tedavi algoritması	14
Şekil 2.2. D Vitamini metabolizması	21
Şekil 2.3. D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki	23
Şekil 2.4. Obstrüktif uyku apne sendromu ve D vitamini ilişkisi	29
Şekil 3.1. Çalışma dizaynı	31



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
χ^2	Kikare
%	Yüzde
cm	Santimetre
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
IU	İnternasyonel Ünite
kg	Kilogram
kcal	Kilokalori
L	Litre
m ²	Metrekare
mcg	Mikrogram
mg	Miligram
mL	Mililitre
n	Örneklem sayısı
ng	Nanogram
nmol	Nanomol
°C	Santigrat derece
p	Olasılık
pg	Pikogram
r	Korelasyon katsayısı
S	Sayı
SS	Standart sapma
t	T testi
$\bar{x}$	Ortalama
Z	Wilcoxon testi
α	Alfa

Kısaltmalar	Açıklamalar
1,25(OH)₂D	Kalsitriol
25(OH)D	Kalsidiol
AASM	American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AHI	Apne Hipopne İndeksi
AKG	Açlık Kan Glukozu
BİA	Bioelektrik İmpedans Analizi
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BPAP	Bilevel Positive Airway Pressure (Bilevel Pozitif Hava Yolu Basıncı)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Devamlı Pozitif Hava Yolu Basıncı)
CRP	C-reactive Protein (C-Reaktif Protein)
DM	Diabetes Mellitus
DRI	Dietary Reference Intake (Diyet Referans Alımı)
GAUH	Gündüz Aşırı Uyku Hali
HDL-K	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance
ICD	International Classification of Diseases (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması)
ICSD	International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması)
IL	İnterlökin
IOM	Institute of Medicine (Tıp Enstitüsü)
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire (Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi)
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MET	Metabolik Eş Değeri
MUFA	Monounsaturated Fatty Acids (Tekli Doymamış Yağ Asitleri)

Kısaltmalar	Açıklamalar
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NREM	Non-Rapid Eye Movement (Hızlı Olmayan Göz Hareketleri)
ODİ	Oksijen Desatürasyonu İndeksi
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu)
PAL	Physical Activity Level (Fiziksel Aktivite Düzeyi)
PAP	Pozitif Hava Yolu Basıncı
PD2	Prostaglandin D2
PM	Portable Monitör
PSG	Polisomnografi
PTH	Parathormon
PUFA	Polyunsaturated Fatty Acids (Çoklu Doymamış Yağ Asitleri)
RDI	Respiratory Disturbance Index (Solunumsal Bozuklukları İndeksi)
REM	Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketleri)
RERA	Respiratory Effort Related Arousal (Solunum Çabası İlişkili Arousal)
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SaO₂	Oksijen Satürasyonu
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SNAQ	Simplified Nutritional Assessment Questionnaire (Basitleştirilmiş Beslenme İştah Anketi)
SSS	Sempatik Sinir Sistem
TG	Trigliserit
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
ÜSY	Üst Solunum Yolu
VDR	Vitamin D Reseptörü
VLDL-K	Very Low Density Lipoprotein (Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), yaygın görülme prevalansına sahip olup uykuda solunum bozuklukları arasında yer almaktadır [1, 2]. Uykuda saatte en az 5 solunum yolu obstrüksiyonu varlığında gündüz uykululuk hali, yüksek sesle horlama, nefesin kesilmesi veya tıkanma/nefes darlığıyla uyanmanın görüldüğü bir sorun olarak tanımlanmaktadır [2]. Obstrüktif uyku apne sendromu, günlük yaşamı etkileyen bir hastalık olmakla birlikte koroner arter hastalığı, diabetes mellitus (DM), inme gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir [3, 4]. Bununla birlikte OSAS'ın kardiyovasküler hastalık (KVH) ve metabolik hastalıklar için de risk oluşturduğu da bildirilmiştir [5]. Ayrıca OSAS'ın tedavi edilmediği durumlarda KVH risk gelişimi de artabilmektedir [6].

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında “polisomnografi”(PSG) altın standart olup [7], PSG sırasında ölçülen apne hipopne indeksi (AHI) değeriyle OSAS'ın şiddeti belirlenmektedir [5]. Tedavide temel olarak kullanılan (altın standart) devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP), orta ve ağır dereceli OSAS'lı olgularda (AHI>15) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa (AHI:5-15), semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri varlığında önerilmektedir [8]. Buna rağmen hafif OSAS'ın şiddeti zamanla kötüleştiğinden, hafif OSAS için aktif ve etkili tedavi gerekebildiği de düşünülürken, şiddetli OSAS artan KVH riskiyle ilişkilidir. Ancak hafif OSAS, daha yüksek bir KVH prevalansı ve önemli kardiyovasküler (KV) komorbiditeyle ilişkilendirilmektedir [9]. Bu risklere rağmen OSAS'da CPAP kullanımının kabul edilme oranının da düşük olduğu vurgulanmıştır [9].

Obstrüktif uyku apne sendromu birçok sistemi etkileyen bir hastalık olup obezite, insülin direnci ve sistemik inflamasyon ile arasındaki ilişki çalışmalarda açıkça rapor edilmiştir [10, 11]. Obezite, KVH, Tip 2 DM, gastrointestinal sistem hastalıkları, solunum hastalıkları için major risk faktörüdür [12]. Obezite OSAS ile yakından ilişkilidir ve OSAS tanısı alan hastaların yaklaşık %60-90'ı obez olduğu bildirilirken [13] tersine obez ve metabolik sendromu olan bireylerin ise %50-60'ında OSAS olduğu tahmin edilmektedir [14, 15]. Vücut ağırlığındaki artış OSAS ağırlığının şiddetlenmesine neden olurken, vücut ağırlığı kaybı ise OSAS'ı iyileştirdiği gösterilmektedir. Aynı zamanda OSAS vücut ağırlığında artışa da neden olabilmektedir [16]. Bunlara ek olarak OSAS'ın inflamasyon durumuyla ilişkili olduğu gösterilmektedir ve proinflamatuvar mediatörlerin OSAS'da arttığı

gözlemlenmiştir [17, 18]. Ayrıca OSAS'da görülen aralıklı hipoksinin inflamasyonu uyarak, lipid metabolizmasını veya lipolizisin stimülasyonunda bozukluğa yol açtığı, aşırı lipoliz sonucunda ise hiperlipideminin [19], insülin direnci ve inflamasyonu tetiklediği gözlemlenmiştir [20] .

Günümüzde D vitaminin bağırsak, kemik, meme, prostat, beyin, iskelet kas sistemi ve immün fonksiyonları da içine alan birçok sistemi etkilediği bildirilmektedir [21]. Serum 25(OH)D düzeyindeki artışla KVH mortalitenin azaldığı [22] ve D vitaminin uyku bozukluklarının gelişiminde rolü olduğu bildirilmektedir [21]. Endokrin Birliğin ve Tıp Enstitüsünün (IOM) tanımlamalarına göre Kanada, Amerika ve Avrupa'da tahmini olarak bireylerin %20-100'ünde D vitamini eksikliği bulunmaktadır [23, 24]. Bir sistematik derleme ve meta analizde OSAS'da 25(OH)D seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gözlemlemiştir [25]. Yine OSAS ağırlığı ile D vitamini seviyesi arasında ters ilişki olduğu, hafif OSAS grubunun D vitamini seviyesi kontrol grubundan %2,7 oranında düşük iken orta OSAS'da bu farkın %10.1, ağır OSAS'da %17.4 olduğu vurgulanmıştır [4]. Ayrıca, OSAS'da arttığı bilinen interlökin-6 (IL-6) artışıyla [26] ve düşük 25(OH)D seviyesiyle [27] ilişkilendirilmektedir. D vitaminin proinflamatuvar sitokinleri downregüle ettiği anti-inflamatuvar sitokinleri ise upregüle ettiği belirtilmektedir [28].

Çalışmalarda D vitamini suplemantasyonun beden kütle indeksi (BKİ), vücut bileşimi, inflamasyon parametreleri, insülin direncinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir [29-31]. Obstrüktif uyku apne sendromunda D vitamini suplemantasyonunun etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Lipid profili üzerine OSAS'da D vitamini suplemantasyonun olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir [32]. Bozkurt ve arkadaşları [33] ise OSAS'da görülen insülin direnci ve inflamasyonun D vitamini suplemantasyonuyla düzelebileceğini bildirmişlerdir.

Hafif OSAS'da CPAP kabulündeki/kullanımındaki oranın düşük olması, hafif OSAS'da farklı tedavi uygulamalarının da denemesinin gerekliliğini düşündürmektedir. Bu amaçla bu araştırma planlanarak hafif OSAS'da D vitamini suplemantasyonunun hastalık prognozuna ve beslenme durumuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu ve D vitamini arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmaya dair ngrlen hipotezler aşağıda verilmiştir:

Hipotez 1: D vitamini suplemantasyonu hafif OSAS'lı hastalarda inflamatuvar süreci olumlu etkiler.

Hipotez 2: D vitamini suplemantasyonu biyokimyasal göstergeler (kan glukozu, insülin seviyesi, kan lipid profili) zerine olumlu etki sağlar.

Hipotez 3: D vitamini suplemantasyonu beslenme durumunu olumlu etkiler.

Hipotez 4: D vitamini suplemantasyonu OSAS'da hastalık prognozunu etkileyerek iyileşmeye katkı sağlar.





2. GENEL BİLGİLER

Uyku; bilincin geçici kaybolması, organik faaliyetlerin özellikle sinir duyusunun ve istemli kas hareketlerinin azalmasıyla ortaya çıkan normal, geçici, periyodik ve psikofizyolojik bir durumdur. İnsan yaşamının yaklaşık 1/3'ünün uykuyla geçmesine rağmen uykunun halen karışık fizyolojik bir süreç olduğu belirtilmektedir [34]. Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olarak bilinirse de, normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler de yaşanmaktadır. Bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem ise solunum sistemidir. Uyku solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin zarar gördüğü bir dönemdir [35].

Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) uyku ve ilişkili olayların sağlıklı bir kişide normal uyku iki ana bölüm ve 4 evreden oluşmaktadır [36, 37].

1. Hızlı olmayan göz hareketleri (NREM) dönemi; 3 evreden oluşur.

NREM evre 1 ve 2 = Yüzeyel uyku

NREM evre 3 = Derin uyku

2. Hızlı göz hareketleri (REM) dönemi

Tüm gece uykusunun %2-5'ini evre 1, %45-55'ini evre 2, %20-25'ini evre 3, %20-25'ini de REM oluşturur [36, 37].

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denmektedir [35]. Bu bozukluklardan olan OSAS, uyku sırasında solunum yolu pasajının kısmi veya tamamen obstrüksiyonuyla karakterize bir hastalıktır [38, 39]. Uluslararası Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders-3 (ICSD-3)) uykuda solunum bozuklukları; OSAS, santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu olmak üzere dört gruba ayrılmıştır [1].

Yaygın prevalansa sahip olan OSAS yetişkin popülasyonun %2-4'ünü etkilemektedir [2]. Obstrüktif uyku apne sendromunun tanısında kullanılan yöntemler, skorlama kriterleri ve apne hipopne indeksinin (AHI) eşik değeri OSAS prevalansını değiştirebilmektedir [40]. Senaratna ve arkadaşları [39] OSAS prevalansının %9-38 arasında değiştiği; cinsiyete göre değerlendirildiğinde ise erkeklerde bu oranın %13-33, kadınlarda ise %6-19 arasında olduğunu göstermişlerdir. Obeziteyle prevalansı daha da artan OSAS prevalansı, bariatrik cerrahi planlanan hastalarda tahmini %70-80'e [41], geçici iskemik atak veya inme geçirenlerde %60-70'e [42] kadar çıkmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen obstrüksiyon sempatik aktivasyonun uyarılmasına ve kanda oksijen saturasyonunda azalmaya neden olmaktadır. Tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu ise uyku bölünmeleri ve halsizlikle sonuçlanmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan hastalarda yorgunluk, gün içerisinde aşırı uyku hali, insomnia, sabah baş ağrıları gibi bir çok şikayet görülebildiği bildirilmektedir [43]. Klinik olarak ise OSAS, uykuda saatte en az 5 solunum yolu obstrüksiyonu varlığında gündüz uykululuk hali, yüksek sesle horlama, nefesin kesilmesi veya tıkanma/nefes darlığıyla uyanmanın görüldüğü bir sorun olarak tanımlanmaktadır [2]. Ayrıca gündüz aşırı uyku hali (GAUH), yorgunluk, dinlenmemiş hissetme gibi durumların yanı sıra hastalarda dikkatte, konsantrasyonda, kognitif fonksiyonda, sosyal etkileşimde ve yaşam kalitesinde bozulma görülebilmektedir [40].

Obstrüktif uyku apne sendromu, günlük yaşamı etkileyen bir hastalık olup koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, inme gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir [3, 4]. Ayrıca OSAS, KVH, metabolik ve psikiyatrik hastalıklar için risk faktörüdür [5]. Tedavi edilmeyen OSAS'larda kan basıncını kontrol altına almak zorlaşmakta ve KVH (aritmiler, koroner arter hastalıkları, konjestif kalp hastalıkları, inme gibi) gelişimi riski artabilmektedir [6]. Obstrüktif uyku apne sendromunun erken ve doğru teşhisinin önemi hem bireysel sağlığın düzeltilmesi hem de sağlık hizmetlerine getirebileceği yük açısından önem arz etmektedir [40].

2.1.1. Uykuda görülen solunum bozuklukları ve fizyolojik sonuçları

Aralıklı hipoksemi

Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda iskemik / reoksijenasyon hasarına benzer artmış inflamasyon ve oksijen türevli serbest radikallerle birlikte hipoksemi-reoksijenasyonun döngüsel atakları ortaya çıkmaktadır. Bu da proinflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B (NF- κ B), endotelial hücre ve lökosit aktivasyonu, adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü, ve “stres” genlerinin aktivasyonu ile sonuçlanarak hipoksiyle indüklenen faktör-1 oksijen dağıtımını etkilemektedir [3, 44].

Sempatik sinir sistem aktivasyonu

Uykuda solunum bozukluklarında sempatik sinir sistem (SSS) aktivitesi artmaktadır. Bu aktivite, hem yüksek kas SSS aktivitesi hem de artan idrar norepinefrin konsantrasyonu, hipoksemi, üst solunum yolu kapanması, hiperkarbi ve arousallar uykuda solunum bozukluklarıyla ilişkilidir [3, 44].

İntratorasik basınçta değişiklikler

Apne ve hipopneler sırasında tekrarlayan solunum çabası negatif intratorasik basınca neden olmaktadır. Bu durum kardiyak volümde değişikliklere yol açarak KVH hastalıklar için risk oluşturabilmektedir [10].

Uyku azalması ve bölünmesi

Uykuda solunum bozuklukları uyku miktarında azalma ve aşırı uyku bölünmesi görülmekte bu durum da inflamasyonda (IL-6, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve lökosit sayısı) artışa neden olmaktadır [3, 44].

Metabolik disregülasyon

Uyku apnesinin obeziteden bağımsız insülin direnciyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durumun inflamatuvar sitokinlerdeki artışa bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca artan SSS aktivitesinin glikojen yıkımı ve glikoneogenezi artırabileceği bilinmektedir. Uyku

eksikliğinin kortizol seviyesini artırarak serum glukoz ve insülin konsantrasyonunu artıracağı gösterilmiştir [3, 44].

2.1.2. Tanı

Obstrüktif uyku apne sendromunun varlığını/yokluğunu ve ağırlığının tanısında uykunun değerdendirilmesi, fiziksel muayene ve uyku testi sonuçları önemli yer tutmaktadır [7] . Sıklıkla horlamanın görüldüğü OSAS [3], teşhisinde rutin sağlık muayenesi, OSAS semptomlarının değerdendirilmesi, hastaların öyküsünün ve fiziksel muayenesinin yapılması gerekmektedir. Ayrıca OSAS için yüksek risk taşıyan hastalar (obez, konjestif kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, refrakter hipertansiyon, Tip 2 DM, felç, nokturnal disritmiler, pulmoner hipertansiyon, ticari kamyon sürücülerini gibi uzun yol şoförleri) değerdendirilmelidir [2].

Hastaların uyku hikayesi değerdendirilirken, horlama, tanıklı apne, nefes darlığı/tıkanma episodları, açıklanamayan uykululuk hali, Epworth Uykululuk Ölçeğiyle değerdendirilen uykusuzluk şiddeti [45], toplam uyku süresi, noktüri, sabah baş ağrıları, uyku bölünmeleri/uykuyu sürdürmemesi, azalan konsantrasyon ve hafıza durumu değerdendirilmektedir. Fiziki muayenede alt çenenin geriye çekilmiş olması (retrognati), lateral peritonsiller daralma, makroglosi, tonsiller hipertrofi, küçük dilde uzama/büyüme, yüksek damak, nazal abnormaliteler (polip, deviasyon, kapakçık abnormaliteleri, alt konka hipertrofisi) durumlarının varlığı da değerdendirilmektedir [2].

Fiziki muayene ve klinik öykünün yanı sıra yapılan objektif uyku testi OSAS ağırlığının belirlenmesi ve tanıda önemli bir yer tutmaktadır [2]. Uyku bozukluklarının tanısı için “altın standart” yöntem olan polisomnografi (PSG); “uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli birperiyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi” şeklinde tanımlanabilir” [46]. Bu uyku testi iki şekilde uygulanabilmektedir. İlk olarak uyku laboratuvarlarında yapılan PSG-altın standart, ikincisi ise portable monitörle (PM), evde yapılan testtir. Uykuyla ilişkili solunum bozukluklarının tespitinde PSG [7], orta ve ağır OSAS olma ihtimali olanlarda ise PM kullanılabilmektedir. Uygulanmasında teknik eleman ve ekipman gerektirmesinden ve daha pahalı oluşundan dolayı PM’ye yönelim olmuştur [47] .

Çizelge 2.1. Uykuda solunum bozukluklarına ait bazı tanımlamalar [37, 48]

Obstrüktif Apne	Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 10 sn süre ile bazal değere göre ≥ 90 azalması. Apne esnasında solunum çabasının sürmesi
Santral Apne	Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 10 sn süre ile bazal değere göre ≥ 90 azalması. Apne esnasında solunum çabasının olmaması
Mikst Apne	Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 10 sn süre ile bazal değere göre ≥ 90 azalması. Apnenin santral apne olarak başlayıp, obstrüktif apne olarak sürmesi
Hipopne	Ağızda ve burunda hava akımının ≥ 30 azalması ve beraberinde ≥ 3 desatürasyon veya arousal olması, olayın ≥ 10 sn sürmesi
Solunum Çabası İlişkili Arousal (RERA)	En az 10 sn süren ve artan solunum çabası ya da hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir solunum paterninin arousalla sonlanması ve olayın apne ya da hipopne kriterlerine uymaması
Uyku ilişkili hipoksemi	Total uyku süresinin %30'undan fazlasında %90'ın altında bir satürasyon olması; yada satürasyonun en az bir kez %85'e inmesi şartıyla ve en az 5 dk süreyle %90'ın altına düşmesi
Uyku ilişkili hipoventilasyon	1. Uyku sırasında PaCO ₂ 'nin en az 10 dakika süreyle 55 mm Hg'nın üzerine çıkması 2. Uyku sırasında PaCO ₂ 'nin en az 10 dakika süreyle 50 mm Hg'nın üzerinde olmak koşuluyla uyanıklıkta supin pozisyonundakine göre 10 mmHg veya daha çok artması
Apne hipopne indeksi (AHI)	Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin toplamının uyku saati başına düşen sayısı
Solunumsal sıkıntı indeksi (RDI)	Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların toplamının uyku saati başına düşen sayısı. Eğer uyku incelemesi yapılamayan bir portabl monitör ile ölçüm yapılıyorsa RDI AHI ile eş anlamlı kullanılır
Arousal	Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır. EEG'de üç saniyeden fazla 15 sn'den kısa süren alfa veya teta aktivitesine geçişler görülür
Solunumsal Arousal indeksi	Apne, hipopne ve RERA'ların yol açtığı arousalların uyku saati başına düşen sayısı
Oksijen desatürasyonu indeksi (ODİ)	Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısı

Vücut ağırlığında önemli kayıp (yaklaşık %10), vücut ağırlığında önemli artış, klinik yanıtın yetersiz oluşu veya başlangıçta CPAP tedavisine iyi yanıt verse de semptomların tekrarı olduğu durumlarda da hasta PSG ile takip edilmelidir [7]. Uykuda solunum bozukluklarına ait bazı tanımlamalar Çizelge 2.1'de gösterilmiştir.

Tanıda temel olarak kullanılan kriter “AHİ” değeridir. Polisomnografi esnasında ölçülen bu değer, uykudaki her saatte anlamlı nefes bozukluklarının ortalamasını göstermektedir [5]. AHİ değerine göre OSAS’ın ağırlığı belirlenmekte ve ona göre tedavi şekillenmektedir. Apne-hipopne indeksine göre OSAS ağırlığının değerlendirilmesi Çizelge 2.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 2.2. Apne-hipopne indeksine (AHİ) göre OSAS ağırlığının değerlendirilmesi [49]

AHİ	OSAS ağırlığı
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

Risk faktörleri

Uykuda solunum bozukluklarında artan yaş, genetik, cinsiyet (erkeklerde daha sık prevalans), ırk (Asya’da yaşayanlarda Avrupa’da yaşayanlara göre daha fazla görülme oranı gibi), alkol ve sigara kullanımı, kalp yetmezliği risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ayrıca OSAS’da obezite ve kısa boyun hastalık riskini artıran faktörlerdendir [3].

2.1.3. Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisi medikal, ağız içi araç tedavisi, davranış, cerrahi ve ilaç müdahaleleri içeren multidisipliner bir yaklaşımı beraberinde getirmektedir. Tedavide hastanın eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Hastalığın patofizyolojisi, risk faktörleri, hastalığın ağırlığına göre OSAS tedavisi, vücut ağırlığı kaybının etkisi, uyku pozisyonu, alkolden kaçınılması gerektiği gibi konularda hastalara bilgi verilmelidir. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavi seçeneklerinden birini oluşturmaktadır. Hastanın anatomik yapısı, risk faktörlerine göre tedavi seçenekleri farklılık gösterebilmektedir[2]. Obstrüktif uyku apne sendromu tedavi algoritması şekildeki gibidir (Şekil 2.1) [8].

Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi

Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi, güvenilir ve etkin tedavi olup yan etkileri minör ve geri dönüşümlüdür [50]. Pozitif hava yolu basıncı tedavisi AHİ değerinin azalmasında etkilidir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisinde CPAP, bilevel pozitif hava yolu basıncı (BPAP) veya ototitrasyon modları bulunmaktadır. Uyku sırasında nazal, oral veya oronazal maske aracılığıyla uygulanan PAP, OSAS için tercih edilen tedavi yöntemidir [51]. Devamlı pozitif hava yolu basıncı tedavisi orta ve ağır ağırlıkta OSAS için standart tedavi olarak gösterilirken hafif OSAS için bir seçenek olarak gösterilmektedir. Devamlı pozitif hava yolu basıncı tedavisinin uyku halini iyileştirdiği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir [50].

Davranış tedavisi

Davranış tedavisi; vücut ağırlığı kaybı, egzersiz, pozisyonel terapi ve uyumadan önce alkol ve sedatif kullanımının önlenmesi gibi terapileri içermektedir. Davranış tedavisinin bütün OSAS tanısı alan hastalara uygulanmasının gerektiği bildirilmektedir [2]. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı alan obez hastalarda vücut ağırlığı kaybının AHİ değerini iyileştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle vücut ağırlığı kaybı bütün kilolu hastalara önerilmekte ve OSAS'ın primer tedavisiyle birlikte olmasının gerekliliği vurgulanmaktadır [52].

Uyku pozisyonu, özellikle sırt üstü yatış (supin) pozisyonunda üst hava yolundaki azalma hava yolu açıklığını ve boyutunu etkileyebilmektedir [2]. Sırtüstü pozisyonunda uykudan vazgeçirmek için bir takoz kullanarak ya da pijama arkasına tenis topları ile dolu bir cep dikerek pozisyonel terapi uygulanabilmektedir [3].

Ağız içi araç tedavisi

Retrognatizm (alt çenenin üst çeneye göre geride olması) olan hastalarda mandibular araçlar OSAS'da AHİ gelişimini anlamlı olarak geliştirebilmektedir. Aynı zamanda ağız içi araçlar, pozisyonel uyku bozuklukları olan hafif düzeyde uyku bozukluğunda da kullanılabilmektedir [3]. Hafif ve orta OSAS'lı bireylerde CPAP, ağız içi araç tedavisi ve vücut ağırlığı kaybı tedavisi karşılaştırılmış, 10 haftalık süre sonunda AHİ'deki en iyi gelişim CPAP tedavisiyle sağlanmıştır. [53].

Cerrahi tedavi

Beden kütle indeksi (BKİ) değeri 35 kg/m²'nin üstünde olan OSAS hastalarında bariatrik cerrahi faydalı olabilmektedir. Ayrıca nazofaringoskopik muayene sonrası üst hava yolu veya kraniofasiyal hastalara cerrahi girişimler yapılabilmektedir [3].

Kardiyometabolik komorbiditeleri içeren sağlık problemleri ağır ağırlıkta OSAS'da net iken hafif ağırlıkta OSAS'da net değildir. Bundan dolayı Hafif OSAS'ın tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. CPAP tedavisinin gün boyu uyku haline iyi geldiği bilinse de CPAP hafif OSAS'ın tedavisinde uluslararası alanda önerilmemektedir. Ağız içi araç tedavisiyle ilgili farklı sonuçlar olmakla birlikte, farmakolojik tedavide tam olarak açıklanmamıştır. Hafif OSAS'ın tedavisinde net olarak kullanılması önerilen bir tedavi bulunmamaktadır [54].

İlaç tedavisi

Tedaviler arasında ilaç tedavisi de yer almaktadır. Genel olarak OSAS'da ilaç tedavisi önerilmemektedir (Çoğu ilaç için C; mirtazapine ve protriptilin için B kanıt düzeyi bulunmaktadır [55]).

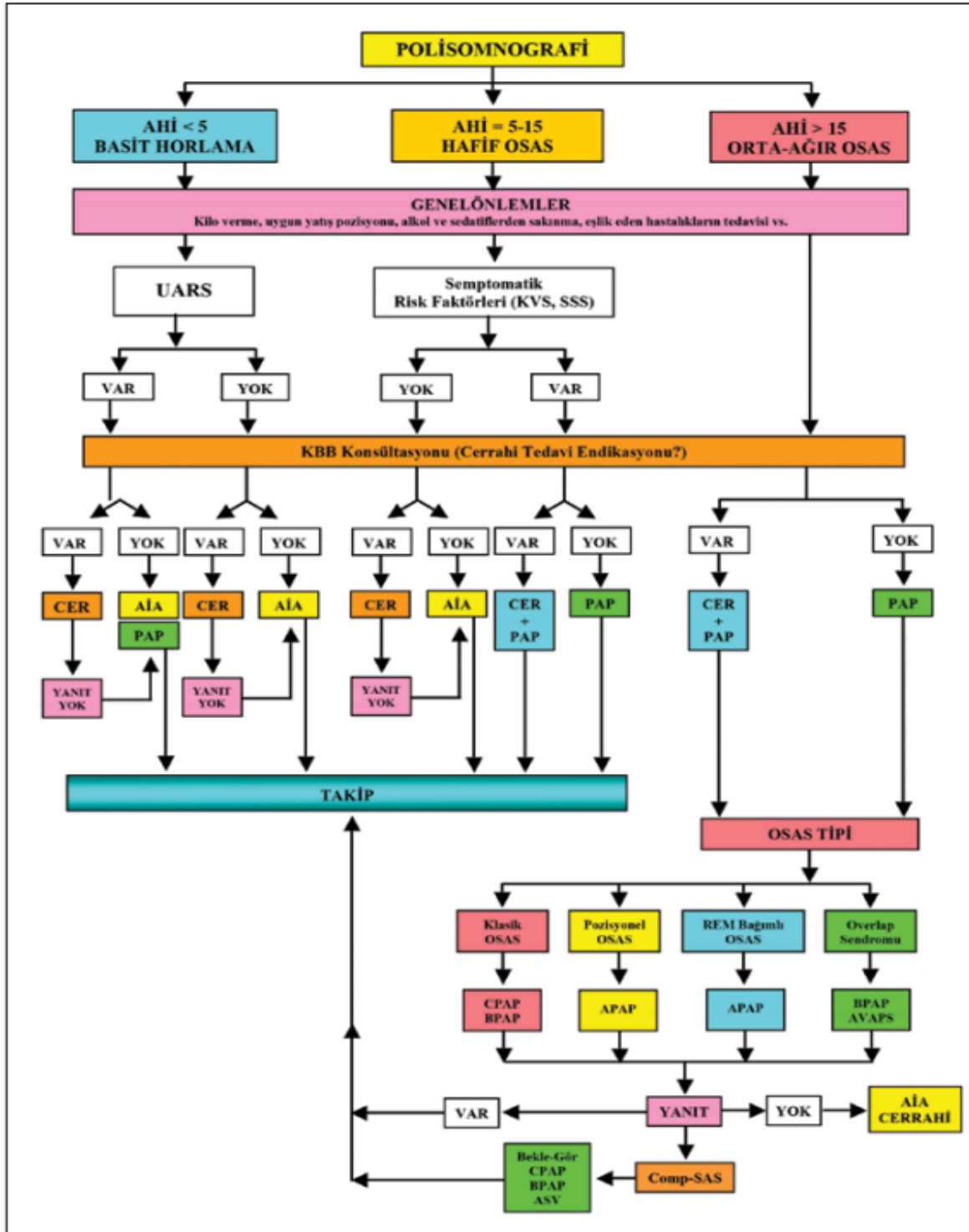
Hafif OSAS'da tedavi

Hafif OSAS'da CPAP kullanımının kabul edilme oranı düşüktür. Şiddetli OSAS artan KVH riskiyle ilişkilidir. Sıklıkla gözden kaçmasına rağmen, hafif OSAS, daha yüksek bir KVH prevalansı ve önemli KV komorbiditeyle ilişkilendirilmiştir [9]. Literatürde hafif OSAS'ın şiddeti zamanla kötüleştiğinden, hafif OSAS için aktif ve etkili tedavi gerekebilir düşüncesi hakimdir [9]. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi AHI'yi önemli ölçüde azaltır ve OSAS'lı hastalarda uyku etkinliğini artırır. Ancak hafif OSAS'lı bireylerin ve onları takip eden klinisyenlerin CPAP tedavisini kabul etmede daha az eğilimli olduğu düşünülmektedir [56]. Ayrıca bu tedavinin KV sağlık için potansiyel faydalarının hastaya anlatılarak farkındalığının artmasını sağlamak hastanın CPAP kullanımının kabulünde ve kompliyansının gelişiminde etkili olabilir [9]. Ancak hafif ve orta derecede OSAS hastalarında KV morbidite ve mortalite artmadığı vurgulanarak CPAP'ın vasküler fonksiyon üzerindeki herhangi bir yararının gösterilmesi muhtemelen zor olduğu bildirilmiştir [57, 58].

Altın standart tedavi olan CPAP nispeten zayıf uyumluluğa sahiptir. CPAP reçete edilen OSAS'lı hastaların %31'i hiçbir zaman tedaviye başlamamaktadır. Buna ek olarak 10 aylık kullanım süresinden sonra bireylerin %15'i cihaz kullanmayı bırakmaktadır [59]. Kullanımdaki azlığın sebeplerin başında CPAP cihazları hem hastaya hem de partnerine rahatsızlık verebilmesi gelmektedir [60]. Bir çalışmada ağır şiddetli OSAS'lıların CPAP kullanmayı kabul etme oranı %61,88, orta şiddetli OSAS'da bu oran %37,37 iken hafif şiddetli OSAS'da bu oran sadece %10 olduğu görülmektedir ($p<0,001$) [9]. Kullanılan cihazın ücret karşılığında alınması veya ücretinin yüksek olma durumu dahi kullanımı etkilemektedir. Örneğin CPAP cihazının ücretsiz olarak verildiği ülkelerde kullanım oranının da arttığı bildirilmektedir [9].

Ülkemizde ise obstrüktif uyku apne sendromu uzlaşısı raporunda belirttiği gibi “Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nda altın standart tedavi yöntemi de PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OSAS'lı olgularda ($AHI>15$) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa ($AHI:5-15$), semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir. Ancak güncel bilimsel uygulamaların aksine, ülkemizdeki Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) uygulamalarında CPAP/BPAP gibi cihazların rapor edilebilmesi için “Apne indeksinin (AI) en az 15 veya apne-hipopne indeksinin (AHI) en az 30 veya solunum bozukluğu indeksinin (RDI) en az 30 olması” şart koşulmaktadır. RDI’nin 5-30 arasında olması durumunda OSAS’a eşlik eden bazı risk faktörlerinin (Gündüz uyku hali, hipertansiyon, bilişsel bozukluk vb.) rapor edilmesi halinde cihaz bedelleri kurumca karşılanmaktadır.” [8]. Bundan da anlaşılacağı gibi hafif OSAS'da tedavide kullanılan PAP tedavisi ücretiyle ilgili sıkıntılı durumlar mevcuttur.

Aynı zamanda hafif OSAS'da CPAP kabulündeki/kullanımındaki oranın düşük olması, hafif OSAS'da farklı tedavi uygulamalarının da denemesinin gerekliliğini düşündürmektedir. Bu amaçla bu araştırma planlanarak hafif OSAS'da D vitamini desteğinin hastalık prognozuna etkisi irdelenmiştir.



OSAS:Obstrüktif uyku apne sendromu, UARS: Üst solunum yolu rezistansı, KVS:Kardiyovasküler sistem, SSS: Sempatik sinir sistem, PAP: Pozitif havayolu basıncı, CPAP/BPAP/APAP: Sürekli/Bifazik/Otomatik PAP, AVAPS:Avarage volume assured pressure support, AİA: Ağız içi araç tedavisi, CER:Cerrahi tedavi, Comp-SAS:Kompleks uyku apne sendromu, ASV: Adaptif servoventilatör (Prof. Dr. Oğuz Köktürk tarafından hazırlanmıştır. İzinsiz kopyalanamaz veya kullanılamaz.)

Şekil 2.1. OSAS tedavi algoritması [8]

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obezite

Obezite ve hafif şişmanlık dünya genelinde sağlığı etkileyen en büyük sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Dünya genelinde 2030 yılında 1,35 milyon hafif kilolu ($BKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) ve 570 milyon obezin ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) olacağı bildirilmektedir [61]. Avrupa’da obezitenin sağlık harcamalarının %2-8’inden, ölümlerin ise %10-30’undan sorumlu olduğu bildirilmektedir [62].

Obezite OSAS ile yakından ilişkili olup OSAS tanısı alan hastaların yaklaşık %60-90’ı obez olduğu bildirilmiştir [13]. Vücut ağırlığında kazanım OSAS ağırlığının şiddetlenmesine neden olurken, vücut ağırlığı kaybı ise OSAS’ı iyileştirdiği gösterilmektedir. Bununla birlikte OSAS vücut ağırlığında artışa neden olabilmektedir [16].

Obezite, KVB, Tip 2 DM, gastrointestinal sistem hastalıkları, solunum hastalıkları için major risk faktörüdür [12]. Obez ve metabolik sendromu olan bireylerin %50-60’ında OSAS olduğu tahmin edilmektedir [14, 15]. İnsülin direnci, dislipidemi, sistemik inflamasyon OSAS ile ilişkilidir. Aynı zamanda obeziteyle ilişkili olarak üst solunum yolunda ve toraksta biriken yağ kütlesi, lümen boyutunu etkileyebilmekte ve göğüs kompliyansının azalmasına neden olarak obezitenin OSAS oluşumuna katkı sağlayabilmektedir [63]. Obezite varlığında özellikle obezitenin üst hava yollarını daraltması veya OSAS’ın gelişimine katkı sağlayabilen diğer hastalıkların varlığının da obeziteyle olan ilişkisinin OSAS gelişiminde etkili olabileceğine dikkat edilmelidir [2]. Ayrıca obeziteyle oluşan leptin direnci stabil solunum için gerekli olan nöroanatomik etkileşimleri bozarak OSAS gelişimine neden olabilmektedir [64].

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan BKİ, boyun çevresi ve bel çevresi gibi farklı antropometrik ölçümler [65], OSAS riskinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Boyun çevresindeki artış özellikle erkeklerde risk faktörü olarak gösterilmektedir [66]. Boyun çevresinin erkeklerde 43, kadınlarda ise 40 cm’nin üzerinde olması, BKİ değerinin $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması OSAS için risk faktörüdür [2]. Kim ve arkadaşları [65], 2017 yılında $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda BKİ’yi AHİ arasında anlamlı korelasyon bulurken, $BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ olanlarda bel/kalça oranı ile AHİ arasında anlamlı korelasyon olduğunu, BKİ ile korelasyon olmadığını bildirmişlerdir. Davidson ve arkadaşları [67], OSAS’ın değerlendirmesinde bel çevresinin BKİ ve boyun çevresine göre daha iyi bir gösterge olduğu gösterirken, başka bir

çalışmada BKİ'nin daha iyi bir gösterge olduğu rapor edilmiştir [68]. Yildirim ve arkadaşları [69], ise boyun çevresi ve bel çevresinin OSAS değerlendirmesinde iyi belirteçler olduğunu bildirmişlerdir.

Bazı meta analizler, yoğun yaşam tarzı değişiklikleri [70] veya bariatrik cerrahi ile tedavi edilen obez hastaların [71] AHİ değerinde iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir. Beden kütle indeksinde $2,3 \text{ kg/m}^2$ azalmanın AHİ'de ortalama 6 olay/saat azalma olduğu gösterilmiştir [70]. Bariatrik cerrahiyle vücut ağırlığındaki 17.9 kg/m^2 azalma AHİ'de 38.2 olay/saat azalmayla sonuçlandığı görülmüştür [71]. Vücut ağırlık kaybının ($>10\%$) OSAS'da tedavi edici olmasa da hastalık prognozunu olumlu etkilediği gösterilmiştir [12]. Peppard ve arkadaşları [66], 4 yıllık takipli çalışma sonunda vücut ağırlığındaki 10% azalma AHİ değerinde 26% azalmayla ilişkilendirmiştir. Schwartz ve arkadaşları [72] çalışmalarına 13'ü düşük enerjili diyet alırken, 13'ü de standart tedavi alan (kontrol), 26 OSAS tanılı erkek bireyi dahil etmiştir. Diyet tedavisiyle BKİ değerinde ($42 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ 'den $35 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ 'ye düşüş, $p=0.0001$) ve AHİ'de anlamlı azalma (83 'den 33 'e $p<0.0001$) gözlemlenmiştir. Kontrol grubunda ise ne AHİ değerinde ne de vücut ağırlığında azalma olmamıştır.

Vücut ağırlığının kaybında, beslenme alışkanlığındaki değişikliklerle birlikte, fiziksel aktivite önemli bir yere sahiptir. Egzersiz, vücut ağırlığında değişikliğe neden olmasa bile, adipoz dokunun azalmasını sağlamaktadır [73]. Düzenli fiziksel aktivite ise vücut ağırlığı kaybının dışında solunum kasları üzerine olumlu etki göstererek de OSA semptomlarını azaltabilmektedir [74].

