



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANADOLU KUZEY HASTANELER BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERENKÖY RUH VE SİNİR HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)’NDA SERUM
25-OH VİTAMİN D SEVİYELERİNİN BELİRLENMESİ VE OUAS
ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

DR. ÖZGE YAĞCIOĞLU YASSA

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI:

DOÇ. DR. FÜSUN MAYDA DOMAÇ

DOÇ. DR. GÜLAY KENANGİL

İSTANBUL -2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine farklı bir kurumda başlamama rağmen beni kucaklayan ve bana kendileriyle çalışma imkanı veren, derin bilgi ve tecrübelerini cömertçe paylaşan, her konuda destek olan ve yol gösteren, yalnız nörolojiye değil hayata dair birçok şey öğrendiğim çok kıymetli hocalarım ve tez danışmanlarım Sayın Doç. Dr. Füsün Mayda Domaç ve Sayın Doç. Dr. Gülay Kenangil'e,

Nöroloji eğitiminin henüz başındayken kısa süreliğine de olsa kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum ve engin bilgilerinden yararlandığım, bana nörolojiyi sevdiren Sayın Doç. Dr. Dilek Necioğlu Örken'e,

Psikiyatri rotasyonum süresince birlikte keyifle çalıştığım hocalarım Sayın Doç.Dr.E.Emrem Beştepe ve Doç.Dr.Özay Özdemir'e,

Dahiliye rotasyonum sırasında katkılarından dolayı Doç.Dr.Ali Özdemir'e, Radyoloji rotasyonum sırasında katkılarından dolayı Uzm. Dr. Begümhan Baysal ve Uzm. Dr. Başak Atalay'a, Çocuk Nörolojisi rotasyonum sırasında katkılarından dolayı Prof. Dr. Zuhâl Yapıcı ve Doç.Dr. Pınar Tektürk'e,

Mesleki eğitimime katkılarından dolayı tüm uzmanlarımıza, birlikte çalıştığım tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Tezimin veri toplama aşamasında bana koşulsuz destek veren Uyku Kliniği sekreteri Zehra Dizdar'a,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen, büyük emek ve sevgi ile beni yetiştiren canım annem ve babama,

Eşi olmayı büyük bir şans olarak gördüğüm ve her daim yanımda olan sevgili Murat Yassa'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Özge Yağcıoğlu YASSA

Mart-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS).....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Terimler.....	5
2.1.3. Prevalans.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Risk Faktörleri.....	7
2.1.6. Patofizyoloji.....	9
2.1.6.1. Üst solunum yolları (ÜSY) mekaniği.....	10
2.1.6.2. Yapısal Faktörleri.....	11
2.1.6.3. Vasküler Faktörler.....	12
2.1.6.4. Nöromusküler Faktörler.....	13
2.1.7. Klinik Prezantasyon.....	14
2.1.7.1. Bulgular.....	15
2.1.7.2. Fizik Muayene.....	17
2.1.8. Tarama Anketleri.....	18
2.1.9. Tanı Testleri ve Endikasyonları.....	19

2.1.9.1. Yardımcı Tanı Testleri.....	21
2.1.9.2. Polisomnografi.....	22
2.1.9.3. Ev Uyku Apne Testi (HSAT).....	23
2.1.10. Ayırıcı Tanılar.....	24
2.1.11. Tedavi.....	27
2.1.12. İlişkili Hastalıklar.....	29
2.1.13. Komplikasyonlar ve Olumsuz Sonuçlar.....	31
2.1.13.1. Gün İçi Fonksiyonel, Kognitif Ve Psikiyatrik Etkiler.....	31
2.1.13.2. Uykulu Sürüş Ve Motorlu Taşıt Kazaları.....	32
2.1.13.3. Kardiyovasküler Morbidite.....	32
2.1.13.4. Metabolik Sendrom Ve Tip 2 Diyabet.....	35
2.1.13.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	35
2.1.13.6. Perioperatif Komplikasyonlar.....	36
2.1.13.7. Mortalite.....	36
2.2. VİTAMİN D.....	38
2.2.1. Vitamin D Metabolizması.....	40
2.2.2. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi.....	41
2.2.3. Vitamin D Eksikliği Klinik Bulguları ve Uyku.....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	49
3.1. Çalışma Grubu.....	49
3.2. Antropometrik ölçümler.....	50
3.3. Biyokimyasal Ölçümler.....	51
3.4. Polisomnografi.....	51
3.5. İstatistiksel incelemeler.....	51
4. BULGULAR.....	52
5. SONUÇLAR.....	68
6. TARTIŞMA.....	71
7. KAYNAKLAR.....	80

KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne-Hipopne İndeksi
APAP	: Automatic Positive Airway Pressure
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Derneği
BiPAP	: Bi-level pozitif havayolu basıncı
CPAP	: Sürekli pozitif hava yolu basıncı
DEXA	: Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi
HIF	: Hipoksi indükleyici faktör
HRT	: Hormon replasman tedavisi
HSAT	: Evde uyku apne testleri
ICSD-3	: Uyku ile ilişkili Hastalıklar Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3
MSLT	: Çoklu Uyku Latansı Testi
MWT	: Uyanıklılık İdame Testi
NAFLD	: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı
NFkB	: Nükleer faktör kB
NREM	: Non Rapid Eye Movement
OUA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
PAP	: Pozitif Havayolu Basıncı
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: Respiratuvar efor-ilşkili arousal
RXR	: Retinoid X reseptörleri
ÜSY	: Üst solunum yolları
VDRs	: Vitamin D reseptörleri
VKİ	: Vücut kitle indeksi

25OHD : 25-hidroksivitamin D

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler.....	10
Tablo 2:	Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomlar.....	14
Tablo 3:	Obstrüktif Uyku Apnesi'nin Klinik Özellikleri.....	16
Tablo 4:	Artmış üst havayolu direncine yol açabilecek durumlar.....	17
Tablo 5:	Güniçi Aşırı Uykululukta Ayırıcı Tanı.....	25
Tablo 6:	Obstrüktif Uyku Apnesini taklit eden Uyku Bozuklukları.....	27
Tablo 7:	Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıklar.....	29
Tablo 8:	Serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirilmesi.....	42
Tablo 9:	Kontrol ve OUAS Gruplarının Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	54
Tablo 10:	Kontrol ve OUAS Gruplarının Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirmesi.....	55
Tablo 11:	Kontrol ve OUAS gruplarının Solunum Fonksiyonları Değerlendirmesi....	56
Tablo 12:	Kontrol ve OUAS Alt grupları Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	57
Tablo 13:	Kontrol ve OUAS Alt grupları Laboratuvar Sonuçları Değerlendirmesi....	60
Tablo 14:	Kontrol ve OUAS Alt grupları Solunum Fonksiyonları Değerlendirmesi...	61
Tablo 15:	Kontrol ve OUAS gruplarına ve alt gruplarda vitamin D ölçümlerinin değerlendirilmesi.....	64
Tablo 16:	Hasta ve kontrol grupları arasında Vitamin D Düzeyleri karşılaştırılması...	65
Tablo 17:	OUAS alt grupları arasında Vitamin D Düzeyleri karşılaştırılması.....	65

Tablo 18:	OUAS'lı tüm hastalarda 25(OH) Vit D düzeyleri ile antropometrik ve demografik değişkenlerin ilişkisi.....	66
------------------	---	----

ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1:	Uykunun Üst Hava Yolları Mekaniğine ve Alveolar Ventilasyon Üzerine Etkileri.....	11
Şekil 2:	Obstrüktif uyku apnesi tanı algoritması.....	20
Şekil 3:	Obstrüktif uyku apnesinin patofizyolojik etkileri.....	34
Şekil 4:	Vitamin D eksikliği ile ilişkili hastalıkların mekanizmaları.....	42
Şekil 5:	Vitamin D eksikliği ile ilişkili uyku ve uyku ile ilişkili hastalıkların mekanizmaları.....	43
Grafik 1:	Gruplara Göre Boyun Çevresi Ölçümlerinin Dağılımı.....	59
Grafik 2:	Gruplara Göre Bel Çevresi Ölçümlerinin Dağılımı.....	59
Grafik 3:	Gruplara Göre SaO ₂ <90 süresi Ölçümlerinin Dağılımı.....	62
Grafik 4:	Gruplara Göre Min O ₂ Ölçümlerinin Dağılımı.....	63
Grafik 5:	Gruplara Göre Desatürasyon İndeksi Ölçümlerinin Dağılımı.....	64
Grafik 6:	25(OH) Vit D düzeyleri ile Horlama indeksi ilişkisi.....	67

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) sık görülen, önemli metabolik, nörokognitif ve kardiyovasküler sonuçları olan uykuda solunum bozukluğu hastalığıdır. Vitamin D eksikliği ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda araştırma mevcuttur. Nedensellik veya sonuç ilişkisinin objektif olarak incelenebilmesi için homojenize gruplarda yapılmış gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada 25-OH vit D seviyesini etkileyebilecek faktörlerin en aza indirildiği bireylerde OUAS şiddeti ile 25-OH vit D düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Polisomnografi (PSG) tetkikine göre OUAS tanısı konulan ve kontrol grubu olarak da PSG sonucunda OUAS saptanmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, vitamin D tedavisi veya desteği almamış 50 yaş altı 120 erkek bireyde serum 25-OH vit D düzeyleri incelendi. Vitamin D düzeylerinin dağılımları ağır eksiklik, eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik olarak belirlendi. OUAS şiddetine göre hasta ve kontrol gruplarına ayrıldı. Apne-Hipopne indeksi (AHI) < 5 olanlar kontrol grubu olarak alındı. AHI: 5-14 hafif, 15-29 orta, 30 ve üzeri ağır OUAS olarak değerlendirildi. Gruplar arasında 25-OH vit D düzeyinin farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı.