Bunlara ek olarak OSAS'da uygulanan tedavi yöntemlerinin metabolik parametreler ve vücut bileşimi üzerinde etkili olabilmektedir [75]. Sharma ve arkadaşları [75], CPAP tedavisinden sonra sistolik ve diastolik kan basıncında, serum total kolesterol, LDL-K, trigliserid seviyesi ve glikolize hemoglobin seviyelerinde azalma görülmüştür. Ayrıca metabolik sendrom prevalansının 3 ay süren CPAP tedavisinden sonra anlamlı olarak 13% 'den 1% 'e düştüğü gözlemlenirken ($n:86$), BKİ ve visceral adipozite de azalma görülmüştür [75]. Ancak bazı çalışmalarda CPAP tedavisi sonrası BKİ ve adipoz dokuda değişiklik gözlemlenmemiştir [76, 77]. Bu çalışmalarda CPAP öncesi veya sonrası diyet ve fiziksel aktivite göz önünde bulundurulmamıştır. İleride yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir [15].

2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon

İnflamasyon, hayvan hücrelerinde yaralanma ve mikrobiyal enfeksiyonlara karşı savunmada gerekli olan bir durumdur [78]. İnflamasyon akut veya kronik olarak tanımlanmaktadır [79]. Kronik inflamasyon, kanser, KVH ve nörodejeratif hastalıklar gibi birçok hastalığa neden olabilmektedir [80]. İnflamasyona karşı yanıt makrofajlar, nötrofiller ve lenfositler gibi lökosit hücrelerini içeren kompleks bir durumdur. Bu hücrelerden iflamasyon durumunda vazoaktif aminler ve peptidler, eikosonoidler, proinflamatuvar sitokinler ve akut-faz proteinleri gibi maddeler salınmaktadır. Bu maddeler, ileri doku hasarına karşı koruyucu ve doku fonksiyonlarının iyileşmesine aracılık etmektedirler [79]. Bazı salgılanan mediatörler ve moleküller (histamin, prostoglandinler, lökotrienler, oksijen ve nitrojen türevi serbest radikaller ve serotonin) immün savunma hücrelerinden salınarak inflamasyona katkı sağlamaktadır [81]

İnflamasyonda yer alan önemli mediatörlerden olan her sitokin birçok farklı türde hücreden salınabilmektedir [82]. Sitokinlerin üretimi akut faz cevabı uyarmaktadır. İnterlökin-1 β , IL-8, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), IL-6, ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinler bu reaksiyonlarda en önemli maddeler arasında yer almaktadır [83]. Sitokinler ayrıca aterosklerozun gelişiminde büyük rol oynarlar. Çünkü makrofaj aktivasyonu, kas hücre proliferasyonu, nitrik oksit üretimi ve endotel hücrelerin aktivasyonunu kontrol ederler [84].

Nükleer Faktör- κ β (NF- κ B) enfeksiyonlara karşı immün cevabı düzenleyen transkripsiyon faktörüdür. NF- κ B'nin agonistleri ise reaktif oksijen türleri (ROS), lipopolisakkarit ve TNF- α 'dır. NF- κ B'nin aşırı aktivasyonu KVH ve kanser gibi patolojik durumları uyarmaktadır. NF- κ B, TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi sitokinleri upregüle ederek inflamatuvar basamakları güçlendirmektedir [85, 86].

İnterlökinler ise karaciğer hücreleri üzerinde güçlü etkiye sahiptir. Aynı zamanda akut faz proteinlerini stimüle etmektedirler [87]. Akut faz proteinleri (fibrinojen, haptoglobin, C-reaktif protein (CRP) gibi) sağlıklı bireyde bazal konsantasyonda bulunurken, karaciğer stimülasyonu sırasında seviyeleri artmaktadır [79]. İnflamasyon durumunda CRP'nin seviyesi 100-1000 kat arasında artabilmektedir [88]. Karaciğerde hızlıca üretilen CRP seviyesi normalde <10 mg/L'nin altındayken, enfeksiyon yokluğunda kanser, diyabet ve KVH durumunda yükselir [89].

Obstrüktif uyku apne sendromunda da inflamasyon durumunun ilişkili olduğu gösterilmektedir ve proinflamatuvar mediatörlerin (IL-1 beta, IL-6, IL-8, CRP ve TNF- α) arttığı gözlemlenmiştir [17, 18]. Yapılan bir çalışmada OSAS'da plazma CRP seviyesi (n:22), kontrol grubuna göre (n:20) anlamlı olarak daha yüksek olduğu, KVH için risk göstergesi olan CRP seviyesinin OSAS ağırlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir [90]. Aynı zamanda 2015 yılında yapılan bir derlemede yetişkinlerde OSAS'ın değerlendirilmesinde IL-6 ve IL-10 nun iyi iki biyo gösterge olduğu gösterilmiştir [91]. Shamsuzzaman ve arkadaşları [90], BKİ'leri eşleşmiş OSAS'lı bireylerde kontrol grubuna göre CRP seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Ancak başka çalışmalarda özellikle OSAS'da inflamasyonda daha etkin adipoz dokunun değerlendirilmesinde BKİ'nin yeterli olmadığı vurgulanmıştır [85, 92].

Aralıklı hipoksinin inflamasyonu uyarak, lipid metabolizmasını veya lipolizisin stimülasyonunda bozukluğa yol açtığı, aşırı lipoliz sonucunda ise hiperlipideminin [19], insülin direnci ve inflamasyonu tetiklediği gözlemlenmiştir [20]. Hipoksi ve/veya artan adipokinler tarafından NF- κ β 'nin aktivasyonu ve aşırı adipoz dokudan salınan serbest yağ asitleri obezite, OSAS ve metabolik sendrom ile ilişkili yaygın inflamatuvar yolaklardır [93]. Ayrıca aralıklı hipoksi tarafından uyarılan oksidatif stres, OSAS'da çoklu organ hasarının primer nedeni arasında yer almaktadır [94]. Oksijen basıncında OSAS'da, değişiklikle başlayabilen ROS oluşumu, , bu da iskemi ve reperfüzyona neden olabilir [95].

Obstrüktif uyku apne sendromu, morbid obezite, insülin direnci ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki çalışmalarda açıkça rapor edilmiştir [10, 11]. Morbid obezlerde yapılan çalışmada IL-10 seviyesinin en yüksek olduğu grup kontrol grubu iken, en düşük olduğu grup morbid ve OSAS tanısı alan grup olarak belirtilmiştir [96].

Obstrüktif uyku apne sendromunda inflamasyon veya KVH nedeninin obeziteden mi, OSAS'dan mı veya iki durumun sinerjik bir etkileşimden mi kaynaklı olup olmadığını belirlemenin zor olduğu bildirilmektedir. Bu zorluğun sebebi obez bireylerde OSAS çok yaygın olması ve obezitenin de bir pro-inflamatuvar durum olarak kabul edilmesi öne sürülmektedir [85, 86]. Benzer şekilde OSAS ve obezitenin CRP üzerindeki etkisini ayırmak zordur, çünkü her ikisi de anlamlı düzeyde CRP seviyesini artırdığı bilinmektedir [97].

Obstrüktif uyku apne sendromunda uygulanan CPAP tedavisinin inflamatuvar süreç üzerinde etkinliği de değerlendirilmektedir. Gottlieb ve arkadaşları [98] , 12 hafta süren CPAP tedavisiyle orta ve ağır OSAS'da kan basıncında ve CRP'de %20 azalma olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, hafif ve orta OSAS tanısı alan, 6 aylık CPAP tedavisinden sonra plazma IL-6, IL-10, CRP veya TNF- α 'da tutarlı bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir. [99]. Bununla beraber CPAP tedavisi alan veya cerrahi müdahale uygulanan ağır ağırlıkta OSAS'larda IL-6, CRP ve TNF- α seviyelerinin ve metabolik ve kardiyovasküler riskin azaldığı gösterilmiştir [100, 101].

Beden kütle indeksi eşlemesi yapılmış 33 OSAS ve 24 kontrol grubuna ve 3 ay boyunca CPAP tedavisi uygulanmış. CPAP tedavisiyle sitokin seviyelerinde (IL-6 and TNF- α) değişiklik gözlemlenmemiştir [102]. Yirmi dört hafta süren CPAP, vücut ağırlığı kaybı veya kombine terapinin kıyaslandığı çalışmada ise plazma hsCRP üzerine CPAP tedavisinin tek başına etkisi yokken, vücut ağırlığı kaybında CRP seviyesinde azalma gözlemlenmiştir [103].

Kritikou ve arkadaşları [104], 77 orta yaş bireyde IL-6, TNF- α , leptin, adiponektin, hsCRP, glukoz ve insülin seviyelerini değerlendirmişler. Kontrol grubuna göre erkek OSAS'lı bireylerde hsCRP, IL-6, insülin direnci ve leptin seviyelerinde artış gözlemlenirken, kadınlarda hsCRP'de artış gözlemlenmiştir. Ancak 2 aylık CPAP kullanımının sonra bu parametreler üzerine etkisi olmamıştır. Yokoe ve arkadaşları [101], 3 ay süren CPAP tedavisiyle CRP ve IL-6 seviyesinin azaldığını göstermişlerdir. Ancak başka bir çalışmada 4 haftalık CPAP tedavisinden sonra orta ve ağır ağırlıkta OSAS'da hsCRP, IL-6, or IFN-gamma seviyelerinde değişiklik gözlemlenmemiştir [105].

İnflamasyon üzerine CPAP tedavisinin etkisi çelişkilidir. OSAS'ın inflamasyonla ilişkisinin obeziteden kaynaklı olduğunu ileri süren çalışmalar da mevcuttur [57, 106] Obezite, demografik özellikler, OSAS'ın ağırlığı ve homeostaz ile pro ve anti inflamatuvar yolların kompleks etkisi bu tutarsız sonuçların altında yatan nedenler olabildiği düşünülmektedir [85]. Ancak metabolik disfonksiyon ve OSAS arasındaki ilişkide rol oynayan anti-inflamatuvar cevabın net olmadığı vurgulanmaktadır [96].

2.4. D Vitamini

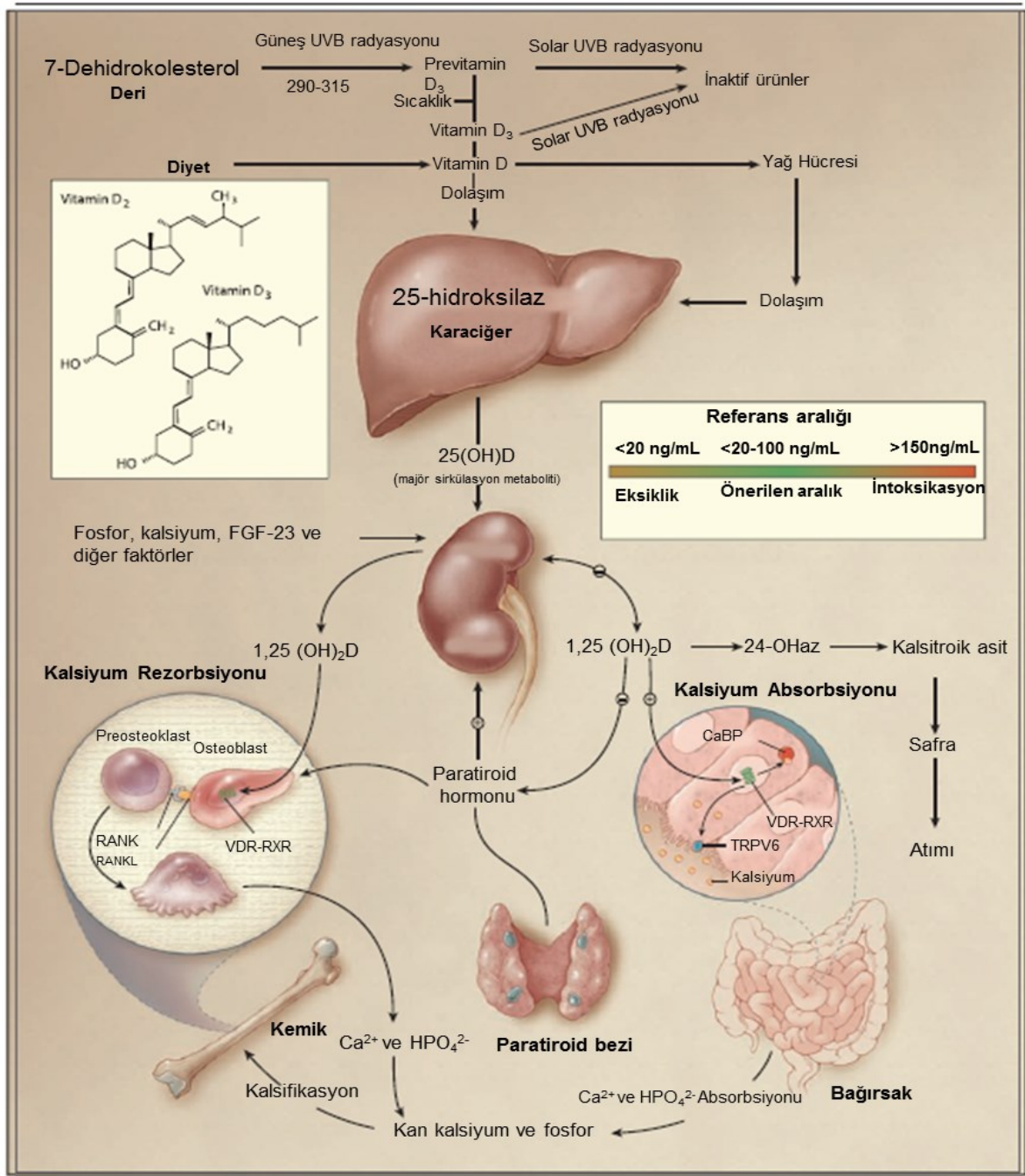
D vitaminin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkinliği bilinse de, [4], artık D vitaminin bağırsak, kemik, meme, prostat, beyin, iskelet kas sistemi ve immün fonksiyonları da içine alan birçok sistemi etkilediği bildirilmektedir [21].

2.4.1. D Vitamini metabolizması

D vitamini güneşe maruz kalmayla deride sentezlenen bir hormondur [23, 107]. Diyetle alınan bitkisel kaynakları D₂ (ergokalsiferol) formunda iken, güneş aracılığıyla sentezlenen ve hayvansal kaynaklı ürünlerden alınan formu ise D₃ (kolekalsiferol) formudur [4]. Deride güneşten gelen ultraviyole ışınlarıyla 7-dehidrokolesterolden D₃'e dönüşmektedir [21]. Deriden veya diyetle alınan D vitamini, ilk olarak karaciğerde D-25-hidroksilaz aracılığıyla 25(OH)D (kalsidiol)'ye dönüşür [23, 24]. İkinci hidroksilasyon işlemi böbreklerde gerçekleşir, 25(OH)D-1 α -OHaz (CYP27B1) aracılığıyla biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D (kalsitriol)'ye dönüşmektedir [23, 24]. Kalsitriol (1,25(OH)₂D) D vitamini reseptörüyle etkileşime girer. Bu reseptörler ince bağırsak, böbrek ve birçok dokuda bulunmaktadır [23, 24]. Özet olarak D vitamini metabolizması Şekil 2.2'de gösterilmiştir [23].

Hidroksilasyon işleminde paratiroid hormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor seviyesi de etkilidir [108]. Kalsidiol (25(OH)D) seviyesi <10 ng/mL olduğunda ağır hiperparatiroidizm görülebileceği gibi >150 ng/mL olduğunda hiperkalsemi ve yumuşak doku kalsifikasyonu görülebilmektedir [21].

Kalsidiolün yarılanma ömrü 2-3 hafta iken 1,25(OH)₂D'nin yarılanma ömrü 4 saattir. Dolayısıyla D vitaminin değerlendirilmesinde en iyi indikatör serum 25(OH)D seviyesi olduğu bildirilmiştir [23, 24]. Kalsitriol (1,25(OH)₂D), 25 (OH) D'den 1000 kat daha düşük konsantrasyonda dolaşır ve kan seviyesi, serum PTH, kalsiyum ve fosfat seviyeleri ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Aynı zamanda 1,25(OH)₂D, D vitamini rezervleriyle ilgili bilgi vermezken, hastalarda D vitamini seviyesinin izleminde de faydalı değildir. Ancak 25(OH)D ve fosfat metabolizmasındaki bozukluklardan kaynaklı hastalıklarda (kronik böbrek yetmezliği, onkojenik osteomalazi, D vitamini dirençli riket, bazı lenfomalar gibi) D vitamini eksikliği olanlarda 1,25(OH)₂D seviyesinin değerlendirilmesi faydalıdır [23, 71].



Şekil 2.2. D Vitamini metabolizması [23]

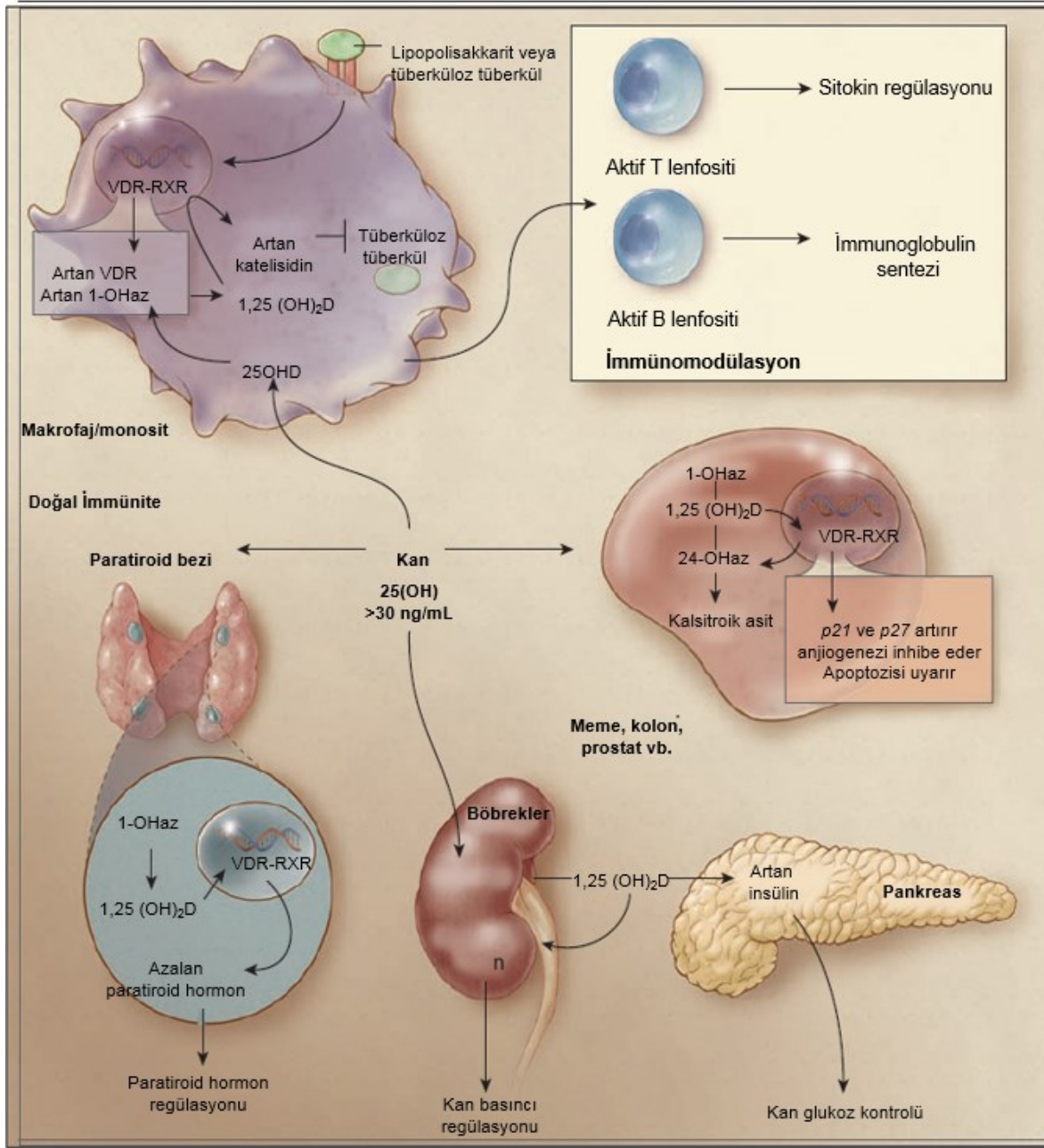
2.4.2. D Vitaminin işlevleri

Kalsitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) intestinal kalsiyum emilimini düzenlemektedir [109]. Buna ek olarak D vitamini olmadan diyet kalsiyumunun %10-15'i, fosforun ise %60'ı emilebilmektedir. D vitamini yeterli olduğunda ise kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi ise %80'ne çıkmaktadır [23, 24]. Ayrıca vitamin D reseptörü (VDR) vücutta birçok dokuda ve hücrede bulunmaktadır. Hücre proliferasyonunun ve angiogenезin inhibisyonu, insülin sentezinin stimülasyonu, reninin üretiminin inhibisyonu ve makrofaj katelisinin üretiminin düzenlenmesi gibi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin birçok görevi bulunmaktadır [23].

İmmün sisteminin tüm hücreleri (otoimmüniteye karşı koruyan T hücreleri gibi) VDR'yi eksprese eder [21]. Vitamin D reseptörü (VDR) özellikle inflamatuvar hücreler olmak üzere hemen hemen her hücrede bulunmaktadır [110]. Özellikle T ve B lenfositlerinde, dendrit hücrelerinde ve makrofajlarda yüksek seviyede bulunması, D vitaminin inflamatuvar ve immün yanıtta rolü olduğunu gösterebilmektedir [110]. Ayrıca D vitamini, T hücrelerinin ve monositlerin proliferasyon ve uyarıcı etkilerini baskılar ve CRP, TNF- α , IL-6, IL-1 ve IL-8'i içeren pro inflamatuvar sitokinleri downregüle ettiği, IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinleri ise upregüle ettiği belirtilmektedir [28]. Özet olarak D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki Şekil 2.3'de gösterilmiştir.

D Vitaminin kaynakları

D vitamininin temel kaynağı güneş ışığıdır [23, 107]. Bunun dışında birkaç besin (morina karaciğeri yağı, somon, sardalya, uskumru, ton balığı gibi yağlı balıklar, şitake mantarı veya yumurta sarısı) veya D vitaminiyle zenginleştirilmiş besinler (süt, ekmek, yoğurt, tahıl gevrekleri, peynir ve portakal suyu) de kaynakları arasında yer almaktadır [23, 24].



Şekil 2.3. D vitamini ve immün sistem arasındaki ilişki [23].

2.4.3. D vitamini seviyesinin değerlendirilmesi

Endokrin Birliği ve IOM 25(OH)D seviyesinin 20 ng/mL'nin (50 nmol/L) altında olmasını eksiklik, 21-29 ng/mL (525-725 nmol/L) olmasını yetersizlik olarak tanımlamıştır. Yetişkinlerde (19-50 yaş) D vitamini eksikliği olan bireylerde kemik sağlığı ve kas fonksiyonları için en az 600 IU/gün D vitamini önerilirken, iskelet sağlığı dışındaki D vitaminin olası diğer fonksiyonları için 600 IU/gün'nin yeterli olup olmadığı bilinmemektedir. Serum 25(OH)D seviyesinin 30 ng/mL üzerine çıkabilmesi için en az

1500-2000 IU/gün D vitamini gerektiği bildirilmiştir. Günlük tolere edilebilir en üst limit 19 yaş üstü yetişkinler için 10.000 IU/gün olarak tanımlanmıştır [24].

D vitamini eksikliğinde kan 25(OH)D seviyesinin 30 ng/mL'nin üzerine çıkabilmesi için Endokrin Birliği, yetişkinlerde 8 hafta süresince haftada bir 50.000 IU/hafta D₂/D₃ vitamini veya 6.000 IU/gün D₂/D₃ vitamini suplemantasyonu önermektedir. Obez bireylerde, malabsorpsiyon sendromu olan hastalarda ve D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç kullanan hastalarda bu doz 2-3 kat (en az 6000-10.000 IU/gün) artmaktadır. Ancak serum 25(OH)D seviyesinin hedefinin ne olması gerektiğine dair daha yüksek kalitede kanıtların olması gerektiği savunulmaktadır [24].

Endokrin Birliği [24], D vitamini toksisitesinin nadir bir olay olduğunu kabul etmiş ve çocuklarda ve yetişkinlerde toksisiteye neden olmadan fazla D vitamini alımının tolere edilebileceğini bildirmektedir

2.4.4. D Vitamini eksikliği

Endokrin Birliğinin ve IOM'un tanımlamalarına göre Kanada, Amerika ve Avrupa'da tahmini olarak bireylerin %20-100'ünde D vitamini eksikliği bulunmaktadır [23, 24]. Afrikalı ve Amerikan kızlar ve kadınların (15-49 yaş) %42'sinin 25(OH)D seviyesinin 15 ng/mL'nin altında olduğu bildirilmiştir [111].

D vitamini eksikliğinin en büyük nedeni güneşe yeteri kadar yararlanılmamasıdır (5-7,38). Bununla birlikte 30 faktörlü güneş kreminin deriye sürülmesi D vitamini sentezinin %95'den fazla azaltmaktadır [112]. Koyu tenli bireylerin açık tenli bireylere göre aynı miktarda D vitamini için en az 3-5 kat daha fazla güneşte kalmaları gerekmektedir [113]. Ayrıca yaşanan bulunduğu enlem, işte çalışma koşulları (kapalı ortamda çalışma/açık havada çalışma), kültürel etkilere bağlı kapalı giyim tarzı, hava kalitesi ve güneş kremi kullanımı da D vitamini sentezini etkilemektedir [23].

Riket, osteomalazi, osteoporoz, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Chron hastalığı, bariatrik cerrahi gibi malabsorpsiyon sendromları, hiperparatiroidizm, bazı ilaçları kullananalar (glukokortikoidler, AIDS ilaçları, antimantar, kolestramin), hamile ve emzikliler, kırık veya

düşme öyküsü olan yaşlılar, obez çocuklar, bazı lenfomalar, granülom gelişimi olan hastalıklar (sarkodioz, tüberküloz gibi) D vitamini yetersizliği riskli ve izlenmesi gereken durumlar arasında yer almaktadır [23].

Ayrıca D vitamini eksikliği diyet kalsiyum ve fosfor emilimini etkileyerek PTH seviyesinde artışa neden olmaktadır [23]. Sekonder hiperparatiroidizm iskeletten kalsiyum mobilizasyonu sağlayarak ve böbreklerden fosfor atımını artırarak serum kalsiyumunun normal seviyede tutulmasını sağlamaktadır. Bu durum kemik mineral yoğunluğunda azalmayla (osteopeni ve osteoporoz) sonuçlanmaktadır. Fosfatüri ise serum fosfor seviyesinde düşmeye neden olmaktadır. Bu sonuçlar yetersiz kalsiyum-fosfor üretimi ve iskelette bozulmalara yol açmaktadır [23, 24].

Bunlara ek olarak IOM, 25(OH) seviyesinin 15 ng/mL altında olmasını artan mortalite riskiyle ilişkilendirmektedir. Mortalite riskinin başlıca sebebi KVH'dır. Melamed ve arkadaşları [22], 25(OH)D seviyesi 30-49 ng/mL olanların mortalite riskinin daha düşük olduğunu, >50 ng/mL olanların ise sadece kadınlarda daha yüksek mortalite riskiyle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca 25(OH)D seviyesinde her 4 ng/mL artış kolorektal kanser riskinde azalmayla ilişkili bulunmuştur [22]. Periferik vasküler hastalıklar ve serum 25(OH)D seviyesi arasında ters ilişki olduğunu göstermiştir [114]. Tommie ve arkadaşları [115] 2018 yılına ait sistematik derlemede düşük D vitamini seviyesinin meme kanseri riskini artırdığını, kadınların rutin olarak 25(OH)D yetersizliği açısından takip edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

İnsan çalışmalarında sağlıklı bireylerde yüksek D vitamini seviyesinin CRP, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerde azalmayla ilişkilendirmişlerdir [116, 117]. Aynı ilişki diyabet, ateroskleroz ve inflamatuvar poliatrit gibi proinflamatuvar durumlarda gözlemlenmiştir [27]. 1,25D₃ anti-inflamatuvar IL-10 ekspresyonunun artırdığı gösterilmiştir. 1,25D₃'ün pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunun downregülasyonuna neden olması altta yatan nedendir [118]. Lipopolisakkaritle düzenlenen IL-1b, IL-6 ve TNFa'nın üretimi 1,25D₃ tarafından baskılanmaktadır [119].

Sağlıklı bireylerde yüksek doz D vitamini suplemantasyonu anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesini artırırken, T hücrelerinin (IL-17-Tip 1 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığında rol oynayan sitokin) üretimini azaldığı gösterilmiştir [120]. Başka bir çalışmada

D vitamini suplementasyonu alan konjestif kalp hastalığı olan bireylerde PTH seviyesinin azaldığı sistemik inflamasyonun da TNF- α azalma, IL-10 da artışla azaldığı rapor edilmiştir [29]. Bir diğer çalışmada ise D vitamini suplementasyonunun inflamasyon göstergelerini (TNF-a, IL-6 ve yüksek duyarlılıklı hsCRP) anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir [121].

İnsülin direncini [30, 122] ve kan basıncını D vitamini suplementasyonunun azalttığı da [123, 124] gösterilmiştir. Ancak çalışmalar çelişkilidir. Tek seferde 100.000 IU oral D3 suplementasyonunun kolesterol, kan basıncı, insülin direnci ve inflamasyon göstergeleri üzerine etkisinin olmadığı belirtilmiştir [125]. Benzer bir çalışmada bir yıl boyunca 20.000 IU/hafta D3 suplementasyonun prediyabetlerde kan basıncı, lipid profili üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir [126]. Ayrıca D vitamini (25(OH)D) seviyesiyle BKİ, yağ dokusu arasında ters ilişki olup yüksek 25OHD seviyesi daha düşük visceral ve subkutan yağ dokusuyla ilişkilendirilmektedir [31, 127]. Obez bireylerde 26 hafta boyunca günlük 7000 IU D vitamini suplementasyonunun düşük seviyede plazma 25(OH)D'ye sahip bireylerde obezite göstergelerine (BKİ, vücut yağı, visceral adipoz doku gibi) etkisi olmadığı gösterilmiştir [128].

2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve D Vitamini

Son dönemde D vitaminin uyku bozukluklarının gelişiminde rolü olduğu bildirilmektedir [21]. Bir sistematik derleme ve meta analizde, OSAS'da (n:506) 25(OH)D seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu gözlemlenmiştir (p:0.008) [25]. Bazı çalışmalar ise OSAS ağırlığı arttıkça 25(OH)D seviyesinin azaldığını göstermektedir [129-131]. Neighbours ve arkadaşları [4] yaptıkları sistematik derleme ve meta analizde bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca D vitamini yetersizliğinin de OSAS ağırlığı arttıkça arttığı belirtilmiştir. Aynı derlemede hafif OSAS grubunun D vitamini seviyesi kontrol grubundan %2,7 oranında düşük iken (p>0.05), orta OSAS'da bu farkın %10.1, ağır OSAS'da %17.4 olduğu vurgulanmıştır.

Liguori ve arkadaşları [132], ağır ağırlıkta OSAS tanısı alan erkeklerde 7 gece CPAP tedavisinden sonra D vitamini seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. OSAS'ın 25(OH)D eksikliği için erkeklerde risk faktörü olduğunu öne sürmektedirler. Bu durum hipoksiden kaynaklı 25(OH)D seviyesinin azalabileceğini düşündürmektedir [133]. Ayrıca BKİ'nin bir haftalık sürede değişme ihtimalinin düşük olduğu düşünüldüğünde, bu değişikliğin CPAP

tedavisiyle asit-baz dengesinin değişmesinden kaynaklı olarak 25(OH)D sirkülasyonunun değişebilmesinden de kaynaklı olabileceği düşünölmektedir [4].

Adipozite, D vitamininin biyoyararlılığını azaltmaktadır. Adipoz dokuda artan oksidatif reaksiyonlar D vitamini seviyesinde azalmaya neden olmaktadır [134]. Obströktif uyku apne sendromuna yaygın olarak eşlik eden obeziteden dolayı 25(OH)D seviyesinin düşük olabileceği düşünölmektedir [135, 136]. Obströktif uyku apne sendromu, obeziteyle birlikte D vitamini seviyesi eksikliğini artırabilmektedir. Obez OSAS'lı bireylerde CPAP tedavisiyle hem D vitamini eksikliğinin hem de OSA'nın tedavi edilebileceği görölmektedir [132]. Aynı zamanda OSAS'da D vitamini seviyesi ile hsCRP, BKİ ve insölin direnci arasında korelasyon olduğu gösterilmektedir. Ancak OSAS ve D vitamini arasındaki ilişki kompleksir. Çünkü D vitamini seviyesi ırk ve diyet gibi birçok faktörden etkilenmektedir [85].

Liguori ve arkadaşları [132], 2017'de CPAP tedavisinin 1 yıllık sürede ağır ağırlıkta OSAS tanısı alan ($AHI > 30$) orta yaş erkeklerde 25(OH)D seviyesinin arttığını gözlemlemişlerdir ($n:39$, $p < 0.001$). Hem obez ($n:23$, $p < 0.01$) hem de obez olmayan bireylerde ($n:16$, $p < 0.01$) serum D vitamini seviyesi arttığı bildirilmiştir. Ayrıca obez olanlarda 25(OH)D seviyesi ≤ 20 ng/mL'den > 20 ng/mL'ye artanların sayısı non-obezlere göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0.05$). Ancak kompiyansı %50'nin altında olan CPAP kullanan ağır OSAS'lılarda ($n:10$) AHI değeri azalmasına rağmen D vitamini seviyesinde değişiklik olmadığı görölmüştür [132]. Bu durum VDR'nin kronik hipoksiye verilen cevapta, D vitamini seviyesini değiştirebilir düşünöncesiyle açıklanmaktadır [132].

Goswami ve arkadaşları [137], yaşlı erkeklerde, OSAS ve D vitamini yetersizliği arasındaki ilişkinin artan BKİ ve boyun çevresiyle ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Obströktif uyku apne sendromundan bağımsız olarak morbid obezlerde 25(OH)D yetersizliği prevalansının daha yüksek olduğu görölmektedir [138, 139]. Obezlerde bu yetersizliğin daha fazla olma sebebi, 25(OH)'nin adipoz dokuda uptake in ve depolanmasındaki artıştan kaynaklanabileceği düşünölmektedir [138, 140]. Bir diğer neden ise obezlerde sık görölen karaciğer yağlanması kaynaklı olma ihtimalidir. Çünkü 25(OH)D sentezinin ilk basamağında etkin olan karaciğer, sentezi kısıtlayabilir [138]. Yine obezlerin açık alanda az zaman geçirmesi ve vöcutlarını örtme eğiliminde olmalarından kaynaklı güneş ışığına az maruz kalmaları D vitamini seviyelerinde azalmayla sonuçlanabilmektedir [141, 142].

Ayrıca obez olmayan OSAS'larda patogenezin değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir [4]. Ayrıca OSAS tanısı alan çocuklarda vücut ağırlığı normal olmasına rağmen 25(OH)D seviyelerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir [143].

Bunlara ek olarak D vitamini eksikliğinin adenotonsiller hipertrofi, havayolu kas miyopatisi ve/veya kronik rinitin artışına neden olarak OSAS için risk oluşturabileceği bildirilmektedir [21]. Kronik düşük D vitamini seviyesi nazal hava akışında kısıtlılık riskini artırmaktadır [21].

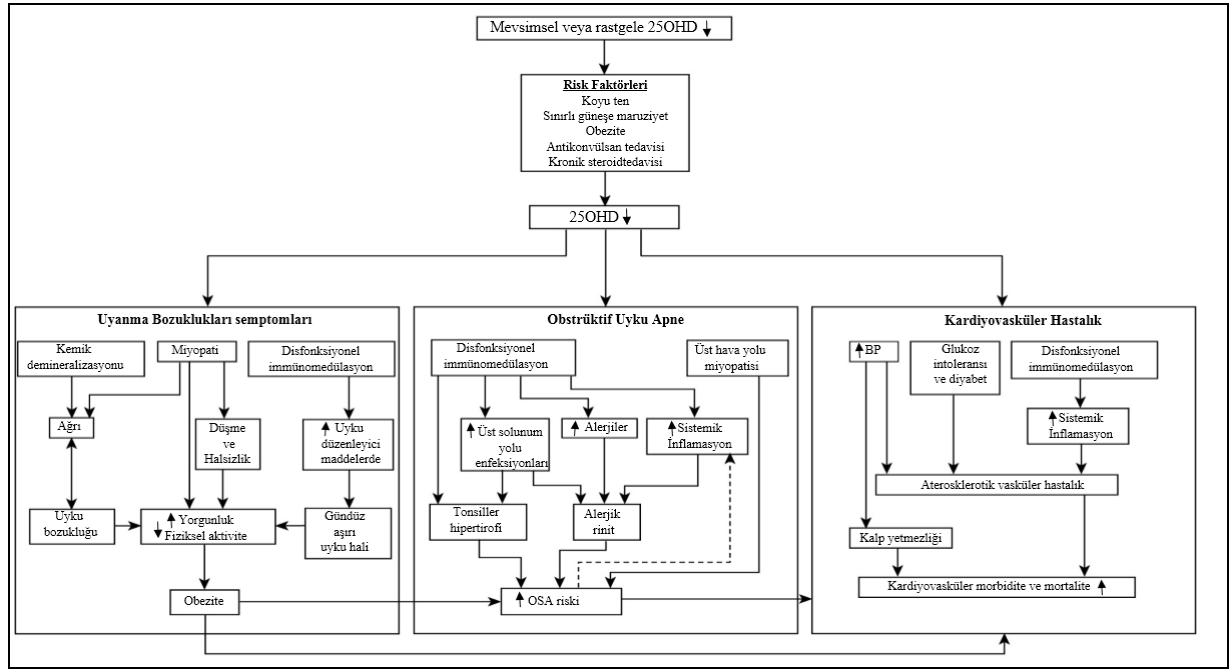
Ayrıca D vitamini seviyesindeki düşüklük otoimmün hastalıklar, kronik rinit, KVH, diyabet ve tonsiller hipertrofi gibi hastalık riskinde artışa neden olmaktadır. Bu durum uykunun düzenlenmesinde de etkili olan artan inflamatuvar sitokinlerin (TNF-a, IL-1, ve prostaglandin D2 (PD2)) artışıyla, immünomedülasyonun değişimi, enfeksiyonlara yatkınlığın artışıyla ilişkilendirilmektedir [21]. Ayrıca, OSAS'da arttığı bilinen IL-6 artışıyla [26] ve düşük 25(OH)D seviyesiyle [27] ilişkilendirilmektedir.