Bulgular:

Hasta ve kontrol grubu arasında serum vitamin D ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.567$). OUAS alt grupları arasında yapılan karşılaştırmada da farklılık saptanmamıştır ($p=0,86$). Hasta ve kontrol grubu arasında ve OUAS alt grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda vitamin D düzeylerinin dağılımları ağır eksiklik,

eksiklik, yetersizlik ve yeterlilik açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $p=0,561$, $p=0,786$; $p>0,05$). OUAS grubunda Horlama indeksi ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki ve negatif yönde düşük korelasyon saptanmıştır ($r=-0,211$; $p=0,024$; $p<0,05$). Yapılan korelasyon analizinde; vitamin D ile AHI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($r=0,017$; $p=0,877$, $p<0,05$). İncelenen diğer parametreler ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç:

Vitamin D eksikliği Obstrüktif Uyku Apnesi şiddetini değiştiren bir neden değildir. OUAS'ın sebep olduğu yaşam tarzı değişikliklerinin bir sonucu olabilir. Fiziksel aktivite ve diyet alışkanlıklarının da benzer tutulduğu daha geniş vaka sayılı ve uzun süreli gözlemsel epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: 25(OH) Vitamin D; Apne-Hipopne İndeksi; Obstrüktif Uyku Apne Sendromu; Polisomnografi

ABSTRACT

Background and Aim:

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a common breathing related sleep disorder with significant metabolic, neurocognitive and cardiovascular consequences. There are a large number of studies that have investigated the relationship between vitamin D deficiency and sleep disorders. There is a need for observational studies in homogeneous groups in order to objectively investigate the cause and effect relationship. In this study, it was aimed to analyze the relationship between OSAS severity and 25-OH vit D levels among the participants whose features affecting vit D levels were minimised.

Materials and Methods:

Serum 25-OH vit D levels in 120 OSA patients diagnosed according to polysomnography (PSG) test and in OSA patients without PSA, without any systemic disease and without vitamin D treatment or support were examined. The distributions of vitamin D levels were determined as severe deficiency, deficiency, insufficiency and sufficiency. Patients were divided into patients and control groups according to the OUAS severity. Apnea-hypopnea index (AHI) <5 was considered as a control group. Patients with AHI: 5-14, 15-29 and >30 were considered as mild, moderate and severe, respectively. It was investigated whether 25-OH vit D levels differed between groups. NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for statistical analysis.

Results:

There was no statistically significant difference in serum vitamin D levels between the patient and control groups ($p=0.567$). Similarly, there was no difference in OSAS subgroup comparisons ($p=0.86$). There was no statistically significant difference in the distribution

of vitamin D levels between the patient and control groups and also OSAS subgroups ($p=0,561$, $p=0,786$, $p>0,05$) in terms of severe deficiency, deficiency, insufficiency and adequacy. There was a statistically significant correlation between the snoring index and vitamin D in the OSAS group representing a low correlation in the negative direction ($r = -0,211$, $p = 0,024$, $p < 0,05$). Correlation analysis showed no statistically significant relationship between vitamin D and AHI ($r = 0,017$, $p = 0,877$, $p < 0,05$). No statistically significant correlation was also found between vitamin D and other parameters ($p > 0.05$).

Conclusion:

Vitamin D deficiency is not a cause that changes the severity of Obstructive Sleep Apnea. It may be a result of lifestyle changes that OSAS is causing. There is a need for long-term observational epidemiologic studies in a larger cohort with similar physical activity and dietary habits.

Keywords: 25(OH) Vitamin D; Apnea-hypopnea index; Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Polysomnography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku; çevre ile etkileşimin azaldığı, istemli kas aktivitesinin kaybolduğu vücut ve beyinde çeşitli fizyolojik değişikliklerin görüldüğü, solunuma izin veren tekrarlayıcı uyanıklık kaybı ile karakterize vücudun dinlenme halidir (1).

Uyku ile ilişkili hastalıklar Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3 (ICSD)'e göre insomnia, uyku ile ilişkili solunum bozuklukları, hipersomnolansın santral bozuklukları, sirkadiyen ritm uyku-uyanıklık bozuklukları, parasomniler, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ve diğer uyku bozuklukları olarak sınıflandırılmıştır (2) . Obstrüktif uyku apnesi (OUA) ise uyku ile ilişkili solunum bozuklukları grubunda yer alan en sık hastalıktır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku boyunca intermitant hipoksiler ve üst solunum yollarının epizodik ve tekrarlayıcı kollapsları ile karakterize sık görülen bir sendromdur. OUAS oksijen desatürasyonu, hiperkapni ve uyku fragmentasyonuna yol açarak OUA'nın metabolik, nörokognitif ve kardiyovasküler sonuçlarına neden olur (3) .

OUA tekrarlayan arousallar ve/veya hipoksemi sebebiyle başta düşük nörokognitif performans olmak üzere çok çeşitli olumsuz tıbbi sonuçlar ile birlikte seyreder (4).

Vitamin D eksikliği veya yetersizliği tüm dünyada epidemik hale gelmiştir ve gittikçe artmaktadır, günümüzde bir milyardan fazla insanın etkilendiği düşünülmektedir (5). Vitamin D eksikliğinin toplumun sosyoekonomik olarak az gelişmiş bölgelerinde, kuzey enlemlerinde, esmer, yaşlı, obez, gebe veya emziren bireylerde ve ilginç olarak yılın büyük kısmında güneşli gün sayısının fazla olduğu bölgelerde sıklığı artmıştır (6). Güneşe maruziyetin zararları hakkında daha fazla bilinçlenme sonucunda güneşten koruyucu cilt ürünlerinin kullanımında artış ve şehirleşmeye bağlı olarak vitamin D eksikliğinin prevalansının artacağı varsayılmaktadır (6).

Son on yılda vitamin D'nin önemi anlaşılmaya başlandıkça eksikliği ile ilişkili birçok klinik durum ortaya konulmaya başlanmıştır. Vitamin D ve analoglarının potent

immunomodulator aktiviteri olmasının yanı sıra, eksikliğinin, kronik obstruktif akciğer hastalığında kötüleşme, tüberküloz reaktivasyonu, çocukluk astımı insidansında artma gibi çeşitli pulmoner hastalıklara, kronik ağrı, bel ağrısı, metabolik sendrom, tip 2 diyabet, rastlantısal hipertansiyon, meme, kolon ve prostat kanseri riskini arttırdığı bilinmektedir (7). Vitamin D eksikliği ayrıca kognitif fonksiyonlarda bozulma, stresle başa çıkmada yetersizlik, depresyon ve total mortalite ile ilişkilidir (8–10).

Bir prohormon olan vitamin D iki basamaklı hidroksilasyonla aktif formu olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüşmekte, bilinen kalsemik etkileri dışında nükleer reseptörü olan VDR aracılığıyla hücre farklılaşması ve proliferasyonu ile ilgili birçok geni regüle etmektedir. Kas-iskelet sistemi üzerine olan etkilerinin yanı sıra, antiinflamatuvar ve immünomodulator özellikleri ve sitokin seviyeleri üzerine olası etkileri nedeniyle birçok kanser tipinin, otoimmün ve allerjik, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde rolü vardır (11).

Mevcut verilere göre vitamin D metabolizması başlıca immunregülasyon, kardiyovasküler hastalıklar, tonsiller hipertrofi, allerjik rinit, nazal hava akımında kısıtlılık, ağrı ve miyopati olmak üzere çeşitli mekanizmalar ile uyku bozukluğunun ciddiyeti, prezentasyonu ve sürecini etkiler (12). Vitamin D'nin uyku bozuklukları ile ilişkisini araştıran çalışmalar devam etmesine rağmen uyku bozukluğu semptomları ve uyku bozukluğu olan hastalarda vitamin D metabolizmasına dair yayınlamış çalışmalar az sayıdadır. Uyku bozuklukları kliniklerine başvuran hastalarda vitamin D eksikliğinin tespiti ve uygun şekilde tedavisi hastaların tedavilerini önemli ölçüde etkileyebilir.

Bu çalışmada 25-OH vit D seviyesini etkileyebilecek faktörlerin en aza indirildiği OUAS tanısı almış hastalarda Vit D düzeyini ölçerek hastalığın şiddeti ile ilişkisini incelenmesi amaçlandı.

Hipotezler:

1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu olan hastalarda 25-OH vitamin D seviyeleri kontrol grubuna göre düşüktür.
2. Apne-Hipopne İndeksi (AHI)'ne göre şiddeti belirlenen OUAS hastalarında, hastalık şiddeti ile serum 25-OH vitamin D seviyesi arasında ters orantı vardır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.1.1. Tanım

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (13). Uyku apnesinin en önemli özelliği, uyku sırasında, üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir (14).

OUAS tanı kriterleri en güncel haliyle 2014 yılında Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition, ICSD-3)’nda şu şekilde belirtilmiştir: (2)

Polisomnografi (PSG) sırasında uykuda saatte 5 veya daha fazla predominant obstrüktif respiratuvar olaylara (obstrüktif ve karışık apneler, hipopneler, veya respiratuvar efor-ilişkili arousal (RERA)) ek olarak uyku semptomları/bulguları (örn: gündüz uykululuk, halsizlik, insomnia, horlama, subjektif nokturnal respiratuvar bozukluk veya tanıklı apne) veya ilişkili tıbbi veya psikiyatrik hastalık (örn: hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atrial fibrilasyon, konjestif kalp yetmezliği, inme, diyabet, kognitif disfonksiyon veya duygu durum bozukluğu) eşlik etmesidir. Alternatif olarak; ilişkili semptom veya hastalıkların yokluğunda saatte 15 veya daha fazla obstrüktif respiratuvar olay sıklığı tanı için yeterlidir (15).

ICSD-3; obstrüktif respiratuvar bozuklukların obstrüktif apne ve hipopnenin yanısıra respiratuvar efor-ilişkili arousal (RERA) da kapsadığını vurgulamaktadır. ICSD-3’te üst hava yolu direnci sendromu terimi artık terkedilmiştir çünkü bu terimin OUA’nın bir varyantı olduğu düşünülmektedir.

2.1.2. Terimler

2016'da yayınlanan AASM (American Academy of Sleep Medicine) kriterlerine göre yapılan tanımlamalar şu şekildedir;

Apne; nazal termistör veya alternatif bir sensör aracılığıyla tespit edilen, 10 saniye veya daha fazla süreyle, ağız veya burun hava akımında en az %90 lık azalma olmasıdır. Solunum çabasının eşlik edip etmemesine göre obstrüktif santral ve mikst olarak isimlendirilir.

Hipopne; hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, en az %30 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişmesidir (16).

Obstrüktif Apne ve Hipopneler; solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımında bozukluk olması, apne ya da hipopne gelişmesidir. Santral apne ise apne ya da hipopneler esnasında solunum çabasının olmamasıdır.

Arousal; mikrouyanıklık da denilebilen, anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (17).

Apne-hipopne indeksi (AHI); uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Oksijen desatürasyon indeksi; uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır.