Ancak OSAS'da D vitamini suplemantasyonu ile ilgili yapılan çalışmalar literatürde sınırlıdır. Bozkurt ve arkadaşları [33], OSAS'da görülen insülin direnci ve inflamasyonun D vitamini suplemantasyonuyla düzelebileceğini bildirmişlerdir. Kerley ve arkadaşları [32] ise OSAS'lı hastalarda günlük 4000 IU D3 vitamini tedavisinin açlık kan glukozu (AKG), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), yüksek yoğunluklu lipoproteinli kolesterol (HDL-K) gibi kardiyovasküler fonksiyonlara etkisini incelemiştir. On beş haftanın sonunda (n:10, D vitamini, n:9 placebo) hastanın OSAS parametrelerinde gelişme gözlemlenmezken LDL ve HDL gibi KVH parametrelerinde olumlu etki gözlemlenmiştir (hastalardan CPAP tedavisi alanlarda vardır). Özetle OSAS ve D vitamini arasındaki ilişki Şekil 2.4'de gösterilmektedir [21].

Bunlara ek olarak D vitamini immün sistem cevabı için gereklidir [21]. Öyle ki OSA'da görülen sık kardiyovasküler morbidite sistemik inflamasyon aracılığıdır [144]. Yine gün boyu uyku hali inflamatuvar sitokinler aracılığıyla olabileceği rapor edilmiştir [83]. Düşük D vitamini seviyesinin sistemik inflamasyonu artırabileceği düşünülmektedir [21]. Düşük D vitamini seviyesinin merkezi sinyalizasyon ve inflamatuvar mediatörler aracılığıyla uykusuzluğa neden olabilmektedir ve TNF- α ve IL-1 gibi uyku regülasyonu ile ilişkili

mediatörler 25(OH)D seviyesiyle ters ilişkilidir [118, 145]. Ayrıca 25(OH)D seviyesi ile OSAS ağırlığı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir [129].

Bu çalışmanın amacı rutinde uygulanan bir tedavisi olmayan, CPAP kullanımını kabul etmeyen hafif OSAS tanısı alan bireylerde D vitamini suplementasyonunun hastalık prognozuna, beslenme durumuna, inflamatuvar sürece etkisini değerlendirmektir.



Şekil 2.4. Obstrüktif uyku apne sendromu ve D vitamini ilişkisi [21]

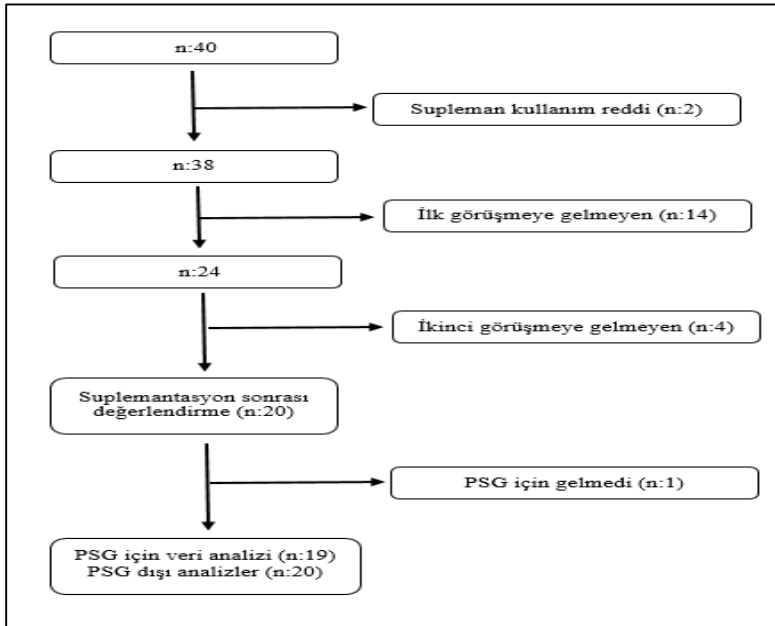


3. METOT

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı, Örneklem Seçimi

Bu araştırmaya Mayıs 2016 – Temmuz 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne uyku bozukluğu şikayeti ile başvuran ve Gazi Üniversitesi Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece polisomnografi testi sonucunda uzman doktor tarafından hafif ağırlıkta OSAS tanısı konan, yaşları 19-64 yıl arasında değişen, D vitamini yetersizliği olan (<30 mg/dL) 20 erkek gönüllü yetişkin birey dahil edilmiştir. Bu çalışmada CPAP'ı da içine alan hiçbir tedavi alamayan/kabul etmeyen hasta grubuyla çalışılmıştır. Örneklem gücü Minitab 16.0 programıyla hesaplanmıştır. Bu programa göre 19 birey için tam güç %85,59 iken 20 birey için tam güç %87,49'dur.

Son 6 ay içerisinde vitamin- mineral veya balık yağı suplemanı alanlar, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu olanlar, serum D vitamin seviyesi normal olanlar, D vitamini seviyesini etkileyen ilaç (anti konvülsan, steroidler gibi) kullananlar, kanser tanısı alanlar, diyet uygulayanlar ve çalışmaya katılmak istemeyenler, D vitamini suplemantasyonu, D vitamini hipervitaminozu, hiperkalsemi, hiperkalsiüri durumlarında kalsiyum içeren böbrek taşı olan hastalarda ve kalsiyum hipersensitivitesi olan bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma dizaynı Şekil 3.1'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışma dizaynı

3.2. Etik İzin

Çalışma protokolü, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 319 nolu etik kurulu kararı ile 23.05.2016 tarihinde onaylanmıştır (EK-1).

D vitamini suplemantasyonu yapılan çalışma Faz-IV çalışması kapsamında yer aldığından Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 93189304-514.04.01-E.235801 sayı ve 28.11.2017 tarihli etik kurul onayı alınmıştır. (EK-2).

3.3. Araştırmanın Genel Planı

Araştırmaya katılan gönüllü onam formu imzalatılmıştır (EK-3). Çalışmaya katılan hastalara ilişkin genel bilgilerin (yaş, eğitim, meslek, sağlık durumları, beslenme alışkanlıkları, basitleştirilmiş beslenme iştah anketi (SNAQ)) toplanması amacıyla anket formu uygulanmıştır (EK-4). Hastalardan 3 günlük bireysel besin tüketim kaydı (EK-5) ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Kaydı (IPAQ) –kısa formu (EK-6) alınmıştır. Bütün formlar “yüz yüze görüşme yöntemi” ile araştırmacı tarafından uygulanmıştır. Bireylerin bazı antropometrik ölçümleri ve Biyoelektrik İmpedans Analizi (BİA) ile vücut bileşimi ölçümleri (EK-7) de araştırmacı tarafından alınmıştır.

Tüm bireylere 8 hafta boyunca 50.000 IU/hafta D vitamini suplemantasyonu (D₃ oral damla) yapılmıştır. Başlangıç ve 8 hafta sonrasında bazı parametreler değerlendirilmiştir: PSG bulguları, biyokimyasal parametreler (açlık kan glukozu (AKG), lipid profili, kalsiyum, fosfor, parathormon, kalsitonin, 25(OH)D, insülin, CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-10), antropometrik ölçümler (boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel, kalça ve boyun çevreleri) ve vücut bileşimi, besin tüketim kayıtları alınmış, SNAQ ve fiziksel aktivite durumu.

Araştırma bütçesi

Çalışmaya katılan bireylerin biyokimyasal parametrelerinin analizi ve analiz için kullanılacak kitlerin ücreti Gazi Üniversitesi Öğretim Üyesi Yetiştirme Programı (ÖYP) kapsamında hak edilen bütçeden karşılanmıştır.

3.4. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.4.1. Polisomnografi uyku testinin değerlendirilmesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece kalan bireyler polisomnografi testi sonucunda tanı almaktadır. Apne Hipopne İndeksi -AHI değeri 5-15 düzeyde olanlar hafif OSAS tanısı alanlar dahil edilmiştir [49].

3.4.2. Biyokimyasal parametreler

Kan örnekleri, 8 saatlik açlık sonrası ve pirojensiz tüplere alınmıştır. Bu örnekler biyokimyasal parametreler (AKG, lipid profili (trigliserit (TG), total kolesterol, LDL-K, HDL-K, VLDL-K) kalsiyum, fosfor, PTH, kalsitonin, 25(OH)D, insülin, CRP) analizi için Gazi Üniversitesi Merkez Biyokimya laboratuvarına teslim edilmiştir. Serum AKG, lipid profili, kalsiyum, fosfor düzeyleri otoanalizör (Beckman Coulter AU5800) ile hazır kitler (Beckman Coulter) kullanılarak fotometrik yöntem ile çalışılmıştır. Serum PTH, insülin, 25(OH)D düzeyleri otoanalizör (Beckman Coulter DXI 800) ile hazır kitler (Beckman Coulter) kullanılarak kemilüminesan yöntem ile çalışılmıştır. Serum kalsitonin düzeyleri otoanalizatör (Siemens Immulite 2000 XPI) ile hazır kitler (Siemens) kullanılarak kemilüminesan yöntem ile çalışılmıştır. Serum CRP düzeyleri nefelometrik yöntem ile çalışılmıştır.

Sitokinlerin (TNF- α , IL-6ve IL-10) değerlendirilmesi için bireylere ait kanlar santrifüjden sonra analiz süresine kadar Gazi Üniversitesi Merkez Biyokimya laboratuvarında bulunan -80°C seviyesindeki dondurucuda muhafaza edilmiştir. Sitokinlerin analizinde hazır kitler (Diasource) kullanılarak ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir.

Bireylerin kan glukozu ve insülin seviyeleri ile İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme (HOMA-IR) (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) $HOMA-IR = \frac{Açlık\ Glukoz\ (mg/dL) \times Açlık\ İnsülin(uIU/mL)}{405}$ olarak hesaplanmış ve HOMA değeri $\geq 2,7$ olan bireyler insülin direnci var olarak kabul edilmiştir [146].

Biyokimyasal bulgulara ait referans değerler EK-8'de gösterilmiştir.

3.4.3. Antropometrik ölçümler ve biyoelektrik impedans analizi

Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg) , boy uzunluğu (cm), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm) ve boyun çevresi (cm) ölçümleri tekniğine uygun olarak alınmıştır. Ayrıca Quadscan 4000 Multi-frequency cihazı ile vücut yağ, yağsız doku ve vücut suyu analiz edilmiştir.

Hastaların vücut ağırlıkları aç karnına ve 0.1 kg hassasiyetli tartı kullanılarak ölçülmüştür. Boy uzunluğu ölçümü, bireyler duvara dayalı, ayaklar bitişik, baş Frankfurt düzlemde (göz üçgeni ve kulak kepçesi üstü aynı hizada ve yere paralel) iken duvar işaretlenerek, esnemeyen mezür ile hasta hazır ol duruşta, başın üst kısmının en yüksek noktasına işaretlenerek ölçülmüştür [147].

Beden Kütle İndeksi (BKİ, kg/m^2): Vücut ağırlığı / (boy uzunluğu)² (kg/m^2) denklemi ile hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan sınıflamaya göre, BKİ'nin $<18.5 \text{ kg/m}^2$ zayıf, $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ ideal ağırlık, $25.0\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ hafif şişman, $>30 \text{ kg/m}^2$ obez olarak tanımlanmıştır [148].

Bel çevresi: Birey iç çamaşırları ile ayakta karın gevşek pozisyonda, kollar yanda en alt kaburga kemiği ile kristailiyak arasındaki orta noktadan çevre esnemeyen mezur ile ölçüm yapılmıştır . Bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm olması kronik hastalıkların görülmesi açısından risk artışını, erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olması ise önemli derecede risk artışını göstermektedir [149].

Kalça çevresi: Araştırmacı bireyin yan tarafında durarak, bacaklar bitişik şekilde, esnemeyen mezur ile kalçanın en geniş bölgesinden ölçüm alınmıştır [149].

Bel/kalça oranı: Bel çevresinin (cm), kalça çevresine (cm) oranlanmasıyla elde edilen değer, android ve jinoid tip şişmanlığı tanımlar. Bu değer, erkeklerde 0.90'nun, kadınlarda ise 0.85'in üzerine çıkması, android şişmanlığın ve şişmanlığa bağlı kronik hastalıkların görülme riskinin göstergesidir [149].

Bel/boy oranı: Bel çevresinin (cm), boy uzunluğuna (cm) oranlanmasıyla elde edilen bu değer kronik hastalık riskinin göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu oran <0.5 ise risk yok, ≥ 0.5 ve <0.6 ise artan risk, ≥ 0.6 ise yüksek risk olarak tanımlanmaktadır [150].

Boyun çevresi: Boyun çevresi, hasta uyanık ve ayakta iken krikotiroid membranının superior kenarı hizasından ölçülerek saptanmıştır [151]. Boyun çevresindeki artış OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 40 cm'in üstü anlamlı OSAS için risk oluşturmaktadır [2] .

Vücut bileşimi: Bioelektrik impedans analizi (BİA) için, bireylerden 24-48 saat öncesinde ağır fiziksel aktivite yapmamaları, sabah kahvaltısı yapmadan gelmeleri (en az 4 saatlik açlık), 24 saat öncesi alkol kullanılmaması, ölçüm öncesi (en az 4 saat) çok fazla miktarda sıvı (çay, kahve) tüketmemeleri istenmiştir ve ölçümlerde bireylerin üzerinde metal eşya bulundurmamalarına dikkat edilmiştir [152].

3.4.4. D vitamini suplementasyonu

Başlangıç kan 25(OH)D seviyesi <30 ng/mL olan (yetersiz) bireylere D₃ (50.000 IU) haftada 1 olmak üzere 8 hafta boyunca kullanması doktor tarafından önerilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler her hafta telefonla aranarak bireye suplementasyonu alması gerektiği hatırlatılmıştır. D vitamini desteğinin direk veya ekmek üzerine eklenerek tüketilebileceği önerisi verilmiştir.

3.4.5. Bireylerin besin tüketim durumunun değerlendirilmesi

Araştırmaya katılan bireylerin beslenme durumunu saptamak amacıyla çalışma başında D vitamini suplementasyonu başlamadan biri hafta sonu olmak üzere birbirini izleyen günlerde üç günlük (ardışık 2 gün hafta içi 1 gün haftasonu) “bireysel besin tüketim kaydı yöntemi” kullanılarak hem çalışma başlangıcında hem de sonunda besin tüketim kaydı alınmıştır (EK-5).

Bireylerin tükettikleri yemeklerin porsiyon içerikleri “Kurumlar İçin Standart Yemek Tarifleri” [153] ve “Geleneksel Türk Mutfağından Seçmeler: Besin Öğeleri Açısından Değerlendirilmesi” [154] kitaplarından yararlanılarak hesaplanmıştır. Besin tüketim kayıtlarındaki ölçü olarak belirtilmiş yiyeceklerin gram miktarları “Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu: Ölçü ve Miktarlar” kitabından yararlanılarak hesaplanmıştır [155]. Tüketilen besin miktarlarından sağlanan günlük enerji ve besin öğeleri için Beslenme Bilgi Sistemleri (BeBiS) programı kullanılmıştır. Programdan elde edilen veriler günlük referans

alım (Daily reference intakes-DRI) değerleri ile [156] kıyaslanarak karşılama yüzdesi tahmini ortalama gereksinim (Estimated Average Requirements –EAR) dikkate alınarak % 50’nin altı yetersiz, %50-100 kabul edilebilir, %100 yeterli olarak değerlendirilmiştir [157].

3.4.6. Basitleştirilmiş beslenme iştah anketi (Simplified Nutritional Appetite Questionnaire) (SNAQ)

Toplamda 4 sorudan oluşan SNAQ 5’li likert ölçeğiyle puanlandırılmaktadır. Her soruda 5 şık bulunmakta ve puanlama sırasıyla A=1, B=2, C=3, D=4, E=5 şeklindedir. Toplam puan 4-20 arasında değişmektedir. Toplam puanın ≤ 14 olması 6 ay içinde %5’den fazla vücut ağırlığı kaybı riski olduğunu göstermektedir. Testin duyarlılığı %88.2 iken özgüllüğü %76.4’tür [158, 159].

3.4.7. Bireylerin fiziksel aktivite düzeyinin belirlenmesi

Bireylerin fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesinde, günlük aktivitelerin dinlenme, hafif, orta, ağır ve çok ağır aktivite şeklinde değerlendirilen ve geçen bir haftalık sürede aktivite durumunu sorgulayan Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)) kısa formu kullanılmıştır (EK-6). Hafif, ağır ve orta şiddetteki aktivite sürelerine göre değişen MET (metabolik eş değeri, metabolic equivalent units) değerleriyle hesaplama yapılmıştır. Bireylerin hesaplanan IPAQ değerleri sınıflandırılmıştır. Hesaplanan değer < 600 ise “hafif”, $600-1500$ arasında ise “orta”, ≥ 1500 ise “ağır” olarak değerlendirilmiştir [160]. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) fiziksel aktivite düzeyinin hesaplanması Çizelge 3.1 de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ) fiziksel aktivite düzeyinin hesaplanması

Aktivite	MET değeri	IPAQ değeri
Hafif aktivite	3.3	MET*Yürüyüş (dk)*Yürüyüş (gün)
Orta aktivite	4.0	MET*Orta aktivite (dk)* Orta aktivite (gün)
Ağır aktivite	8.0	MET*Ağır aktivite (dk)* Ağır aktivite(gün)

MET: metabolik eş değeri

3.5 Verilerin istatistiksel analizi

Elde edilen veriler SPSS 22.0 istatistik paket programında değerlendirilmiştir. Bireylerin kategorik değişkenlere ilişkin bilgiler sıklık ve yüzde olarak verilmiş farklılıkları ki-kare (χ^2) analizi ile incelenmiştir. Sürekli nicel veriler için tanımlayıcı istatistiklerden ortalama ($\bar{x}$) ve ortanca konum ölçülerini, standart sapma (SS) ile alt ve üst değerleri yayılım ölçülerini inceleme amacıyla tablolastırılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi ile dağılımların normallikleri incelenmiştir. Normal dağılımı olan değişkenler için eşli farklılıklarda bağımlı t testi (paired-sample t test), normal dağılım varsayımını sağlamayanların farkları ise wilcoxon işaret testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin arasındaki korelasyonlar normal dağılıma sahip olmaları durumunda pearson korelasyon ile normal dağılım olmadığı durumda ise spearman korelasyon ile incelenerek test edilmiştir. Ölçümler arasında modelleme yapıp tahminde bulunmak için ise basit doğrusal regresyon modelleri kurularak incelenmiş ve yorumlanmıştır. Tüm incelemeler %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak yapılmış ve yorumlanmıştır. [161].



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Genel Özellikleri

Bu çalışmaya hafif ağırlıkta OSAS tanısı alan yaş ortalaması $44,6 \pm 10,35$ yıl (23-63 yıl) olan gönüllü 20 erkek dahil edilmiştir. Bireylerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı Çizelge 4.1.'de gösterilmiştir. Bireylerin %65,0'i lisans ve lisansüstü eğitim düzeyine sahiptir. Serbest meslek sahibi olanların oranı %55,0 iken, memur olanların oranı %20,0'dir. Araştırmaya katılanların %95,0'nin medeni durumu evlidir.

Çizelge 4.1. Bireylerin sosyo-demografik özelliklerinin dağılımı

Eğitim durumu	S	%
İlkokul	1	5,0
Ortaokul	4	20,0
Lise	2	10,0
Üniversite	12	60,0
Lisansüstü	1	5,0
Meslek		
Memur	4	20,0
İşçi	3	15,0
Serbest meslek	11	55,0
Emekli	1	5,0
Öğrenci	1	5,0
Medeni durum		
Evli	19	95,0
Bekar	1	5,0

Bireylerin alkol ve sigara kullanma durumlarının dağılımı Çizelge 4.2.'de gösterilmiştir. Bireylerin %50,0'si hiç sigara içmemişken, %25,0'i halen içmektedir. Halen sigara içenlerin içtikleri sigara miktarının ortalaması $13,0 \pm 9,59$ adet/gün'dür. Bireylerin %55,00'i hiç alkol kullanmamışken, %25,0'i hala alkol kullanmaktadır.

Çizelge 4.2. Bireylerin alkol ve sigara kullanma durumlarının dağılımı

Alkol ve sigara kullanma durumu	S	%
Sigara		
Hiç içmemiş	10	50,0
Bırakmış	5	25,0
Halen içiyor	5	25,0
İçilen sigara sayısı (gün)	13,0±9,59 adet/gün	
Alkol		
Hiç içmemiş	11	55,0
Bırakmış	4	20,0
Halen içiyor	5	25,0

Bireylerin ek hastalık durumuna göre dağılımı Çizelge 4.3.'de gösterilmiştir. Bireylerin %40,0'ında OSAS harici ek hastalık bulunmaktadır. Ek hastalık tanısı alanların %44,4'ünde kardiyovasküler hastalıklar bulunurken %33,0'ünde sinir sistemi hastalıkları bulunmaktadır.

Çizelge 4.3. Bireylerin ek hastalık durumuna göre dağılımı

Hastalık	S	%
Var	8	40,0
Yok	12	60,0
Hastalık grubu^{a,b}		
Anemiler	1	11,1
Sinir sistemi bozuklukları	3	33,3
Kardiyovasküler hastalıklar	4	44,4
Sindirim sistemi hastalıkları	1	11,1

^a ICD'ye göre sınıflandırılmıştır [162]

^b Bireylerde birden fazla hastalık bulunmaktadır.

Bireylerin ilaç kullanma durumuna göre dağılımı Çizelge 4.4'de gösterilmiştir. Bireylerin OSAS dışı ek hastalık için ilaç kullananların oranı %35,0'dir. Bireylerin %57,1'i kardiyovasküler hastalıklar için ilaç kullanırken, %28,6'sı sinir sistemi bozuklukları için ilaç kullanmaktadır.

Çizelge 4.4. Bireylerin ilaç kullanma durumuna göre dağılımı

İlaç kullanımı	S	%
Var	7	35,0
Yok	13	65,0
İlaç grubu ^a		
Sinir sistemi bozuklukları	2	28,6
Kardiyovasküler hastalıklar	4	57,1
Sindirim sistemi hastalıkları	1	14,3

^a ICD'ye göre sınıflandırılmıştır [162]

4.2. Bireylerin Öğün Tüketimleri ve Beslenme Alışkanlıkları

Bireylerin diyet yapma durumunun dağılımı Çizelge 4.5.'de gösterilmiştir. Bireylerin %95,0'i (n:19) diyet yapmazken, %5,0'nin (n:1) tuzsuz diyet yaptığı görülmektedir. Katılımcıların %100,0'nün etiket okuma alışkanlığı olmadığı görülmüştür (Çizelgede gösterilmemiştir.)

Çizelge 4.5. Bireylerin diyet yapma durumunun dağılımı

	S	%
Diyet yapma durumu		
Evet	19	95,0
Hayır	1	5,0
Tuzsuz diyet	1	100,0

Bireylerin ana ve ara öğün sayıları Çizelge 4.6.'da gösterilmiştir. Bireylerin ana öğün sayısı ortalaması başlangıçta $2,80 \pm 0,41$, D vitamini kullandıktan sonra ise $2,85 \pm 0,36$ 'dır. Ara öğün sayıları ortalaması ise çalışma başlangıcında $1,15 \pm 0,87$, çalışma bitiminde ise $1,20 \pm 0,95$ 'dir. Başlangıç ve D vitamini kullanımından sonra ana öğün ve ara öğün sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,317$ ve $p=0,655$).

Çizelge 4.6. Bireylerin ana ve ara öğün sayıları

	Başlangıç				Bitiş				Z	p
	($\bar{x} \pm SS$)	Ortanca	Alt	Üst	($\bar{x} \pm SS$)	Ortanca	Alt	Üst		
Ana öğün	2,80 $\pm$ 0,41	3,0	2,0	3,0	2,85 $\pm$ 0,36	3,0	2,0	3,0	1,000	0,317
Ara öğün	1,15 $\pm$ 0,87	1,0	0,0	3,0	1,20 $\pm$ 0,95	1,0	0,0	3,0	0,447	0,655

* Wilcoxon işaret testi, $p < 0,05$

Bireylerin öğün atlama durumlarının dağılımı Çizelge 4.7.'da gösterilmiştir. Bireylerin %60,0'nın öğün saati düzensizdir. Öğün atlayanların oranı %70,0 iken, bu bireylerin %78,6'sı öğle öğününü atlamaktadır. Bireylerin %57,1'i "zamanın olmamasını", %42,9'u ise "iştahın olmamasını" öğün atlama nedenleri olarak bildirmişlerdir.

Çizelge 4.7. Bireylerin öğün atlama durumlarının dağılımı

	S	%
Düzenli öğün saatleri		
Hayır	12	60,0
Evet	8	40,0
Öğün atlama		
Hayır	6	30,0
Evet	3	15,0
Bazen	11	55,0
Atlanan öğün*		
Sabah	3	24,4
Öğle	11	78,6
Akşam	-	-
Öğün atlama nedeni*		
İştahın olmaması	6	42,9
Zamanın olmaması	8	57,1

*Sürekli veya bazen öğün atlayan bireyleri göstermektedir.

Bireylerin şeker, yapay tatlandırıcı kullanma ve diyet ürünü tüketme durumlarının dağılımı Çizelge 4.8.'de gösterilmiştir. Bireylerin çay, kahve gibi içeceklerde %65,0'nin şeker

kullandığı (günlük ortalama şeker tüketimi $17,1 \pm 21,33$ g, çizelgede gösterilmemiştir), yapay tatlandırıcı kullanan ve diyet ürünü tüketen birey bulunmamaktadır.

Çizelge 4.8. Bireylerin şeker, yapay tatlandırıcı kullanma ve diyet ürünü tüketme durumlarının dağılımı

	S	%
Durum		
Şeker kullanma		
Kullanıyor	13	65,0
Kullanmıyor	7	35,0
Yapay tatlandırıcı kullanma		
Kullanıyor	-	-
Kullanmıyor	20	100,0
Diyet ürünü tüketme		
Tüketiyor	-	-
Tüketmiyor	20	100,0

*Gözlem sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel farklılık değerlendirilememiştir.

Bireylerin basitleştirilmiş beslenme iştah anketine (SNAQ) göre vücut ağırlığı kaybı riski dağılımı Çizelge 4.9.'da gösterilmiştir. Bu değerlendirmeye göre başlangıçta bireylerin %90,0'ında vücut ağırlığı kaybı riski yokken, D vitamini takviyesi alımından sonra bu oran %100,0'e yükselmiştir.

Çizelge 4.9. Bireylerin basitleştirilmiş beslenme iştah anketine (SNAQ) göre vücut ağırlığı kaybı riski dağılımı

	Başlangıç		Bitiş	
	S	%	S	%
≤14 puan	2	10,0	-	-
(Vücut ağırlığı kaybı riski var)				
>14 puan	18	90,0	20	100,0
(Vücut ağırlığı kaybı riski yok)				

*Gözlem sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel farklılık değerlendirilememiştir.

4.3. Bireylerin D vitamini Düzeyleri

Bireylerin D vitamini seviyesi durumları Çizelge 4.10.'da gösterilmiştir. Serum D vitamini seviyesi, D vitamini takviyesi yapılmadan önce ortalama $19,1 \pm 5,16$ ng/mL iken, D vitamini takviyesinden sonra $41,6 \pm 10,25$ ng/mL'ye yükselmiştir ($p=0,000$). Başlangıçta bireylerin serum D vitamini seviyesine göre bireylerin %55,0'inin eksik, %45,0'i D vitamini seviyesi yetersizdir. Çalışma sonunda D vitamini eksik olan birey bulunmazken, %90,0'nın yeterli D vitamini seviyesine sahip olduğu görülmektedir. Bireylerin güneş ışığından yararlanma süreleri sorgulandığında başlangıçta $49,2 \pm 48,04$ dk (10,0-180,0 dk) iken, çalışma sonunda $56,0 \pm 62,10$ dk (15,-240,0 dk) ($p>0,05$) olarak belirtilmiştir (Çizelgede gösterilmemiştir).

Çizelge 4.10. Bireylerin D vitamini seviyesi durumları

25(OH)D seviyesi (ng/mL)	Başlangıç ($\bar{x} \pm SS$)		Bitiş ($\bar{x} \pm SS$)		p*
	19,1 $\pm$ 5,16 ng/mL		41,6 $\pm$ 10,25 ng/mL		
	S	%	S	%	
<20 (eksik)	11	55,0	-	-	
20-30 (yetersiz)	9	45,0	2	10,0	-
30-100 (yeterli)	-	-	18	90,0	

*Gözlem sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel farklılık değerlendirilememiştir.

4.4. Bireylerin Vücut Bileşimi ve Antropometrik Ölçümleri

Bireylerin bazı antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimlerinin değerleri Çizelge 4.11.'de gösterilmiştir. Bireylerin başlangıçta ortalama vücut ağırlığı $85,5 \pm 11,37$ kg iken çalışma bitiminde $85,8 \pm 10,92$ kg'dır ($p=0,467$). Bireylerin BKİ ortalaması D vitamini kullanmadan önce ortalama $28,1 \pm 3,47$ kg/m² iken D vitamini desteğinden sonra $28,2 \pm 3,45$ kg/m² olarak saptanmıştır ($p=0,277$). Bireylerin çalışma bitimindeki bel çevresi ile ($101,2 \pm 5,79$ cm), başlangıç değeri ($100,3 \pm 6,08$ cm) arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,372$). Bireylerin ortalama bel-kalça oranının ($0,9 \pm 0,05$) başlangıç ve bitişte aynı olduğu gözlemlenmiştir ($p=0,809$). Bireylerin boyun çevresi ortalamaları arasında çalışma başlangıç ($40,7 \pm 2,66$ cm) ve bitiş değerleri ($40,7 \pm 2,52$ cm) arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p=0,943$). Bireylerin bel-boy oranın ($0,5 \pm 0,04$) ise çalışma başlangıç ve bitişinde aynı değerde olduğu görülmektedir ($p=0,372$). Bireylerin başlangıçta ölçülen ortalama vücut yağ

yüzdesi ($26,8 \pm 3,98$) ve kütlesi ($23,0 \pm 5,46$ kg) ile çalışma sonunda ölçülen vücut yağ yüzdesi ($26,9 \pm 4,24$) ve kütlesi ($23,5 \pm 5,73$ kg) arasında bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,494$ ve $p=0,765$). Yağsız vücut kütlesi değerlendirildiğinde başlangıçtaki ortalamanın çalışma sonuna göre daha yüksek olduğu görülse de bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,120$). Toplam vücut suyu yüzdesi başlangıçta ortalama $51,4 \pm 2,90$ iken, D vitamini kullanımından sonra $51,2 \pm 3,31$ olarak saptanmıştır ($p=0,872$). Başlangıç hücre dışı ve içi sıvı kütleleri arasında anlamlı fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,378$ ve $p=0,286$).



Çizelge 4.11. Bireylerin bazı antropometrik ölçümleri ve vücut bileşimleri değerleri

	Başlangıç (n:20)				Bitiş (n:20)					
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	Z/t	p
Vücut ağırlığı (kg)	85,5±11,37	84,6	64,4	106,3	85,8±10,92	83,9	67,50	106,4	0,742	0,467
Boy uzunluğu (cm)	174,3±8,16	175,5	157,0	188,0	174,3±8,16	175,5	157,0	188,0	0,000	1,000
BKİ (kg/m²)	28,1±3,47	27,3	23,5	36,7	28,2±3,45	27,4	24,0	36,8	1,087	0,277
Bel çevresi (cm)	100,3±6,08	100,0	91,0	110,0	101,2±5,79	100,0	90,0	111,0	0,914	0,372
Kalça çevresi (cm)	104,9±5,28	104,0	96,0	114,0	105,5±4,91	105,0	98,0	115,0	0,986	0,337
Bel-kalça oranı	0,9±0,05	0,9	0,8	1,0	0,9±0,05	0,9	0,8	1,0	0,241	0,809
Boyun çevresi (cm)	40,7±2,66	40,0	38,0	46,0	40,7±2,52	40,5	38,0	46,0	0,071	0,943
Bel-boy oranı	0,5±0,04	0,5	0,5	0,6	0,5±0,04	0,5	0,5	0,6	0,893	0,372
Vücut yağ kütlesi (%)	26,8±3,98	26,8	20,5	34,5	26,9±4,24	26,7	18,9	36,2	0,684	0,494
Vücut yağ kütlesi (kg)	23,0±5,46	21,7	15,3	36,7	23,5±5,73	22,8	17,2	38,5	0,299	0,765
Yağsız vücut kütlesi (kg)	64,2±12,47	62,6	47,1	106,3	63,36±7,60	63,0	49,2	77,9	-1,556	0,120
Toplam vücut suyu (%)	51,4±2,90	50,7	47,4	57,8	51,2±3,31	51,4	45,6	56,9	-0,161	0,872
Hücre dışı sıvı kütlesi (%)	22,1±1,63	21,4	20,3	26,0	23,1±4,12	21,9	19,6	35,7	0,881	0,378
Hücre içi sıvı kütlesi (%)	30,1±2,22	30,2	23,0	34,0	28,8±4,61	30,0	10,9	32,3	-1,066	0,286

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05. BKİ: Beden Kütle İndeksi

Bireylerin bazı antropometrik ölçümlere göre metabolik risk durumlarının dağılımı Çizelge 4.12.'de gösterilmiştir. Beden kütle indeksine göre başlangıçta bireylerin %10,0'nun normal, %60,0'nin hafif şişman, %30,0'nun da obez olduğu görülmektedir. Çalışma sonunda ise BKİ'ye göre bireylerin %20,0'si normal, %50,0'si hafif şişman, %30,0'u da obezdir. Başlangıç ve bitiş BKİ sınıflamaları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,604$). Bel çevresine göre metabolik risk değerlendirildiğinde D vitamini desteği almadan önce bireylerin %40,0'ı risk ve %40,0'ı yüksek risk grubundayken, D vitamini desteğinden sonra bireylerin %45,0'nin risk ve %40,0'nin yüksek risk grubunda olduğu görülmektedir ($p=0,904$). Bel-kalça oranına göre risk değerlendirilmesi yapıldığında başlangıçta bireylerin %85,0'nin çalışma bitiminde %95,0'nin risk grubunda olduğu saptanmıştır ($p=0,605$). Çalışma başlangıcında bel-boy oranına göre artan metabolik risk grubunda olanların oranı %75,0 ve metabolik yüksek risk grubunda olanların oranı ise %25,0'dir. Çalışma sonunda ise metabolik risk grubunda olanların oranı %70,0 ve metabolik yüksek risk grubunda olanların oranı ise %30,0'dir. Bel/boy oranına göre risk değerlendirmesinde çalışma başlangıç ve sonunda anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p=1,000$). D vitamini desteği verilmeden önce boyun çevresi değerlendirmesinde bireylerin %80,0'inde risk yokken, D vitamini desteğinden sonra bu düzey %85,00'e yükselmiştir ($p=1,000$).

Bireylerin bazı antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin serum D vitamini seviyeleriyle korelasyonu Çizelge 4.13'de verilmiştir. Hem başlangıçtaki hem de çalışma sonundaki D vitamini seviyesiyle yapılan korelasyonda vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve yağsız vücut kütlesi arasında negatif korelasyon görülse de anlamlı değildir ($p>0,05$). Çalışma sonundaki D vitamini seviyesi ile BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, vücut yağ yüzdesi/kütlesi arasında negatif korelasyon bulunsa da istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Bu korelasyonlar çalışma başlangıcında pozitif yönlüdür. Boyun çevresi ile D vitamini arasında ise hem çalışma başlangıcında hem de bitiminde pozitif korelasyon bulunmuştur ($p>0,05$).

Çizelge 4.12. Bireylerin bazı antropometrik ölçümlerine göre metabolik risk durumlarının dağılımı

	Başlangıç		Bitiş			
BKİ (kg/m ²)	S	%	S	%	χ^2	p
18.5-24.9 (normal)	2	10,0	4	20,0		
25.0-29.9 (hafif şişman)	12	60,0	10	50,0	0,848	0,604
≥30 (obez)	6	30,0	6	30,0		
Bel çevresi (cm)						
≤94 (risk yok)	4	20,0	3	15,0		
94-102 (risk)	8	40,0	9	45,0	0,202	0,904
>102 (yüksek risk)	8	40,0	8	40,0		
Bel-kalça oranı						
<0.90 (risk yok)	3	15,0	1	5,0	1,111	0,605
≥0.90 (risk)	17	85,0	19	95,0		
Bel-boy oranı						
≥0.5 ve <0.6 (artan risk)	15	75,0	14	70,0	0,125	1,000
≥0.6 (yüksek risk)	5	25,0	6	30,0		
Boyun çevresi (cm)						
<43 (risk yok)	16	80,0	17	85,0	0,173	1,000
≥43 (risk)	4	20,0	3	15,0		

*Kikare testi, p<0,05. BKİ: Beden Kütle İndeksi

Çizelge 4.13. Bireylerin bazı antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin serum D vitamini seviyeleriyle korelasyonu

	Başlangıç D vitamini seviyesi		Bitiş D vitamini seviyesi	
	r	p	r	p
Vücut ağırlığı (kg)	-0,079	0,740	-0,256	0,277
Boy uzunluğu (cm)	-0,279	0,233	-0,273	0,245
BKİ (kg/m ²)	0,089	0,709	-0,061	0,799
Bel çevresi (cm)	0,045	0,849	-0,226	0,339
Kalça çevresi (cm)	0,117	0,625	-0,111	0,642
Bel-kalça oranı	0,000	1,000	-0,190	0,423
Boyun çevresi (cm)	0,119	0,617	0,209	0,377
Bel-boy oranı	0,149	0,531	-0,043	0,858
Vücut yağ yüzdesi	0,039	0,869	-0,176	0,458
Vücut yağ kütlesi (kg)	0,002	0,995	-0,269	0,251
Yağsız vücut kütlesi (kg)	-0,129	0,587	-0,192	0,418
Toplam vücut suyu (%)	0,299	0,200	0,335	0,149

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. BKİ: Beden Kütle İndeksi

4.5. Besin Tüketimleri ve Fiziksel Aktivite Durumları

Bireylerin enerji ve besin öğelerinin günlük alım miktarları Çizelge 4.14.'de gösterilmiştir. Bireylerin besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinden başlangıçtaki ortalama enerji alımları (2064,2±526,88 kkal) D vitamini desteği alımından sonraki enerji alımına (1792,4±520,49 kkal) göre yüksektir ve bu farklılık istatistiksel açıdan önemlidir (p=0,026). Çalışma başlangıcındaki vücut ağırlığı başına (kg) düşen enerji 24,7±7,59 kkal/kg iken çalışma sonunda 21,2±6,46 kkal/gün'dür (p=0,018). Enerjinin karbohidrattan gelen oranı ortalama %44,2±11,21 iken, araştırma sonunda %45,4±9,08 olarak saptanmıştır (p=0,681). Günlük karbohidrat alımı 222,5±80,40 g iken D vitamini kullanımından sonra 196,6±65,84 g azalsa da bu farklılık anlamlı değildir (p=0,270). Protein alımı değerlendirildiğinde çalışma

sonunda ortalama protein alımı yüzdesinde ($\%14,1 \pm 2,54$) başlangıca göre ($\%13,5 \pm 2,23$) anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,319$). Ancak protein alım miktarı (g) ($70,1 \pm 19,78$ g - $58,9 \pm 17,13$ g) ve vücut ağırlığı başına düşen (g/kg) ($0,8 \pm 0,27$ g/kg - $0,7 \pm 0,22$ g/kg) miktarının başlangıca göre çalışma sonunda anlamlı seviyede azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla $p=0,004$ ve $p=0,003$). Bireylerin enerjiden gelen yağ tüketimi (%) $\%41,8 \pm 11,00$ 'den $\%40,9 \pm 7,92$ 'e azalırken bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,732$). Ancak yağ alımının (g) başlangıca göre ($96,8 \pm 34,70$ g) çalışma sonunda ($83,1 \pm 29,12$ g) anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p=0,038$). Bireylerin doymuş yağ asidi (%), MUFA (%) ve PUFA(%) alımlarının başlangıç ve bitiş arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Bireylerin başlangıçta ortalama omega 3 alımları $2,0 \pm 1,61$ g/gün iken, çalışma sonunda $1,7 \pm 1,42$ g/gün'dir ($p=0,380$). Bireylerin hem omega 3 hem de omega 6 alımları değerlendirildiğinde başlangıç ve bitiş arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Başlangıçta omega 6-omega 3 oranı $0,1 \pm 0,10$ iken çalışma sonunda $0,1 \pm 0,09$ 'dir ($p<0,05$). Bireylerin günlük kolesterol alımları başlangıçta ortalama $262,9 \pm 148,21$ mg iken, bitişte $233,6 \pm 146,21$ mg olarak saptanmıştır ($p=0,419$). Bireylerin ortalama posa alımları $21,1 \pm 6,99$ g/gün iken çalışma sonunda $18,5 \pm 7,25$ g/gün olduğu görülmektedir. Toplam posa, çözünür ve çözünmez posa alımları değerlendirildiğinde başlangıç ve bitiş arasında fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Bireylerin vitamin ve mineral alımları değerlendirildiğinde başlangıçtaki vitamin (A,C,E, B₁, B₂, Niasin, B₆, B₁₂, folik asit) ve mineral (kalsiyum, potasyum, magnezyum, selenyum, demir) alımlarının çalışma sonundaki alımlardan anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$). Ancak fosfor, çinko ve bakır alımları başlangıca göre anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,013$ ve $p=0,035$).

Bireylerin enerji ve besin ögesi günlük gereksinimlerini karşılama yüzdeleri Çizelge 4.15.'de gösterilmiştir. Bireylerin enerji alımları araştırma başlangıcı ve sonunda kabul edilebilir seviyede olduğu ve anlamlı olarak azaldığı ($p=0,026$) görülmektedir. Ortalama karbonhidrat alımlarının günlük gereksinimi karşılama yüzdesinin ortalamasının üzerinde olduğu ve başlangıç alımı ile çalışma sonundaki alım düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p=0,270$). Başlangıca göre protein alımları(g) ve (g/kg) anlamlı olarak azalsa da (sırasıyla $p=0,004$ ve $0,003$) protein alımı karşılama yüzdelerinin başlangıç ve bitişte $\%100$ 'ün üzerinde olduğu belirlenmiştir. Günlük posa alımının hem başlangıçta ($\%58,5 \pm 19,68$) hem de çalışma sonunda ($\%50,8 \pm 20,86$) karşılama düzeylerinin kabul edilebilir olduğu görülmüş ve başlangıç-bitiş değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

($p>0,05$). Bireylerin ortalama omega 3 ve omega 6 alımlarının gereksinmeyi karşılama düzeylerinin %100,0'ün üzerinde olduğu ve başlangıç-bitiş arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Bireylerin C, E, Niasin, B₆ vitamini alımlarının hem başlangıçta hem de bitişte karşılama yüzdelerinin %100,0'ün üstünde olduğu, A vitamini, B₂ vitamini, alımlarının karşılama yüzdesi ortalamanın üzerinde iken kabul edilebilir düzeye azaldığı görülmektedir. Bireylerin vitamin ve mineral alımları değerlendirildiğinde başlangıçtaki vitaminlerin (A,C,E, B₁, B₂, Niasin, B₆, B₁₂, folik asit) gereksinimi karşılama yüzdesi D vitamini kullanımından sonra alınan besin tüketim kayıtlarıyla azaldığı saptanmıştır. Ancak bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Mineral (kalsiyum, potasyum, selenyum, demir, çinko, bakır) alımlarının karşılama yüzdeleri arasında da başlangıç ve bitiş arasında anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Ancak fosfor ve magnezyum alımlarının karşılama yüzdelerinde anlamlı azalma saptanmıştır (sırasıyla $p=0,009$ ve $p=0,036$). Ancakda fosfor ve magnezyumki azalmaya rağmen çalışma sonunda fosforun karşılama yüzdesi %100,0'ün üzerinde, magnezyumun ise kabul edilebilir seviyede olduğu görülmektedir. Bunlara ek olarak bireylerin günlük ortalama su tüketim miktarı $1420,0\pm739,55$ mL'dir (Çizelgede gösterilmemiştir).

Çizelge 4.14. Bireylerin enerji ve besin öğelerini günlük alım miktarları

Enerji ve besin öğeleri	$\bar{x} \pm SS$	Başlangıç			$\bar{x} \pm SS$	Bitiş			Z/t	p
		Ortanca	Alt	Üst		Ortanca	Alt	Üst		
Enerji (kkal)	2064,2±526,88	2180,0	1051,7	2872,1	1792,4±520,49	1708,5	909,3	2940,4	-2,410	0,026*
Enerji (kkal/kg)	24,7±7,59	26,4	11,6	36,4	21,2±6,46	21,0	8,5	31,6	-2,577	0,018*
Karbonhidrat (%)	44,2±11,21	44,5	25,0	65,0	45,4±9,08	46,5	30,0	64,0	0,441	0,664
Karbonhidrat (g)	222,5±80,40	208,7	68,3	364,8	196,6±65,84	194,0	96,1	372,7	-1,136	0,270
Protein (%)	14,1±2,54	14,0	9,0	20,0	13,5±2,23	13,0	11,0	19,0	-1,023	0,319
Protein (g)	70,1±19,78	72,7	38,3	109,8	58,9±17,13	61,3	24,3	84,3	-3,258	0,004*
Protein (g/kg)	0,8±0,27	0,8	0,3	1,2	0,7±0,22	0,7	0,2	1,0	-3,364	0,003*
Toplam yağ (%)	41,8±11,00	40,5	26,0	61,0	40,9±7,92	41,5	25,0	55,0	-0,347	0,732
Toplam yağ (g)	96,8±34,70	98,2	37,8	150,4	83,1±29,12	86,3	25,2	133,7	-2,228	0,038*
Doymuş yağ (%)	31,6±5,90	31,8	23,3	42,1	33,9±7,12	34,0	20,3	46,3	1,353	0,192
MUFA (%)	34,3±5,47	35,1	21,9	43,6	32,7±4,48	33,4	24,1	39,8	-2,169	0,043*
PUFA (%)	26,8±8,26	26,1	15,2	42,1	26,5±9,17	26,0	13,0	41,7	-0,118	0,908
Omega 3 (g)	2,0±1,61	1,4	0,5	7,2	1,7±1,42	1,1	0,4	5,4	0,878	0,380
Omega 6 (g)	24,1±12,24	24,2	5,1	44,9	20,2±11,12	16,5	2,8	47,2	-1,157	0,247
Omega 6/omega 3	0,1±0,10	0,0	0,0	0,3	0,1±0,09	0,0	0,0	0,4	0,037	0,970
Kolesterol (mg)	262,9±148,21	243,0	61,1	614,2	233,6±146,21	224,5	48,0	546,2	-0,826	0,419
Posa (g)	21,1±6,99	20,8	10,4	33,7	18,5±7,25	16,6	7,4	32,4	-1,133	0,271
Çözünür posa (g)	7,1±2,97	6,6	2,6	13,5	5,9±2,70	5,3	2,3	12,1	-1,248	0,227

*Wilcoxon işaret testi ve t test, $p < 0,05$. MUFA: Tekli Doymamış Yağ Asitleri, PUFA: Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Çizelge 4.14. (devam) Bireylerin enerji ve besin öğelerini günlük alım miktarları

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Çözünmez posa (g)	13,5±4,59	13,3	6,4	21,9	12,0±4,38	11,3	5,1	20,9	-1,007	0,327
A vitamini (mcg)	1718,5±3618,98	837,9	315,1	16911,9	746,3±326,39	609,3	371,0	1363,6	-1,643	0,100
D vitamini (mcg)	0,7±0,64	0,7	0,0	2,3	0,5±0,55	0,3	0,0	1,8	-1,302	0,193
C vitamini (mg)	99,8±58,03	85,4	20,5	214,3	90,9±39,62	83,0	22,4	154,5	-0,540	0,596
E vitamini (mg)	25,6±12,36	27,2	6,45	48,07	20,5±8,30	19,3	4,5	35,4	-1,568	0,117
B ₁ vitamini (mg)	0,9±0,32	0,9	0,4	1,7	0,8±0,28	0,7	0,4	1,6	-1,496	0,151
B ₂ vitamini (mg)	1,3±0,70	1,2	0,7	4,0	1,2±0,72	1,1	0,5	4,0	-0,803	0,422
Niasin (mg)	23,7±10,28	21,4	7,3	49,45	19,3±7,23	19,5	7,1	37,7	-1,889	0,074
B ₆ vitamini (mg)	1,5±0,51	1,5	0,39	2,59	1,3±0,43	1,3	0,6	2,21	-1,349	0,193
B ₁₂ vitamini (mcg)	7,5±14,09	4,4	0,1	66,2	7,2±14,64	3,8	0,3	68,7	-0,299	0,765
Toplam folik asit (mcg)	327,8±126,48	324,1	136,4	574,1	268,5±78,30	274,4	133,5	431,5	-1,670	0,111
Kalsiyum (mg)	601,2±247,36	539,0	221,1	1015,7	575,8±175,70	573,7	202,4	854,8	-0,385	0,704
Fosfor (mg)	1149,8±299,22	1196,1	734,5	1602,6	964,2±260,59	987,8	460,4	1498,4	-2,908	0,009*
Potasyum (mg)	2370,1±843,92	2250,9	1009,3	4300,3	2001,2±533,68	1995,0	1055,6	2965,4	-1,157	0,247
Magnezyum (mg)	268,4±83,88	255,4	149,3	436,1	216,8±77,13	194,6	121,1	424,6	-1,904	0,057
Selenyum (mg)	0,1±0,21	0,0	0,0	1,0	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	-1,342	0,180
Demir (mg)	12,8±4,25	11,9	7,1	24,1	10,4±3,46	9,5	5,8	19,2	-1,815	0,085
Çinko (mg)	10,7±2,85	10,8	5,6	15,1	8,9±2,54	8,9	3,9	14,4	-2,744	0,013*
Bakır (mg)	1,7±0,79	1,5	0,8	4,1	1,3±0,46	1,2	0,6	2,8	-2,267	0,035*

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05.

Çizelge 4.15. Bireylerin enerji ve besin ögesi günlük gereksinmelerini karşılama yüzdeleri (DRI)

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Enerji (kkal)	67,3±17,17	71,09	34,2	93,6	58,4±16,97	55,7	29,6	95,8	-2,410	0,026*
Karbonhidrat (g)	171,2±61,84	160,6	52,5	280,6	151,2±50,64	149,2	73,9	286,7	-1,136	0,270
Protein (g)	125,3±35,32	129,8	68,4	196,1	105,2±30,60	109,6	43,4	150,5	-3,258	0,004*
Protein (g/kg)	127,6±41,93	134,0	58,6	184,0	106,5±34,26	113,4	34,6	161,3	-3,364	0,003*
Posa (g)	58,5±19,68	58,6	27,5	88,7	50,8±20,86	43,7	23,2	108,0	-1,176	0,254
Omega 3 (g)	127,3±100,90	92,8	36,8	455,6	107,5±88,98	74,3	29,3	340,6	-0,878	0,380
Omega 6 (g)	147,3±74,64	143,3	30,4	272,4	122,8±65,14	111,3	16,5	277,9	-1,195	0,232
A vitamini (mcg)	190,9±402,10	93,1	35,0	1879,1	82,9±36,26	67,7	41,2	151,5	-1,643	0,100
D vitamini (mcg)	7,9±6,42	7,7	0,0	23,0	5,5±5,42	3,2	0,0	18,0	-1,302	0,193
C vitamini (mg)	110,9±64,47	94,9	22,8	238,1	101,0±44,03	92,2	24,8	171,7	-0,540	0,596
E vitamini (mg)	171,6±82,46	181,8	43,0	320,4	137,1±55,35	129,1	30,4	236,0	-1,568	0,117
B ₁ vitamini (mg)	81,4±27,16	75,8	29,1	143,3	71,2±23,60	65,4	40,0	134,1	-1,496	0,151

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05.

Çizelge 4.15. (devam) Bireylerin enerji ve besin ögesi günlük gereksinmelerini karşılama yüzdeleri (DRI)

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
B ₂ vitamini (mg)	106,1±53,87	99,2	55,3	309,2	97,9±55,83	88,0	38,4	310,0	-0,803	0,422
Niasin (mg)	148,4±64,26	133,8	45,6	309,0	121,0±45,23	122,3	44,5	235,9	-1,889	0,074
B ₆ vitamini (mg)	113,7±39,41	111,1	30,0	199,2	100,6±35,84	100,7	44,7	170,0	-1,213	0,240
B ₁₂ vitamini (mcg)	314,8±587,21	184,3	5,0	2760,8	303,1±610,25	160,4	12,5	2865,0	-0,299	0,765
Toplam folik asit (mcg)	81,9±31,62	81,0	34,0	143,5	67,1±19,57	68,6	33,3	107,9	-1,670	0,111
Kalsiyum (mg)	60,1±24,73	53,9	22,1	101,5	57,5±17,57	57,3	20,2	85,4	-0,385	0,704
Fosfor (mg)	164,2±42,74	170,8	104,9	228,9	137,7±37,22	141,1	65,7	214,0	-2,908	0,009*
Potasyum (mg)	50,4±17,95	47,8	21,4	91,5	42,5±11,35	42,4	22,4	63,0	-1,638	0,118
Magnezyum (mg)	64,22±20,0	60,8	35,5	103,8	51,9±18,66	46,3	28,8	101,1	-2,251	0,036*
Selenyum (mg)	0,1±0,38	0,0	0,0	1,3	0,1±0,0	0,0	0,0	1,2	-1,448	0,164
Demir (mg)	160,2±53,21	149,3	88,8	301,3	130,3±43,33	119,6	72,8	240,2	-1,815	0,085
Çinko (mg)	97,5±25,98	98,7	51,1	137,8	81,2±23,16	81,4	35,4	131,5	-2,744	0,013*
Bakır(mg)	0,1±0,08	0,1	0,1	0,4	0,1±0,05	0,1	0,1	0,3	-2,267	0,135*

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05.

Bireylerin MET değerlerine göre fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı Çizelge 4.16.'da gösterilmiştir. Başlangıçta bireylerin %45,0'i hafif, %40,0'ı orta ve %15,0'i ağır fiziksel aktivite düzeyine sahipken, çalışma sonunda hafif aktivite düzeyine sahip olanların oranının değişmediği (%45,0), orta fiziksel aktiviteye sahip olanların oranının azaldığı (%30,0) ve ağır fiziksel aktivite düzeyine sahip olanların oranının arttığı görülmektedir. Fiziksel aktivite düzeyleri arasındaki bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,675$).

Çizelge 4.16. Bireylerin MET değerlerine göre fiziksel aktivite düzeylerinin dağılımı

Fiziksel aktivite düzeyi	Başlangıç		Bitiş		χ^2	p
	S	%	S	%		
Hafif	9	45,0	9	45,0	0,786	0,675
Orta	8	40,0	6	30,0		
Ağır	3	15,0	5	25,0		
Toplam	20	100,0	20	100,0		

*Kikare testi, $p<0,05$.

4.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları

Bireylerin biyokimyasal bulguları Çizelge 4.17.'de gösterilmiştir. Çalışmanın başlangıcında ortalama AKG seviyesi $95,7\pm 7,97$ mg/dL iken D vitamini desteğinden sonra $90,0\pm 8,26$ mg/dL'ye azaldığı gözlemlenmiştir. Bu azalma istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,003$). Başlangıçta total kolesterol seviyesi ortalama $206,8\pm 43,55$ mg/dL'den $188,3\pm 53,17$ mg/dL'ye düştüğü saptanmıştır ve istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,044$). Bireylerin başlangıç ortalama HDL-K, LDL-K ve VLDL-K değerlerinde çalışma sonunda azalma görülsede bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Bireylerin trigliserit seviyeleri çalışma sonunda artış göstermiştir. Ancak bu artışın anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir ($p=0,709$). Bireylerin serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve kalsitonin seviyelerinde çalışma başlangıcına göre azalma görülsede bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Bireylerin ortalama insülin seviyeleri $10,0\pm 4,75$ uIU/mL iken çalışma sonunda $8,0\pm 3,45$ uIU/mL olarak saptanmıştır ($p=0,085$). Çalışma başlangıcında bireylerin ortalama HOMA-IR değerleri $2,3\pm 1,09$ 'den $1,8\pm 0,83$ 'ye düştüğü ve bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0,040$). Serum D vitamini seviyesi, D

vitamini takviyesi yapılmadan önce ortalama $19,1 \pm 5,16$ ng/mL iken, D vitamini takviyesinden sonra $41,6 \pm 10,25$ ng/mL'ye yükselmiştir ($p=0,000$).

Bireylerin ortalama D vitamini seviyelerine göre biyokimyasal bulguların korelasyonu Çizelge 4.18.'de verilmiştir. Başlangıçta D vitamini seviyeleri ile biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Suplementasyondan sonra ise serum D vitamini total kolesterol ($r:-0,475$ $p=0,033$), LDL-K ($r:-0,446$ $p=0,049$) ve CRP seviyesiyle ($r:-0,477$ $p=0,034$) anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Artan serum D vitamini seviyesinin AKG, HOMA-IR ve insülin seviyeleriyle ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildir.



Çizelge 4.17. Bireylerin biyokimyasal bulguları

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
AKG (mg/dL)	95,7 $\pm$ 7,97	94,5	80,0	112,0	90,0 $\pm$ 8,26	90,0	68,0	105,0	-3,474	0,003*
Total kolesterol (mg/dL)	206,8 $\pm$ 43,55	203,5	127,0	286,7	188,3 $\pm$ 53,17	189,3	22,4	265,3	-2,016	0,044*
HDL-K (mg/dL)	41,8 $\pm$ 10,10	41,0	25,8	65,0	41,7 $\pm$ 10,20	39,9	25,2	62,6	-0,205	0,837
LDL-K (mg/dL)	130,4 $\pm$ 34,57	131,7	73,2	187,0	126,7 $\pm$ 28,48	120,9	78,0	170,0	-0,900	0,380
VLDL-K (mg/dL)	34,4 $\pm$ 20,19	27,5	13,2	102,1	31,0 $\pm$ 14,55	27,8	11,7	72,0	-1,344	0,179
TG (mg/dL)	172,4 $\pm$ 100,69	137,5	66,4	508,0	175,8 $\pm$ 130,28	139,4	58,5	656,7	-0,373	0,709
Kalsiyum (mg/dL)	9,6 $\pm$ 0,27	9,6	9,2	10,2	9,5 $\pm$ 0,30	9,4	8,8	10,0	-1,809	0,086
Fosfor (mg/dL)	3,3 $\pm$ 0,46	3,3	2,4	4,47	3,2 $\pm$ 0,45	3,2	2,2	4,1	-0,752	0,461
PTH (pg/mL)	49,2 $\pm$ 23,96	43,7	23,4	136,2	44,3 $\pm$ 18,99	35,7	21,1	89,0	-0,747	0,455
Kalsitonin (pg/mL)	4,9 $\pm$ 6,12	2,6	2	28,1	4,4 $\pm$ 5,27	2,2	2,0	24,0	-1,363	0,173
İnsülin (ng/mL)	10,0 $\pm$ 4,75	9,9	3,2	22,5	8,0 $\pm$ 3,45	8,5	2,87	12,8	-1,814	0,085
HOMA-IR	2,3 $\pm$ 1,09	2,2	0,7	4,9	1,8 $\pm$ 0,83	1,7	0,6	3,28	-2,202	0,040*
25(OH)D (ng/mL)	19,1 $\pm$ 5,16	18,5	11,0	27,7	41,6 $\pm$ 10,25	42,0	22,98	67,0	9,439	<0,001*
CRP (mg/L)	3,0 $\pm$ 1,01	3,0	1,4	5,85	2,8 $\pm$ 0,71	3,0	1,8	4,8	-1,587	0,129
TNF- α (pg/mL)	13,3 $\pm$ 26,36	7,1	3,8	124,8	12,6 $\pm$ 13,79	8,1	4,4	67,7	-1,791	0,073
IL-6 (pg/mL)	28,3 $\pm$ 7,81	26,1	19,442,71	48,7	27,7 $\pm$ 8,87	25,2	17,8	48,2	-0,915	0,360
IL-10 (pg/mL)	5,5 $\pm$ 6,35	3,8	1,8	31,8	5,5 $\pm$ 4,87	4,8	1,8	24,8	-0,819	0,413

*Wilcoxon işaret testi ve t test, $p < 0,05$. AKG: Açlık Kan Glukozu, HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, PTH: Parathormon, HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme, CRP: C-Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, IL-6: İnterlökin 6, IL-10: İnterlökin 10

Çizelge 4.18. Bireylerin ortalama D vitamini seviyelerine göre biyokimyasal bulgularının korelasyonu

	Başlangıç (19,1±5,16 ng/mL)		Bitiş (41,6±10,25 ng/mL)	
	r	p	r	p
AKG (mg/dL)	-0,399	0,081	-0,396	0,084
Total kolesterol (mg/dL)	-0,065	0,786	-0,542	0,014*
HDL-K (mg/dL)	0,221	0,349	-0,282	0,228
LDL-K (mg/dL)	-0,255	0,278	-0,506	0,023*
VLDL-K (mg/dL)	-0,072	0,764	-0,108	0,649
TG (mg/dL)	-0,072	0,764	-0,047	0,845
Kalsiyum (mg/dL)	-0,005	0,982	-0,264	0,262
Fosfor (mg/dL)	0,070	0,768	-0,222	0,347
PTH (pg/mL)	-0,176	0,458	-0,423	0,063
Kalsitonin (pg/mL)	0,305	0,190	-0,178	0,452
İnsülin (uIU/mL)	-0,186	0,431	-0,079	0,741
HOMA-IR	-0,245	0,297	-0,109	0,647
CRP (mg/L)	-0,223	0,344	-0,477	0,034*
TNF- α (pg/mL)	0,047	0,843	-0,450	0,047*
IL-6 (pg/mL)	-0,171	0,470	-0,560	0,010*
IL-10 (pg/mL)	-0,269	0,251	0,549	0,012*

*Pearson ve spearman korelasyon testi, $p < 0,05$. AKG: Açlık Kan Glukozu, HDL-K:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, PTH:Parathormon, HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme, CRP: C-Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, IL-6:İnterlökin 6, IL-10:İnterlökin 10

4.7. Bireylerin Polisomnografi Sonuçları

Bu çalışmada PSG sonuçları olan 19 birey bulunmaktadır. Bireylerin polisomnografiye ait bazı sonuçları Çizelge 4.19.'da gösterilmiştir. D vitamini kullanmadan önce ve sonra uyku süresi, NREM, REM süreleri, uyku latansı, uyku etkinliği (%) ve sürekliliği (%), yatış pozisyonu süreleri, apne-hipopne süreleri, arousal sayısı ve indeksi, ortalama kalp hızlarında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Bireylerin PSG sonuçlarına göre tüm uyku süresince solunum olaylarının sayısı Çizelge 4.20'de verilmiştir. D vitamini desteği kullandıktan sonra ortalama AHI değeri $8,9\pm2,05$ 'den $5,5\pm2,43$ 'e düşmüştür ($p<0,001$). Aynı zamanda apne+hipopne sayısı, apne indeksi ve hipopne indeksi de anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p=0,015$ ve $p=0,004$). Obstrüktif apne sayısında anlamlı azalma olduğu gibi ($p=0,012$), tüm apnelerin sayısı ($p=0,012$) ve hipopne sayısında ($p=0,001$) da anlamlı azalma olduğu görülmektedir.

Çizelge 4.19. Bireylerin polisomnografiye ait bazı sonuçları (n:19)

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Uyku süresi (dk)	400,8 $\pm$ 58,17	411,4	300,0	487,1	400,5 $\pm$ 54,85	407,5	283,5	470,5	-0,362	0,717
NREM (Evre 1) (dk)	41,6 $\pm$ 12,76	44,0	21,5	67,0	41,6 $\pm$ 16,29	47,5	14,5	71,5	0,016	0,988
NREM (Evre 2) (dk)	154,7 $\pm$ 44,98	157,0	81,0	265,1	153,4 $\pm$ 36,62	146,0	89,5	242,0	-0,129	0,899
NREM (Evre 3) (dk)	109,6 $\pm$ 42,83	110,0	4,0	165,5	111,8 $\pm$ 35,31	116,5	46,0	172,5	-0,429	0,673
REM (dk)	78,9 $\pm$ 27,70	77,0	19,0	138,5	80,1 $\pm$ 26,72	74,5	38,5	117,0	0,228	0,822
Uyku latansı	20,1 $\pm$ 25,77	10,5	1,5	104,0	12,0 $\pm$ 13,70	8,5	1,5	59,5	-1,612	0,107
Uyku etkinliği (%)	81,8 $\pm$ 10,1	85,3	65,8	95,9	81,7 $\pm$ 9,53	83,4	63,9	93,6	-0,080	0,936
Uyku Sürekliliği (%)	88,2 $\pm$ 7,26	90,0	70,3	96,3	84,9 $\pm$ 9,15	86,3	65,3	95,9	-1,810	0,070
Yatış pozisyonu (dk)										
Supin (dk)	187,6 $\pm$ 94,17	185,5	40,5	362,0	181,0 $\pm$ 81,65	178,5	53,5	296,1	-0,438	0,667
Nonsupin (dk)	196,8 $\pm$ 79,15	219,4	61,1	296,6	205,7 $\pm$ 75,72	211,1	73,5	342,0	0,548	0,590

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05. NREM:Hızlı Olmayan Göz Hareketleri, REM:Hızlı Göz Hareketleri

Çizelge 4.19. (devam) Bireylerin polisomnografiye ait bazı sonuçları (n:19)

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Solunum olaylarının ortalama süresi (sn)										
Apne (NREM)	14,6±6,57	14,8	0,0	26,5	17,8±10,89	15,6	0,0	55,7	0,566	0,571
Hipopne (NREM)	21,0±6,16	20,3	8,0	32,8	22,7±8,45	21,8	8,0	48,0	1,128	0,274
RERA (NREM)	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,000	1,000
Apne (REM)	12,1±10,28	13,6	0,0	33,6	13,42±7,76	15,5	0,0	23,5	0,639	0,523
Hipopne (REM)	20,8±10,29	22,5	0,0	36,6	22,8±10,94	22,8	0,0	51,2	0,237	0,813
RERA (REM)	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,000	1,000
Arousal sayısı	162,5±59,36	150,0	84,0	297,0	154,8±59,70	148,0	46,0	6,7	-0,742	0,469
Arousal indeksi	25,3±9,72	22,7	11,3	43,3	24,3±9,89	22,2	6,7	48,8	-0,646	0,528
Toplam horlama sayısı	351,2±698,63	81,0	0,0	2697,0	488,0±922,24	147,0	0,0	3715,0	1,293	0,196
Toplam horlama indeksi	51,5±104,37	13,6	0,0	413,9	78,3±144,76	24,5	0,0	575,2	1,602	0,109

*Wilcoxon işaret testi ve t test, $p < 0,05$. NREM:Hızlı Olmayan Göz Hareketleri, REM:Hızlı Göz Hareketleri

Çizelge 4.19. (devam) Bireylerin polisomnografiye ait bazı sonuçları (n:19)

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Ortalama kalp hızı										
NREM	66,0±5,62	67,0	54,0	74,0	66,4±5,34	66,0	57,0	76,0	0,661	0,517
REM	65,9±6,01	67,0	52,0	73,0	65,5±5,65	67,0	55,0	73,0	0,525	0,606
Toplam	66,0±5,80	67,0	54,0	74,0	66,4±5,47	66,0	57,0	76,0	0,661	0,517

*Wilcoxon işaret testi ve t test, $p < 0,05$. NREM:Hızlı Olmayan Göz Hareketleri, REM:Hızlı Göz Hareketleri

Çizelge 4.20. Bireylerin PSG sonuçlarına göre tüm uyku süresince solunum olaylarının sayısı (n:19)

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Obstrüktif Apne Sayısı	18,7±13,30	17,0	0,0	45,0	10,3±8,56	9,0	0,0	31,0	-2,787	0,012*
Mikst apne Sayısı	0,2±0,41	0,0	0,0	1,0	0,2±0,41	0,0	0,0	1,0	0,000	1,000
Santral Apne Sayısı	3,7±6,70	1,0	0,0	21,0	2,7±3,95	1,0	0,0	15,0	-0,864	0,399
Tüm apnelerin Sayısı	22,4±14,93	21,0	0,0	58,0	13,3±9,12	12,0	0,0	33,0	-2,803	0,012*
Hipopne Sayısı	34,7±17,69	30,0	7,0	63,0	22,3±15,33	18,0	5,0	58,0	-3,960	0,001*
Apne+Hipopne Sayısı	59,0±17,57	60,0	34,0	98,0	35,6±16,51	33,0	11,0	70,0	-5,195	<0,001
Apne indeksi	3,8±1,94	3,4	0,6	7,8	2,3±1,44	2,4	0,1	5,4	-2,727	0,015*
Hipopne indeksi	4,8±2,30	4,6	1,1	9,1	3,0±1,96	2,8	1,1	8,3	-3,419	0,004*
AHI	8,9±2,05	8,8	5,9	12,3	5,5±2,43	5,1	1,4	10,8	-5,768	<0,001

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05. AHI: Apne Hipopne İndeksi

Bireylerin PSG sonuçlarına göre NREM uyku evresinde solunum olayları Çizelge 4.21.'de verilmiştir. Suplementasyondan sonra AHİ değerinde anlamlı azalma olduğu görülmektedir ($p=0,002$). Obstrüktif apne sayısı azalma anlamlı değilken tüm apnelerin sayısındaki azalma istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p=0,035$), Aynı zamanda hipopne sayısı, apne+hipopne sayısı ve hipopne indeksi de D vitamini kullanımından sonra anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Bireylerin PSG sonuçlarına göre REM uyku evresinde solunum olaylarının değerlendirilmesi Çizelge 4.22.'de verilmiştir. D vitamini kullandıktan sonra REM evresinde AHİ değeri anlamlı olarak azalmasının ($p=0,005$) yanı sıra obstrüktif apne sayısı, tüm apnelerin sayısı, hipopne sayısı, apne+hipopne sayısı, hipopne indeksi de anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).

Çizelge 4.21. Bireylerin PSG sonuçlarına göre NREM uyku evresinde solunum olayları

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Obstrüktif Apne Sayısı	10,9±12,42	7,0	0,0	39,0	6,1±5,17	5,0	0,0	19,0	-1,951	0,067
Mikst Apne Sayısı	0,1±0,37	7,0	0,0	1,0	0,2±0,41	0,0	0,0	0,1	0,447	0,655
Santral Apne Sayısı	3,5±6,91	1,0	0,0	21,0	2,1±3,94	1,0	0,0	15,0	-0,422	0,673
Tüm apnelerin Sayısı	14,2±13,94	10,0	0,0	40,0	8,4±6,57	8,0	0,0	21,0	-2,285	0,035*
Hipopne Sayısı	18,3±9,18	18,0	2,0	39,0	13,1±8,47	11,0	2,0	31,0	-2,715	0,014*
Apne+Hipopne Sayısı	32,4±16,25	33,0	7,0	59,0	21,5±9,92	20,0	6,0	36,0	-3,640	0,002*
Apne indeksi	3,1±2,74	2,2	0,2	8,8	2,0±1,57	1,7	0,2	6,3	-2,047	0,570
Hipopne indeksi	3,7±1,87	3,6	0,3	8,5	2,9±2,26	2,4	0,5	9,1	-2,448	0,026*
AHI	7,3±3,26	7,7	1,2	13,3	4,5±1,86	4,9	1,0	7,6	-3,684	0,002*

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05. AHI: Apne Hipopne İndeksi

Çizelge 4.22. Bireylerin PSG sonuçlarına göre REM uyku evresinde solunum olayları

	Başlangıç				Bitiş				Z	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Obstrüktif Apne Sayısı	7,6±7,89	3,0	0,0	20,0	4,0±6,32	1,0	0,0	23,0	-2,260	0,024*
Mikst Apne Sayısı	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	1,000
Santral Apne Sayısı	0,6±1,14	0,0	0,0	3,0	0,5±0,96	0,0	0,0	3,0	-0,172	0,863
Tüm apnelerin Sayısı	8,6±8,57	8,0	0,0	24,0	4,6±6,48	2,0	0,0	23,0	-2,204	0,028*
Hipopne Sayısı	12,5±10,42	10,5	0,0	30,0	6,1±8,31	3,0	0,0	35,0	-2,562	0,010*
Apne+Hipopne Sayısı	23,4±17,2	24,0	0,0	60,0	10,4±12,20	5,0	0,0	38,0	-3,289	0,001*
Apne indeksi	5,8±5,23	5,1	0,0	14,0	3,9±5,31	1,6	0,0	17,9	-1,293	0,196
Hipopne indeksi	8,7±7,23	9,4	0,0	21,0	4,3±5,25	2,4	0,0	20,2	-2,045	0,041*
AHI	14,1±9,89	14,7	0,0	35,1	7,9±9,06	4,1	0,0	30,5	-2,809	0,005*

**Wilcoxon işaret testi. AHI: Apne Hipopne İndeksi.

Bireylerin PSG sonuçlarına göre nonsupin yatış pozisyonuna göre solunum olaylarının değerlendirilmesi Çizelge 4.23.'de verilmiştir. Başlangıçta AHİ değeri ortalama $4,3 \pm 3,84$ iken $2,7 \pm 3,99$ 'a düşmüştür. Ancak AHİ değerindeki azalma anlamlı değilken sadece apne+hipopne sayısında ($p=0,017$) anlamlı bir azalma olduğu görülmektedir.

Bireylerin PSG sonuçlarının supin yatış pozisyonuna göre solunum olaylarının değerlendirilmesi Çizelge 4.24.de verilmiştir. Çalışma başlangıcında AHİ değeri ortalama $16,3 \pm 12,34$ 'den, çalışma sonunda $12,2 \pm 9,57$ 'ye azalmıştır ($p=0,009$). Buna ek olarak hipopne ve apne+hipopne sayıları da anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$).



Çizelge 4.23. Bireylerin PSG sonuçlarına göre nonsupin yatış pozisyonuna göre solunum olayları

Sayı	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Obstrüktif Apne Sayısı	4,3±6,97	1,0	0,0	27,0	1,4±2,00	1,0	0,0	7,0	-1,789	0,074
Mikst Apne Sayısı	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,0±0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	1,000
Santral Apne Sayısı	0,8±1,31	0,0	0,0	4,0	0,8±1,67	0,0	0,0	6,0	-0,466	0,641
Tüm apnelerin Sayısı	5,2±7,01	2,0	0,0	27,0	2,2±2,49	1,0	0,0	7,0	-1,566	0,117
Hipopne Sayısı	6,9±6,16	5,0	0,0	22,0	5,1±9,67	2,0	0,0	43,0	-0,865	0,398
Apne+Hipopne Sayısı	12,0±9,15	12,0	0,0	39,0	7,3±11,1	4,0	0,0	50,0	-2,395	0,017*
Apne indeksi	2,1±3,37	1,2	0,0	13,7	0,8±1,07	0,4	0,0	4,1	-1,320	0,187
Hipopne indeksi	2,1±2,23	1,5	0,0	8,3	1,8±3,19	0,7	0,0	10,6	-0,983	0,326
AHİ	4,3±3,84	2,8	0,0	14,2	2,7±3,99	1,4	0,0	14,7	-1,871	0,061

*Wilcoxon işaret testi ve t test, $p < 0,05$. AHİ: Apne Hipopne İndeksi.

Çizelge 4.24. Bireylerin PSG sonuçlarının supin yatış pozisyonuna göre solunum olayları

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
Obstrüktif Apne Sayısı	14,1±11,69	13,0	0,0	39,0	8,6±8,92	8,0	0,0	31,0	-1,636	0,102
Mikst Apne Sayısı	0,2±0,41	0,0	0,0	1,0	0,2±0,41	0,0	0,0	0,1	0,000	1,000
Santral Apne Sayısı	3,1±6,28	0,0	0,0	21,0	1,8±2,94	0,0	0,0	11,0	-0,626	0,531
Tüm apnelerin Sayısı	17,4±12,91	14,0	0,0	46,0	10,7±9,30	9,0	0,0	33,0	-1,824	0,085
Hipopne Sayısı	26,5±13,21	24,0	6,0	51,0	14,3±9,54	11,0	5,0	37,0	-3,161	0,002*
Apne+Hipopne Sayısı	44,0±15,73	41,0	19,0	74,0	25,0±15,14	20,0	8,4	68,0	-3,860	0,001*
Apne indeksi	7,4±8,89	4,2	1,1	39,3	4,7±3,75	3,5	0,2	14,5	-1,492	0,136
Hipopne indeksi	8,8±5,21	8,2	1,3	20,2	7,4±7,95	4,5	1,1	29,0	-2,509	0,012*
AHI	16,3±12,34	13,5	4,5	59,5	12,2±9,57	9,3	2,6	34,8	-2,604	0,009*

*Wilcoxon işaret testi ve t test, $p < 0,05$. AHI: Apne Hipopne İndeksi. AHI: Apne Hipopne İndeksi.

Oksijen desatürasyonu NREM ($p=0,027$) ve REM ($p=0,016$) evresinde D vitamini kullandıktan sonra anlamlı olarak azalmıştır. Bireylerin tüm uyku süresince PSG sonuçlarına göre desatürasyon durumlarının değerlendirilmesi Çizelge 4.25.'de gösterilmiştir. Çalışma sonunda ODİ ($p=0,014$) anlamlı olarak azalmıştır. Ortalama O_2 satürasyonunda (%) anlamlı olarak bir değişiklik olmamıştır. SaO_2 'nin %90'nın (%90-%100) üzerinde olduğu uyku süresinde D vitamini kullanımından sonra artış olduğu görülse de bu artış anlamlı değildir ($p=0,053$).

Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHİ ve ortalama SaO_2 değerleri ile başlangıç korelasyonları Çizelge 4.26.'da gösterilmiştir. Apne hipopne indeksi ile BKİ, kalça çevresi, boyun çevresi, yağ kütlesi (%kg) negatif, vücut ağırlığı, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı ve vücut suyu (kg/%) pozitif korelasyon gösterse de bu ilişki istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Oksijen satürasyonu, uyku etkinliği, apne-hipopne sayıları ve apne hipopne indeksleriyle vücut bileşimi ve bazı antropometrik değerlendirmeler arasında anlamlı bir ilişki görülmemektedir ($p>0,05$).

Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin ve ortalama SaO_2 değerleri ile bitiş korelasyonları Çizelge 4.27.'de gösterilmiştir. AHİ değeri ile bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$). Toplam hipopne ile bel çevresi ve bel kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Santral apne sayısı ile bel/kalça oranı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r:-0,687$ $p=0,001$). Ortalama SaO_2 (%) ile bel-kalça oranı ($r:-0,512$ $p=0,025$) ve bel –boy oranı ($r:-0,537$ $p=0,018$) arasında ilişki saptanmıştır.

Çizelge 4.25. Bireylerin tüm uyku süresince PSG sonuçlarına göre desatürasyon durumları

	Başlangıç				Bitiş				Z/t	p
	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst	$\bar{x} \pm SS$	Ortanca	Alt	Üst		
ODİ	6,6 $\pm$ 4,39	5,0	1,8	14,7	3,5 $\pm$ 2,63	3,0	0,1	10,4	-2,455	0,014*
Ortalama SaO ₂ (%)	92,4 $\pm$ 1,45	92,2	89,9	94,7	92,7 $\pm$ 1,19	93,0	90,3	94,2	1,452	0,164
Min Ortalama SaO ₂ (%)	82,6 $\pm$ 8,14	84,0	52,0	91,0	82,5 $\pm$ 7,81	84,0	57,0	91,0	-0,109	0,913
Max Ortalama SaO ₂ (%)	97,0 $\pm$ 2,00	97,0	92,0	100,0	97,0 $\pm$ 1,45	97,0	93,0	99,0	-0,155	0,877
SaO ₂ %90-%100 (dk)	388,0 $\pm$ 101,1	421,2	154,1	503,8	424,6 $\pm$ 90,29	444,4	221,9	600,0	1,938	0,053
SaO ₂ %80-%89 (dk)	63,0 $\pm$ 98,27	23,0	0,0	307,8	43,9 $\pm$ 69,84	8,0	0,0	222,4	-1,198	0,231
SaO ₂ %70-%79 (dk)	0,1 $\pm$ 0,47	0,0	0,0	2,0	0,3 $\pm$ 0,94	0,0	0,0	3,9	0,845	0,398
SaO ₂ %60-%69 (dk)	0,0 $\pm$ 0,0	0,0	0,0	0,0	0,3 $\pm$ 1,35	0,0	0,0	5,9	1,000	0,317
SaO ₂ %50-%59 (dk)	0,0 $\pm$ 0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 $\pm$ 0,06	0,0	0,0	0,3	1,000	0,317
SaO ₂ $\leq$ %88 (dk)	33,9 $\pm$ 57,85	5,4	0,0	164,6	26,0 $\pm$ 49,58	3,7	0,0	187,0	-0,827	0,408

*Wilcoxon işaret testi ve t test, p<0,05. AHİ: Apne Hipopne İndeksi. ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi, Min: Minimum, Max: Maksimum, SaO₂:Oksijen Satürasyonu

Çizelge 4.26. Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHI ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonları

		Vücut ağırlığı (kg)	BKİ(kg/m ²)	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Bel/kalça oranı	Boyun çevresi (cm)	Bel/boy oranı	Yağ yüzdesi (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız kütle (kg)	Vücut suyu (%)	Vücut suyu (L)
Ortalama SaO ₂ (%)	r	0,088	-0,145	-0,205	0,259	-0,426	0,082	-0,346	-0,422	-0,230	0,198	0,149	0,211
	p	0,721	0,554	0,399	0,285	0,069	0,737	0,147	0,072	0,344	0,416	0,543	0,387
ODİ	r	-0,248	-0,226	-0,038	-0,092	-0,018	-0,136	0,070	-0,207	0,167	-0,132	0,218	- 0,170
	p	0,305	0,351	0,878	0,707	0,943	0,580	0,775	0,394	0,495	0,591	0,369	0,486
Uyku Etkinliği	r	-0,195	-0,172	-0,132	0,093	-0,249	-0,222	-0,118	0,118	0,421	-0,093	0,433	- 0,093
	p	0,424	0,482	0,590	0,704	0,304	0,362	0,632	0,631	0,073	0,705	0,064	0,705
Uyku Sürekliliği	r	-0,115	-0,375	-0,141	-0,016	-0,202	-0,249	-0,374	0,434	0,360	0,059	0,460	0,087
	p	0,659	0,138	0,589	0,951	0,436	0,335	0,139	0,082	0,120	0,822	0,104	0,740
Toplam Obstrüktif Apne Sayısı	r	0,087	-0,193	0,076	-0,095	0,185	-0,429	-0,166	-0,353	-0,347	0,163	-0,009	0,172
	p	0,723	0,430	0,757	0,700	0,447	0,067	0,497	0,138	0,145	0,506	0,971	0,481
Toplam Santral Apne Sayısı	r	-0,152	-0,265	-0,259	0,110	-0,380	0,114	-0,192	0,076	0,262	-0,028	0,263	- 0,023
	p	0,534	0,273	0,284	0,655	0,108	0,641	0,430	0,757	0,278	0,908	0,277	0,926

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHI:Apne Hipopne İndeksi, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Çizelge 4.26. (devam) Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonları

		Vücut ağırlığı (kg)	BKİ(kg/m ²)	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Bel/kalça oranı	Boyun çevresi (cm)	Bel/boy oranı	Yağ yüzdesi (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız kütle (kg)	Vücut suyu (%)	Vücut suyu (L)
Tüm Apnelerin Sayısı	r	0,039	-0,205	0,030	-0,048	0,093	-0,291	-0,098	-0,374	-0,262	0,121	0,004	0,111
	p	0,874	0,400	0,902	0,844	0,704	0,226	0,691	0,115	0,279	0,621	0,986	0,652
Toplam Hipopne Sayısı	r	0,078	0,258	0,241	0,004	0,211	0,111	0,261	0,182	0,146	0,034	0,095	0,047
	p	0,752	0,286	0,321	0,986	0,387	0,651	0,281	0,456	0,552	0,889	0,699	0,850
Toplam Apne+Hipopne Sayısı	r	-0,001	-0,104	0,241	-0,197	0,404	-0,256	0,124	-0,195	-0,025	0,040	0,282	0,104
	p	0,997	0,670	0,321	0,419	0,086	0,290	0,614	0,423	0,918	0,872	0,242	0,670
AHİ	r	0,168	-0,009	0,247	-0,177	0,421	-0,142	0,064	0,010	0,003	0,203	0,110	0,242
	p	0,491	0,972	0,309	0,469	0,072	0,562	0,794	0,969	0,991	0,405	0,654	0,318

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHİ:Apne Hipopne İndeksi, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Çizelge 4.27. Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonları

		Vücut ağırlığı (kg)	BKİ (kg/m ²)	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Bel/kalça oranı	Boyun çevresi (cm)	Bel/boy oranı	Yağ yüzdesi (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız kütle (kg)	Vücut suyu (%)	Vücut suyu (kg)
Ortalama SaO ₂ (%)	r	0,220	-0,135	-0,349	-0,227	-0,512	0,126	-0,537	-0,370	-0,207	0,361	0,181	0,385
	p	0,366	0,583	0,143	0,351	0,025*	0,608	0,018*	0,119	0,396	0,129	0,458	0,103
ODİ	r	0,200	0,420	0,292	0,077	0,245	0,126	0,363	-0,077	0,015	0,101	-0,028	0,142
	p	0,411	0,073	0,225	0,755	0,312	0,606	0,126	0,754	0,952	0,681	0,911	0,562
Uyku etkinliği (%)	r	-0,039	-0,016	0,112	0,262	-0,176	-0,088	0,072	0,259	0,136	0,178	-0,202	-0,090
	p	0,875	0,949	0,448	0,278	0,470	0,721	0,770	0,284	0,579	0,466	0,407	0,716
Uyku sürekliliği (%)	r	-0,083	-0,191	0,347	0,158	-0,135	-0,368	-0,015	0,351	0,076	0,142	-0,175	-0,162
	p	0,751	0,462	0,859	0,546	0,606	0,147	0,955	0,167	0,772	0,586	0,501	0,535
Toplam Obstrüktif Apne Sayısı	r	-0,120	-0,231	-0,018	-0,180	0,149	-0,194	-0,170	0,075	0,026	0,033	-0,009	-0,083
	p	0,626	0,341	0,940	0,460	0,544	0,425	0,485	0,762	0,915	0,892	0,970	0,737
Toplam Santral Apne Sayısı	r	-0,264	-0,292	-0,433	0,197	-0,687	-0,053	-0,332	0,108	-0,187	-0,021	-0,049	-0,230
	p	0,275	0,225	0,064	0,418	0,001*	0,830	0,165	0,661	0,443	0,933	0,843	0,344

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHİ:Apne Hipopne İndeksi, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Çizelge 4.27. (devam) Bireylerin bazı antropometrik ölçüm ve vücut bileşimlerinin AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonları

		Vücut ağırlığı (kg)	BKİ (kg/m ²)	Bel çevresi (cm)	Kalça çevresi (cm)	Bel/kalça oranı	Boyun çevresi (cm)	Bel/boy oranı	Yağ yüzdesi (%)	Yağ kütlesi (kg)	Yağsız kütle (kg)	Vücut suyu (%)	Vücut suyu (kg)
Tüm Apnelerin Sayısı	r	-0,330	-0,318	-0,260	-0,154	-0,178	-0,109	-0,239	-0,031	-0,167	-0,099	-0,021	-0,265
	p	0,167	0,184	0,282	0,530	0,467	0,658	0,324	0,900	0,494	0,686	0,932	0,272
Toplam Hipopne Sayısı	r	0,011	0,251	0,455	-0,055	0,508	0,166	0,421	0,140	0,018	-0,064	0,161	0,114
	p	0,963	0,300	0,050*	0,823	0,026*	0,496	0,072	0,566	0,943	0,794	0,511	0,642
Toplam Apne+Hipopne Sayısı	r	-0,216	-0,033	0,185	-0,121	0,277	0,018	0,165	0,194	-0,134	-0,116	0,235	-0,064
	p	0,374	0,892	0,449	0,622	0,251	0,941	0,499	0,425	0,586	0,636	0,332	0,794
AHİ	r	-0,248	-0,021	0,143	-0,250	0,351	-0,431	0,179	-0,099	-0,186	-0,213	0,326	-0,072
	p	0,306	0,932	0,558	0,301	0,140	0,074	0,463	0,688	0,445	0,382	0,173	0,769

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHİ:Apne Hipopne İndeksi, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonu Çizelge 4.28.'de verilmiştir. Bireylerin AHİ değeriyle serum VLDL-K (r:0,587, p=0,08) ve TG (r:0,588 p=0,008) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. Serum D vitamini seviyesiyle uyku etkinliği (r:0,666 p=0,002) ve uyku sürekliliği (r:0,627 p=0,007) arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu görülmektedir. AKG ile uyku etkinliği (r:-0,534, p=0,019) ve uyku sürekliliği (r:-0,525, p=0,021) anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. CRP ile uyku sürekliliği arasında anlamlı negatif (r:-0,524 p=0,031) korelasyon bulunmaktadır. Serum fosfor ile hipopne (r:0,490 p=0,033) sayısı arasında anlamlı pozitif ilişki vardır. Kalsitonin hormonu ile tüm apneler arasında pozitif, apne+hipopne sayısı ile ise negatif korelasyon bulunmaktadır (r:0,472, p=0,041). Toplam obstrüktif apne ile IL-10 (r:-0,462 p=0,047) ve tüm apneler (r:-0,476 p=0,040) arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif ilişki olduğu görülmektedir.

Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile bitiş korelasyonu Çizelge 4.29'da verilmiştir. Serum D vitamini seviyesiyle apne+hipopne arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki görülmektedir (r:0,534 p=0,018). Apne hipopne indeksiyle ile IL-10 arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur (r:-0,467 p=0,044). Uyku etkinliği bitiş ölçümlerinde CRP ile ters yönlü ilişki vardır (r:-0,663 p=0,002). Uyku sürekliliği ile CRP arasında da negatif ilişki elde edilmiştir (r:-0,615 p=0,009). Obstrüktif apne sayısı ile parathormon pozitif (r:0,507 p=0,027) ilişki elde edilmiştir. Apne+hipopne ile HOMA-IR arasında da pozitif korelasyon olduğu görülmektedir (r:0,510 p=0,026). Ayrıca O₂ desatürasyonu indeksi ile IL-6 arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmektedir (r:0,563 p=0,012).

Çizelge 4.28. Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonu

		AKG (mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	VLDL- K(mg/dL)	TG (mg/dL)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	PTH (pg/mL)	Kalsitonin (pg/mL)	İnsülin (uIU/mL)	HOMA- IR	25(OH)D (ng/mL)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
Ortalama SaO ₂ (%)	r	0,064	0,015	0,136	0,044	-0,057	-0,060	0,385	0,013	0,023	0,359	0,135	0,183	0,234	-0,384	-0,276	-0,058	-0,125
	p	0,794	0,952	0,579	0,858	0,812	0,803	0,103	0,959	0,926	0,131	0,581	0,452	0,336	0,104	0,253	0,812	0,609
ODİ	r	-0,357	-0,005	-0,075	-0,033	0,031	0,249	0,415	0,143	-0,174	-0,002	0,132	0,105	-0,022	-0,179	-0,261	-0,038	-0,023
	p	0,133	0,983	0,759	0,889	0,897	0,304	0,077	0,559	0,477	0,994	0,591	0,668	0,929	0,463	0,281	0,878	0,924
Uyku etkinliği	r	-0,534	0,525	0,202	-0,082	-0,203	-0,207	0,255	0,077	-0,025	0,193	0,118	0,030	0,666	-0,318	-0,292	-0,253	-0,274
	p	0,019*	0,021*	0,408	0,737	0,391	0,381	0,291	0,753	0,920	0,428	0,632	0,904	0,002*	0,184	0,225	0,296	0,265
Uyku sürekliliği	r	-0,552	0,102	-0,066	-0,152	-0,178	-0,181	0,130	0,076	-0,357	0,088	-0,157	-0,178	0,627	-0,224	-0,141	-0,255	-0,230
	p	0,022*	0,697	0,801	0,560	0,453	0,444	0,620	0,773	0,159	0,736	0,547	0,495	0,007*	0,331	0,590	0,323	0,375
Toplam Obstrüktif Apne Sayısı	r	-0,121	0,316	0,280	0,220	-0,163	-0,167	0,007	-0,018	0,215	0,379	0,096	0,026	0,224	0,179	-0,063	-0,094	-0,462
	p	0,620	0,187	0,245	0,366	0,491	0,482	0,979	0,940	0,376	0,109	0,696	0,915	0,357	0,464	0,531	0,701	0,047*
Toplam Mikst Apne Sayısı	r	-0,177	-0,401	0,141	-0,377	-0,306	-0,306	-0,165	0,035	0,024	0,323	-0,377	-0,401	0,343	-0,307	0,153	0,106	-0,024
	p	0,468	0,089	0,564	0,111	0,202	0,202	0,499	0,886	0,924	0,177	0,111	0,089	0,150	0,201	0,531	0,665	0,922

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHİ:Apne Hipopne İndeksi, AKG: Açlık Kan Glukozu, HDL-K:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, PTH: Parathormon, HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme, CRP: C-Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, IL-6:İnterlökin 6, IL-10:İnterlökin 10.

Çizelge 4.28. (devam) Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri ile başlangıç korelasyonu

		AKG (mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	VLDL- K(mg/dL)	TG (mg/dL)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	PTH (pg/mL)	Kalsitonin (pg/mL)	İnsülin (uIU/mL)	HOMA- IR	25(OH)D (ng/mL)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
Toplam Santral	r	0,032	-0,284	0,213	-0,218	-0,350	-0,350	0,123	-0,254	0,070	0,419	0,020	-0,017	0,301	-0,105	-0,356	-0,156	-0,172
Apne Sayısı	p	0,896	0,238	0,382	0,370	0,142	0,142	0,616	0,295	0,777	0,075	0,935	0,944	0,210	0,670	0,135	0,525	0,482
Tüm apnelerin	r	-0,040	0,129	0,209	0,097	0,096	0,096	0,033	-0,231	0,224	0,472	0,297	0,219	0,271	0,199	-0,285	-0,138	-0,476
Sayısı	p	0,872	0,598	0,390	0,694	0,696	0,696	0,892	0,341	0,356	0,041*	0,217	0,368	0,262	0,414	0,236	0,573	0,040*
Toplam	r	-0,293	0,189	-0,234	0,090	0,344	0,344	-0,109	0,490	-0,376	-0,500	-0,213	-0,189	0,032	-0,289	0,159	0,088	0,324
Hipopne Sayısı	p	0,223	0,439	0,334	0,716	0,149	0,149	0,657	0,033*	0,113	0,029*	0,381	0,439	0,896	0,230	0,516	0,721	0,176
Toplam	r	-0,446	0,361	-0,097	0,221	0,624	0,624	-0,154	0,305	-0,270	-0,072	0,000	-0,054	0,239	-0,307	-0,074	-0,143	-0,128
Apne+Hipopne	p	0,056	0,129	0,694	0,363	0,004*	0,004	0,528	0,204	0,263	0,770	1,000	0,825	0,324	0,201	0,764	0,560	0,601
Sayısı																		
AHİ	r	-0,293	0,226	-0,286	0,150	0,587	0,588	-0,241	0,413	-0,427	-0,176	-0,103	-0,108	0,007	-0,193	0,152	-0,021	0,233
	p	0,224	0,351	0,235	0,540	0,008*	0,008*	0,321	0,079	0,069	0,471	0,676	0,660	0,976	0,430	0,534	0,933	0,337

*Pearson ve spearman korelasyon testi, $p < 0,05$. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHİ:Apne Hipopne İndeksi, AKG: Açlık Kan Glukozu, HDL-K:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, PTH: Parathormon, HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme, CRP: C-Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, IL-6:İnterlökin 6, IL-10:İnterlökin 10.

Çizelge 4.29. Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHI ve ortalama SaO₂ değerleri bitiş değerleri

		Açlık kan glukozu (mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	PTH (pg/mL)	Kalsitonin (pg/mL)	İnsülin (uIU/mL)	HOMA -IR	25(OH)D (ug/L)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
Ortalama SaO ₂ (%)	r	0,247	-0,117	-0,063	0,007	-0,175	-0,195	-0,008	0,436	0,471	0,369	0,034	0,135	-0,131	-0,078	-0,062	-0,020	-0,006
	P	0,307	0,633	0,798	0,977	0,474	0,423	0,974	0,062	0,042*	0,120	0,889	0,583	0,593	0,751	0,801	0,934	0,981
ODİ	r	-0,241	-0,073	-0,205	0,049	-0,111	-0,111	-0,093	0,161	-0,112	-0,322	-0,005	-0,329	-0,353	0,138	0,380	0,563	0,236
	P	0,320	0,767	0,399	0,842	0,652	0,652	0,705	0,511	0,647	0,179	0,982	0,169	0,138	0,574	0,108	0,012*	0,331
Uyku etkinliği	r	-0,099	-0,187	-0,121	-0,295	0,188	0,188	0,190	0,125	-0,416	-0,376	-0,300	0,371	0,349	-0,663	-0,078	-0,161	0,331
	p	0,688	0,443	0,621	0,220	0,441	0,441	0,435	0,610	0,076	0,112	0,213	0,118	0,143	0,002*	0,752	0,511	0,166
Uyku sürekliliği	r	-0,115	-0,034	-0,231	-0,174	0,341	0,341	0,350	0,056	-0,331	-0,299	-0,192	0,341	0,304	-0,615	-0,157	-0,348	0,273
	P	0,659	0,896	0,373	0,504	0,181	0,181	0,168	0,830	0,194	0,244	0,461	0,181	0,236	0,009*	0,547	0,171	0,289
Toplam Obstrüktif Apne Sayısı	r	0,363	0,454	0,412	0,193	0,375	0,375	0,322	-0,037	0,507	-0,107	0,136	0,247	0,315	-0,261	-0,065	-0,239	-0,163
	P	0,126	0,051	0,080	0,428	0,113	0,113	0,178	0,881	0,027*	0,662	0,579	0,308	0,188	0,312	0,761	0,324	0,505
Toplam Mikst apne Sayısı	r	0,189	-0,153	-0,024	0,212	-0,071	-0,071	-0,094	0,283	0,224	0,377	-0,314	0,118	0,071	0,141	0,020	0,165	-0,295
	P	0,438	0,531	0,924	0,383	0,774	0,774	0,701	0,240	0,356	0,111	0,190	0,631	0,774	0,563	0,978	0,500	0,220
Toplam Santral Apne Sayısı	r	0,244	-0,234	-0,173	-0,257	-0,151	-0,151	-0,170	-0,011	0,007	0,103	-0,021	0,001	0,092	0,257	-0,082	-0,295	0,098
	p	0,314	0,336	0,478	0,288	0,537	0,537	0,486	0,963	0,977	0,674	0,931	0,997	0,707	0,287	0,737	0,220	0,691

Çizelge 4.29. (devam) Bireylerin bazı biyokimyasal bulgularının AHİ ve ortalama SaO₂ değerleri bitiş değerleri

		Açlık kan glukozu (mg/dL)	Total kolesterol (mg/dL)	HDL-K (mg/dL)	LDL-K (mg/dL)	VLDL-K (mg/dL)	Trigliserit (mg/dL)	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	PTH (pg/mL)	Kalsitonin (pg/mL)	İnsülin (uIU/mL)	HOMA -IR	25(OH)D (ug/L)	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
Tüm apnelerin Sayısı	r	0,304	0,179	0,269	-0,038	0,207	0,207	0,143	-0,028	0,416	-0,043	0,146	0,107	0,207	-0,298	0,060	-0,207	-0,105
	p	0,206	0,462	0,265	0,878	0,396	0,396	0,559	0,910	0,076	0,861	0,551	0,662	0,394	0,215	0,806	0,394	0,667
Toplam Hipopne Sayısı	r	0,028	0,236	0,040	0,168	0,261	0,261	0,299	-0,132	-0,245	-0,059	-0,191	0,345	0,308	0,059	-0,147	0,036	-0,279
	p	0,909	0,330	0,870	0,493	0,281	0,281	0,213	0,591	0,311	0,811	0,434	0,148	0,199	0,811	0,549	0,884	0,248
Toplam Apne+Hipopne e Sayısı	r	0,258	0,314	0,077	0,096	0,351	0,351	0,359	-0,179	-0,012	-0,085	-0,132	0,510	-0,534	-0,155	-0,101	-0,131	-0,360
	p	0,286	0,191	0,753	0,696	0,140	0,140	0,132	0,463	0,960	0,729	0,589	0,026*	0,018*	0,527	0,680	0,593	0,129
AHİ	r	0,186	0,317	0,097	0,083	0,279	0,285	-0,261	-0,033	-0,058	-,121	0,373	0,394	-0,218	-0,259	-0,070	-0,074	-0,467
	p	0,446	0,187	0,694	0,737	0,247	0,237	0,280	0,892	0,814	0,622	0,116	0,095	0,370	0,285	0,777	0,764	0,044*

*Pearson ve spearman korelasyon testi, p<0,05. ODİ:Oksijen Desatürasyon İndeksi, SaO₂:Oksijen Satürasyonu, AHİ:Apne Hipopne İndeksi, AKG: Açlık Kan Glukozu, HDL-K:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, PTH: Parathormon, HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme, CRP: C-Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, IL-6:İnterlökin 6, IL-10:İnterlökin 10.



5. TARTIŞMA

5.1. Bireylerin Genel Özelliklerinin ve Sağlık Durumlarının Değerlendirilmesi

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında solunum yolu pasajının kısmi veya tamamen obstrüksiyonuyla karakterize bir hastalık olup [38, 39], santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipovekilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromuyla birlikte uykuda solunum bozuklukları arasında yer almaktadır [1]. Uykuda solunum bozukluklarında risk faktörleri arasında artan yaş, genetik, cinsiyet (erkeklerde daha sık prevalans), ırk (Asya’da yaşayanlarda Avrupa’da yaşayanlara göre daha fazla görülme oranı gibi), alkol ve sigara kullanımı, kalp yetmezliği yer almaktadır [3]. Yapılan bir çalışmada toplumda sık görülen OSAS’ın prevalansı %9-38 arasında değişirken erkeklerde bu oranın %13-33, kadınlarda ise %6-19 arasında olduğu bildirilmiştir [39]. Başka bir çalışmada ise OSAS prevalansı yaşları 30-60 yıl değişen erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak bulunmuştur [163]. Obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı ile ilgili farklı ülkelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde hafif OSAS’ın Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) erkeklerde %14,2, kadınlarda %5,0, Brezilya’da erkeklerde %21,7, kadınlarda %20,9 oranında görüldüğü gösterilmiştir [54]. Young ve arkadaşları [13] AHİ’deki artışla cinsiyeti ilişkisiz, yaşın ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak yaşın OSAS riski için tek başına bir risk oluşturup oluşturmadığının net olmadığını vurgulamışlardır [164]. Bu çalışmada ise hafif ağırlıkta OSAS tanısı alan 20 erkeğin yaş ortalaması $44,6 \pm 10,35$ yıl olup bireylerin çoğunluğu lisans ve lisansüstü eğitim düzeyine sahiptir. Serbest meslek sahibi olanların oranı en yüksek iken araştırmaya katılanların çoğu evli bireylerden oluşmaktadır (Çizelge 4.1). Papadopoulos ve arkadaşları [165], 2018 yılında yaptıkları çalışmada evli olma durumuyla AHİ arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($r:0,74$ $p=0,014$). Geniş örneklem grubuyla yapılan başka bir çalışmada ilerleyen yaş, düşük eğitim düzeyi yüksek OSAS riskiyle ilişkilendirilmiştir [166]. Bu farklılıkların OSAS’ın yaş, cinsiyet, genetik, obezite, alkol ve sigara tüketimi ve OSAS’a eşlik eden ek hastalıklar gibi bir çok risk faktöründen etkilenen kompleks bir hastalık olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Obstrüktif uyku apne sendromu için risk etmenleri arasında sigara ve alkol kullanımı da yer almaktadır [13]. Sigara içimi üst solunum yolu (ÜSY) zarar vererek (inflamasyon ve ödem artışı gibi) OSAS riskini 3 kat artırmaktadır. Alkol tüketimi ise apne sıklığı ve süresini

uzatırken, ÜSY nöromusküler aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır [13]. Bu çalışmada sigara içenlerin oranı %25,00 olup sigara içme sayısı günlük yaklaşık 13 adettir. Alkol içenlerin oranı ise yine %25,00'dir (Çizelge 4.2). Kim ve arkadaşları [167], sigara içenlerin oranının hafif OSAS'lı bireylerde AHI değeri <5 olan bireyler arasında fark olmadığını göstermişlerdir (p=0.55). Ancak günlük ≥ 15 g daha fazla alkol tüketenlerin oranının hafif OSAS'lı bireylerde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (p=0,004). Kang ve arkadaşları [166], alkol kullanımı ve OSAS arasında ilişkinin olmadığını gösteren çalışmaların varlığının yanı sıra ilişkili olduğunu gösteren çalışmaların da olduğunu rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise sigara kullanımı ile AHI arasında pozitif korelasyon olduğunu gösterilmiştir (r:0,51, p=0,025) [165]. Sigara ve alkol kullanımı ile OSAS arasındaki bu ilişkideki farklılıklar çalışmaya katılan bireylerin etnik özellikleri, günlük sigara ve alkol kullanım miktarlarındaki farklılıklardan kaynaklı olabilir.

Obstrüktif uyku apne sendromu koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, inme gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir [3, 4]. Ayrıca OSAS kardiyovasküler hastalık (KVH), metabolik ve psikiyatrik hastalıklar için risk faktörüdür [5]. Tedavi edilmeyen OSAS'ta kan basıncını kontrol altına almak zorlaşmakla birlikte KVH (aritmiler, koroner arter hastalıkları, konjestif kalp hastalıkları, inme gibi) gelişim riski de artabilmektedir [6]. Bu çalışmada da bireylerin %40,0'ında OSAS dışı ek hastalık olduğu görülmektedir. Bireylerde en çok görülen hastalık sırasıyla KVH ve sinir sistemi hastalıklarıdır (Çizelge 4.3). Bireylerde görülen ek hastalık durumuna göre en fazla kullanılan ilaç türü de KVH için kullanılan ilaçlardır (Çizelge 4.4). Marin ve arkadaşları [58] 9 yıllık yaptıkları takipli çalışmada tedavi edilmeyen hafif ve orta OSAS'lı bireylerde kardiyovasküler olay gelişiminin artma eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Obstrüktif uyku apne sendromunda, erken tanı ve tedavi KVH ciddi komplikasyon gelişimini önleyebilmektedir [168].

5.2. Bireylerin Öğün Tüketimleri ve Beslenme Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Obstrüktif uyku apne sendromu obeziteyle yakından ilişkili olup OSA tanısı alan hastaların yaklaşık %60-90'ının obez olduğu bildirilmektedir [13]. Vücut ağırlığında kazanım OSAS'ın ağırlığının şiddetlenmesine neden olurken, vücut ağırlığı kaybı ise OSAS'ı iyileştirdiği gösterilmektedir. Bununla birlikte OSAS da vücut ağırlığında artışa neden olabilmektedir [16]. Araştırmaya katılan bireylerin beslenme alışkanlıkları, vücut bileşimleri, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal bulgular ve uyku parametrelerinde D

vitamini desteğinin etkisinin net olarak görülebilmesi için çalışmaya zayıflama diyeti yapan bireyler dahil edilmemiştir (Çizelge 4.5).

Besin etiketi okuma alışkanlığının obezite, hafif kiloluluk gibi olumsuz sağlık durumlarının azalmasında olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir [169]. Drichoutis ve arkadaşları [170] besin etiketi okumanın BKİ üzerine etkisinin olmadığını savunurken, Bonanno ve arkadaşları [169] ise etiket okuma alışkanlığı olanların olmayanlara göre daha düşük BKİ'ye sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu araştırmaya katılan bireylerde ise etiket okuma alışkanlığı olan birey bulunmamaktadır (Çizelgede gösterilmemiştir). Besin etiketi okuma alışkanlığının demografik özellikler, eğitim, yaş, cinsiyetle ilişkili olduğu, kadınların erkeklere göre aldıkları besinin içindekiler kısmına daha fazla dikkat ettiği gösterilmiştir [169]. Yapılan bu araştırmanın sadece erkekler üzerinde olması besin etiket okuma alışkanlığı olan bireyin bulunmaması nedenleri arasında yer alabilir.

Beslenme alışkanlıkları arasında yer alan öğün düzeni ve sıklığıyla ilgili farklı görüşler bulunmaktadır [171, 172]. Az ve sık miktarda öğünlerin adipoz dokunun azalmasını sağladığı ve vücut ağırlığının korunumunda etkili olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra beslenme sıklığı yağ dokusundaki azalmanın yanı sıra yağsız dokudaki artışla da ilişkilendirilmektedir. Bu durum daha sık öğünün daha iyi iştah kontrolü ve glukoz homeostazısının gelişmesini sağlaması ve besinlerin termik etkisinden kaynaklı olarak açıklanmaktadır [171]. Ayrıca makrobesin öğelerinin sık alımı anabolizmaya katkı sağlamaktadır. Bu görüşlerden farklı olarak Hutchison ve Heilborn [172] artan öğün sıklığının vücut ağırlığının azalmasında olumlu etkisinin olmadığını, tam tersine öğün sıklığının artırılmasının enerji alımına neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada en fazla atlanılan öğün öğle öğünü iken öğün atlama nedeni en fazla bireylerin zamanının olmaması olarak bildirilmiştir (Çizelge 4.7). Amerikan Diyetetik Birliği, kahvaltıyı içeren toplam enerji alımının gün içinde dağıtarak toplamda 4-5 öğünün tüketilmesini önermektedir [173]. Bu çalışmada bireylerin yaklaşık ana öğün sayısı ortalama 2,8 iken, ara öğün sayısının ortalama yaklaşık 1,2 olduğu görülmektedir (Çizelge 4.6). Bireylerin D vitamini kullanmadan önceki ana öğün ve ara öğün sayılarının, D vitamini kullandıktan sonra da istatistiksel açıdan değişmediği görülmüştür (Çizelge 4.6).

Öğün sıklığının yanı sıra öğün saatlerinin de düzenli olmasının gerekliliği vurgulanmaktadır. Her gün değişen yemek saatlerinin karbonhidrat metabolizmasında olumsuz değişikliklere

yol açabildiği bildirilmiştir [172]. Bu çalışmaya katılan bireylerin çoğunluğunun öğün saatleri düzensizdir (%60,0). (Çizelge 4.7). Geç saatte veya gece yemek yeme sirkadiyen ritime zarar vererek vücut ağırlığı ve sağlığı olumsuz yönde etkilemektedir [172]. Ayrıca Amerikan Diyetetik Birliği öğün zamanının daha önemli olduğunu ve gün boyu daha fazla enerji alımını, akşam öğününde daha az enerji alımını önermektedir [173]. Çalışmadaki öğün sayısı ve zamanı değerlendirildiğinde bireye özgü diyetisyen tarafından, öğün sıklığı ve düzeni ayarlanan sağlıklı beslenme programının planlanmasının daha doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir.

Diyette yüksek basit şeker tüketimi hem obeziteyle hem de diyet kalitesindeki düşüşle ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü diyetteki günlük basit şekerin günlük enerji ihtiyacının %10'nun altında olması gerektiğini rapor etmiştir [174]. Bu çalışmada bireylerin %65'inin çay, kahve gibi içeceklerine şeker ilavesi yaptığı görülmüştür (Çizelge 4.8). Ancak günlük eklenen basit şekerin miktarını belirleyebilmek için tüketilen paketli ürünlerin içerisindeki basit şeker içeriğine etiket bilgisi okunarak dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada bireyler etiket okuma alışkanlığı olmadığı için (Çizelgede gösterilmemiştir.) günlük tüketilen eklenmiş basit şeker miktarına ulaşılmamıştır. Basit şekerin tüketiminde kısıtlamayı sağlayan tatlandırıcıların kullanımı içecekleri tatlandırmak için (çay, kahve) günlük kullanılmasının yanında günümüzde özellikle besin endüstrisinde kullanımı (diyet kola, diyet çikolata, diyet bisküvi gibi) popüler hale gelmiştir. Kullanılan tatlandırıcıların kabul edilebilir günlük alım düzeyinin aşılması gerekmektedir. Enerji kısıtlaması yapılan diyetlerde tatlandırıcılar fayda sağlasa da bu tatlandırıcıların güvenilir düzeyden fazla kullanımı diyabet, kanser riskini artırabileceği rapor edilmiştir [175]. Bu çalışmada ise içeceklerinde yapay tatlandırıcı kullanan ve diyet ürünü (diyet kola, diyet çikolata, diyet bisküvi gibi) tüketen birey bulunmamaktadır (Çizelge 4.8).

Basitleştirilmiş Beslenme İştah Anketinde, iştah ve vücut ağırlığı kaybının değerlendirilmesinde kullanılan bir anket olup toplam puanın ≤ 14 olması 6 ay içinde %5'den fazla vücut ağırlığı kaybı riski olduğunu göstermektedir [158]. Sisley ve arkadaşları [176], besin alımındaki 1,25D₃ aracılı değişikliklerin arkuat nükleusta olduğunu rapor etmişlerdir. Yine iştahın düzenlenmesinde anahtar rol oynayan nöronlar ile VDR arkuatta lokalize durumda olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca 1,25D₃'nin iştah düzenleyen nöronları regüle edebileceğini savunmuşlardır. D vitamini santral VDR ile ilişkili olarak glukoz ve enerji metabolizmasında etkin olduğu sonucuna varmışlardır [176]. Bu çalışmada SNAQ'e göre

başlangıçta bireylerin %90,0'ında vücut ağırlığı kaybı riski yokken, D vitamini takviyesi alımından sonra bu oran %100,0'e yükselmiştir (Çizelge 4.9). Bu sonuç D vitaminin iştah üzerine olumlu etkisi olabileceğini düşündürse de gözlem sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel farklılık değerlendirilememiştir.

5.3. Bireylerin D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Günümüzde sık görülen D vitamini eksikliğinin adenotonsiller hipertrofi, havayolu kas miyopatisi ve/veya kronik rinitin artışına neden olarak OSAS için risk oluşturabilmektedir [21]. Obstrüktif uyku apne sendromlu bireylerde 25(OH)D seviyesinin OSAS'lı sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu ve OSAS şiddeti arttıkça D vitamini seviyesinin azaldığı belirtilmiştir [25, 129-131]. Hatta Liguori ve arkadaşları [132], OSAS için 25(OH)D eksikliğinin erkeklerde risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada erkek bireylerde başlangıçta bireylerin serum D vitamini ortalaması $19,1 \pm 5,16$ ng/mL iken suplementasyon sonrası $41,6 \pm 10,25$ ng/mL'ye yükselmiştir ($p < 0,001$). (Çizelge 4.10). Başka bir çalışmada altı ay süreyle 200 bireye verilen D vitamini desteği sonucunda sadece 60 bireyin istatistiksel olarak anlamlı D vitamini seviyesinin arttığı (normal seviyeye geldiği) görülmüştür [177]. Bu çalışmada ise bireylerin D vitamini suplementasyon öncesi, serum D vitamini seviyesi eksik sınıfında yer alırken, suplementasyon sonrası %90,0'nın (n:18) D vitamini seviyesi yeterli seviyeye ulaşmıştır (Çizelge 4.10). D vitamini desteğine rağmen yeterli düzeye ulaşamayanlarda ise VDR polimorfizm farklılıkları, genetik, yaş ve BKİ gibi bireysel farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir.

5.4. Bireylerin Vücut Bileşimi ve Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Vücut ağırlığındaki artış OSAS ağırlığının şiddetlenmesine neden olurken, vücut ağırlığı kaybının ise OSAS'ı iyileştirdiği gösterilmektedir [16]. Obstrüktif uyku apne sendromunda %10'dan fazla vücut ağırlık kaybının tedavi edici olmasa da hastalık prognozunu olumlu etkilediği bildirilmiştir [12]. Buna ek olarak, obezlerde D vitamini seviyesinin düşük olduğu görülmektedir. D vitamini (25(OH)D) seviyesiyle BKİ, yağ dokusu arasında ters ilişki olup yüksek 25(OH)D seviyesi daha düşük visceral ve subkutan yağ dokusuyla ilişkilendirilmektedir [31, 127]. Obstrüktif uyku apne sendromu obeziteyle birlikte D vitamini seviyesi eksikliğini artırabilmektedir [132]. Obeziteyle ilişkisinde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün temel transkripsiyon faktörlerini baskılayarak adipogenezi inhibe ettiği bildirilen

mekanizmalardan biridir [178]. Bu çalışmada hem başlangıçtaki hem de çalışma sonundaki D vitamini seviyesiyle vücut ağırlığı ve yağsız vücut kütlesi arasında negatif korelasyon görülsede bu korelasyon anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 4.13). Bununla beraber başlangıçta BKİ'ye göre normal vücut ağırlığına sahip olanların oranının D vitamini kullandıktan sonra arttığı görülmektedir (Çizelge 4.12) ($p>0,05$). Bu farklılıkların anlamlı olmaması çalışma süresinden kaynaklı olabilir.