Solunum bozuklukları indeksi; uyku süresince görülen apne, hipopne ve solunum çabası ilişkili arousalların her saat başına düşen sayısıdır.

Solunum çabası ilişkili arousal; apne ya da hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousal ile sonlanan bir durumdur.

Uyku hipovekilasyonu; ≥ 10 dk süreyle arteryal $PCO_2 > 55$ mmHg olması veya ≥ 10 dakika boyunca sonunda 50mmHg'yi aşan ve uyanık supin değeri ile karşılaştırıldığında ≥ 10 mm Hg'lik arteryal PCO_2 artışı durumunda kullanılan terimdir (15).

2.1.3. Prevalans

Obstrüktif uyku apne sendromunun prevalansı erişkin popülasyonda kadınlarda %1.2-2.5, erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada toplumumuzdaki OUAS prevalansının %1.8 olduğu belirtilmiştir (18).

Ancak tanıda kullanılan uyku laboratuvarları/ev uyku apne testlerindeki teknolojik gelişmeler ve AASM 2016, ICSD-3 yeni tanımlamaları göz önüne alındığında prevalansın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. 2015 yılında yapılan HypnoLaus çalışmasında toplumda 40 yaş üstü erkeklerde $AHI \geq 15$ görülme oranı ortalama %49,7, kadınlarda %23,4 olarak bulunmuştur (19). 40 yaş üstü toplumda median AHI değeri ise kadınlarda 6.9 ve erkeklerde 14.9 olarak görülmüştür (19).

2.1.4. Epidemiyoloji

OUAS en sık görülen uyku ile ilişkili solunum hastalığıdır. Prevalansı kullanılan tanım ve ilgili toplumdaki risk faktörlerinin dağılımı ile çeşitlilik gösterir. Polisomnografide ölçülen saatte beşten fazla apne-hipopne indeksi ($AHI \geq 5$) şeklinde tanımlandığında, Kuzey Amerika'da erkeklerde yaklaşık %20-30 ve kadınlarda %10-15 oranında görülmektedir (20,21). Saatte $AHI \geq 5$ ve ek olarak gün içi uykululuk gibi en az bir bozulmuş uyku semptomu veya saatte $AHI \geq 15$ olarak tanımlandığında ise prevalans erkeklerde %15 ve kadınlarda %5 olarak bildirilmiştir. A.B.D.'de OUAS'ın prevalansının giderek artan obezite oranlarıyla birlikte artacağı öngörülmektedir (1,20,21).

OUAS prevalansı ırk ve etnisite ile de çeşitlilik gösterir. 35 yaşın altındaki Afro-Amerikanlarda beyaz ırka kıyasla vücut ağırlığından bağımsız olarak OUAS daha sık

görülmektedir (22). Asya’da obezite oranları daha düşük olmasına rağmen OUAS prevalansı ABD ile benzerdir. Bu durumun kraniyofasiyal anatomi farklılığına bağlı olduğu düşünülmektedir (1,23).

2.1.5. Risk Faktörleri

OUAS için önemli risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite ve kraniyofasiyal veya üst havayolu yumuşak doku anormallikleri sayılabilir. Sigara, nazal konjesyon, menapoz ve aile öyküsü de ek risk faktörleri arasındadır. OUAS sıklığı gebelik, son evre böbrek hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalıkları, inme ve geçici iskemik ataklar, akromegali, hipotroidi ve polikistik over sendromu gibi bazı klinik durumlarla ilişkili olarak artar (24).

Yaş: OUA prevalansı 6. ve 7. dekada doğru giderek artarken, sonrasında plato çizer (20,25,26).

Cinsiyet: OUAS erkeklerde kadınlara oranla 2 veya 3 kat daha sıktır. Bu fark menapoz evresinde azalır (4,26,27).

Obezite: Obezite OUAS için hem erkek hem kadınlarda en önemli risk faktörüdür. OUAS prevalansı vücut kitle indeksi (VKİ) boyun çevresi ve bel-kalça oranı gibi VKİ ile ilişkili belirteçlerle beraber progresif olarak artar (4,21).

OUAS ve obezite arasındaki bu kuvvetli ilişki obezitenin giderek artan seviyelerde görüldüğü ülkelerde OUA’nın sebep olduğu genel yük üzerine önemli etkilere sebep olur. OUAS prevalansı 1990 ile 2010 yılları arasında tüm yaş gruplarında ve VKİ kategorilerinde artmıştır (21). OUAS tanımı $AHI \geq 5$ ve günüçi uykululuk olarak alındığında yetişkin erkeklerde OUA prevalansının %11’den 14’e çıktığı görülmüştür (21).

Kraniyofasiyal Ve Üst Hava Yolu Anormallikleri: Kraniyofasiyal ve/veya üst havayolu yumuşak doku bozukluğu olan hastalarda OUA varlığı veya oluşması riski artmıştır (4). Asya popülasyonunda bu risk yüksek bulunmuştur (28). Anormal maksiler

kemik boyutu veya kısa mandibula, geniş kraniyofasiyal taban, tonsiller hipertrofi ve adenoid hipertrofisi kraniyofasiyal ve üst hava yolu bozuklukları arasında sayılabilir (28).

Nazal konjesyon bağımsız bir faktör olarak OUAS prevalansını yaklaşık iki kat arttırmaktadır (2). Bunun nedeninin nazal açıklık sonucu oluşan artmış dirence bağlı olduğu düşünülmektedir ancak nazal konjesyonun düzeltilmesi OUAS'nu düzeltmeyebilir (1).

Diğer Risk Faktörleri: Sigara içenlerde OUA riskinin arttığı veya en azından daha önce var olan semptomları alevlendirdiği bilinmektedir. 811 yetişkini kapsayan longitudinal epidemiyolojik bir çalışmada sigara içen bireylerde hiç içmemiş bireylere göre OUAS riski yaklaşık 4.4 kat artmıştır. Aynı çalışmada günde 40 sigaradan fazla kullanımı olan bireylerde ise bu risk 6.7 kat olarak bulunmuştur (29).

Postmenapozal dönemde yaş ve VKİ'den bağımsız olarak OUAS riski artmaktadır. Premenapozal kadınlardaki OUAS prevalansı hormon replasman tedavisi (HRT) alan postmenapozal kadınlar ile benzer bulunmuştur (30). HRT almayan postmenapozal kadınlarda ise OUAS prevalansı premenapozal kadınlara göre daha fazla bulunmuştur (%2.7/%0.6, $p=0.02$) (30). Young ve arkadaşlarının 589 kadını kapsayan kohort çalışmasında ise postmenapozal durumu OUAS prevalansını bağımsız olarak yaklaşık 3 kat arttırdığı bulunmuştur (31).

OUAS'lı hastaların çoğunda aile öyküsünde horlama veya OUAS mevcuttur. Sella-burun-subspinal, mandibular uzunluk ve alt yüz uzunluğu gibi kraniyofasyal bozuklukların OUAS'ın genetik sebepleri arasında yer aldığı belirtilmektedir (32). Kraniyofasiyal bozukluklar dışında, vücut yağ oranı dağılımı ve üst havayolları kaslarının nöral kontrolleri ile ilişkili olan genetik faktörlerin OUAS fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (32). Apne-hiopone indeksindeki farklılıkların yaklaşık %40'ının ailesel faktörler ile açıklanabildiği düşünülmektedir (33). Alkol, benzodiyazepin ve narkotikler gibi maddelerin OUAS semptomlarını kötüleştirdiği düşünülmektedir ancak direkt bir bağlantı henüz kurulamamıştır (34).

2.1.6. Patofizyoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral birçok faktörden etkilenme nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir (35). Üst solunum yolu obstrüksiyonuna katkısı olan faktörler Tablo 1’de (36) maddeler halinde gösterilmiştir.

OUAS’lu hastalarda Üst solunum yolları (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek seviyede meydana gelmez (37).

OUAS; devam eden nefes alma gayretlerine rağmen hava akımında azalma veya tamamen kesilmesi ile sonuçlanan uyku sırasındaki tekrarlayan ve fonksiyonel velofaringeal ve/veya orofaringeal kolaps ile karakterizedir. Üst havayolları kolapsı uykunun hem REM hem de non-REM fazında da görülebilir ve REM esnasındaki azalmış genioglossus kas tonusu üst havayolları obstrüksiyonuna artmış eğilime sebep olur. Bazı hastalarda OUA şiddeti REM fazında artar (38,39). REM dönemi ile ilişkili uyku apnelerinin OUA ile ilişkili olumsuz kardiyovasküler sonuçlara ve azalmış glisemik kontrolüne zemin hazırladığı düşünülmektedir (40,41).

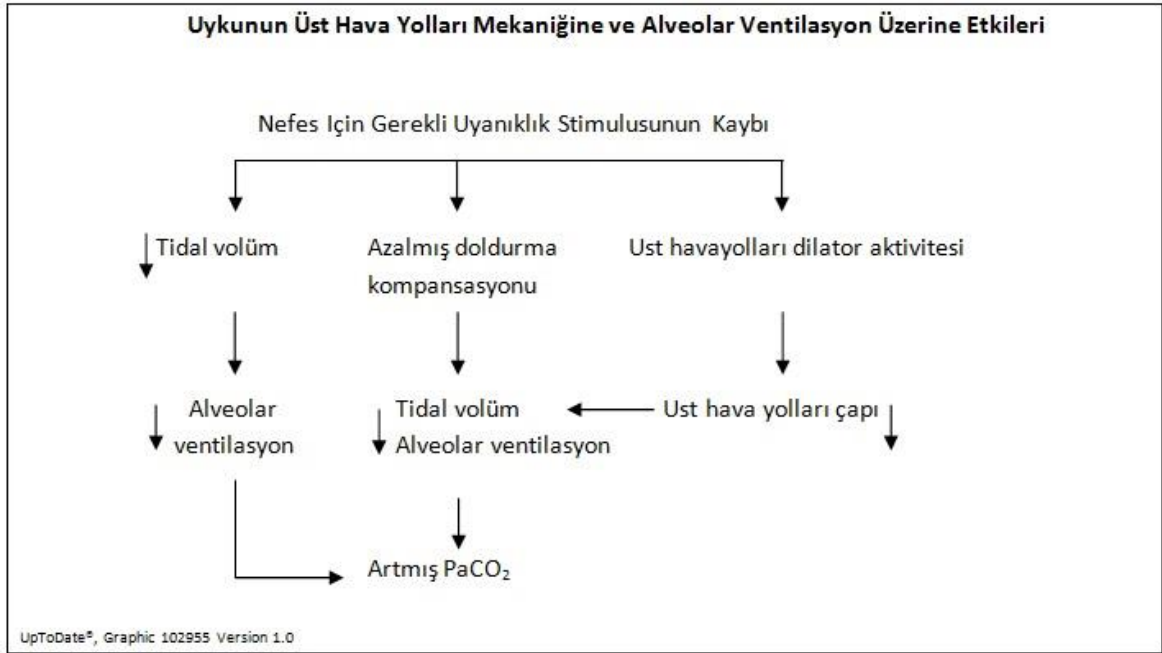
Tablo 1. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler (36)