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan BKİ, boyun çevresi ve bel çevresi gibi farklı antropometrik ölçümler [65], OSAS riskinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Obezite, OSAS ve D vitamini eksikliği arasındaki ilişki birbirini etkileyen kompleks durumlar olup bu araştırmada sorgulanmıştır. Bireylerde enerji kısıtlaması ve fiziksel aktivitelerinde değişiklik önerisi yapılmamıştır. Bireylerin vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, boyun çevresi, bel/kalça oranı, bel boy oranı, vücut yağ yüzdesi, vücut kas kütlesi ve vücut suyunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). (Çizelge 4.11). Benzer olarak Karefylakis ve arkadaşları [179], $BKİ>25 \text{ kg/m}^2$ ve $25(\text{OH})\text{D} \leq 55 \text{ nmol/L}$ olan erkek bireylere 6 ay süresince, 2000IU D vitamini desteği vermişlerdir. D vitamini seviyelerindeki artışa rağmen vücut yağ yüzdesinde ve BKİ'de anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Wamberg ve arkadaşları [128], obez bireylerde 26 hafta boyunca günlük 7000 IU D vitamini suplemantasyonunun düşük seviyede plazma $25(\text{OH})\text{D}$ 'ye sahip bireylerde obezite göstergelerine (BKİ, vücut yağı, viseral adipoz doku gibi) etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak Salehpour ve arkadaşları [180], 12 hafta boyunca 77 sağlıklı obez/hafif kilolu kadına 1000 IU/gün D vitamini desteği vermişler ve vücut ağırlığında bir değişiklik olmamasına rağmen vücut yağ dokusunda anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır. Roosta ve arkadaşları [181], serum D vitamini seviyesi $\geq 30 \text{ ng/mL}$ (normal), obez/hafif kilolu kadınlara, 25 günde 1 50,000 IU D vitamini desteği (n:38) ve plasebo (n:38) verdikten sonra başlangıç ve 3 ayın sonunda besin tüketimleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmişlerdir. Bel çevresi, BKİ seviyeleri anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Üç ay boyunca her gün 2,000 IU D vitaminin obez/hafif kilolu kadınlarda antropometrik ölçümlerde anlamlı azalma sağlanabileceğini rapor etmişlerdir. Çalışma sürelerindeki ve dozlarındaki çeşitlilikten kaynaklı sonuçlarda farklılıkların oluşabileceği düşünülmektedir.

Zitterman ve arkadaşları [182], 12 ay boyunca 83 mcg/gün (3332 IU) D vitamini desteğinin vücut ağırlığında kayba bir etkisi olmazken bel çevresinde azalmaya (101 cm'den 96.2 cm'e) neden olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada 12 ay boyunca bireylere vücut ağırlığı

kaybı için beslenme programı uygulanmıştır. Khosravi ve arkadaşları [183], 50 obez/hafif kilolu bireye 6 hafta boyunca 50,000 IU D vitamini desteği (n:26) ve plasebo (n:27) vermiş, çalışma sonunda D vitamini alan grupta vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi ve kalça çevresi anlamlı olarak azalmıştır. Tersine Sneve arkadaşları [184] 12 ay süresince haftada 2 kez olmak üzere 334 obez/hafif kilolu bireye 20.000 IU D vitamini ve 500 mg kalsiyum desteği vermişler çalışma sonunda vücut ağırlığı, bel/kalça oranında anlamlı bir değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Benzer olarak bu çalışmada da bel çevresi, bel/kalça oranı, bel boy oranı, vücut yağ yüzdesi, vücut kas kütlesi ve vücut suyunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). (Çizelge 4.11). Ayrıca çalışma sonundaki D vitamini seviyesi ile BKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, bel/boy oranı, vücut yağ yüzdesi/kütlesi arasında negatif korelasyon bulunsa da istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Çizelge 4.13). İleride yapılacak çalışmalarda vücut ağırlığı kaybı için uygulanacak sağlıklı beslenme programına ilave D vitamini desteğinin antropometrik ölçümlere daha fazla katkı sağlayabilir.

Abiaka ve arkadaşları [185], 25(OH)D seviyesi ile BKİ ($p=0,023$), bel çevresi, bel-kalça oranı, bel-boy oranı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır ($p<0,0001$). Bu çalışmada ise D vitamini ve antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi arasında ilişki bulunmamıştır (Çizelge 4.13) Bununla birlikte bel çevresi, bel-kalça oranı, bel-boy oranı KVH riskinin değerlendirilmesi için BKİ den daha iyi bir parametre olduğu bildirilmiştir [150, 185]. Bu çalışmada bel-boy oranı, bel çevresi, bel-kalça oranına göre metabolik risk değerlendirmesinde D vitamini desteğinin etkisiyle çalışma başlangıç ve bitiminde bir değişiklik olmadığı görülmektedir ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Ancak CPAP tedavisinin antropometrik ölçümler üzerine etkisini inceleyen çalışmalar literatürde dikkat çekicidir [75-77]. Sharma ve arkadaşları [75], metabolik sendrom prevalansının 3 ay süren CPAP tedavisinden sonra anlamlı olarak %13'den %1'e düştüğü gözlemlenirken (n:86), BKİ ve visceral adipozite de azalma olduğunu görmüşlerdir. Bazı çalışmalarda CPAP tedavisi sonrası BKİ ve adipoz dokuda değişiklik gözlemlenmemiştir [76, 77]. Ancak bu çalışmalarda CPAP öncesi veya sonrası diyet ve fiziksel aktivite göz önünde bulundurulmamıştır. [15]. Çelişkili çalışma sonuçları OSAS'da antropometrik ölçümler ve vücut bileşiminin değerlendirmesinde ileride yapılacak daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir [15].

Obezite ve boyun çevresindeki artış OSAS'da hastalık riskini artıran faktörlerdendir [3]. Boyun çevresinin erkeklerde 43, kadınlarda ise 40 cm'nin üzerinde olması ve BKİ değerinin $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ olması OSAS için risk faktörüdür [2]. Bu çalışmada başlangıçta bireylerin %20,0'si (n:4) risk grubunda iken D vitamini desteğinden sonra bu oran %15,0'e gerilemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Düşük D vitamini seviyesi olan bireylerde boyun çevresi ve BKİ değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır [137]. Bu çalışmada ise böyle bir sonuç saptanmamıştır (Çizelge 4.11). Bu durum serum D vitamini seviyesinin OSAS patogeneğinde önemli olan boyun çevresine D vitaminin katkısının olmadığını düşündürmektedir.

Genel olarak D vitamini ve vücut bileşimi, antropometrik ölçüm ilişkisini inceleyen çalışmalarında çelişkili sonuçlar olduğu görülmektedir [137, 184, 185]. Bu durumu açıklarken Karafylakis ve arkadaşları [179] çalışmalarda örneklem sayısının az, çalışma sürenin kısıtlı olması D vitaminin minör etkilerinin gözlemlenebilmesi için yeterli istatistiksel güce sahip olamayabilir düşüncesini savunmuşlardır. Ayrıca aynı çalışma grubu yüksek 25(OH)D seviyesinin sadece iyi bir sağlığın ve daha sağlıklı bir yaşam tarzının bir göstergesi olabileceğini, obez bireylerin 25(OH)D seviyesinin düşük olmasının da olası olduğunu çünkü obez bireyler daha sıklıkla çeşitli sağlık problemlerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada da bireylerin %90'nın (n:18) BKİ sınıflamasına göre obez/hafif şişman olduğu görülmektedir. D vitamini desteğinden sonra bu oran %80'e (n:16) gerilemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 4.12). Bu çalışmada D vitamini suplemantasyonu sonrasında antropometrik ölçümler ve hesaplamalarda anlamlı farklılık olmamasının sebebinin suplemantasyon uygulanan sürenin 8 haftayla sınırlı olmasından kaynaklı olabileceği söylenebilir.

5.5. Besin Tüketimleri ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi

Obstrüktif uyku apne sendromunun iştah kontrolünde etkili leptin ve ghrelin seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ghrelin iştahı artırıp besin alımını artırırken leptin tam tersi etki göstermektedir [186]. Aynı zamanda OSAS'da görülen uyku bölünmeleri leptin seviyesinde azalma, ghrelinde artma ve karbonhidratlı besinlere istekte artışa neden olabilmektedir [187]. D vitamini eksikliğinde leptinde artış ve ghrelin seviyesinde azalma olabileceğini bildiren çalışmalar vardır [186, 188]. Bu çalışmada bireylerin D vitamini kullandıktan sonra enerji, protein, yağ, MUFA(%), fosfor, çinko ve

bakır alımlarının anlamlı olarak azaldığı görülmektedir ($p<0,05$) (Çizelge 4.14). Ancak SNAQ değerlendirmesine göre elde edilen puanın arttığı da görülmektedir (Çizelge 4.9). Ulutaş ve arkadaşları [188], periton diyalizi alan bireylere ($n:19$) 4-8 hafta boyunca 50.000 IU D vitamini suplemanı yapmış ve leptin seviyesinin anlamlı olarak arttığını gözlemlemiştir ($p<0,05$). Başka bir çalışmada 1000 IU ile zenginleştirilmiş ürünün günlük tüketimi leptin ve ghrelin seviyesini artırdığı rapor edilmiştir. Ancak sadece ghrelin seviyesindeki artışın anlamlı olduğu bildirilmiştir [186]. Ayrıca D vitamini suplemantasyonundan sonra uyku bölünmelerinin düzelmesiyle leptin seviyesinde artış ve ghrelinde azalmadan kaynaklı bireylerin enerji alımları etkilenmiş olabilir. [187]. Bu azalmanın etkisinin D vitaminin iştah hormonları üzerine etkisinden kaynaklı olabileceği düşünülse de sonuçlar çelişkilidir. Ancak OSAS'lı bireylerde daha yüksek leptin, ghrelin ve düşük oreksin seviyesi görülebildiği gibi, leptin ve ghrelin ile OSAS arasında ilişki görülmediği de rapor edilmiştir [189]. Örneklem sayısının artırılarak yapılacak çalışmaların bu konuda etkili olacağı düşünülmektedir.

Tan ve arkadaşları [190], düşük karbonhidrat ve yüksek doymuş yağ asiti, düşük mikrobesein ögesi alımı OSAS ile ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise karbonhidrat veya protein alımları ile AHI arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak yağ alımı ve AHI arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir [191]. Bu çalışmada toplam yağ alımı anlamlı olarak azalsa da enerjiden gelen yüzdesinde anlamlı bir azalma olmadığı görülmektedir (Çizelge 4.14). Dört ay süresince CPAP tedavisi alan bireylerin toplam enerji, protein, yağ, karbonhidrat, kolesterol, posa alımlarında bir değişiklik olmadığı görülmüştür. CPAP tedavisinin diyet alımına ve fiziksel aktivite değişimine etkisi olmadığını vurgulamışlardır [192].

Uyku süresiyle demir, çinko ve magnezyum pozitif, bakır, potasyum ve B₁₂ seviyeleri negatif ilişkilidir [193]. Ayrıca aynı meta analiz sonucunda çinko alımı ile uyanma ve yatma zamanı arasında ilişki bulunmazken, çinko suplemantasyonuyla uyku süresinin arttığını bildirmişlerdir [193]. Mikro besin öğelerinin bu etkisinin nörotransmitterler ve sirkadiyen gen üzerindeki inhibe edici veya uyarıcı etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir Bu çalışmada çalışma başlangıcında selenyum ve bakır, çalışma sonunda ise selenyum, bakır, potasyumun DRI'ya göre yeterli alınmadığı görülmektedir (Çizelge 4.15). Magnezyum alımının DRI'ya göre karşılama yüzdesinin anlamlı azaldığı görülmektedir (Çizelge 4.15). Bu çalışmada D vitamini suplemantasyonu öncesi ve sonrasında uyku süreleri arasında fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (Çizelgede gösterilmemiştir). Ayrıca demir, çinko ve magnezyum alımlarının başlangıca göre anlamlı

olarak azaldığı da görülmektedir (Çizelge 4.14). Ancak azalmaya rağmen DRI'ya göre hala kabul edilebilir düzeyde gereksinimi karşılamalarından (Çizelge 4.15) kaynaklı bu etki bu araştırmada görülmemiş olabilir.

Dünya Sağlık Örgütü 2016 yılında dünyadaki ölümlerin %72'sinden bulaşıcı olmayan hastalıkların sorumlu olduğunu, bu ölümlerin yarısının nedeninin ise KVD olduğunu bildirmiştir [194]. Bununla beraber OSAS, KVD için önemli bir risk faktörüdür [5]. Nitekim bu çalışmada da OSAS'a eşlik eden hastalıklardan en fazla orana sahip olan KVD'dir (%44,4) (Çizelge 4.3). Sağlıksız beslenme, sedanter yaşam sigara ve alkol kullanımı KVD için majör risk faktörleri arasında yer almaktadır. Diyetle yüksek oranda doymuş yağ asidi ve toplam yağ asidinin alımı KVD riskini artırmaktadır [194, 195]. Yüksek oranda yağ alımının olduğu bu çalışmada, enerjinin %10'undan fazlasının doymuş yağ asidinden, %20-35'nden fazlasının toplam yağdan gelmesi KVD için risk oluşturmaktadır [195]. Bunlara ek olarak St-Onge ve arkadaşları [196], sağlıklı bireylerde düşük lif, yüksek doymuş yağ ve şeker tüketiminin daha hafif uyku, daha fazla arousalla ilişkili olduğunu göstermiştir. Vasquez ve arkadaşları [187] RDI>50 olanların, RDI<50 olanlara göre daha fazla kolesterol, yağ, doymuş yağ ve protein tükettiklerini göstermişlerdir. Bu çalışmada da bireyler çalışma başlangıcı ve sonunda doymuş yağ alımının enerjinin ortalama %30'undan, toplam yağ alımının ise %40'dan fazla olduğu görülmektedir (Çizelge 4.14). Bireylerin protein alımlarının ise hem çalışma başlangıcında hem de sonunda gereksinimin üzerinde olduğu görülmektedir (Çizelge 4.15). Bu durum günlük yağ alımının artmasına neden olmuş olabilir. Kan kolesterol seviyesinde azalmada katkısı olan posanın günlük gereksinimi 25 g olup [197] bu çalışmada çalışma başlangıcı ve sonunda da önerilen miktarın altında olduğu görülmektedir (Çizelge 4.14 ve Çizelge 4.15). Bireylerin besin tüketimlerine dikkat ederek, doymuş yağ ve toplam yağ alımlarının azaltılmasının KVD riskinin önlenmesinde faydalı olacağı düşünülmektedir. Ayrıca doymuş yağ asidi yerine PUFA ve MUFA'nın KVD riskinin önlenmesinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Erkekler için ortalama alınması gereken günlük n-3 alımı 1.6 g iken, n-6 alımı 16 g olarak bildirilmiştir [195]. Bu çalışmada da n-3 ve n-6 alımının bu miktarlardan daha yüksek olduğu görülmüştür (Çizelge 4.14). Omega 3 tüketiminde özellikle kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada olumlu etkisinden dolayı haftada en az 2 defa yağlı balık (yaklaşık 300-500 g) [197] tüketimi veya 250 mg n-3 alımı önerilmektedir. DHA seviyesiyle OSAS şiddeti arasında ters ilişki olduğu vurgulanmıştır [198]. Bu çalışmada da bireylerin hem araştırma başlangıcında hem de sonunda n-3 alımlarının gereksiniminin %100'ün üstünde olduğu görülmüştür (Çizelge

4.15). Bu bireyler için tedavide spesifik bir beslenme önerisi olmadığı için, gereksinimler DRI'ya ve sağlıklı beslenme ilkelerine uygun olarak değerlendirilmiştir. Hastalığa özgü ileri dönemde yapılabilecek çalışmalarla öneriler geliştirilebilir.

Vücut ağırlığının kaybında, beslenme alışkanlığındaki değişikliklerle birlikte, fiziksel aktivite önemli bir yere sahiptir. Egzersiz, vücut ağırlığında değişikliğe neden olmasa bile, adipoz dokunun azalmasını sağlamaktadır [73]. Düzenli fiziksel aktivite ise vücut ağırlığı kaybının dışında solunum kasları üzerine olumlu etki göstererek de OSAS semptomlarını azaltabilmektedir [74]. Bu çalışmada başlangıçta bireylerin %45,0'i hafif, %40,0'ı orta ve %15,0'i ağır fiziksel aktivite düzeyine sahip olduğu çalışma sonunda da fiziksel aktivitelerinde başlangıca göre anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır ($p=0,675$) (Çizelge 4.16). Vasquez ve arkadaşları [187], $RDI>50$ olanların, $RDI<50$ olanlara göre fiziksel aktivite düzeyinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Fiziksel aktivite seviyesiyle OSAS şiddeti arasında ilişki olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur [189]. Ancak OSAS gelişimi ile egzersiz arasındaki ilişkinin net olmadığı bildirilmektedir. Aerobik egzersizin OSAS şiddetini azaltsa da bu etkinin vücut ağırlığını minimum etkileyerek ya da hiç etkilemeden yaptığı bildirilmektedir [199]. Bu çalışmada da D vitaminin OSAS tedavisi üzerinde etkisi olmasına rağmen, fiziksel aktivite seviyesinde değişiklik olmadığından, fiziksel aktivite etkisi irdelenmemiştir.

Egzersiz programlarının AHI'nin azalmasını sağlayarak OSA'nın tedavisinde etkili olduğu bildirilmektedir [200]. Aynı zamanda OSAS'a eşlik eden (DM, KVVH gibi) hastalıkların şiddetinin azaltılmasında da etkili olacağı rapor edilmiştir. Egzersizin olası etkinin de vücut ağırlığı/BKİ'de ki azalmaya bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Egzersizin OSAS tedavisinde primer bir seçenek olabileceği Aiello ve arkadaşları [200] tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmada D vitaminin OSAS üzerindeki etkisini görebilmek için beslenme veya fiziksel aktivite programı hastalara önerilmemiştir.

5.6. Bireylerin Biyokimyasal Bulgularının Değerlendirilmesi

Obstrüktif uyku apne sendromu, KVVH için bir risk faktörüdür [5]. Bu çalışmada da OSAS'a eşlik eden hastalıklardan en fazla orana sahip olan KVVH'dır (Çizelge 4.3). Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde standart total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve TG seviyeleri değerlendirilmelidir. Total kolesterol, LDL-K, VLDL-K ve TG seviyesindeki artış, HDL-

K'da azalma KVH için risk oluşturmaktadır [201]. Ponda ve arkadaşları [202], yaptıkları retrospektif çalışmada (n:107,811) D vitamini seviyesi <20 ng/mL'den ≥ 30 ng/mL'ye yükselenlerle (n:6260), D vitamini seviyesi <20 ng/mL'de kalan bireylerle (n:2332) kıyasladıklarında, D vitaminindeki artışla toplam kolesterol (0,77 mg/dL, $p=0,01$) ve HDL-K kolesterol (0,42 mg/dL, $p=0,02$) seviyesinde anlamlı artış gözlemlenmiştir. Ancak LDL-K ve TG görülen artış istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0,05$). Tersine bu çalışmada ise sadece total kolesterol seviyesindeki azalma anlamlıdır ($p=0,044$) (Çizelge 4.17). Barbalho ve arkadaşları [203], D vitamini seviyesi ve TG arasında anlamlı negatif, HDL-K ile anlamlı pozitif ilişki saptanmışken, D vitamini ile total kolesterol ve LDL-K arasında ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada ise D vitamini desteğinden sonra supleman öncesi ilişkili bulunmayan total kolesterol ve LDL-K ile D vitamini seviyesi ile anlamlı negatif ilişki saptanmıştır (Çizelge 4.18). Bu iki çalışma arasındaki farklılık Barbalho ve arkadaşlarının durumu değerlendirmesi, bu çalışmanın ise D vitamini suplementasyonu yapılarak metabolik olmasından kaynaklı olabilir.

Başka bir çalışmada D vitamini suplementasyonu sonrası OSAS tanısı alan bireylerde (n:10), LDL-K anlamlı azalma, HDL-K seviyesinde ise anlamlı artış görülmüştür. Ancak bu çalışmada bireylerin %90,0'nın D vitamini suplementasyonunun yanı sıra CPAP tedavisi aldığı da belirtilmiştir [32]. Bu tedavinin (CPAP) LDL-K ve total kolesterolü azaltıp HDL-K'ü artırdığına dair çalışma bulunmaktadır [204]. Görülen bu etki D vitamini mi CPAP etkisi mi belli değildir. Yapılan bu çalışmada CPAP'ı da içine alan hiçbir tedavi alamayan/kabul etmeyen hasta grubuyla çalışılmıştır. Bu çalışmada total kolesterol seviyesi anlamlı olarak azalmıştır (Çizelge 4.17). Bununla birlikte bu çalışmada D vitamini başlangıç seviyeleri ile biyokimyasal bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p>0,05$). Ayrıca D vitamini suplementasyonundan sonra ise serum D vitamini seviyesiyle total kolesterol ($r:-0,475$ $p=0,033$), LDL-K seviyesiyle ($r:-0,446$ $p=0,049$) anlamlı negatif ilişki ortaya konmuştur (Çizelge 4.18). Barbalho ve arkadaşları [203], D vitamini desteğinin total kolesteroldeki anlamlı azalmaya neden olması, total kolesterol ve LDL-K ile serum D vitamini seviyesi arasındaki negatif anlamlı korelasyonun KVH için olumlu etki sağlayacağı düşünülmektedir. D vitaminin lipid profiline etkisi D vitaminin anti inflamatuvar etkisinden ve oksidatif stresi azaltmasından kaynaklı olabilebilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarından aterosklerozun nedenleri arasında yüksek kolesterol seviyesi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla kolesterol seviyesindeki azalmanın KVH prognozuna olumlu katkı sağlayabileceği rapor edilmiştir [201]. Bu çalışmada da D vitamini desteğinin lipid

profiline olumlu etkisinin OSAS'da KVH gelişim riskine karşı olumlu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Serum D vitamini seviyesindeki düşüklük otoimmün hastalıklar, kronik rinit, KVH, diyabet ve tonsiller hipertrofi gibi hastalık riskinde artışa neden olmaktadır [21]. Obstrüktf uyku apne sendromunda görülen aralıklı hipoksinin inflamasyonu uyarak, lipid metabolizmasını veya lipolizisin stimülasyonunda bozukluğa yol açtığı, aşırı lipoliz sonucunda ise hiperlipidemiye artırdığı gözlemlenmiştir [19]. Ayrıca serum TNF- α ve interlökin seviyesinin hipertrigliseridemiyle ilişkili olduğu ve HDL-K seviyesiyle negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir [177]. Obstrüktf uyku apne sendromunda proinflamatuvar mediatörlerin IL-1 beta, IL-6, IL-8, CRP ve TNF- α) arttığı gözlemlenmiştir [17, 18]. Bu çalışmada da benzer olarak D vitamini desteğinden sonra TNF- α ve HDL-K arasında negatif, IL-6 ve IL-10 ile total kolesterol arasında negatif korelasyon göstermektedir ($p<0,05$) (Çizelgede gösterilmemiştir). Serum D vitaminin inflamatuvar sitokin salınımını inhibe ederek kardiyovasküler sağlığa olumlu etki sağlayabileceği düşünülmektedir [177]. Bu düşünceyle benzer olarak bu çalışmada D vitamini ile proinflamatuvar sitokinler arasında yer alan CRP, TNF- α ve IL-6'nın arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmektedir (Çizelge 4.18, sırasıyla $p=0,034$, $p=0,047$ ve $p=0,010$). Direk inflamasyonla ilişkili olan D vitaminin TNF- α ve IL-6 üzerine pozitif etkisinin hastalık prognozuna olumlu katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bunlara ek olarak D vitamini reseptörleri birçok vücut dokusunda bulunur. Makrofajların nükleusunda yer alan D vitamini reseptörleri proinflamatuvar mekanizmalar ve sistemik inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar. Bazı makrofajlar sitokin (TNF- α gibi) üretirler. TNF- α ekspresyonu NF- β 'nin etkisine bağlıdır. Artan D vitamini NF- β protein ekspresyonunu inhibe eder ve TNF- α seviyesi azalır [205]. Gottlieb ve arkadaşları [98], 12 hafta süren CPAP tedavisiyle orta ve ağır OSAS'da CRP'de %20 azalma olduğunu göstermişlerdir. Bununla beraber CPAP tedavisi alan veya cerrahi müdahale uygulanan ağır ağırlıkta OSAS'larda IL-6, CRP ve TNF- α seviyeleri ile birlikte metabolik ve kardiyovasküler riskin azaldığı gösterilmiştir [100, 101]. Ancak bununla hafif ve orta OSAS tanısı alan bireylerde, 6 aylık CPAP tedavisinden sonra plazma IL-6, IL-10, CRP veya TNF- α 'da anlamlı bir değişiklik gözlenmediği bildirilmiştir. [99]. Kalp yetmezliği olan hastaya (n:123) 9 ay boyunca 500 mg kalsiyum ve 2000 IU D vitamini desteği verilmiş, çalışma sonunda anti-inflamatuvar sitokin olan IL-10 seviyesi artmıştır. Sitokin profilinin KVH için

önemli olduğu bilinmektedir. Ancak TNF- α ve CRP seviyelerinde anlamlı bir azalma olmamıştır [29]. Khosravi ve arkadaşları [183], yaptığı çalışmada da D vitaminin CRP üzerine etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada da CRP düzeyindeki azalma anlamlı değildir. Ancak, D vitamini kullanımından sonra serum D vitamini seviyesiyle CRP düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p=0,034$) (Çizelge 4.18). Bu çalışmada da benzer olarak 8 haftanın sonunda CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-10 seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir (Çizelge 4.17) Bu durum OSAS şiddetiyle inflamasyon şiddetinin de artmasından kaynaklı olabilir. Bu çalışmadaki hastaların hafif OSAS olması nedeniyle inflamasyon şiddetlerinin de ağır OSAS'a göre daha az olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda OSAS şiddeti ve D vitamini arasında ters korelasyon olduğu görülmüştür. OSAS ve D vitamini arasındaki ilişki komplekstir. Çünkü D vitamini seviyesi ırk ve diyet gibi birçok faktörden etkilenmektedir [85]. Ayrıca bir derlemede yetişkinlerde OSA'nın değerlendirilmesinde IL-6 ve IL-10 nun iyi iki biyo gösterge olduğu gösterilmiştir [91]. Ancak metabolik disfonksiyon ve OSAS arasındaki ilişkide rol oynayan anti-inflamatuvar cevabın net olmadığı vurgulanmaktadır [96].

Obstrüktif uyku apne sendromu inflamasyonla ilişkisinin obeziteden kaynaklı olduğunu ileri süren çalışmalar da bulunmaktadır [57, 106]. Yapılan bu çalışma başlangıcında bireylerin %90,0'nın ($n:18$) BKİ değerleri ≥ 25 kg/m²'nin üzerindeyken, D vitamini kullanımından sonra 3 birey hafif şişman sınıfından normal sınıfa, 1 birey ise normal birey sınıfına dahil olmuştur. Diğer bireylerin BKİ sınıfı değişmemiştir (Çizelge 4.12). Ancak başka çalışmalarda özellikle OSAS'da inflamasyonda daha etkin adipoz dokunun değerlendirilmesinde BKİ'nin yeterli olmadığı vurgulanmıştır [85, 92]. Bu çalışmada vücut yağ dokusu, bel çevresi ve bel/kalça oranı değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (Çizelge 4.11). Çalışmaya katılan örneklem büyüklüğünün artırılarak parametrelerin arasındaki ilişkinin gücünün artabileceği düşünülmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen insülin direnci ve inflamasyonun D vitamini suplemantasyonuyla düzelebileceği öngörülmektedir [33]. Obstrüktif uyku apne sendromu, morbid obezite, insülin direnci ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki çalışmalarda açıkça rapor edilmiştir [10, 11]. Düşük D vitamini seviyesinin hiperglisemi, hiperinsülinemi, azalan beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir [179]. İnsülin direnci ve sekresyonuna D vitamininin olumlu etki gösterdiği görülmüştür [134]. D vitamini ve insülin direnci arasında ters korelasyon olduğu, D vitamini suplemantasyonu ile diyabetik

ve kan glukozu yüksek bireylerde insülin sekresyonunu geliştirdiği gözlemlenmiştir [206]. Bir çalışmada 105 müdahale ve 105 kontrol alınmış, müdahale grubuna 8 hafta boyunca haftada 1, 50.000 IU D vitamini verilmiş ve her iki grupta da AKG başlangıca göre anlamlı azaldığı görülmüştür. Supleman alan grupta bel çevresi, açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR'nin anlamlı olarak azaldığı görülürken, BKİ değerinde başlangıca göre bir farklılık gözlemlenmemiştir [206]. Benzer olarak bu çalışmada BKİ ve vücut bileşimi göstergelerinin anlamlı olarak değişmediği (Çizelge 4.11), AKG ve HOMA-IR değerlerinin anlamlı olarak azaldığı, ancak insülin seviyesindeki azalmanın anlamlı olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.17). Ancak artan serum D vitamini seviyesiyle AKG, HOMA-IR, insülin seviyeleriyle ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildir (Çizelge 4.18). Verrusio ve arkadaşları [177] ise D vitamini seviyesi AKG negatif anlamlı korelasyon göstermektedir. Ancak D vitamini suplemantasyonundan sonra AKG'da anlamlı azalma olmamıştır. Başka bir çalışmada D vitamini suplemantasyonu sonrası OSAS tanısı alan bireylerde (n:10), AKG'unda anlamlı azalma görülmektedir. Ancak bu çalışmada bireylerin %90,0'nın D vitamini suplemantasyonunun yanı sıra CPAP tedavisi aldığı da görülmektedir. [32].

İnsülin direnci ile artan inflamatuvar göstergelerin (TNF- α , CRP) ilişkili olduğu da bildirilmektedir [177]. Ayrıca TNF- α hem diyabeti olan bireylerde hem de olmayanlarda insülin direnciyle ilişkilidir [60]. Bu çalışmada çalışma başlangıcında da sonunda da inflamatuvar sitokinler ve AKG, insülin ve HOMA-IR arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Çizelgede gösterilmemiştir). Bunun nedeni OSAS şiddetinin artmasıyla ve insülin direncinin artmasından kaynaklı olabilir [60]. Literatür incelendiğinde insülin direnci parametreleri ile D vitaminiyle ilgili sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Jamka ve arkadaşları [207], yaptıkları meta analizde hafif kilolu/obez bireylerde D vitamini desteğinin glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyelerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Benzer olarak glisemik parametreler ve lipid profili üzerine D vitaminin bir etkisi saptanmamıştır (6 hafta boyunca 50.000 IU/hafta, n:26 hafif şişman/obez) ve etkisinin olduğunu gösteren bu etkinin vücut ağırlık kaybına bağlı olduğunu göstermektedir [183]. Çünkü viseral obezite ve insülin direnci artan adipokinler ve artan inflamatuvar göstergelerle ilişkilidir [178]. Bu çalışmada ise normal vücut ağırlığında olan bireylerinde bulunması sonucu etkilemiş olabilir.

Bunlara ek olarak D vitamini eksikliği kalsiyumda değişikliğe neden olarak insülin sekresyonunu ve duyarlılığını etkileyebilir. Artan intrasellüler kalsiyum insülin bağlama

fonksiyonlarını (fosforilasyon ve glikojen sentetaz) ve GLUT 4 fonksiyonlarını bozabilir [206]. Bu çalışmada D vitamini desteğinden sonra kalsiyum seviyesinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmektedir (Çizelge 4.17). Aynı zamanda insülin ve HOMA-IR seviyesiyle serum kalsiyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir (Çizelgede gösterilmemiştir). Bu durum çalışma başlangıcında da kalsiyum seviyesinin normal sınırlarda olmasından kaynaklı olabilir.

Obez bireylerde D vitamini yağ dokusunun derin kısımlarında depolandığı için kana salınması zorlaşabilir ve böylece obezite durumunda D vitamini azalabilir [140]. Ayrıca obezite sekonder hiperparatiroidizm ile düşük 25(OH)D seviyesine neden olabilmektedir. PTH ile artan intrasellüler kalsiyum seviyesi lipolizin inhibisyonuna, yağ asit sentezinin düzenlenmesine ve adipositlerde lipid birikiminde artışa neden olabilmektedir [181]. Bu çalışmada PTH, kalsitonin, kalsiyum ve fosfor seviyesinde azalma anlamlı değildir (Çizelge 4.17). Ayrıca D vitamini ile bu parametreler arasında da ilişki saptanmamıştır (Çizelge 4.18). Benzer olarak başka bir çalışmada da Ca ve P seviyelerinde D vitamini suplemantasyonu sonunda anlamlı değişiklik olmamıştır [29] Diğer taraftan, D vitamini suplemantasyonunun, adipositlere kalsiyum girişini artırarak lipogenezi ve yağ birikimini azalttığı vurgulanmaktadır [184]. Bu çalışmada ise D vitamini desteğinden sonra anti inflamatuvar sitokin olan IL-10 ve kalsiyum arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gözlemlenmiştir (Çizelgede gösterilmemiştir). Bu durum D vitaminin dolaylı olarak uzun dönemde kalsiyum miktarını artırabileceğini düşündürmektedir.

Hudgel [208], 2018 yılında basılan derlemesinde CPAP tedavisinin CRP gibi vasküler inflamatuvar mediatörler üzerine etkisinin olmadığını bildirmiştir. Aynı zamanda CPAP tedavisinin lipid profili, insülin direnci, inflamatuvar göstergeler (IL-6, TNF- α , CRP), leptin, insülin ve glukozu, anlamlı olarak azaltmadığı gösterilmiştir [60]. Ancak CPAP ile birlikte uygulanan zayıflama programlarının 24 haftanın sonunda inflamasyon parametrelerini, insülin direnci ve serum trigliserit seviyelerini iyileştirdiği gözlemlenmiştir[209]. İleride zayıflama diyetiyle birlikte uygulanacak D vitamini desteğinin etkisinin inceleyeceği çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

5.7. Bireylerin Polisomnografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Obstrüktif uyku apne sendromunun varlığını ve ağırlığının teşhisinde uykunun değerlendirilmesi, fiziksel muayene ve polisomnografi sonuçları önemli yer tutmaktadır [7]. Pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi, güvenilir ve etkin tedavi olup yan etkileri minör ve geri dönüşümlüdür [50]. Yapılan bir çalışmada ağır şiddetli OSAS'lıların CPAP kullanmayı kabul etme oranı %61,88, orta şiddetli OSAS'da bu oran %37,37 iken hafif şiddetli OSAS'da bu oranın sadece %10,00 olduğu görülmektedir ($p<0,001$) [9]. Bu çalışmaya da CPAP tedavisi almayan veya tedaviyi kabul etmeyen bireylerde D vitamini suplementasyonunun etkisi irdelenmiş olup D vitamini kullanmadan önce ve sonra uyku süresi, NREM, REM süreleri, uyku latansı, uyku etkinliği (%) ve sürekliliği (%), yatış pozisyonu süreleri, apne-hipopne süreleri, arousal sayısı ve indeksi, toplam kalp hızlarında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (Çizelge 4.19). Ancak D vitamini suplementasyonunun hafif OSAS'lı erkek bireylerde olumlu etkiler gösterdiği parametrelerin de olduğu görülmektedir (Çizelge 4.20). Ayrıca Serum D vitamini seviyesiyle uyku etkinliği ve sürekliliğinde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r:0,666$ $p=0,002$ ve $r:0,627$ $p=0,007$) (Çizelge 4.28).

Altın standart tedavi olan CPAP nispeten zayıf uyumluluğa sahiptir. CPAP reçete edilen OSAS'lı hastaların %31'i hiçbir zaman tedaviye başlamamaktadır. Buna ek olarak 10 aylık kullanım süresinden sonra bireylerin %15'i cihaz kullanmayı bırakmaktadır [59]. Esas olarak CPAP, orta ve ağır dereceli OSAS'lı olgularda ($AHI>15$) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa ($AHI:5-15$), semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir [8]. Hafif OSAS'ın şiddeti zamanla kötüleştiğinden, hafif OSAS için aktif ve etkili tedavi gerekebilir düşüncesi hakimdir [9]. Bu çalışmada D vitamini desteği kullandıktan sonra ortalama AHI değeri $8,9\pm2,05$ 'den $5,5\pm2,43$ 'e düşmüştür ($p<0,001$) (Çizelge 4.20). Apne+hipopne sayısı, apne indeksi ve hipopne indeksi de anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,015$ ve $p=0,004$). Obstrüktif apne sayısında anlamlı azalma olduğu gibi ($p=0,012$), tüm apnelerin sayısı ($p=0,012$) ve hipopne sayısında ($p=0,001$) da anlamlı azalma olduğu görülmektedir (Çizelge 4.20). Dolayısıyla tedavide D vitaminin olumlu etkilerinden kaynaklı olarak hafif OSAS'da kullanılmasının hastalık prognozu olumlu etki sağlayacağı düşünülmektedir.

Çocukluk çağı OSAS'da apne-hipopne periyodları daha çok REM döneminde gözlemlenmektedir. Erişkinlerde ise ÜSY obstrüksiyonlarının NREM uykusunda

görülmeleri karakteristiktir [210] Bu çalışmada NREM uyku döneminde AHİ değerinde, tüm apne sayısında anlamlı azalma olduğu görülmektedir ($p<0,05$) (Çizelge 4.21). Aynı zamanda hipopne sayısı, apne+hipopne sayısı, hipopne indeksi de D vitamini kullanımından sonra anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.21). Ayrıca REM ile ilişkili uyku bozukluğunun hafif ve orta OSAS'da daha sık görüldüğü bilinmektedir. Uyku esnasında kaslarda yaşanan tonus düşüklüğü özellikle REM evresinde pik yaparak atoniye neden olmakta ve solunumsal bozuklukların daha kolay ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Aynı zamanda REM ile ilişkili uykuda solunum bozukluğunun OSAS'ın başlangıç evresi olduğu vurgulanmaktadır [211]. Suplementasyon sonrası REM evresinde ise AHİ değeri, obstrüktif apne sayısı, tüm apnelerin sayısı, hipopne sayısı, apne+hipopne sayısı, hipopne indeksi de anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$) (Çizelge 4.22).

Hafif OSAS'lı hastaların büyük çoğunluğu, semptomların varlığının ve ciddiyetinin vücut pozisyonu ile ilişkili olduğu ve çoğunlukla pozisyona bağlı apne gösterdikleri söylenmektedir. Özellikle çenenin ve dilin geriye çekilmesinden dolayı supin pozisyonda kısmı veya tamamen havayolunda tıkanmaya neden olabilmektedir [9]. Hafif OSAS'da pozisyon bağımlı olan grupta pozisyon bağımlı olmayanlara göre daha düşük apne indeksi olduğu ve daha iyi uyku etkinliği olduğu gösterilmiştir [212]. Bu çalışmada da çalışma başlangıcında nonsupin pozisyonda AHİ değeri ortalama $4,3\pm 3,84$ iken (Çizelge 4.23), supin pozisyonda ortalama $16,3\pm 12,34$ olduğu görülmektedir (Çizelge 4.24). Benzer olarak supin pozisyondan lateral pozisyona geçişte AHİ değerinin yaklaşık %50'den fazla azaldığı gösterilmiştir [213]. Bu çalışmada ise, D vitamini desteğinden sonra AHİ değerinde nonsupin pozisyonda azalma olduğu görülse de supin pozisyondaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,009$) (Çizelge 4.23 ve 4.24). Hafif OSAS için pozisyonel tedavi sıklıkla kullanılır, ancak sadece orta derecede etkinlik ve kötü uyumluluğa sahiptir [9]. Bu çalışmada D vitamini desteğiyle hafif OSAS'da nonsupin yatış pozisyonuna göre solunum olayları değerlendirildiğinde apne+hipopne sayısında ($p=0,017$) anlamlı bir azalma olduğu (Çizelge 4.23), supin pozisyonda ise AHİ'ye ek olarak hipopne, apne+hipopne sayıları ve hipopne indeksinin anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$) (Çizelge 4.24). Hafif OSAS'da özellikle supin pozisyonda azalmanın önemli olduğu düşünülmektedir. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi AHİ'yi önemli ölçüde azaltır ve OSAS'lı hastalarda uyku etkinliğini artırır. Ancak hafif OSAS'lı bireylerin ve onları takip eden klinisyenlerin CPAP tedavisini kabul etmede daha az eğilimli olduğu

düşünüldüğünden [56], D vitamini desteğinin hafif OSAS'da pozisyona bağlı solunum olaylarının tedavisinde olumlu etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Ağız içi araç, CPAP, egzersiz ve diyetle vücut ağırlığı kaybının etkisinin irdelendiği bir meta analizde, CPAP tedavisinin OSAS'ın tamamen çözümünde (AHİ, ODİ'de azalma) uyku sırasındaki satürasyonun geliştirilmesinde en etkili yöntem olduğu gösterilmiştir [199]. Nerfeld ve arkadaşları [214], 33 obez OSAS'lı bireyde %13 vücut ağırlık kaybı ile ODİ'nin iyileştiğini, GAUH'nin azaldığını ancak AHİ'de azalma olmadığını saptamışlardır. Bu çalışmada ise D vitamini desteğiyle çalışma sonunda hem AHİ (Çizelge 4.20) hem de ODİ ($p=0,014$) (Çizelge 4.25) anlamlı olarak azalmıştır. Ancak ortalama O_2 satürasyonunda (%) anlamlı olarak bir değişiklik olmamıştır. SaO_2 'nin %90'nın (%90-%100) üzerinde olduğu uyku süresinde D vitamini kullanımından sonra artış olduğu görülse de bu artış anlamlı değildir ($p=0,053$) (Çizelge 4.25). Örneklem sayısı artırılarak yapılacak çalışmalar bu anlamlılığın görülmesinde etkili olabilir.

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen aralıklı hipoksi dokuların hızlı reoksijenazı takiben kısa tekrarlı oksijen desatürasyon oluşturmaktadır [60]. Egzersiz ve CPAP, egzersiz ve ağız içi araç tedavisi uygulananlar arasında AHİ değerindeki azalmanın anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmektedir [199]. Bu çalışmada incelenen uyku parametreleriyle antropometrik ölçüm ve vücut bileşimi değerlerinin arasında anlamlı ilişki olamaması bu durumu destekler niteliktedir (Çizelge 4.26). Ancak D vitamini desteğinden sonra bel-kalça oranı ile ortalama SaO_2 (%), santral apne ve hipopne sayısı, bel boy oranı ile ortalama SaO_2 (%) arasındaki anlamlı ilişki (Çizelge 4.27) OSAS'da uygulanan tedaviye ek D vitamini suplemantasyonun faydalı etkiye neden olabileceğini düşündürmektedir.

İmmün sistem cevabı için D vitamini gereklidir [21]. Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen sık kardiyovasküler morbidite sistemik inflamasyon aracılığıdır [144]. Gün boyu uyku halinin inflamatuvar sitokinler aracılığıyla olabileceği rapor edilmiştir [83]. Düşük D vitamini seviyesinin sistemik inflamasyonu artırabileceği düşünülmektedir [21]. Düşük D vitamini seviyesi merkezi sinyalizasyon ve inflamatuvar mediatörler aracılığıyla uykusuzluğa neden olabilmektedir. $TNF-\alpha$ ve IL-1 gibi uyku regülasyonu ile ilişkili mediatörler 25 (OH)D seviyesiyle ters ilişkilidir [118, 145]. İnflamasyon ve OSAS arasındaki ilişkinin horlama, solunum çabası ve üst solunum yolu obstrüksiyonundan kaynaklı hasarın nazal ve orofarengeal mukozada bulunan artan immün hücrelerle ilişkisinden olabileceği

bildirilmiştir [60]. Beden kütle indeksi değeri eşleştirilen kontrol grubuyla OSAS kıyaslandığında, IL-6, TNF- α ve CRP seviyelerinin OSAS'da daha yüksek olduğu görülmektedir. Aynı zamanda CRP ile AHİ, arousal indeks, oksijen desaturasyonu arasında da pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir [215, 216]. Çalışma başlangıcında CRP ile uyku sürekliliği arasında anlamlı negatif ilişki bulunmaktadır. Toplam obstrüktif apne ile IL-10 ve tüm apneler arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif ilişki olduğu görülmektedir (Çizelge 4.28). Ancak D vitamini desteğinden sonra incelenen inflamatuvar parametrelerde sadece CRP ile uyku etkinliği, uyku sürekliliği arasında, IL-6 ile ODI arasında anlamlı negatif ilişki gözlemlenmiştir (Çizelge 4.29). Bununla beraber D vitamini desteğinden sonra IL-10 ve AHİ arasındaki anlamlı ters korelasyon olması dikkat çekicidir (Çizelge 4.29). Ayrıca diyet programlarının ise plazma kolesterol, CRP, inflamatuvar göstergeler üzerine olumlu etkileri hem kısa hem de uzun dönem çalışmalarında gösterildiği yapılan bir derlemede bildirilmiştir [208]. D vitaminiyle birlikte uygulanacak zayıflama programlarının hafif OSAS tedavisinde daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Bunlara ek olarak, CPAP'ın sempatik nöral aktivite arterial kalınlık, diastolik disfonksiyon gibi durumlarda iyileşme sağlayarak kardiyovasküler risk üzerine olumlu etki gösterebilmektedir [208]. Bu çalışmada serum VLDL-K ve TG seviyesiyle AHİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Çizelge 4.28). D vitamini kullandıktan sonra bireylerde bu ilişkiler görülmemektedir (Çizelge 4.29). Çalışma başlangıcında AKG ile uyku etkinliği ($r:-0,534$, $p=0,019$) ve uyku sürekliliği ($r:-0,525$, $p=0,021$) anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. (Çizelge 4.29). Bu durum D vitamini suplemantasyonun OSAS'da KVH ve kan glukoz regülasyonunda etkili olabileceğini gösterebilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Bireylerin ana öğün sayısı ortalaması başlangıçta $2,80 \pm 0,41$, D vitamini kullandıktan sonra ise $2,85 \pm 0,36$ 'dır.
2. Beslenme iştah anketi değerlendirmesine göre bireylerin %90,0'ında vücut ağırlığı kaybı riski yokken, D vitamini takviyesi alımından sonra bu oran %100,0'e yükselmiştir.
3. Serum D vitamini seviyesi, D vitamini takviyesi yapılmadan önce ortalama $19,1 \pm 5,16$ ng/mL iken, D vitamini takviyesinden sonra $41,6 \pm 10,25$ ng/mL'ye yükselmiştir.
4. Başlangıçta bireylerin serum D vitamini seviyesine göre bireylerin %55,0'inin eksik, %45,0'i D vitamini seviyesi yetersizdir.
5. Çalışma sonunda D vitamini eksik olan birey bulunmazken, %90,0'nın yeterli D vitamini seviyesine sahip olduğu görülmektedir.
6. Çalışmada D vitamini desteği sonrasında bireylerin antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi), BKİ, bel-kalça oranı, bel-boy oranı ve vücut bileşiminde anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).
7. Hem başlangıçtaki hem de çalışma sonunda serum D vitamini seviyesiyle antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi arasında anlamlı korelasyon olmadığı gözlemlenmiştir ($p > 0,05$).
8. Bireylerin besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinden başlangıçtaki ortalama enerji alımları ($2064,2 \pm 526,88$ kkal) D vitamini desteği alımından sonraki enerji alımı ($1792,4 \pm 520,49$ kkal) azalmıştır ($p = 0,026$).
9. Diyet protein alım miktarı (g) ($70,1 \pm 19,78$ g - $58,9 \pm 17,13$ g) ve vücut ağırlığı başına düşen (g/kg) ($0,8 \pm 0,27$ g/kg - $0,7 \pm 0,22$ g/kg) miktarının başlangıca göre çalışma sonunda anlamlı seviyede azaldığı gözlenmiştir (sırasıyla $p = 0,004$ ve $p = 0,003$).
10. Diyet yağ alımının (g) başlangıca göre ($96,8 \pm 34,70$ g) çalışma sonunda ($83,1 \pm 29,12$ g) anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p = 0,038$).
11. Bireylerin doymuş yağ asidi (%), omega 3, omega 6, MUFA (%) ve PUFA(%) alımlarının başlangıç ve bitiş arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görülmektedir ($p > 0,05$).
12. Bireylerin vitamin ve mineral alımları değerlendirildiğinde başlangıçtaki vitamin (A,C,E, B1, B2, Niasin, B6, B12, folik asit) ve mineral (kalsiyum, potasyum,

- magnezyum, selenyum, demir) alımlarının çalışma sonundaki alımlardan anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).
13. Bireylerin %45,0'i hafif, %40,0'ı orta ve %15,0'i ağır fiziksel aktivite düzeyine sahipken, çalışma sonunda hafif aktivite düzeyine sahip olanların oranının değişmediği (%45,0), orta fiziksel aktiviteye sahip olanların oranının azaldığı (%30,0) ve ağır fiziksel aktivite düzeyine sahip olanların oranının arttığı görülmüştür ($p>0,05$).
 14. Serum D vitamini seviyesi, D vitamini takviyesi yapılmadan önce ortalama $19,1\pm5,16$ ng/mL iken, D vitamini takviyesinden sonra $41,6\pm10,25$ ng/mL'ye yükselmiştir ($p=0,000$).
 15. Başlangıçta D vitamini seviyeleri ile biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$).
 16. Çalışma sonunda serum D vitamini seviyesiyle total kolesterol ($r:-0,475$ $p=0,033$), LDL-K seviyesiyle ($r:-0,446$ $p=0,049$) ve CRP seviyesiyle ($r:-0,477$ $p=0,034$) anlamlı negatif korelasyon olduğu gözlemlenmiştir.
 17. Serum total kolesterol seviyesinin ortalama $206,8\pm43,55$ mg/dL'den $188,3\pm53,17$ mg/dL'ye düştüğü saptanmıştır ($p=0,044$).
 18. Çalışma başlangıcında bireylerin ortalama HOMA-IR değerleri $2,3\pm1,09$ 'den $1,8\pm0,83$ 'ye düştüğü görülmüştür ($p=0,040$).
 19. D vitamini kullanmadan önce ve sonra uyku süresi, NREM, REM süreleri, uyku latansı, uyku etkinliği (%) ve sürekliliği (%), yatış pozisyonu süreleri, apne-hipopne süreleri, arousal sayısı ve indeksi, toplam kalp hızlarında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).
 20. D vitamini desteği kullandıktan sonra ortalama AHİ değeri $8,9\pm2,05$ 'den $5,5\pm2,43$ 'e düşmüştür ($p<0,001$).
 21. Aynı zamanda apne+hipopne sayısı, apne indeksi ve hipopne indeksi de anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,015$ ve $p=0,004$).
 22. Obstrüktif apne sayısında anlamlı azalma olduğu gibi ($p=0,012$), tüm apnelerin sayısı ($p=0,012$) ve hipopne sayısında ($p=0,001$) da anlamlı azalma olduğu görülmektedir.
 23. Suplementasyondan sonra NREM dönemindeki AHİ, tüm apnelerin sayısı, hipopne sayısı, apne+hipopne sayısı ve hipopne indeksi değerlerinde anlamlı azalma olduğu görülmektedir ($p<0,05$).
 24. Suplementasyondan sonra REM dönemindeki obstrüktif apne sayısı, AHİ, tüm apnelerin sayısı, obstrüktif apne sayısı, hipopne sayısı, apne+hipopne sayısı ve hipopne indeksi değerlerinde anlamlı azalma olduğu görülmektedir ($p>0,05$).

25. Çalışma başlangıcında supin pozisyonundaki AHİ değeri ortalama $16,3 \pm 12,34$ 'den, çalışma sonunda $12,2 \pm 9,57$ 'ye azalmıştır ($p=0,009$).
26. Çalışma sonunda ODİ ($p=0,014$) anlamlı olarak azalmıştır.
27. Çalışma başlangıcında uyku parametreleri ile antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır.
28. Suplemantasyondan sonra santral apne sayısı ile bel/kalça oranı arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r:-0,687$ $p=0,001$). Ortalama SaO₂ (%) ile bel-kalça oranı ($r:-0,512$ $p=0,025$) ve bel-boy oranı ($r:-0,537$ $p=0,018$) arasında ilişki saptanmıştır.
29. Başlangıçta bireylerin AHİ değeriyle serum VLDL-K ($r:0,587$, $p=0,08$) ve TG ($r:0,588$ $p=0,008$) arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmektedir.
30. Suplemantasyon öncesi serum D vitamini seviyesiyle uyku etkinliği ($r:0,666$ $p=0,002$) ve uyku sürekliliği ($r:0,627$ $p=0,007$) arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu görülmektedir. CRP ile uyku sürekliliği arasında anlamlı negatif ($r:-0,524$ $p=0,031$) korelasyon bulunmaktadır. Toplam obstrüktif apne ile IL-10 ($r:-0,462$ $p=0,047$) ve tüm apneler ($r:-0,476$ $p=0,040$) arasında anlamlı negatif ilişki olduğu görülmektedir.
31. Suplemantasyon sonrasında Serum D vitamini seviyesiyle apne+hipopne arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki görülmektedir ($r:0,534$ $p=0,018$). Apne hipopne indeksiyle ile IL-10 arasında anlamlı negatif ilişki bulunmuştur ($r:-0,467$ $p=0,044$). Uyku etkinliği bitiş ölçümlerinde CRP ile ters yönlü ilişki vardır ($r:-0,663$ $p=0,002$). Uyku sürekliliği ile CRP arasında da negatif ilişki elde edilmiştir ($r:-0,615$ $p=0,009$).
32. Çalışma sonunda Apne+hipopne ile HOMA-IR arasında da pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($r:0,510$ $p=0,026$). Ayrıca O₂ desatürasyonu indeksi ile IL-6 arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($r:0,563$ $p=0,012$).

6.2. Öneriler

1. Hafif OSAS'da D vitamini suplemantasyonunun antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi üzerine 8 haftalık süre sonunda etkisinin görülmemesinin normal olduğu bu etkinin görülebilmesi için daha uzun süren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
2. İleride yapılacak çalışmalarda vücut ağırlığı kaybı için uygulanacak sağlıklı beslenme programına ilave D vitamini desteğinin antropometrik ölçümlere daha fazla katkı sağlayabilir.
3. Hafif OSAS'da insülin direnci ve lipid profilinin düzenlenmesinde D vitamini suplemantasyonun olumlu etkisinin olabilir.

4. Hafif OSAS’da PAP tedavisinin (altın standart) uygulanmasında bir takım zorluklarla karşılaşmaktadır. Hastaların semptomlarını az hissetmelerinden kaynaklı olarak tanı için hekime başvurma sıklığı orta ve ağır seviyedeki OSAS’a göre az olmaktadır ve tanıdan sonra PAP kullanma durumlarının seviyesi düşüktür. Koruyucu tedavi olarak D vitaminin kullanılması uygun olduğu düşünülmektedir.
5. Obstrüktif uyku apne sendromunda önemli olan uyku parametreleri üzerine D vitamini suplemantasyonun olumlu etkisinin olduğu görülmüştür. Hastalık ilerledikçe şiddetinin de artabileceği bilinen Hafif OSAS’da D vitamini desteği hastalığın seyrinin ağırlaşmasını önlemek amacıyla koruyucu bir tedavi olabilir.
6. Örneklem sayısı artırılarak yapılacak uzun dönem çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.
7. Enerji alımında istatistiksel olarak anlamlı azalma olmasa da, enerji kontrollü çalışmalar ilerleyen dönemde yapılabilir.
8. Literatürde OSAS’da D vitamini suplemantasyonu ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmanın ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders. *Chest*, 146(5), 1387-1394.
2. Epstein, L.J., Kristo, D., Strollo, P.J. Jr., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S.P., Ramar, K., Rogers, R., Schwab, R.J., Weaver, E.M., and Weinstein, M.D. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(3), 263.
3. Cowie, M. R. (2017). Sleep apnea: State of the art. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27(4), 280-289.
4. Neighbors, C. L., Noller, M. W., Song, S. A., Zaghi, S., Neighbors, J., Feldman, D., Kushida, C. A., and Camacho, M. (2017). Vitamin D and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine*. 43(1), 100-108.
5. Eastwood, P. R., Malhotra, A., Palmer, L. J., Kezirian, E. J., Horner, R. L., Ip, M. S., Thurnheer, R., Antic, N. A., and Hillman, D. R. (2010). Obstructive sleep apnoea: from pathogenesis to treatment: current controversies and future directions. *Respirology*, 15(4), 587-595.
6. Budhiraja, R., Budhiraja, P., and Quan, S. F. (2010). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respiratory Care*, 55(10), 1322-1332.
7. Kushida, C. A., Morgenthaler, T. I., Littner, M. R., Alessi, C. A., Bailey, D., Coleman Jr, J., Friedman, L., Hirshkowitz, M., Kapen, S., and Kramer, M. (2006). Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*, 29(2), 240-243.
8. İnternet: Ulukavak Çiftçi,Tansu (Rapor editörü) (2012). Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu.URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.toraks.org.tr%2FuploadFiles%2Fbook%2Ffile%2F2811201293621-TUM.pdf&date=2018-11-02>. Son Erişim Tarihi:02.11.2018.
9. Huang, Y.C., Lin, C.Y., Lan, C.C., Wu, Y.K., Lim, C.S., Huang, C.Y., Huang, H.L., Yeh, K.H., Liu, Y.C., and Yang, M.C. (2014). Comparison of cardiovascular co-morbidities and CPAP use in patients with positional and non-positional mild obstructive sleep apnea. *BMC Pulmonary Medicine*, 14(1), 140-153.
10. İnternet: Cowie, M. (2017). Sleep disordered breathing and cardiac disease. In Fuster, V., Walsh, R. A. and Harrington R.A. (Eds.) *Hurst's the Heart*. McGraw-Hill, New York,USA.URL:<http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Faccessmedicine.mhmedical.com%2Fcontent.aspx%3Fbookid%3D2046%26sectionid%3D176563017%26jumpsectionID%3D176563034%231152067240&date=2018-11-04>. Son Erişim Tarihi:05.11.2018.

11. Salord, N., Gasa, M., Mayos, M., Fortuna-Gutierrez, A. M., Montserrat, J. M., Sánchez-de-la-Torre, M., Barceló, A., Barbé, F., Vilarrasa, N., and Monasterio, C. (2014). Impact of OSA on biological markers in morbid obesity and metabolic syndrome. *Journal of clinical sleep medicine* 10(3), 263-270.
12. Fruh, S. M. (2017). Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 29(1), 3-14.
13. Young, T., Peppard, P. E., and Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine*, 165(9), 1217-1239.
14. Drager, L. F., Lopes, H. F., Maki-Nunes, C., Trombetta, I. C., Toschi-Dias, E., Alves, M. J. N., Fraga, R. F., Jun, J. C., Negrão, C. E., and Krieger, E. M. (2010). The impact of obstructive sleep apnea on metabolic and inflammatory markers in consecutive patients with metabolic syndrome. *PloS one*, 5(8), e12065.
15. Drager, L. F., Togeiro, S. M., Polotsky, V. Y., and Lorenzi-Filho, G. (2013). Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 569-576.
16. Pillar, G., and Shehadeh, N. (2008). Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*, 31(7), 303-309.
17. Huiguo, L., Jin, L., Shengdao, X., Guanxin, S., Zhenxiang, Z., and Yongjian, X. (2000). The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Tongji Medical University*, 20(3), 200-202.
18. Alberti, A., Sarchielli, P., Gallinella, E., Floridi, A., Floridi, A., Mazzotta, G., and Gallai, V. (2003). Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Journal of Sleep Research*, 12(4), 305-311.
19. Sniderman, A. D., and Cianflone, K. (1993). Substrate delivery as a determinant of hepatic apoB secretion. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 13(5), 629-636.
20. Schaffer, J. E. (2003). Lipotoxicity: when tissues overeat. *Current Opinion in Lipidology*, 14(3), 281-287.
21. McCarty, D. E., Chesson, A. L., Jain, S. K., and Marino, A. A. (2014). The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Medicine Reviews*, 18(4), 311-319.
22. Melamed, M. L., Michos, E. D., Post, W., and Astor, B. (2008). 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Archives of Internal Medicine*, 168(15), 1629-1637.
23. Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281.

24. Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., and Weaver, C. M. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930.
25. Upala, S., and Sanguankee, A. (2015). Association between 25-Hydroxyvitamin D and Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(11), 1347-1347.
26. Haack, M., Sanchez, E., and Mullington, J. M. (2007). Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*, 30(9), 1145-1152.
27. Zittermann, A. (2003). Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?. *British Journal of Nutrition*, 89(5), 552-572.
28. Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., and Boissier, M.C. (2010). Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, 77(6), 552-557.
29. Schleithoff, S. S., Zittermann, A., Tenderich, G., Berthold, H. K., Stehle, P., and Koerfer, R. (2006). Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial-. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 83(4), 754-759.
30. Von Hurst, P. R., Stonehouse, W., and Coad, J. (2010). Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 103(4), 549-555.
31. Caron-Jobin, M., Morisset, A. S., Tremblay, A., Huot, C., Légaré, D., and Tchernof, A. (2011). Elevated serum 25 (OH) D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity*, 19(7), 1335-1341.
32. Kerley, C. P., Hutchinson, K., Bramham, J., McGowan, A., Faul, J., and Cormican, L. (2017). Vitamin D Improves Selected Metabolic Parameters but Not Neuropsychological or Quality of Life Indices in OSA: A Pilot Study. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*, 13(1), 19-26.
33. Bozkurt, N. C., Cakal, E., Sahin, M., Ozkaya, E. C., Firat, H., and Delibasi, T. (2012). The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine*, 41(3), 518-525.
34. Gezmen Karadağ, M. ve Aksoy, M. (2009). Uyku regülasyonu ve beslenme. *Göztepe Tıp Dergisi*, 24(1), 9-15.
35. İnternet: Köktürk, O (1999). Uykuda Solunum Bozuklukları. URL: http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Ffile.toraks.org.tr%2FTORAKSFD23NJKL4NJ4H3BG3JH%2Fkisokulu3-ppt-pdf%2FOguz_Kokturk.pdf&date=2018-11-04. Son Erişim Tarihi:05.11.2018.
36. Köktürk, O. (1999). Uykunun İzlenmesi (1). Normal Uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 47, 372-380.

37. İnternet: Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C. E., Harding, S. M., Marcus, C., and Vaughn, B. (2012). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fcgood.homeip.net%2Fen%2FScoringManualV2.4.pdf&date=2018-11-02>. Son Erişim Tarihi: 02.11.2018.
38. Park, J. G., Ramar, K., and Olson, E. J. (2011). Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clinic Proceedings*, 86(6):549-555.
39. Senaratna, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., Matheson, M. C., Hamilton, G. S., and Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 34(1), 70-81.
40. Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., and Harrod, C. G. (2017). Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*, 13(3), 479-504.
41. Ravesloot, M. J. L., Van Maanen, J., Hilgevoord, A., Van Wagenveld, B., and De Vries, N. (2012). Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 269(7), 1865-1871.
42. Johnson, K. G., and Johnson, D. C. (2010). Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6(2), 131-137.
43. Mirrakhimov, A. E., Sooronbaev, T., and Mirrakhimov, E. M. (2013). Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulmonary Medicine*, 13(1), 10-20.
44. Cowie, M. R. (2016). Sleep-Disordered Breathing—Do We Have to Change Gears in Heart Failure? *Current Heart Failure Reports*, 13(5), 255-265.
45. Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
46. Köktürk, O. (2013). Uyku Kayıtlarının Skorlanması. *Türk Solunum Araştırma Derneği, Solunum*, 15(2), 14-29.
47. Collop, N. A., Anderson, W. M., Boehlecke, B., Claman, D., Goldberg, R., Gottlieb, D. J., Hudgel, D., Sateia, M., and Schwab, R. (2007). Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine*, 3(7), 737-747.
48. Yosunkaya, Ş. (2013). Tanımlar ve Endikasyonlar. *Solunum*, 15 (Supplement 2), 1-4.
49. Ruehland, W. R., Rochford, P. D., O'donoghue, F. J., Pierce, R. J., Singh, P., and Thornton, A. T. (2009). The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*, 32(2), 150-157.

50. Kushida, C. A., Littner, M. R., Hirshkowitz, M., Morgenthaler, T. I., Alessi, C. A., Bailey, D., Boehlecke, B., Brown, T. M., Coleman Jr, J., and Friedman, L. (2006). Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*, 29(3), 375-380.
51. Gay, P., Weaver, T., Loubé, D., and Iber, C. (2006). Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*, 29(3), 381-401.
52. Morgenthaler, T. I., Kapen, S., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Boehlecke, B., Brown, T., Coleman, J., Friedman, L., Kapur, V., Owens, J., Pancer, J., and Swick, T. (2006). Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 29(8), 1031-1035.
53. Lam, B., Sam, K., Mok, W. Y., Cheung, M. T., Fong, D. Y., Lam, J. C., Lam, D. C., Yam, L. Y., and Ip, M. S. (2006). A randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 62(4), 354-359.
54. McNicholas, W. T., Bonsignore, M. R., Lévy, P., and Ryan, S. (2016). Mild obstructive sleep apnoea: clinical relevance and approaches to management. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(10), 826-834.
55. Köktürk, O. (2008). Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (epidemioloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*, 1(1), 40-45.
56. Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B., White, J., Wright, J. J., and Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 25(1), 3-12.
57. Ryan, S., Nolan, G. M., Hannigan, E., Cunningham, S., Taylor, C., and McNicholas, W. T. (2007). Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*, 62(6), 509-514.
58. Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., and Agustí, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*, 365(9464), 1046-1053.
59. Wolkove, N., Baltzan, M., Kamel, H., Dabrusin, R., and Palayew, M. (2008). Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Canadian Respiratory Journal*, 15(7), 365-369.
60. Gaines, J., Vgontzas, A.N., Fernandez-Mendoza, J., and Bixler, E. O. (In Press). Obstructive Sleep Apnea and the Metabolic Syndrome: The Road to Clinically Meaningful Phenotyping, Improved Prognosis, and Personalized Treatment. *Sleep Medicine Reviews*, 1-9.
61. Kelly, T., Yang, W., Chen, C. S., Reynolds, K., and He, J. (2008). Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal Of Obesity*, 32(9), 1431-1437.

62. Finkelstein, E. A., Brown, D. S., Wrage, L. A., Allaire, B. T., and Hoerger, T. J. (2010). Individual and aggregate years-of-life-lost associated with overweight and obesity. *Obesity*, 18(2), 333-339.
63. Romero-Corral, A., Caples, S. M., Lopez-Jimenez, F., and Somers, V. K. (2010). Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*, 137(3), 711-719.
64. Polotsky, M., Elsayed-Ahmed, A. S., Pichard, L., Harris, C. C., Smith, P. L., Schneider, H., Kirkness, J. P., Polotsky, V., and Schwartz, A. R. (2012). Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *Journal of Applied Physiology*, 112(10), 1637-1643.
65. Kim, J. H., Koo, Y. C., Cho, H. J., and Kang, J. W. (2017). Relationship between various anthropometric measures and apnea-hypopnea index in Korean men. *Auris Nasus Larynx*, 45(2):295-300.
66. Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., and Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*, 284(23), 3015-3021.
67. Davidson, T. M., and Patel, M. R. (2008). Waist circumference and sleep disordered breathing. *The Laryngoscope*, 118(2), 339-347.
68. Leong, W. B., Arora, T., Jenkinson, D., Thomas, A., Punamiya, V., Banerjee, D., and Taheri, S. (2013). The prevalence and severity of obstructive sleep apnea in severe obesity: the impact of ethnicity. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*, 9(9), 853-858.
69. Yildirim, Y., Yilmaz, S., Güven, M., Kılınç, F., Kara, A. V., Yilmaz, Z., Kırbaş, G., Tuzcu, A. K., and Yılmaz Aydın, F. (2015). Evaluation of anthropometric and metabolic parameters in obstructive sleep apnea. *Pulmonary medicine*, 2015(1), 1-6.
70. Araghi, M. H., Chen, Y.-F., Jagielski, A., Choudhury, S., Banerjee, D., Hussain, S., Thomas, G. N., and Taheri, S. (2013). Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 36(10), 1553-1562.
71. Greenburg, D. L., Lettieri, C. J., and Eliasson, A. H. (2009). Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *The American Journal Of Medicine*, 122(6), 535-542.
72. Schwartz, A. R., Gold, A. R., Schubert, N., and Stryzak, A. (1991). Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease*, 144(3), 494-498.
73. Quan, S. F., O'Connor, G. T., Quan, J. S., Redline, S., Resnick, H. E., Shahar, E., Siscovick, D., and Sherrill, D. L. (2007). Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep and Breathing*, 11(3), 149-157.
74. Sengul, Y. S., Ozalevli, S., Oztura, I., Itil, O., and Baklan, B. (2011). The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep and Breathing*, 15(1), 49-56.

75. Sharma, S. K., Agrawal, S., Damodaran, D., Sreenivas, V., Kadiravan, T., Lakshmy, R., Jagia, P., and Kumar, A. (2011). CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 365(24), 2277-2286.
76. Hoyos, C. M., Killick, R., Yee, B. J., Phillips, C. L., Grunstein, R. R., and Liu, P. Y. (2012). Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax*, 67(12):1081-1089.
77. Sivam, S., Phillips, C. L., Trenell, M. I., Yee, B. J., Liu, P. Y., Wong, K. K., and Grunstein, R. R. (2012). Effects of 8 weeks of continuous positive airway pressure on abdominal adiposity in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 40(4), 913-918.
78. Todd, I., Spickett, G., and Fairclough, L. (2015). *Lecture Notes: Immunology*. John Wiley & Sons. pp. 45-79.
79. Abdulkhaleq, L., Assi, M., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y., and Hezmee, M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 11(5), 627.
80. Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., and Mahajan, R. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65-74.
81. Anwikar, S., and Bhitre, M. (2010). Study of the synergistic anti-inflammatory activity of *Solanum xanthocarpum* Schrad and Wendl and *Cassia fistula* Linn. *International Journal Of Ayurveda Research*, 1(3), 167-171.
82. Internet: Seta, Francesca, S. and Bachschmid, M. (2012). Cyclooxygenase Pathway of the Arachidonate Cascade. In: eLS. John Wiley & Sons Ltd, Chichester. [doi: 10.1002/9780470015902.a0023401]. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.els.net%2FWileyCDA%2FElsArticle%2FrefId-a0023401.html&date=2018-11-04>. Son Erişim Tarihi: 05.11.2018.
83. Barcelo, A., De la Pena, M., Barbe, F., Pierola, J., Bosch, M., and Agustí, A. (2007). Prostaglandin D synthase (β trace) levels in sleep apnea patients with and without sleepiness. *Sleep Medicine*, 8(5), 509-511.
84. Von der Thüsen, J. H., Kuiper, J., Van Berkel, T. J., and Biessen, E. A. (2003). Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacological reviews*, 55(1), 133-166.
85. Unnikrishnan, D., Jun, J., and Polotsky, V. (2015). Inflammation in sleep apnea: an update. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 16(1), 25-34.
86. Gerner, R. R., Wieser, V., Moschen, A. R., and Tilg, H. (2013). Metabolic inflammation: role of cytokines in the crosstalk between adipose tissue and liver. *Canadian Journal Of Physiology And Pharmacology*, 91(11), 867-872.
87. Jiang, D., Liang, J., and Noble, P. W. (2011). Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiological Reviews*, 91(1), 221-264.

88. Gebhardt, C., Hirschberger, J., Rau, S., Arndt, G., Krainer, K., Schweigert, F. J., Brunnberg, L., Kaspers, B., and Kohn, B. (2009). Use of C-reactive protein to predict outcome in dogs with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 19(5), 450-458.
89. Latina, J. M., Estes, N. A., and Garlitski, A. C. (2013). The relationship between obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: a complex interplay. *Pulmonary Medicine*, 2013(12):621736.
90. Shamsuzzaman, A. S., Winnicki, M., Lanfranchi, P., Wolk, R., Kara, T., Accurso, V., and Somers, V. K. (2002). Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 105(21), 2462-2464.
91. Canto, G. D. L., Pachêco-Pereira, C., Aydinoz, S., Major, P. W., Flores-Mir, C., and Gozal, D. (2015). Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: a scoping review. *Sleep Medicine Reviews*, 23(1), 28-45.
92. Cheng, T. O. (2003). Could elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea be due to obesity per se? *Circulation*, 107(1), 9-10.
93. Alam, I., Lewis, K., Stephens, J., and Baxter, J. (2007). Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity Reviews*, 8(2), 119-127.
94. Zhou, W., Li, S., Wan, N., Zhang, Z., Guo, R., and Chen, B. (2012). Effects of various degrees of oxidative stress induced by intermittent hypoxia in rat myocardial tissues. *Respirology*, 17(5), 821-829.
95. Lavie, L. (2009). Oxidative stress—a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Progress In Cardiovascular Diseases*, 51(4), 303-312.
96. Leon-Cabrera, S., Arana-Lechuga, Y., Esqueda-León, E., Terán-Pérez, G., Gonzalez-Chavez, A., Escobedo, G., and Velázquez Moctezuma, J. (2015). Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators of inflammation*, 2015, 493409.
97. Badran, M., Ayas, N., and Laher, I. (2014). Insights into obstructive sleep apnea research. *Sleep Medicine*, 15(5), 485-495.
98. Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M., Mehra, R., Patel, S. R., Quan, S. F., Babineau, D. C., Tracy, R. P., Rueschman, M., Blumenthal, R. S., and Lewis, E. F. (2014). CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 370(24), 2276-2285.
99. Stradling, J., Craig, S., Kohler, M., Nicoll, D., Ayers, L., Nunn, A., and Bratton, D. (2015). Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax*, 70(2), 181-182.
100. Kataoka, T., Enomoto, F., Kim, R., Yokoi, H., Fujimori, M., Sakai, Y., Ando, I., Ichikawa, G.-I., and Ikeda, K. (2004). The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF- α levels. *The Tohoku Journal Of Experimental Medicine*, 204(4), 267-272.

101. Yokoe, T., Minoguchi, K., Matsuo, H., Oda, N., Minoguchi, H., Yoshino, G., Hirano, T., and Adachi, M. (2003). 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*, 107(8), 1129-1134.
102. Ünüvar Doğan, F., Yosunkaya, Ş., Kuzu Okur, H., and Can, Ü. (2014). Relationships between obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure treatment, and inflammatory cytokines. *Sleep disorders*, 2014:518920.
103. Craig, S. E., Kohler, M., Nicoll, D., Bratton, D. J., Nunn, A., Davies, R., and Stradling, J. (2012). Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax*, 67(12):1090-1096.
104. Kritikou, I., Basta, M., Vgontzas, A. N., Pejovic, S., Liao, D., Tsaoussoglou, M., Bixler, E. O., Stefanakis, Z., and Chrousos, G. P. (2013). Sleep apnea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged men and women. *European Respiratory Journal*, 43(1):145-155.
105. Kohler, M., Ayers, L., Pepperell, J. C., Packwood, K. L., Ferry, B., Crosthwaite, N., Craig, S., Siccoli, M. M., Davies, R. J., and Stradling, J. R. (2008). Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*, 64(1):67-73.
106. Guilleminault, C., Kirisoglu, C., and Ohayon, M. M. (2004). C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep*, 27(8), 1507-1517.
107. Moan, J., Porojnicu, A. C., Dahlback, A., and Setlow, R. B. (2008). Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(2), 668-673.
108. Hewison, M., Burke, F., Evans, K. N., Lammas, D. A., Sansom, D. M., Liu, P., Modlin, R. L., and Adams, J. S. (2007). Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in human health and disease. *The Journal Of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103(3), 316-321.
109. Christakos, S., Dhawan, P., Liu, Y., Peng, X., and Porta, A. (2003). New insights into the mechanisms of vitamin D action. *Journal Of Cellular Biochemistry*, 88(4), 695-705.
110. Veldman, C. M., Cantorna, M. T., and DeLuca, H. F. (2000). Expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 374(2), 334-338.
111. Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K. S., Cogswell, M. E., Gillespie, C., Hollis, B. W., Looker, A. C., Allen, C., Dougherty, C., Gunter, E. W., and Bowman, B. A. (2002). Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 187-192.

112. Matsuoka, L. Y., IDE, L., Wortsman, J., Maclaughlin, J. A., and Holick, M. F. (1987). Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 64(6), 1165-1168.
113. Clemens, T., Henderson, S., Adams, J., and Holick, M. (1982). Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *The Lancet*, 319(8263), 74-76.
114. Melamed, M. L., Muntner, P., Michos, E. D., Uribarri, J., Weber, C., Sharma, J., and Raggi, P. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(6), 1179-1185.
115. Tommie, J. L., Pinney, S. M., and Nommsen-Rivers, L. A. (2018). Serum Vitamin D Status and Breast Cancer Risk by Receptor Status: A Systematic Review. *Nutrition and Cancer*, 70(5):804-820.
116. De Vita, F., Lauretani, F., Bauer, J., Bautmans, I., Shardell, M., Cherubini, A., Bondi, G., Zuliani, G., Bandinelli, S., and Pedrazzoni, M. (2014). Relationship between vitamin D and inflammatory markers in older individuals. *Age*, 36(4), 9694.
117. Liefwaard, M. C., Ligthart, S., Vitezova, A., Hofman, A., Uitterlinden, A. G., Kieft-de Jong, J. C., Franco, O. H., Zillikens, M. C., and Dehghan, A. (2015). Vitamin D and C-reactive protein: a Mendelian randomization study. *PloS one*, 10(7), e0131740.
118. Khoo, A. L., Chai, L., Koenen, H., Sweep, F., Joosten, I., Netea, M., and van der Ven, A. (2011). Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clinical & Experimental Immunology*, 164(1), 72-79.
119. Zhang, Y., Leung, D. Y., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W., and Goleva, E. (2012). Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, 188(5), 2127-2135.
120. Allen, A. C., Kelly, S., Basdeo, S. A., Kinsella, K., Mulready, K. J., Mills, K. H., Tubridy, N., Walsh, C., Brady, J. J., and Hutchinson, M. (2012). A pilot study of the immunological effects of high-dose vitamin D in healthy volunteers. *Multiple Sclerosis Journal*, 18(12), 1797-1800.
121. Shab-Bidar, S., Neyestani, T. R., Djazayeri, A., Eshraghian, M. R., Houshiarrad, A., Kalayi, A., Shariatzadeh, N., Khalaji, N., and Gharavi, A. (2012). Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 28(5), 424-430.
122. Nagpal, J., Pande, J., and Bhartia, A. (2009). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine*, 26(1), 19-27.
123. Lind, L., Wengle, B., and Ljunghall, S. (1987). Blood Pressure is Lowered by Vitamin D (Alphacalcidol) during Long-Term Treatment of Patients with Intermittent Hypercalcaemia. *Journal of Internal Medicine*, 222(5), 423-427.