Genel Faktörler	Mekanik Faktörler	Nöromüsküler Faktörler
▪ Yaş ▪ Erkek cinsiyet ▪ Testesteron ▪ Obezite ▪ Horlama ▪ Genetik ▪ İlaçlar	▪ Hava yolu çapı ve şekli ▪ Hipotiroidizm ▪ Akromegali ▪ Supin pozisyon ▪ Üst solunum yolu rezistansı ▪ Üst solunum yolu kompliyansı ▪ İntraluminal basınç ▪ Torasik kaudal traksiyon ▪ Mukozal adheziv etkiler ▪ Vasküler faktörler ▪ Üst solunum yolu enfeksiyonu ▪ Kronik rinit	▪ Üst solunum yolu dilatatör kasları ▪ Dilatatör kas/diyafragma ilişkisi ▪ Üst solunum yolu refleksleri ▪ Respiratuvar stimülanlar ▪ Diyafragmatik pacemaker ▪ Alkol ▪ Sedatifler
Anatomik Faktörler ▪ Spesifik anatomik lezyonlar ▪ Fasiyal dismorfi ▪ Boyun çapı ▪ Baş ve boyun pozisyonu ▪ Nazal obstrüksiyon		Santral Faktörler ▪ Hipokapnik apneik eşik ▪ Periyodik solunum ▪ Arousal ▪ Sitokinler

2.1.6.1.Üst solunum yolları (ÜSY) mekaniği

Uyku esnasında azalmış ÜSY kas aktivitesi beklenen fizyolojik bir olaydır ancak bazı bireylerde ÜSY daralması ile sonuçlanabilir. Uykunun üst havayolları mekaniğine ve alveolar ventilasyonuna etkileri Şekil 1’de görülmektedir. Uyku başlangıcındaki respiratuvar kas aktivitesini araştıran çalışmalarda respiratuvar pompa kaslarının ve ÜSY dilate edici kasların aktivitesi, dominant EEG dalgası teta (hafif uyku) ise alfa (uyanıklık) dalgasına göre daha az değişir (42).

Şekil 1. Uykunun Üst Hava Yolları Mekaniğine ve Alveolar Ventilasyon Üzerine Etkileri



ÜSY direncindeki artış; akım türbülansında, inspiratuar akım sınırlamasında ve yumuşak damak ve ÜSY yumuşak dokularının salınmasında artışa yol açar. Böylece inspiratuar hava akımının kısıtlanmasının akustik bir sonucu olarak horlama meydana gelir (43,44).

2.1.6.2.Yapısal Faktörleri

ÜSY mandibula, maksilla, kafa tabanı ve servikal spin ile kemikten bir kutu ile çevrelenmiştir. Kemikler tarafından normalden sıkı bir kapanma doku kalabalıklığına yol açar ve ÜSY'yi çevreleyen dokularda artmış basınç ve artmış transmural basınç ile sonuçlanır. Hyoid kemiğin daha aşağıya yerleşmesine sebep olur. Kraniyofasiyal yapılar ÜSY açıklığının önemli bir belirleyicisidir (45,46). 55 hastayı içeren vaka kontrollü 3 boyutlu MR çalışmalarında artmış mandibular uzunluğun erkeklerde azalmış OUA riski ile ilişkili olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hyoid kemiğin pozisyonundaki farkların dil

hacmi ile belirlendiği görülmüştür; bu durum OUA'lı hastalarda hyoid kemiğin aşağı yerleşimi dil hacmi ve artmış çevre basıncı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (47).

Kraniyofasiyal değişikliklerin OUA prevalansında ırksal ve etnik değişikliklere yol açtığı epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konmuştur. Obezitenin eşlik ettiği kraniyofasiyal değişiklikler ile beraber uykuda ÜSY obstrüksiyonunu ağırlaştırır (22,48,49).

ÜSY lümeni konektif, adipoz, vasküler ve lenfatik dokular olmak üzere boyun yumuşak dokuları tarafından çevrilidir. Çevreleyen dokulardaki basınç artışı ÜSY'da daralmayı tetikler. Artmış dil büyüklüğü, lateral faringeal duvar boyutu ve total yumuşak doku hacminde artış gibi çeşitli yumuşak dokulara ait faktörler OUA riskini artırır (50).

ÜSY yumuşak doku yapıları VKİ ve boyun çevresinden bağımsız olarak ailesel benzerlik gösterir bu yüzden yumuşak dokudaki artış ailesel genetik özellikler taşıyabilir (51). Obeziteye bağlı olarak artış görülebilir ve bu durum dil ve ÜSY dokuda çevreleyen doku basıncını arttırabilir (52).

2.1.6.3.Vasküler Faktörler

Boyundaki vasküler hacimdeki (örn. Rostral bölgeye sıvı yer değiştirmesi) artış çevreleyen doku hacminde ve basıncında artışa sebep olarak ÜSY obstrüksiyonunu tetikleyebilir. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyonun ÜSY direncinde sırasıyla azalma ve artmaya yol açabileceği gösterilmiştir (53,54).

Konjestif kalp yetmezliği, son evre böbrek hastalığı ve dirençli hipertansiyon gibi volüm artışı ile seyreden hastalarda sırtüstü uyumanın rostral doku hacmini arttırarak OUA şiddetini arttırabileceği gösterilmiştir (55–57). Bu durumun kompresyon çorapları veya diürez gibi alt ekstremitte sıvı hacmini azaltan yöntemler ile azaltılabileceği düşünülmektedir (58–61).

2.1.6.4.Nöromüsküler Faktörler

ÜSY kasları solunum, yutma ve ses çıkarma gibi bir çok kritik fonksiyonları destekler. ÜSY kaslarının büyük çoğunluğu solunum fazından (tonik aktivite) bağımsız olarak aktivite gösterir, bazı ÜSY kasları ise solunum siklusunun bir kısmında elektriksel aktivite gösterir. Örneğin tensor veli palatini kasında uykunun başlangıcı ile azalan tonik elektriksel aktivite görülür. Tensor palatin kasının ÜSY'yi sabitlediği ve faringeal kollapsı azalttığı düşünülmektedir. Genioglossus kası ise tam tersine inspiratuvar aktiviteye (tonik seviyesinin üstünde) yardımcı olur, havayolunu inspiratuvar akıma hazırlamak için torasik pompa kasları öncesinde faringeal dilatatör olarak rol alır ve posterior hava hacminin alanı artar (42,62,63).

Uyanıklığın kaybolması ile ÜSY nöromüsküler aktivitesi ve cevap verebilirlikte azalma meydana gelir, ÜSY çapı azalır, ÜSY direnci artar ve faringeal kompliyans artar. Bu fizyolojik değişikliklere verilen cevap; faringeal kollapsa duyarlılığa bağlıdır ve bu da ÜSY çapı, çevreleyen doku basıncı, kraniyofasiyal yapı ve ÜSY'nin intrinsik özelliklerine bağlıdır. ÜSY daralmasının şiddetli olduğu olgularda ise tam kapanma meydana gelebilir ve bu da OUA'ya yol açar. ÜSY biçim değiştirebilen bir tüp gibidir ve basınç değişikliklerine bağlı olarak kollapsa eğilimlidir (64).

ÜSY'da daralma veya oklüzyon, spontan/indüklenmiş hipokapnik santral apnede görülür ve bu durum ÜSY obstrüksiyonunun meydana gelmesi için negatif basıncın gerekli olmadığı düşüncesini destekler (65).

ÜSY obstrüksiyonu inspirasyonda ve ekspirasyonda da olabilir. Yüksek çevreleyici doku basıncı olan bireyler azalmış ventilator motor çıkışı ve azalmış ekspiratuvar basınç durumlarında ekspiratuvar faringeal daralmaya eğilimlidirler. Obstrüktif apne sıklıkla ÜSY'nin ekspirasyonda daralması sonrası görülür. Artmış ekspiratuvar direnç (66) veya progresif ekspiratuvar daralmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (67,68). Benzer şekilde uyarılmış hipokapnik hipopne ekspirasyondaki faringeal daralma ve artmış faringeal ÜSY kompliyansı ile ilişkilidir (69).

2.1.7. Klinik Prezantasyon

Obstrüktif uyku apne sendromunun majör semptomları; horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Bu semptomlarla birlikte diğer sistemleri ilgilendiren çok sayıda semptomları vardır. Bu semptomlar Tablo 2’de (36) belirtilmiştir.

Tablo 2. Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomlar (36)

Majör Semptomlar	Nöropsikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
▪ Horlama ▪ Tanıklı apne ▪ Gündüz aşırı uykululuk hali	▪ Sabah baş ağrısı ▪ Yetersiz ve bölünmüş uyku ▪ İnsomnia ▪ Karar verme yeteneğinde azalma ▪ Hafıza zayıflaması, unutkanlık ▪ Dikkat azalması ▪ Karakter ve kişilik değişiklikleri ▪ Çevreye uyum güçlüğü ▪ Depresyon, anksiyete, psikoz ▪ Uykuda anormal motor aktivite	▪ Ağız kuruluğu ▪ Gece terlemesi ▪ Nokturnal öksürük ▪ Noktüri, nokturnal enuresis ▪ Libido azalması, impotans ▪ İşitme kaybı ▪ Gastroözefageal reflü
Kardiyopulmoner Semptomlar ▪ Nokturnal aritmiler ▪ Uykuda boğulma hissi ▪ Atipik göğüs ağrısı		

Bu hastalarda sık gözlenen semptomlardan biri de gündüz aşırı uykululuk halidir. Gündüz aşırı uykululuk halinin standart ve objektif olarak değerlendirilmesi için “Çoklu Uyku Latans Testi” (70) geliştirilmiş, fakat yapılması zor ve bir ekip gereksinimi olduğu için “Epworth Uykululuk Skalası” (71) gibi uykululuğu ölçen pratik, öznel skalalar

düzenlenmiştir. Epworth uykululuk testinin Türkçe validasyon çalışması yapılmış ve Türkçe versiyonunun gündüz uyku halini göstermede etkin olduğu bildirilmiştir (72) .

2.1.7.1.Bulgular

Horlama ve gündüz uykululuk OUA'nın en sık bulgularıdır. Semptomların sensitivitesi %80-90 olmakla birlikte spesifitesi %50 gibi düşüktür. OUA tanısının konulmasında en yararlı semptomun noktürnal boğulma veya nefes darlığı olduğu düşünülmekle birlikte sensitivitesi %52, spesifitesi %84'tür (73). Uyku kalitesinin düşük olması, gürültülü horlama ile sonlanan sessiz uyku periyodları, halsizlik, azalmış konsantrasyon, noktürnal anjina, noktüri ve sabah başağrıları diğer semptomlardır (Tablo 3).

Güniçi aşırı uykululuk ve halsizlik OUA'nın sık görülen bulgularıdır. Gün içi aşırı uykululuk; uyanıklığın tam sağlanamaması, halsizlik ise günlük aktiviteleri yapmak için gerekli fiziksel veya zihinsel enerjinin eksik olmasıdır (74). Güniçi aşırı uykululuk; kronik seyri ve sinsi başlangıçlı olması nedeniyle kolay fark edilmeyebilir. Hastalar uykululuğunu enerjisizlik, yorgunluk gibi başka terimlerle anlatabilir (75). Hastaların davranışlarını iş hayatından ayrı olarak da sorgulamak gerekir, çünkü güniçi aşırı uykululuk iş aktivitesi ile maskelenebilir.

Güniçi aşırı uykululuk ve horlamaya ek olarak tekrarlayan uyanmaların eşlik ettiği insomnialar da OUA'yı düşündürmelidir. Kadınlarda daha sık olmakla birlikte bazı hastalar güniçi uykululuk şikayetinden daha çok olarak uyuyamadıklarından şikayet ederler çünkü bu hastalar uykularını idame ettiremezler (76). Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %75'inde tanıklı apne olup, genellikle yatak partneri tarafından fark edilir (27,29).

Sabah baş ağrıları tedavi edilmemiş OUA'lı hastaların %10-30'unda görülür (77). Uyku apne başağrısı olan bireylerde düşük oksijen satürasyonu süresi anlamlı derecede uzundur ancak başağrısı olan ve olmayan OUA'lı hastalar arasında anlamlı farklar

izlenemediğinden oksijen desatürasyonu tek başına uyku apnesi başağrılarına açıklamaya yetmemektedir (77). Bu başağrıları sıklıkla bifrontal ve sıkıştırıcı karakterde olup bulantı, fotofobi veya fonofobi eşlik etmez. Tipik olarak her gün veya haftanın çoğu günlerinde olur ve uyanmanın ardından saatlerce devam edebilir. CPAP tedavisinin ardından birkaç hafta içinde düzelme eğilimindedirler. Eğer düzelmez ise başağrılarının diğer sebepleri düşünülmelidir (77,78). Başağrısı OUA'ya sıklıkla eşlik etse de non-spesifik bir semptom gibi olabilir. Depresyonun altta yatan mekanizmalardan biri olabilir (79).

Tablo 3'e ek olarak hikaye, anamnez ve bulgular arasında hafıza bozukluğu (80), nokturi (81), depresyon (82), fibromyalji semptomları (83), gastro özefageal reflü hastalığı (84), polikistik over sendromu öyküsü (85) sayılabilir.

Tablo 3. Obstrüktif Uyku Apnesi'nin Klinik Özellikleri

Semptomlar	Muayene Bulguları
- Güniçi uykululuk - Dinlendirmeyen uyku - Gürültülü horlama - Yatak partneri tarafından şahit olunan apneler - Boğulma hissi ile uyanma - Gece huzursuzluğu - Sık uyanmaların eşlik ettiği insomnia - Konsantrasyon eksikliği - Kognitif defisitler - Ruh hali değişiklikleri - Sabah başağrıları - Canlı, garip veya tehdit edici rüyalar - Gastroözofageal reflü - Nokturi	- Dar veya dolgun havayolu - Obezite - Geniş boyun çevresi - Sistemik hipertansiyon - Hiperkapni - Kardiyovasküler hastalık - Serebrovasküler hastalık - Kardiyak disaritmia - Pulmoner hipertansiyon - Kor pulmonale - Polistemi - Sarkık gözkapağı sendromu

2.1.7.2.Fizik Muayene

OUAS'da hastalığa özgü tanı koydurucu belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Obezite ($VKI > 30 \text{ kg/m}^2$) ve tıkalı orofaringeal havayolu dışında fizik muayene sıklıkla normaldir (23). Ancak obezite de orta derecede olabilir, hastaların yaklaşık %40'ının kilosu idealin %20 fazlasını geçmemektedir (86).

Fizik muayenede asıl amaç OUAS'a yol açan anatomik ve fonksiyonel patoloji olup olmadığını incelemek ve düzeltilebilir lezyonları varsa saptamaktır. Bu amaçla boy, kilo, boyun bölgesi ölçümünü de içerecek biçimde tüm vital bulguların kontrolü ile fizik muayeneye başlanmalıdır. Hastalıkta tipik olarak obez, kalın ve kısa boyunlu vücut yapısı tanımlanmıştır. Üst solunum yolu ve nazal pasajın açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, küçük bir orofaringeal orifis ve retrognati gibi) araştırılmalıdır (87).

Birçok klinik durum üst havayolunu daraltabilir (**Tablo 4**). Retrognati, mikrognati, lateral peritonsiller daralma, makroglossi, tonsiller hipertrofi, uzamış veya genişlemiş uvula, yüksek arkli veya dar damak, nazal septal deviasyon ve nazal polipler bunların arasında sayılabilir (23). Modifiye Mallampati sınıflaması ve Friedman dil pozisyon sınıflaması da OUA şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (88).

Tablo 4. Artmış üst havayolu direncine yol açabilecek durumlar

Obezite (Artmış yağ birikimi)
Nazal obstrüksiyon
Mikrognati ve retrognati
Tonsiller hipertrofi
Uvular hipertrofi
Hipotirodizm
Akromegali
Makroglosi
Doku ödemi veya fibrozis

OUA genel obeziteye kıyasla boyun çapında (89) veya bel çevresinde artış (90) ile daha kuvvetli bir ilişkiye sahiptir.

Fizik muayenede özellikle sabahları artan hipertansiyon önemlidir. OUA'lı hastaların yaklaşık yarısına hipertansiyon eşlik eder. Aynı şekilde hipertansiyonu olan hastalarda da OUA prevalansı yüksektir. Periferik ödem, juguler venöz distansiyon gibi pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale bulguları, obezite hipoventilasyon sendromu veya kronik akciğer hastalıkları gibi gün içi hipokseminin eşlik ettiği patolojiler OUA'lı hastalarda görülebilir (91).

2.1.8. Tarama Anketleri

Birçok semptom ve bulgu OUA'lı hastaları belirlemede sınırlı bir role sahiptir. Hiçbir klinik özellik tanı koyma veya ayırıcı tanıda yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (73).

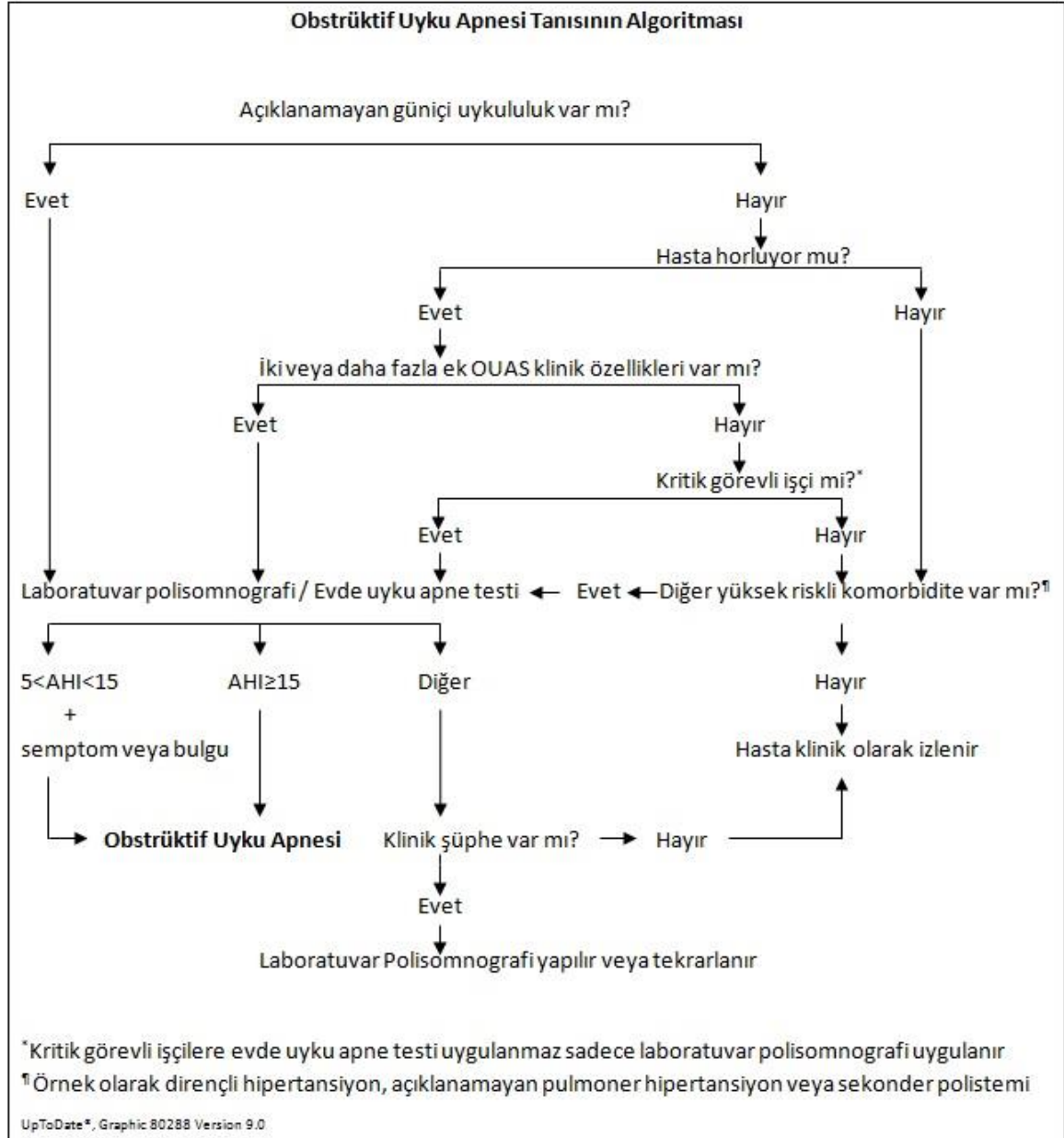
OUA'nın sık görülen semptom ve bulgularını değerlendiren ve kolay uygulanabilen skorlamalar birinci basamakta kullanılmaktadır. Ancak bu skorlamaların büyük çoğunluğunun uyku merkezlerinde veya refere edilmiş preoperatif hastalarda kullanılarak derlenmesi en büyük sınırlamalardan biridir. Bu sebeple bu skorlamaların birçoğunun sensitivite ve spesifitesi seçilmiş gruplarda yüksek görülen OUA prevalansı sebebiyle normal toplumun gerçeğinden daha fazla şekilde yorumlanmıştır. Ek olarak bu skorlamaların validasyon çalışmalarının yetersizliği, OUA'nın tanımlamalarının değişmesi ve uygulanan popülasyonların farklılığı gibi sebepler heterojeniteye neden olmaktadır (73,92).