124. Pfeifer, M., Begerow, B., Minne, H. W., Nachtigall, D., and Hansen, C. (2001). Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(4), 1633-1637.
125. Witham, M. D., Adams, F., Kabir, G., Kennedy, G., Belch, J. J., and Khan, F. (2013). Effect of short-term vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK—a randomised controlled trial. *Atherosclerosis*, 230(2), 293-299.
126. Sollid, S. T., Hutchinson, M. Y., Fuskevåg, O. M., Figenschau, Y., Joakimsen, R. M., Schirmer, H., Njølstad, I., Svartberg, J., Kamycheva, E., and Jorde, R. (2014). No effect of high-dose vitamin D supplementation on glycemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care*, 37(8):2123-2131.
127. Cheng, S., Massaro, J. M., Fox, C. S., Larson, M. G., Keyes, M. J., McCabe, E. L., Robins, S. J., O'donnell, C. J., Hoffmann, U., and Jacques, P. F. (2009). Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*, 59(1):242-248.
128. Wamberg, L., Kampmann, U., Stødkilde-Jørgensen, H., Rejnmark, L., Pedersen, S., and Richelsen, B. (2013). Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels—results from a randomized trial. *European Journal of Internal Medicine*, 24(7), 644-649.
129. Mete, T., Yalcin, Y., Berker, D., Ciftci, B., Guven, S., Topaloglu, O., Yavuz, H., and Guler, S. (2013). Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(9), 681-685.
130. Erden, E. S., Genc, S., Ustun, I., Ulutas, K. T., Bilgic, H. K., Oktar, S., Sungur, S., Erem, C., and Gokce, C. (2014). Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Endocrine*, 45(2), 311-318.
131. Kerley, C. P., Hutchinson, K., Bolger, K., McGowan, A., Faul, J., and Cormican, L. (2016). Serum vitamin D is significantly inversely associated with disease severity in Caucasian adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 39(2), 293-300.
132. Liguori, C., Romigi, A., Izzi, F., Mercuri, N. B., Cordella, A., Tarquini, E., Giambrone, M. P., Marciani, M. G., and Placidi, F. (2015). Continuous positive airway pressure treatment increases serum vitamin D levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Journal Of Clinical Sleep Medicine*, 11(6), 603-607.
133. Persson, L. J. P., Aanerud, M., Hiemstra, P. S., Hardie, J. A., Bakke, P. S., and Eagan, T. M. L. (2012). Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PloS one*, 7(6), e38934.
134. Wamberg, L., Pedersen, S. B., Rejnmark, L., and Richelsen, B. (2015). Causes of vitamin D deficiency and effect of vitamin D supplementation on metabolic complications in obesity: a review. *Current Obesity Reports*, 4(4), 429-440.

135. Snijder, M. B., Van Dam, R. M., Visser, M., Deeg, D. J., Dekker, J. M., Bouter, L. M., Seidell, J. C., and Lips, P. (2005). Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4119-4123.
136. Young, T. (2009). Rationale, design, and findings from the Wisconsin sleep Cohort study: toward understanding the total societal burden of sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine Clinics*, 4(1), 37-46.
137. Goswami, U., Ensrud, K. E., Paudel, M. L., Redline, S., Schernhammer, E. S., Shikany, J. M., Stone, K. L., and Kunisaki, K. M. (2016). Vitamin D concentrations and obstructive sleep apnea in a multicenter cohort of older males. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(5), 712-718.
138. Grace, C., Vincent, R., and Aylwin, S. J. (2014). High prevalence of vitamin D insufficiency in a United Kingdom urban morbidly obese population: implications for testing and treatment. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(2), 355-360.
139. Goldner, W. S., Stoner, J. A., Thompson, J., Taylor, K., Larson, L., Erickson, J., and McBride, C. (2008). Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obesity Surgery*, 18(2), 145-150.
140. Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., and Holick, M. F. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity-. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 690-693.
141. Kull, M., Kallikorm, R., and Lember, M. (2009). Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Internal Medicine Journal*, 39(4), 256-258.
142. de Oliveira, D. L., Hirotsu, C., Tufik, S., and Andersen, M. L. (2015). Vitamin D and sleep apnea: beyond a simple association. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 11(11), 1345-1345.
143. Zicari, A. M., Occasi, F., Di Mauro, F., Lollobrigida, V., Di Fraia, M., Savastano, V., Loffredo, L., Nicita, F., Spalice, A., and Duse, M. (2016). Mean platelet volume, vitamin D and C reactive protein levels in normal weight children with primary snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *PloS One*, 11(4), e0152497.
144. Calvin, A. D., Albuquerque, F. N., Lopez-Jimenez, F., and Somers, V. K. (2009). Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 7(4), 271-277.
145. Bellia, A., Garcovich, C., D'Adamo, M., Lombardo, M., Tesauro, M., Donadel, G., Gentileschi, P., Lauro, D., Federici, M., and Lauro, R. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Internal and Emergency Medicine*, 8(1), 33-40.

146. Matthews, D., Hosker, J., Rudenski, A., Naylor, B., Treacher, D., and Turner, R. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28(7), 412-419.
147. Gordon, C. C., Chumlea, W.C., and Roche, A.F. (1998). Measurement descriptions and techniques. In Lohman, T.G., Roche, A.F., and Martorell, R. (Eds.), *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetics Books, pp. 3-12.
148. İnternet: WHO. Body mass index – BMI. URL:<http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.euro.who.int%2Fen%2Fhealth-topics%2Fdisease-prevention%2Fnutrition%2Fa-healthy-lifestyle%2Fbody-mass-index-bmi&date=2018-11-02>. Son Erişim Tarihi: 02.11.2018.
149. İnternet: WHO. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. URL: http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665%2F44583%2F9789241501491_eng.pdf%3Bjsessionid%3DA579A6B6A2BD1852AAFE7DCFAF79A715%3Fsequence%3D1&date=2018-11-02. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
150. Ashwell, M., and Gibson, S. (2016). Waist-to-height ratio as an indicator of ‘early health risk’: simpler and more predictive than using a ‘matrix’ based on BMI and waist circumference. *BMJ Open*, 6(3), e010159.
151. Zen, V., Fuchs, F. D., Wainstein, M. V., Gonçalves, S. C., Biavatti, K., Riedner, C. E., Fuchs, F. C., Wainstein, R. V., Rhoden, E. L., and Ribeiro, J. P. (2012). Neck circumference and central obesity are independent predictors of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 2(4), 323.
152. Pekcan, G. (2008). Beslenme Durumunun Saptanması. Ayşe Baysal ve arkadaşları. (Editörler). *Diyet El Kitabı*. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi, s.65-116.
153. Merdol Kutluay, T. (2003). *Toplu Beslenme Yapılan Kurumlar için Standart Yemek Tarifeleri*. (Dördüncü Baskı). Ankara: Hatiboğlu Yayınevi, 30-250.
154. Gezmen Karadağ, M., Çelebi, F., Ertaş, Y., ve Şanlıer, N. (2014). *Geleneksel Türk Mutfağından Seçmeler: Besin Öğeleri Açısından Değerlendirilmesi*. Ankara: Detay Yayıncılık, 50-200.
155. Rakıcıoğlu, N., Tek Acar, N., Ayaz, A., ve Pekcan, G. (2009). *Yemek ve besin fotoğraf kataloğu-ölçü ve miktarlar*. Ankara: Ata Ofset Matbaacılık.
156. İnternet: USDA. DRI Tables and Application Reports. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.nal.usda.gov%2Fnic%2Fdri-tables-and-application-reports&date=2018-11-01>. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.

157. İnternet: USDA. Using the Estimated Average Requirement for Nutrient Assessment of Groups. URL: http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK222890%2Fpdf%2FBookshelf_NBK222890.pdf&date=2018-11-01. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
158. Wilson, M.-M. G., Thomas, D. R., Rubenstein, L. Z., Chibnall, J. T., Anderson, S., Baxi, A., Diebold, M. R., and Morley, J. E. (2005). Appetite assessment: simple appetite questionnaire predicts weight loss in community-dwelling adults and nursing home residents—. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 82(5), 1074-1081.
159. Rolland, Y., Perrin, A., Gardette, V., Filhol, N., and Vellas, B. (2012). Screening older people at risk of malnutrition or malnourished using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): A comparison with the Mini-Nutritional Assessment (MNA) tool. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13(1), 31-34.
160. İnternet: Guidelines for data processing and analysis of the international physical Activity questionnaire (IPAQ)—short and long form scoring 2005. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fsites.google.com%2Fsite%2Ftheipaq%2Fscoring-protocol.&date=2018-11-02>. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
161. Hayran, M. (2011). *Sağlık araştırmaları için temel istatistik Ankara: Omega Araştırma*.20-150.
162. İnternet: WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. URL:<http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Ficd.who.int%2Fbrowse11%2Fl-m%2Fen&date=2018-11-01>. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
163. Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., and Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*, 328(17), 1230-1235.
164. Young, T., Shahar, E., Nieto, F. J., Redline, S., Newman, A. B., Gottlieb, D. J., Walsleben, J. A., Finn, L., Enright, P., and Samet, J. M. (2002). Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of Internal Medicine*, 162(8), 893-900.
165. Papadopoulos, D., Kikemeni, A., Skourti, A., and Amfilochiou, A. (2018). The influence of socio-economic status on the severity of obstructive sleep apnea: a cross-sectional observational study. *Sleep Science*, 11(2), 92.
166. Kang, K., Seo, J.-G., Seo, S.-H., Park, K.-S., and Lee, H.-W. (2014). Prevalence and related factors for high-risk of obstructive sleep apnea in a large Korean population: results of a questionnaire-based study. *Journal of Clinical Neurology*, 10(1), 42-49.
167. Kim, H., Thomas, R. J., Yun, C.-H., Au, R., Lee, S. K., Lee, S., and Shin, C. (2017). Association of mild obstructive sleep apnea with cognitive performance, excessive daytime sleepiness, and quality of life in the general population: The Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). *Sleep*, 40(5) 1-9.

168. Young, T., Finn, L., Peppard, P. E., Szklo-Coxe, M., Austin, D., Nieto, F. J., Stubbs, R., and Hla, K. M. (2008). Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*, 31(8), 1071-1078.
169. Bonanno, A., Bimbo, F., Cleary, R., and Castellari, E. (2018). Food labels and adult BMI in Italy—An unconditional quantile regression approach. *Food Policy*, 74(1), 199-211.
170. Drichoutis, A. C., Lazaridis, P., and Nayga Jr, R. M. (2009). Would consumers value food-away-from-home products with nutritional labels? *Agribusiness*, 25(4), 550-575.
171. Jon Schoenfeld, B., Albert Aragon, A., and Krieger, J. W. (2015). Effects of meal frequency on weight loss and body composition: a meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 73(2), 69-82.
172. Hutchison, A. T., and Heilbronn, L. K. (2016). Metabolic impacts of altering meal frequency and timing—Does when we eat matter? *Biochimie*, 124(1), 187-197.
173. Seagle, H. M., Strain, G. W., Makris, A., and Reeves, R. S. (2009). Position of the American Dietetic Association: weight management. *Journal of the American Dietetic Association*, 109(2), 330-346.
174. Internet: WHO. Guideline: Sugars Intake For Adults And Children. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Ficd.who.int%2Fbrowse11%2F1-m%2Fen&date=2018-11-01>. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
175. Purohit, V., and Mishra, S. (2018). The truth about artificial sweeteners-Are they good for diabetics?. *Indian Heart Journal*, 70(1), 197-199.
176. Sisley, S. R., Arble, D. M., Chambers, A. P., Gutierrez-Aguilar, R., He, Y., Xu, Y., Gardner, D., Moore, D. D., Seeley, R. J., and Sandoval, D. A. (2016). Hypothalamic vitamin D improves glucose homeostasis and reduces weight. *Diabetes*, 65(9), 2732-2741.
177. Verrusio, W., Andreozzi, P., Renzi, A., Musumeci, M., Gueli, N., and Cacciafesta, M. (2017). Association between serum vitamin D and metabolic syndrome in middle-aged and older adults and role of supplementation therapy with vitamin D. *Annali Dell'istituto Superiore Di Sanita*, 53(1), 54-59.
178. Mutt, S. J., Hyppönen, E., Saarnio, J., Järvelin, M.-R., and Herzig, K.-H. (2014). Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Frontiers in Physiology*, 24(5), 228-237.
179. Karefylakis, C., Särnblad, S., Ariander, A., Ehlersson, G., Rask, E., and Rask, P. (2018). Effect of Vitamin D supplementation on body composition and cardiorespiratory fitness in overweight men-a randomized controlled trial. *Endocrine*, 61(3), 388-397.
180. Salehpour, A., Hosseinpanah, F., Shidfar, F., Vafa, M., Razaghi, M., Dehghani, S., Hoshiarrad, A., and Gohari, M. (2012). A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D 3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutrition Journal*, 11(1), 78-86.

181. Roosta, S., Kharadmand, M., Teymoori, F., Birjandi, M., Adine, A., and Falahi, E. (2018). Effect of vitamin D supplementation on anthropometric indices among overweight and obese women: A double blind randomized controlled clinical trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4), 537-541.
182. Zittermann, A., Frisch, S., Berthold, H. K., Götting, C., Kuhn, J., Kleesiek, K., Stehle, P., Koertke, H., and Koerfer, R. (2009). Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers-. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1321-1327.
183. Khosravi, Z. S., Kafeshani, M., Tavasoli, P., Zadeh, A. H., and Entezari, M. H. (2018). Effect of Vitamin D supplementation on weight loss, glycemic indices, and lipid profile in obese and overweight women: A clinical trial study. *International Journal of Preventive Medicine*, 20(9), 63-70.
184. Sneve, M., Figenschau, Y., and Jorde, R. (2008). Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *European Journal of Endocrinology*, 159(6), 675-684.
185. Abiaka, C., Delghandi, M., Kaur, M., and Al-Saleh, M. (2013). Vitamin D status and anthropometric indices of an Omani study population. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(2), 224-231.
186. Hajimohammadi, M., Shab-Bidar, S., and Neyestani, T. R. (2017). Consumption of vitamin D-fortified yogurt drink increased leptin and ghrelin levels but reduced leptin to ghrelin ratio in type 2 diabetes patients: a single blind randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 56(6), 2029-2036.
187. Vasquez, M. M., Goodwin, J. L., Drescher, A. A., Smith, T. W., and Quan, S. F. (2008). Associations of dietary intake and physical activity with sleep disordered breathing in the Apnea Positive Pressure Long-Term Efficacy Study (APPLES). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 4(5), 411-418.
188. Ulutas, O., Taskapan, H., Taskapan, M. C., and Temel, I. (2013). Vitamin D deficiency, insulin resistance, serum adipokine, and leptin levels in peritoneal dialysis patients. *International Urology and Nephrology*, 45(3), 879-884.
189. Shechter, A. (2017). Obstructive sleep apnea and energy balance regulation: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 34(1), 59-69.
190. Tan, X., Alén, M., Cheng, S. M., Mikkola, T. M., Tenhunen, J., Lyytikäinen, A., Wiklund, P., Cong, F., Saarinen, A., and Tarkka, I. (2015). Associations of disordered sleep with body fat distribution, physical activity and diet among overweight middle-aged men. *Journal of Sleep Research*, 24(4), 414-424.
191. Cao, Y., Wittert, G., Taylor, A. W., Adams, R., and Shi, Z. (2016). Associations between macronutrient Intake and obstructive sleep apnoea as well as self-reported sleep symptoms: results from a cohort of community dwelling Australian men. *Nutrients*, 8(4), 207-220.

192. Batool-Anwar, S., Goodwin, J. L., Drescher, A. A., Baldwin, C. M., Simon, R. D., Smith, T. W., and Quan, S. F. (2014). Impact of CPAP on activity patterns and diet in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(05), 465-472.
193. Ji, X., Grandner, M. A., and Liu, J. (2017). The relationship between micronutrient status and sleep patterns: a systematic review. *Public Health Nutrition*, 20(4), 687-701.
194. İnternet: WHO. Call for public comments on the draft WHO Guidelines: Saturated fatty acid and trans-fatty intake for adults and children. URL: <http://www.webcitation.org/query?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fnutrition%2Ftopics%2Fsf-tfa-public-consultation-4may2018%2Fen%2F&date=2018-11-01>. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
195. İnternet: : U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. (2017). Dietary guidelines for Americans 2015-2020. URL: http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fhealth.gov%2Fdietaryguidelines%2F2015%2Fresources%2F2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf&date=2018-11-02. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
196. St-Onge, M.-P., Roberts, A., Shechter, A., and Choudhury, A. R. (2016). Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 12(01), 19-24.
197. İnternet: T. C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Beslenme Rehberi 2015 (TÜBER). (2016). URL: <http://www.webcitation.org/query?url=https%3A%2F%2Fdosyasb.saglik.gov.tr%2FEklenti%2F10915%2Ctuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf&date=2018-11-01>. Son Erişim Tarihi: 01.11.2018.
198. Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., Scorza, C. A., Galduróz, J. C. F., Tufik, S., and Andersen, M. L. (2013). Omega-3 intake in people with obstructive sleep apnea: beauty sleep for the heart. *Epilepsy & Behavior*, 29(2), 424-426.
199. Iftikhar, I. H., Bittencourt, L., Youngstedt, S. D., Ayas, N., Cistulli, P., Schwab, R., Durkin, M. W., and Magalang, U. J. (2017). Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Medicine*, 30(1), 7-14.
200. Aiello, K. D., Caughey, W. G., Nelluri, B., Sharma, A., Mookadam, F., and Mookadam, M. (2016). Effect of exercise training on sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*, 116(1), 85-92.
201. Şahin, M. (2016). Soru 1–Kolesterol hipotezi nedir? Kardiyovasküler hastalıklara neden oluyor mu? Bu konuda elimizdeki kanıtlar nelerdir? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 44(4), 1-141.
202. Ponda, M. P., Huang, X., Odeh, M. A., Breslow, J. L., and Kaufman, H. W. (2012). Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*, 126(3), 270-277.

203. Barbalho, S. M., Tofano, R. J., de Campos, A. L., Rodrigues, A. S., Quesada, K., Bechara, M. D., de Alvares Goulart, R., and Oshiiwa, M. (2018). Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk factors. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(4):501-507.
204. Nadeem, R., Singh, M., Nida, M., Kwon, S., Sajid, H., Witkowski, J., Pahomov, E., Shah, K., Park, W., and Champeau, D. (2014). Effect of CPAP treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(12), 1295-1302.
205. Foroughi, M., Maghsoudi, Z., Ghiasvand, R., Iraj, B., and Askari, G. (2014). Effect of vitamin D supplementation on C-reactive protein in patients with nonalcoholic fatty liver. *International Journal of Preventive Medicine*, 5(8), 969-975.
206. Osati, S., Homayounfar, R., and Hajifaraji, M. (2016). Metabolic effects of vitamin D supplementation in vitamin D deficient patients (a double-blind clinical trial). *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 10(2), 7-10.
207. Jamka, M., Woźniewicz, M., Jeszka, J., Mardas, M., Bogdański, P., and Stelmach-Mardas, M. (2015). The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: systematic review with meta-analysis. *Scientific Reports*, 6(5), 16142-16452.
208. Hudgel, D. W. (2016). Critical review: CPAP and weight management of obstructive sleep apnea cardiovascular co-morbidities. *Sleep Medicine Reviews*, 37:14-23.
209. Chirinos, J. A., Gurubhagavatula, I., Teff, K., Rader, D. J., Wadden, T. A., Townsend, R., Foster, G. D., Maislin, G., Saif, H., and Broderick, P. (2014). CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 370(24), 2265-2275.
210. Balbani, A. P., Weber, S. A., and Montovani, J. C. (2005). Update in obstructive sleep apnea syndrome in children. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 71(1), 74-80.
211. Lakadamyalı, H., Fıratgüven, S., Çiftçi, B., and Eyüboğlu, F. Ö. (2012). Hızlı göz hareketleri ile ilişkili obstrüktif uyku apnesendromu: Antropometrik ve polisomnografik bulgular. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 60(1), 13-19.
212. Oksenberg, A., Arons, E., Radwan, H., and Silverberg, D. S. (1997). Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic and multiple sleep latency test data. *Chest*, 112(3), 629-639.
213. Isono, S., Tanaka, A., and Nishino, T. (2002). Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 97(4), 780-785.
214. Nerfeldt, P., Nilsson, B. Y., Mayor, L., Uddé, J., and Friberg, D. (2010). A two-year weight reduction program in obese sleep apnea patients. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6(5), 479-486.

215. Tauman, R., Ivanenko, A., O'Brien, L. M., and Gozal, D. (2004). Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*, 113(6), 564-569.
216. Larkin, E. K., Rosen, C. L., Kirchner, H. L., Storfer-Isser, A., Emancipator, J. L., Johnson, N. L., Zambito, A. M. V., Tracy, R. P., Jenny, N. S., and Redline, S. (2005). Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*, 111(15), 1978-1984.







EKLER

EK-1. Etik Kurul onayı**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif Ağırlıkta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognozu ve Beslenme Durumuna Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi / Göğüs Hastalıkları AD.			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☒		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Klinik İlaç Araştırması (Akademik amaçlı)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sezai ŞAŞMAZ
İmza:

EK-1. (devam) Etik kurul onayı**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Hafif Ağırılıkta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognosu ve Beslenme Durumuna Etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.05.2016	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.05.2016	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 319	Tarih: 23.05.2016			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

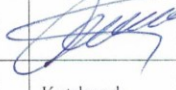
GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:			Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ BAŞKAN	Deri ve Zührevi Hast. AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Zeki YILDIRIM BAŞKAN YARD.	Göğüs Hast. AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tolga Reşat AYDOS RAPORTÖR	Tıbbi Farmakoloji A.D	B.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Irfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sezai ŞAŞMAZ
İmza:



EK-1. (devam) Etik kurul onayı**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hafif Ağırılıkta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognozu ve Beslenme Durumuna Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Prof.Dr.İrfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Öznur Leman BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Rukiye Filiz KARADAĞ ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mine Esin OCAKTAN ÜYE	Halk Sağlığı AD.	A.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Y.B.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tuğba HİRFANOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Özlem BOĞOÇLU ÜYE	Sivil Temsilci	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sezai ŞAŞMAZ
İmza:



EK-2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay formu

HİZMETE ÖZEL



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.04.01-E.235801
Konu : Klinik Çalışma [16-AKD-53]

28.11.2017

Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
ANKARA

İlgi : a) Kurum evrak kayıt 03.05.2016 tarihli, 124071 sayılı yazınız,
b) Kurum evrak kayıt 23.12.2016 tarihli, 326029 sayılı yazınız,
c) Kurum evrak kayıt 07.06.2017 tarihli, E.157347 sayılı yazınız,
d) Kurum evrak kayıt 21.11.2017 tarihli, E.331696 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmamanın Adı:	Hafif Ağırta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognozu ve Beslenme Durumuna Etkisi
Koordinatör:	Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK
Koordinatör Merkez:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmamanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ak1USHY3Z1AxS3k0ZmxXYnUyQ3NR

EK-2. (devam) Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay formu

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	20.05.2016	02
Hafif Ağırlıkta Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Bireylerde D vitamini Suplementasyonun Bazı Biyokimyasal Bulgular ve Antropometrik Ölçümlere Etkisi – Anket Formu	-	-
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	06.07.2017	02
Bütçe	06.07.2017	02
Etik Kurul Kararı	134 360	27.03.2017 03.07.2017

İlgi b yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00– Fax : (0 312) 218 34 60 www.titck.gov.tr



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : ak1USHY3Z1AxS3k0ZmxXYnUyQ3NR

EK-3. Onam formu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Hafif Ağırılıkta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognuzu ve Beslenme Durumuna Etkisi
Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK

"Hafif Ağırılıkta Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı Alan Hastalarda D Vitamini Suplementasyonunun Hastalık Prognuzu ve Beslenme Durumuna Etkisi" isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Obstrüktif uyku apnesi (OSAS) temelinde inflamasyonu barından uyku bozuklukları sınıflamasında yer alan bir hastalıktır. D vitamini ise inflamasyon sürecini etkileyen ve şimdilerde bir çok hastalıkla (insülin direnci, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi) ilişkilendirilen bir vitamindir. Hafif ağırlıkta OSAS tanısı alan hastaların tedavi protokolünde herhangi bir ilaç veya cihaz tedavisi bulunmamaktadır. Çoğunlukla da bu hasta profilinde D vitamini seviyesinin düşüklüğü göze çarpmaktadır. Planlanan bu çalışmayla D vitaminin OSAS ilerleyişine, bazı biyokimyasal parametreler, bazı antropometrik ölçümler ve beslenme durumu üzerine etkisini saptamak amaçlanmaktadır. Bu çalışmanın hafif ağırlıkta OSAS tanısı alan hastaların tedavisine güncel bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Araştırmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları ABD'ne başvuran en az 35 erkek olmak üzere hafif OSAS tanısı alan D vitamini yetersizliği bulunan bireyler dahil edilecektir.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir; bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Hafif OSAS tanısı alan hastaların başlangıçta uyku bozuklukları merkezinde yapılan PSG, bazı kan bulguları (açlık kan şekeri, lipid profili, kalsiyum, fosfor, parathormon, kalsitonin, 25(OH)D, insülin, hCRP, TNFalfa, IL-6 ve IL-10), kan basınçları, fiziksel aktivite kayıtları, besin tüketim kayıtları, bazı antropometrik ölçümleri değerlendirilecektir. Eğer D vitamini (25(OH)D) seviyeniz düşükse ona bağlı olarak D vitamini suplementasyonu (50.000 IU/hafta) verilecektir. Aynı zamanda yapılacak anketle beslenme ve iştah durumunuz sorgulanacaktır. Haftada 50.000 IU D vitamini suplementasyonu 8 hafta boyunca verilecektir. Suplementasyondan sonra başlangıçta yapılan analizler tekrarlanacaktır. Elde edilen veriler ışığında ilaç veya cerrahi tedavisi olmayan hafif OSAS hastalığının tedavisinde D vitaminin etkinliği araştırılmak amacıyla kullanılacaktır.

Size önerilen D vitamini suplementasyonun önerilen şekilde almanız çok önemlidir. D vitamini kullanmadan önce ve 8 haftanın sonunda ölçüm ve analizlerin tekrarlanması gerekmektedir.

BGOF-Klinik Araştırmalar	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	06.07.2017/2.0	1/3

EK-3. (devam) Onam formu



**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Endokrin Birliğinin ve Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği tarafından önerilen doz tarafınıza verilecektir. Çalışmalar uygulanan bu doz ve sürenin herhangi bir yan etkisi olmadığını göstermektedir. D vitamini seviyeniz yetersizse çalışmaya dahil edileceksiniz.

İlaç veya cerrahi bir tedavisi bulunmayan hastalığınızın tedavisinde D vitamini suplemantasyon uygulaması tedavide yeni bir ışık tutabilir ve hastalığın ilerlemesini önlemeye katkı sağlayabilir. Suplemantasyon tedavisi sonunda D vitaminin hastalığınız üzerinde olumlu/olumsuz/etkisiz gibi sonuçları tarafınıza bildirilecektir.

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma gönüllülük esasına dayalı olup istenildiği zaman çalışma tarafınızdan sona erdirilebilir.

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Çalışma yöntemi/ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Feride AYYILDIZ
GÖREVİ : Araştırma görevlisi
TELEFON : 0 533 235 85 58

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Göğüs Hastalıkları Anabilim dalında, Dr. Oğuz KÖKTÜRK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

BGOF-Klinik Araştırmalar	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	06.07.2017/2.0	2/3

EK-3. (devam) Onam formu

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Feride AYYILDIZ'ı, 05332358558 telefondan ve Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nden arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

İmza:

Tarih:

Görüşmeyi yapan:

Adı, soyadı: Arş. Gör. Feride AYYILDIZ

İmza:

Tarih:

BGOF-Klinik Araştırmalar	Rev. Tarihi / No.su: 06.07.2017/2.0	Sayfa 3/3
--------------------------	--	--------------

EK-4. Anket formu

**HAFİF AĞIRLIKTA OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN BİREYLERDE D VİTAMİNİ
SUPLEMANTASYONUN
BAZI BİYOKİMYASAL BULGULAR VE ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERE ETKİSİ**

Anket No:**Tarih:****Adı-Soyadı:****Görüşme sayısı:****A. GENEL BİLGİLER**

1. Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın

2. Yaş: Doğum Tarihi (gün/ay/yıl):
.....3. Eğitim Durumu: 1. Okuma yazma bilmiyor 2. İlkokul 3. Ortaokul
4. İlköğretim 5. Lise 6. Önlisans 7. Lisans 8. Lisansüstü
9. Diğer.....

4. Toplam eğitim süresi (yıl):

5. Meslek:

6. Medeni Durum: 1. Evli 2. Bekar

7. Sigara kullanıyor musunuz?

1. Hayır, hiç kullanmadım

2. yıl içtim, bıraktım

3. Evet, halen içiyorum - adet: gün / hafta / ay - süre : ay/ yıl

8. Alkol kullanıyor musunuz?

1. Hayır 2. Evet Türü :..... Miktar:

Sıklık: a) Her gün b) Haftada c) Ayda

9. Uyku apnesi dışında doktor tarafından tanısı konulmuş hastalığınız var mı?

1. Hayır 2. Evet

EK-4. (devam) Anket formu

10. Hastalığınızla ilgili bir diyet uyguluyor musunuz? (doktor, diyetisyen tarafından önerilen)
 1. Hayır 2. Evet

11. Cevabınız evet ise uyguladığınız diyet türünü belirtiniz?
 1. Zayıflama 2. Düşük yağ, düşük kolesterol 3. Diyabetik
 4. Proteinden kısıtlı 5. Düşük yağ, düşük kolesterol ve tuzsuz
 6. Tuzsuz diyet, sodyum kısıtlı 7. Düşük posalı 8. Yüksek posalı
 9. Pürinden kısıtlı
 10. Diğer.....

12.

KULLANILAN İLAÇLAR	KULLANMA NEDENİ	SIKLIĞI

13. Günde kaç bardak su tüketiyorsunuz? su bardağı mL

14. Günde ana ; ara öğün tüketirim.

B. BESLENME ALIŞKANLIKLARI

1. İçeceklerinizde (çay, kahve, süt, kakao vb....) şeker kullanır mısınız?
 1. Hayır 2. Evet (.....g/ Bir gün içindeki toplam miktar)
2. Yapay tatlandırıcı kullanıyor musunuz?
 1. Hayır 2. Evet (.....türü/.....miktarı)
3. Diyet ürünü tüketiyor musunuz?
 1. Hayır 2. Evet (Adı;)
4. Ürün alırken etiket üzerindeki karbonhidrat, protein ve yağ vb. besin ögesi içeriklerini okur musunuz?
 1. Hayır 2. Evet
5. Yemek saatleriniz düzenli midir? 1. Hayır 2. Evet (Öğün saatleri?)
 (Sabah:..... Öğlen: Akşam:)

EK-4. (devam) Anket formu

6. Öğün atlar mısınız? 1. Hayır 2. Evet 3. Bazen

ÖĞÜNLER	EN FAZLA ATLANAN ÖĞÜN	ÖĞÜN ATLAMA NEDENLERİ (En fazla 3 seçenek işaretleyiniz.)
SABAH		a) Sabah uyanamıyorum b) İştahım yok, canım istemiyor c) Zamanım olmuyor d) Hazırlayan birisi yok e) Diyet yapıyorum f) Ekonomik olanaklarım yeterli değil g) Diğer
ÖĞLE		
AKŞAM		

7. Daha önce D vitamini suplemantasyonu aldınız mı?

1. Hayır 2. Evet (Ne zaman?: Ne kadar süre: Doz:)

8. Günlük açık alanda geçirdiğiniz süre: dk

SNAQ Beslenme Değerlendirmesi

SNAQ	1	2	3	4	5	PUAN
Besinlerin Tadı	Çok kötü	Kötü	orta	İyi	Çok iyi	
Normalde öğünlerim	Günde bir öğünden az yerim	Günde bir öğün yerim	Günde iki öğün yerim	Günde üç öğün yerim.	Günde üç öğünden fazla yerim	
İştahım	Çok az	Az	Orta	İyi	Çok iyi	
Bir şeyler yediğimde	Ağız dolusu bir kaç lokma yedikten sonra tamamen doyarım.	Yemeğimin 1/3'ini yedikten sonra tamamen doyarım.	Yemeğimin Yarısını yedikten sonra tamamen doyarım.	Yemeğimin büyük kısmını yedikten sonra tamamen doyarım.	Yemeğimin tamamını bitiririm.	
					TOPLAM	

EK-5. Besin tüketim kaydı

BESİN TÜKETİM KAYDI

1. Hafta içi

2. Hafta sonu

ÖĞÜN	SAAT	BESİNİN ADI	İÇİNDEKİLER	MİKTAR	SÜRE
SABAHA					
ARA					
ÖĞLE					
ARA					
AKŞAM					
ARA					

EK-6. Uluslararası fiziksel aktivite anketi (kısa)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada ___ gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız? Yürüme hariç.

Haftada ___ gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___ gün

☐ Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde, günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

EK-7. Antropometrik ölçümler – BİA analizi

	ÖLÇÜMLER
Yaş	
Boy (cm)	
Ağırlık (kg)	
Bel çevresi (cm)	
Kalça çevresi (cm)	
Bel-kalça oranı	
Bel-boy oranı	
Boyun çevresi (cm)	
Yağ (%)	
Yağ (kg)	
Yağsız vücut kütlesi (kg)	
Toplam vücut suyu (%)	
Toplam vücut suyu (lt)	
Beden Kütle İndeksi (BKİ)	

EK-8. Biyokimyasal parametrelere ait referans değerler

AKG (mg/dL)	74-100
Total kolesterol (mg/dL)	0-200
HDL-K (mg/dL)	40-60
LDL-K (mg/dL)	60-130
VLDL-K (mg/dL)	10-40
TG (mg/dL)	0-150
Kalsiyum (mg/dL)	8,8-10,6
Fosfor (mg/dL)	2,5-4,5
PTH (pg/mL)	12-88
Kalsitonin (pg/mL)	0-8,4
İnsülin (ng/mL)	1,9-23
25(OH)D (ng/mL)	<20 eksiklik 20-30 yetersizlik 30-100 yeterli >100 yüksek
CRP (mg/L)	0-6
TNF- α (pg/mL)	4,6-12,4
IL-6 (pg/mL)	0-50
IL-10 (pg/mL)	0-3,3

AKG: Açlık Kan Glukozu, HDL-K:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, PTH:Parathormon, HOMA-IR: İnsülin Direnci Homeostatik Model Değerlendirme, CRP: C-Reaktif Protein, TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa, IL-6:İnterlökin 6, IL-10:İnterlökin 10

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : AYYILDIZ, Feride
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 01.01.1987 - Zile
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0312 216 50 17
 Faks : 0312 212 26 36
 e-mail : feridecelebi_dyt@hotmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Doktora	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2013
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	2010
Lise	Tokat Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2011-devam ediyor	Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü	Araştırma Görevlisi
2010-2011	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi	Diyetisyen

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- Akbulut, G., Gezmen-Karadağ, M., Ertas, Y., Barut Uyar, B., Yassibaş, E., Türközü, D., Çelebi, F., Paşaoğlu, Ö.T., Toka, O., Yıldiran, H., Şanlıer, N., ve Köktürk, N. (2014). Plasma Orexin-A And Ghrelin Levels In Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Interaction With Nutritional Status And Body Composition. *Experimental and Therapeutic Medicine*.7(1617-1624).
- Ayyıldız, F., Toka, O., Köktürk, O., ve Rakıcıoğlu, N. (2016). Obstrüktif uyku apne sendromu ağırlığı ile antropometrik ölçümler ve vücut bileşimi ilişkili midir? *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(2)
- Totan, B., Yıldiran, H., ve Ayyıldız, F. (2016). Yetişkinlerde renal transplantasyon öncesi ve sonrasında tıbbi beslenme tedavisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 44(3)
- Ayyıldız, F., ve Köksal, E. (2016). Hastalık Riski, Beslenme ve Hidrasyon Durumunun Değerlendirilmesinde Güncel Yaklaşım: Bioelektrik İmpedans Vektör Analizi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 25(3)
- Şanlıer, N., Ayhan, B., ve Ayyıldız, F. (2015). Beslenme ve diyetetik alanında sıklıkla kullanılan ölçekler. *Uluslararası Hakemli Beslenme Araştırmaları Dergisi*, 5(47-68).
- Ayyıldız, F., ve Yıldiran, H. (2015). Demans için risk faktörü: Obezite. *Gazi Medical Journal*, 26(180-182).
- Çelebi, F., ve Şanlıer, N. (2015). Probiyotikler, Prebiyotikler ve Diabetes Mellitus. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi*, 6(15-21).
- Çelebi, F., ve Akbulut, G. (2014). Bağırsak Hastalıklarında Güncel Diyet Yaklaşımı: Fermente Oligo-, Di- ve Mono-Sakkaritler ve Polyol (Fodmap) İçeriği Düşük Diyet. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*, 21(2):43-52
- Özdemir, G., Çelebi, F. (2011). Kalsiyum ve ağırlık kontrolü - Yayın özetleri. *International Journal of Human Sciences*, 8(643-652).

Kitap

- Ayyıldız, F., Ülker, İ., Yılmaz, B., Çakır, Y., Akbulut, G. (2017). Gastrointestinal Sistem Hastalıklarında Tıbbi Beslenme Tedavisi. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri.
- Akbulut, G., Ayyıldız, F. (2016). Beslenme ve Diyetetik Güncel Konular –III. Bağırsak Hastalıklarının Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Diyet Yaklaşımı: Fermente Oligo-, Di- ve Mono-Sakkaritler ve Polyol (Fodmap) İçeriği Düşük Diyet. Hatipoğlu Yayınevi.
- Gezmen Karadağ, M., Çelebi, F., Ertas, Y., Şanlıer, N. (2014). Geleneksel Türk Mutfağından Seçmeler: Besin Öğeleri Açısından Değerlendirilmesi. . Türkiye. Detay Yayın.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..