Sık kullanılan anketler arasında STOP-Bang (93), Sleep apnea clinical score (SACS) (94), Berlin questionnaire (95), NOUAS skorlaması (96) ve SAQLI Calgary Index (97) sayılabilir.

2.1.9. Tanı Testleri ve Endikasyonları

OUA'nın klinik özelliklerinin nonspesifik olması ve klinik izlenimin tanısal doğruluğunun iyi olmaması sebebiyle objektif tanı testlerine ihtiyaç vardır (73). Tanı testleri açıklanamayan günüçi aşırı uykululuğu olan her hastaya yapılmalıdır, bu semptom OUA'nın tedaviye en iyi yanıtın alındığı semptomdur (98). Günüçi uykululuğun eşlik etmediği horlaması olan pilot, otobüs şoförü, kamyon şoförü gibi spesifik mesleklere sahip olunması veya Şekil 2'de görülen klinik özelliklerin iki veya daha fazlasına sahip olunması tanı testlerinin yapılması için yeterlidir. Horlaması ve günüçi aşırı uykululuğu olmayan hastalar için tanı testleri özellikle obez ve OUA'nın diğer klinik özellikleri taşıyan, dirençli hipertansiyon, açıklanamayan pulmoner hipertansiyon, sekonder polistemi görülen spesifik ve yüksek riskli grupta yapılabilir. Bu algoritma Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 2. Obstrüktif uyku apnesi tanı algoritması



2.1.9.1.Yardımcı Tanı Testleri

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda rutin laboratuvar incelemelerinin kesin tanı konulmasında etkisi olmamakla birlikte, tanıyı desteklemesi, hastalığın komplikasyonlarını saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle başvurulmaktadır (99). OUAS'lı hastalarda polisitemi görülebilir. Atrial natriüretik peptid salınımı artışı olabilir, beraberinde idrar ve sodyum atılımı artabilir ve proteinüri saptanabilir. Özellikle yaşlı hastalarda OUAS tanısı konulduktan sonra hipotiroidi taraması yapılmalıdır (99).

Akciğer grafisi kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı vb eşlik eden bazı hastalıkların tanısı veya kor pulmonale gibi komplikasyonları saptamak amacıyla istenilebilir.

Solunum fonksiyon testleri normal olabileceği gibi obeziteye bağlı restriktif patern veya overlap sendromu varlığında obstrüktif patern de olabilir. Kan gazlarının genellikle normal olması beklenir ancak hipoksemi ve/veya hiperkapni olabilir (100).

Bu hastalarda uyku sırasında çarpıntı veya ritim bozukluğu olabilir. Apne epizodları esnasında orta dereceli bradikardi, solunumun tekrar başlaması ile taşikardi, az sayıdaki hastada ventriküler taşikardi veya ani ölümler görülebilir (99).

Obstrüktif uyku apne sendromunun önemli semptomlarından olan gündüz aşırı uyku halinin objektif olarak ortaya konması ve derecesinin tespit edilmesi için oluşturulan “Çoklu Uyku Latans Testi” ile hastanın gün içinde yatağa girdikten ne kadar sonra uyuduğu gözlenir. Gündüz aşırı uyku halinin objektif olarak ortaya konmasına yarayan diğer bir yöntem ise “Uyanıklığın Sürdürülmesi Testi”dir. Bu testte ise hastadan uyumamaya çalışması istenerek ne kadar uyanık kaldığı ölçülür (70).

2.1.9.2.Polisomnografi

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında kullanılan altın standart test polisomnografi (PSG)'dir. Polisomnografi, uyku laboratuvarlarında uyku bozukluklarını saptamak için kullanılan kayıt tekniklerinin genel ismidir (101).

Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykuyla birlikte solunum ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin kaydedilmesi gereklidir. Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler; elektroensefalografi, elektromyografi-submental ve tibialis, elektrookülografi, elektrokardiyografi, oral/nazal hava akımı, torako-abdominal solunum hareketleri, kan oksijen saturasyonu ve vücut pozisyonudur (102). Elektroensefalografi, elektrookülografi ve submental elektromyografi ile uyku evrelemesi yapılarak yüzeysel uyku olan Non Rapid Eye Movement (NREM) evre 1 ve 2, derin uyku (NREM evre 3) ve REM uykusu belirlenir. Oro-nazal hava akımı ve torakoabdominal solunum hareketlerinin değerlendirilmesiyle apnenin olup olmadığı, varsa tipi ve süresi belirlenir. Oksijen saturasyonu ile postapneik ve/veya nonapneik desaturasyonların olup olmadığı, varsa derecesi ve süresi belirlenir. Nabız ve elektrokardiyografi kaydı ile kardiyak patolojiler (ritm bozuklukları, myokard iskemisi ve ventriküler hipertrofi vb) belirlenir. Elektromyografi tibialis ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır (32, 37).

Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve NREM dönemlerinden oluşur. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşir. İlk REM, uykunun başlamasından 90-120 dakika sonra ortaya çıkar. İlk saatlerde NREM uykusu fazla, REM dönemi az, gecenin ilerleyen dönemlerinde NREM uykusu azalır, REM dönemi artar (103,104).

Non Rapid Eye Movement evre 1 ve 2 yüzeysel veya hafif uyku, evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. NREM uyku, toplam uykunun %75-80'ni oluşturmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda PSG’de; NREM evre 1 ve 2 süresi artmış ve NREM evre 3 süresi azalmıştır. Sık tekrarlayan apne, hipopne, arousallar ve oksijen desatürasyonu atakları saptanır. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler, paradoksal karın ve göğüs hareketleri izlenir. REM evresinde apne sıklığı, süresi, oksijen desatürasyon derecesi ve süresi artar. PSG ile belirlenen AHİ, hastalığın ağırlığının tek objektif göstergesidir. Buna göre; AHİ 5’den az ise normal, 5-15 arasında ise hafif, 16-30 arasında ise orta ve 30’dan fazla ise ağır OUAS olarak sınıflandırılmıştır (105).

Uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi tetkiki OUA tanısı için altın standarttır. OUA tanısı konulan ve PAP (Pozitif Havayolu Basıncı) tedavisi gerektiği saptanan hastalara pozitif hava basıncı titrasyonun belirlenmesi için tekrar PSG tetkiki yapılır. Yarı geceli laboratuvar polisomnografisi de benzerdir ancak gecenin ilk kısmında tanı kısmı yapılırken gecenin ikinci kısmında titre edilmiş pozitif hava basıncı ile tedavi kısmı yapılır. Altın standart olarak kabul edilmesine rağmen hastada klinik olarak OUA’dan şüpheleniliyorsa negatif PSG sonucuna şüphe ile yaklaşılmalıdır. Bu durumda PSG tekrarı mantıklıdır. PSG’nin geceden geceye farklılık göstermesi birçok çalışmada kanıtlanmıştır (106,107).

2.1.9.3. Ev Uyku Apne Testi (HSAT)

Evde uyku apne testleri (HSAT) gittikçe popüler olmakla ve OUA testinde A.B.D.’de yasal olarak kullanılmasıyla beraber medikal komorbiditeleri (örn. Kalp yetmezliği) olmayan ve OUA şüphesi ağır basan hastalar için daha kabul edilebilir ve ekonomik bir alternatif olabilir (108,109).

Rosen ve arkadaşlarının taşınabilir takip cihazlarının teşhis ve tedavi etkinliğinin araştırıldığı 373 katılımcının dahil olduğu çok merkezli çalışmada HSAT ve otomatik titreli CPAP sonrası fiks edilerek devam edilen CPAP rejimi ile laboratuvar PSG ve konvansiyonel CPAP titresi rejimleri karşılaştırılmıştır (110). Saatte AHI>15 olan

hastalarda iki grup arasında efektif titrasyon, titrasyon basınçları, tedavi süresi veya gün içi uykululuk arasında fark görülmemiştir.

Birçok HSAT aracı havaakımını, respiratuvar eforu, kan oksijenasyonunu ve periferik arteriyel tonometriyi ölçer (111). HSAT diğer bir uyku hastalığından şüphelenilmesi durumunda veya hastanın OUA dışındaki uyku ilişkili hastalıklarına predispozan komorbiditeler olması durumunda kullanılmamalıdır. HSAT kullanımında minimum respiratuvar olayların tespit edilebilmesi için gerekli kayıt süresinin uzunluğu minimum 300 dakika olmalıdır (112).

2.1.10. Ayırıcı Tanılar

OUA teşhisi artmış obstrüktif apne olayları sıklığı ve günün içinde bozulmuş uykuya bağlı bulguların kombinasyonuna bağlı olarak koyulur. Yetişkinlerde OUA teşhisi şu şekildedir (113):

- Bir saatte (PSG için) veya kayıt edilen sürede (HSAT için) 5 veya daha fazla obstrüktif respiratuvar olaylar (obstrüktif ve karışık apneler, hipopneler veya arousallar ile ilişkili respiratuvar eforlar) ile aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:
 - Uykululuk, dinlendirmeyen uyku, takatsizlik veya insomnia bulguları
 - Nefesi tutarak, boğularak veya nefes darlığı ile uyanma
 - Habitüel horlama, nefeste kesilmeler veya bunların eş tarafından görülmesi
 - Hipertansiyon, mood bozukluğu, kognitif disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon veya tip 2 diyabetes mellitus
- İlişkili semptomlar veya komorbiditelerden bağımsız olarak bir saatte (PSG için) veya kayıt edilen sürede (HSAT için) 15 veya daha fazla obstrüktif respiratuvar olaylar (apneler, hipopneler veya respiratuvar efor ilişkili arousallar).

OUA'nın ayırıcı tanısında uyku bozukluğu ve/veya günüçi uykuluğa yol açan medikal durumlar yer alır. OUA olmadan gürültülü horlama, sirkadiyen ritm bozuklukları veya yetersiz uyku, uykudaki periyodik bacak hareketleri, santral uyku apnesi, primer respiratuvar hastalıklar, aspirasyon ve gastroözefegal reflü hastalığı günüçi aşırı uykululuğun ayırıcı tanısında yer alır (Tablo 5). Bu klinik durumların birçoğu anamnez ve öykü, polisomnografi veya HSAT ile dışlanabilir. Vardiyalı halde gece çalışanları, narkolepsi, üst hava yolu direnci sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya restriktif akciğer hastalığı gibi respiratuvar hastalıklar, yönetimi iyi olmayan astım ve aksesuar kası etkileyen nöromusküler hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer durumlardır.

Uyku sırasında anormal ses ve duyulara veya ani uyanmalara sebep olan bazı hastalıklar da OUA'nın ayırıcı tanısında yer alır (Tablo 6).

Tablo 5. Günüçi Aşırı Uykululukta Ayırıcı Tanı

Yetersiz Uyku ▪ Uyku yoksunluğu ▪ Çevresel etkenler	Tıbbi ve genetik bozukluklar ▪ Hipotroidizm ▪ Obezite ▪ End-stage renal hastalık ▪ Adrenal yetmezlik ▪ Hepatik ensefalopati ▪ Niemann-Pick tip C ▪ Prader-Willi sendromu
Uyku Bozuklukları ▪ Obstrüktif uyku apnesi	Psikiyatrik hastalıklar ▪ Depresyon

▪ Santral uyku apnesi ▪ Uyku-ilişkili hipoventilasyon veya hipoksemi ▪ Hipersomnolansın santral nedenleri ○ Narkolepsi tip 1 veya 2 ○ Kleine-Levin sendromu ○ İdiyopatik hipersomnia ▪ Sirkadiyen ritm uyku-uyanıklık bozuklukları ○ Gecikmiş uyku fazı ○ Gelişmiş uyku fazı ○ Jet lag ○ Nöbet usulü çalışma ▪ Huzursuz bacak sendromu ▪ Periyodik bacak hareket bozuklukları	▪ Anksiyete ▪ Madde kötüye kullanımı ○ Alkol ○ Narkotikler ○ Opioid ○ Stimulan geri çekilmesi ▪ Psikojenik uykusuzluk
Diğer Nörolojik Sebepler ▪ Nörodejeneratif hastalıklar ○ Parkinson ○ Lewy cisimcikli demans ○ Alzheimer ○ Multipl sistem atrofisi ▪ Myotonik distrofi ▪ Multipl Seklerezis ▪ Amyotrofik lateral skleroz ▪ Talamus, hipotalamus veya beyinsapını etkileyen yapısal lezyonlar ▪ Travmatik beyin hasarı ▪ Letarjik ensefalit ▪ Serebral typanosomia	İlaçlar ▪ Benzodiazepinler ▪ Non-benzodiazepin sedatifler ▪ Antipsikotikler ▪ Opioid analjezikler ▪ Beta blokerler (lipofilik) ▪ Barbituratlar ▪ Antihistaminler ▪ Antikonvülzanlar ▪ Sedatif antidepresanlar

Tablo 6. Obstrüktif Uyku Apnesini taklit eden Uyku Bozuklukları

Primer horlama
Altta yatan pulmoner hastalık
Uyku ile ilişkili laringospazm
Anormal yutkunma bozukluğu
Panik atak
Nokturnal astım
Gastroözefageal reflü
Uykuda boğula hissi
Nokturnal nöbetler
Insomnia (tekrarlayıcı uyanmalar)

UpToDate®, Graphic 50784 Version 2.0

2.1.11. Tedavi

OUA uzun soluklu multidisipliner yaklaşımın gerektiği kronik bir hastalıktır. Tedavi amaçları uykuda apne, hipopne ve oksihemoglobin desatürasyonunu azaltmak veya ortadan kaldırmaktır ve böylece günüçi fonksiyonların geri kazanımı ve yaşam kalitesinde artış sağlanmaktadır. Sistemik kan basıncı kontrolü ve kardiyovasküler morbiditeyi azaltmak tedaviye olumlu katkı sağlar. American Academy of Sleep Medicine (AASM) (23), American Thoracic Society (ATS) (114), American College of Physicians (ACP) (115) ve International Geriatri Sleep Medicine Force (116) yetişkinlerde OUA yönetimi için kılavuzlar yayınlamıştır.

Ana tedavi kilo kaybı ve pozitif havayolu basıncı (PAP)'dır. Birçok randomize kontrollü çalışmalarda kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişikliklerinin (117–119) ve PAP'ın (120–122) tedaviye olumlu etkileri kanıtlanmıştır (123).

PAP tedav yöntemleri sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), be-level pozitif havayolu basıncı (BiPAP), ASV, APAP, AVAPS'dır. PAP'dan maksimum yararlanım hastaların tedaviye uyumu ile yüksek derecede ilgilidir. PAP kullanımı düzenli olarak kontrol edilmeli ve kullanımının değerlendirilmesinde objektif kriterler kullanılmalıdır. Yeni cihazlar aynı zamanda hasta uyumunu, kullanım süresini, maske kaçacağını ve rezidüel Apne-hipopne indeksi (AHI)'ni de takip edebilmektedir (124).

Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisinde konservatif ve spesifik tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Konservatif tedavi tüm hastalara uygulanmalıdır. Konservatif tedavide; kilo kontrolü, alkol ve sedatiflerden uzak kalma, sigara içmeme, uyku sırasında uygun pozisyon seçimi, gün içerisinde aşırı uyuklama olabileceği için araba kullanımının mümkün olduğu kadar engellenmesi gibi genel önlemler vardır. Spesifik tedavi her hasta ayrı ayrı değerlendirilerek verilmelidir. Bugüne kadar OUAS tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur.

Tedavi alternatifleri arasında; zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt kullanımı ve cerrahi tedavi yer almaktadır (125,126).

Nazal CPAP; OUAS hastaları için en çok kullanılan tedavi şeklidir ancak etkinliği büyük ölçüde hastanın uyumuna bağlıdır. “Bi-Level Positive Airway Pressure” tedavisi ekspirasyon sırasında pozitif basınçtan rahatsız olduğu veya başka bir nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OUAS ile birlikte alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin (KOA, restriktif akciğer hastalığı, obezite-hipoventilasyon sendromu vb) varlığında uygulanmalıdır. Ayrıca pozisyonel apnesi olanlarda ve yüksek basınç değişkenliği olanlarda “Automatic Positive Airway Pressure” (APAP) cihazı önerilmektedir. Anatomik tıkanıklığa yol açan sorunların yeri tam olarak saptanıyorsa cerrahi ile düzeltilmelidir (125,126).

OUA tedavisinde seçilmiş hastalarda umut vadeden alternatif tedaviler arasında oral elektronik aletler, üst havayolu cerrahisi ve hipoglossal sinir stimülasyonu sayılabilir. Burun sabitleyicileri, ekspiratuvar valfler ve çene kayışı gibi çeşitli cihazlar horlama sorununa ve hafif derece OUA'ya yardımcı olabilir ve sıklıkla profesyonel tıbbi yardıma

başvurmadan önce hastalar tarafından denenirler. Orta şiddetli OUA'sı olan ve pozitif havayolu basıncını tercih etmeyen veya yeterli cevap almayan bazı hastalarda oral elektronik aletler iyi derecede tolere edilebilir ve OUA semptom ve bulgularını iyileştirebilir (127).

Cerrahi yöntemler arasında uvulo palato faringoplasti, trakeostomi ve maksillofasiyal cerrahi yer almaktadır (125,126). CPAP'a ek olarak davranış değişiklikleri, kilo kaybı ve egzersiz (128), non-supin şeklinde (örneğin yan yaslanmak, tenis topu tekniği) uyku pozisyonu (129) ve alkolden kaçınmak (130) gibi terapiler işe yarayabilir (131).

2.1.12. İlişkili Hastalıklar

Obstrüktif uyku apne sendromu başta üst solunum yolu patolojileri olmak üzere pulmoner, endokrin, kardiyovasküler, nöromusküler vb birçok hastalıkla birlikte görülmektedir. Bu hastalıklar Tablo 7'de toplu halde görülmektedir (132).

Tablo 7. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıklar

Konjenital hastalıklar	Kardiyovasküler hastalıklar	Endokrin hastalıklar	Diğer uyku bozuklukları
Trisomi 21 Marfan sendromu	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalıkları Sol kalp yetmezliği, Sağ kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon Kardiyak aritmiler, ani ölüm	Hipotiroidi, Akromegali Diabetes mellitus, Obezite Testosteron tedavisi	Periyodik bacak hareketleri sendromu Narkolepsi, İnsomnia Uyku terörü Uyurgezerlik

Üst solunum yolu patolojileri	Akciğer hastalıkları	Kollajen doku hastalıkları	Diğer
Hipertrofik tonsil Adenoid vejetasyon, makroglossi Septum deviasyonu Allerjik rinit, nazal polip Mikrognati, retrognati Larenks hastalıkları, Neoplazmlar	Astım, KOAH Bronşiyal hiperreaktivite Restriktif akciğer hastalıkları	Sistemik lupus eritematozus Romatoid artrit Skleroderma	Kronik böbrek yetmezliği Libido azalması, impotans Noktüri, noktürenal enürezis, proteinüri İşitme kaybı, glokom Sekonder polisitemi Kronik yorgunluk sendromu
Gastrointestinal sistem hastalıkları	Nörolojik hastalıklar	Psikiyatrik hastalıklar	
Gastroözefageal reflü	Nöropatiler Primer kas hastalıklar Spinal hastalıklar Myastenia gravis	Bilişsel bozukluk Anksiyete Depresyon	

2.1.13. Komplikasyonlar ve Olumsuz Sonuçlar

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda gündüz aşırı uykuluk, depresyon, bilişsel fonksiyonlarda ve performansta azalma sebebiyle yaşam kalitesi etkilenir (133). Bu hastalarda kişilik ve davranış değişiklikleri, muhakeme, dikkat, dikkat, öğrenme ve hafıza bozuklukları görülebilir (134).

Obstrüktif uyku apne sendromunun yaşam kalitesini etkilediği literatürlerde bildirilmesine rağmen, bu durumun hastaların eşlerine olan etkilerine pek dikkat çekilmemiştir. Literatürde az sayıdaki çalışmalarda OUAS'lı hastaların eşlerinde de hayat kalitesinin bozulduğunu belirtmişlerdir. Gece boyunca horlama ve soluk kesilmeleri eşlerin de yaşam kalitelerini azaltır. Eşler ilk zamanlarda bu durumu yadırgamakta ancak zaman içinde gerek horlamayı ve uyku apnesini, gerekse apneler nedeniyle yatakta huzursuz uyuyan eşlerini kabullenmektedir. Hastalarda horlama, aşırı uyku hali, erkek hastalarda görülen empotans ve kadın hastalarda görülen libido azalması gibi nedenlerle eşler arasında ciddi sorunlar görülebilir. OUA'lı hastalar azalmış günüçi uyanıklık ve yaşam kalitesinden kardiyovasküler morbiditeler ve hastaneye yatış gerektiren mortaliteye kadar geniş yelpazede olumsuz tıbbi sonuçlar için artmış risk taşırlar (36,135).

2.1.13.1.Gün İçi Fonksiyonel, Kognitif Ve Psikiyatrik Etkiler

OUAS aşırı günüçi uykululuk hali, dikkatsizlik ve halsizlik gibi günlük fonksiyonları bozabilecek, kognitif eksikliklere yol açabilecek ve sonunda çeşitli şiddetli kazalara sebep olabilecek klinik bir durumdur (20,136-138). OUA'lı hastaların tıbbi kaynakları daha çok harcadığı, diğer bireylere oranla daha çok iş göremezlik aldıkları ve kazalar, iş kalitesinde düşüklük, yaşam kalitesinde düşme gibi indirekt sebepler ile ekonomiye büyük yük getirdiği bilinmektedir (139).

OUA'lı hastaların hasta olmayan bireylere kıyasla yaklaşık 2 kat daha fazla depresyon insidansına sahip oldukları ve bu riskin kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (140,141). Dokuzbinyediyüzondört yetişkin üzerinde yapılan ulusal bir anket çalışmasında horlama ve apnelerin majör depresyon ile bağlantılı olduğu ortaya

konmuştur ve uyku uzmanları ve psikiyatristler tarafından OUA'lı hastalarda depresyonun rutin olarak taranması fikri gündeme getirilmiştir (82).

Dokuz gözlemsel çalışma ve 1275 hastayı kapsayan bir metaanalizde ise OUA'lı hastalarda yaklaşık iki kat daha fazla olarak kadınlarda cinsel disfonksiyon veya erkeklerde erektil disfonksiyon gözlenmiştir (142).

2.1.13.2.Uykulu Sürüş Ve Motorlu Taşıt Kazaları

OUA'lı hastalarında motorlu taşıt kazaları 2-3 kat daha sık görülmektedir ve bu rakamlar bu hastalardaki kardiyovasküler olaylara bağlı morbidite ve mortaliteye bağlı etkiler ile benzer oranlardadır (138).

Tüm OUA'lı hastalar tedavi edilmediğinde doğacak artmış motorlu taşıt kazası riskine ve uykululuk halinde kullanılan motorlu taşıt veya tehlikeli alet operatörlüğünün potansiyel sonuçlarına karşı uyarılmalıdır (114). Başarılı bir OUA tedavisi operatör ve sürücü performansını artırır ve oluşabilecek kazaları azaltır.

2.1.13.3.Kardiyovasküler Morbidite

Tedavi edilmemiş, orta veya yüksek şiddetli OUA'lı hastalar sistemik hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalıkları kardiyak aritmi, kalp yetmezliği ve inme gibi çeşitli kardiyovasküler morbiditeler açısından risk altındadır.

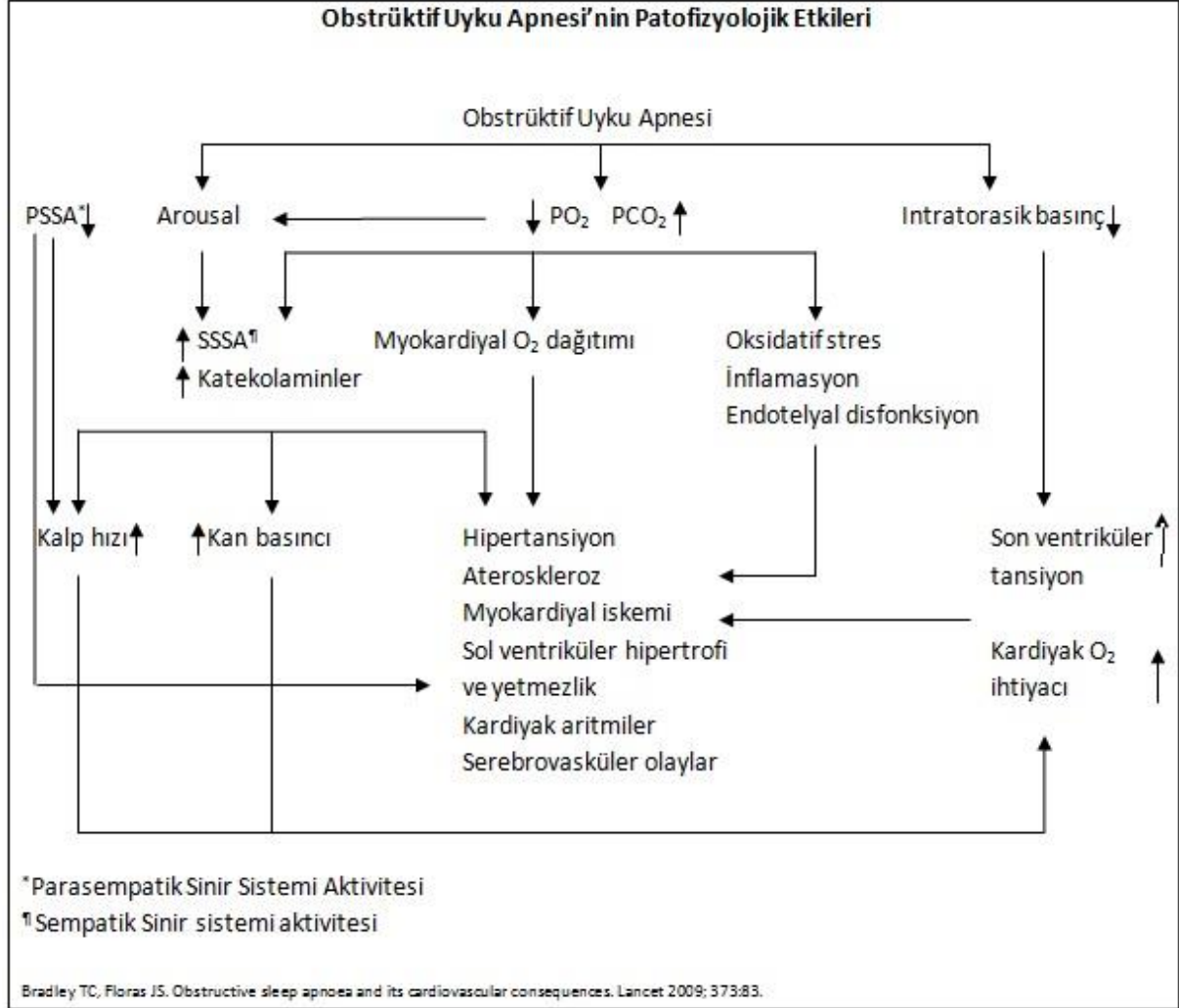
OUA'nın erkeklerde 2-4 kat daha sık olduğu bilinmekle beraber, miyokard hasarı belirteçleri ve rastlantısal kalp yetmezliği ile OUA arasındaki ilişki kadınlarda erkeklere göre daha güçlüdür (143). Sol ventriküler hipertrofi ile OUA arasındaki ilişki kadınlarda belirgindir.

Anormal solunum ve arousal paterninin hemodinamik, otonomik, inflamatuvar ve metabolik etkileri OUA'nın kardiyovasküler morbiditesinin patogenezinde rol oynar (144) (Şekil 3).

OUA uyku sırasında sempatetik aktivitede anlamlı derecede artış ile beraberdir ve bu kalp hızı ve kan basıncını etkilemektedir (145). Sempatetik aktivite; hipoksi ile kemorefleks stimülasyonu, hiperkapni, barorefleksler, pulmoner afferentler, kalbe venöz dönüşte bozukluklar ve kardiyak outputta değişiklikler gibi değişik birçok mekanizma ile artar. Endotelyal disfonksiyonun da önemli rolü vardır (146).

The Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints (SAVE) adlı 2717 hastayı kapsayan çok merkezli randomize klinik çalışmada OUA'lı hastalar 3.7 yıl boyunca takip edilmiş ve CPAP tedavisi sonrası AHI'nın 29'dan 3.7'ye düşmesine rağmen kardiyovasküler ölüm, myokard enfarktüsü, inme, unstabil anjina veya geçici iskemik atak gibi kardiyovasküler olaylarda azalma görülmesine rağmen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşamamıştır (147). Şiddetli OUA'lı hastalarda pulmoner hipertansiyon prevalansı yaklaşık %20'dir (148). Başlangıçta normotansif olan OUA'lı hastalarda rastlantısal hipertansiyon riski artmıştır (149) ancak bu yargı henüz net değildir, epidemiyolojik çalışmalarda OUA ile rastlantısal hipertansiyon arasındaki ilişkinin obeziteye bağlı olduğu söylenmektedir (150). Ancak Peppart ve arkadaşları OUA ile hipertansiyon arasında hastalığın şiddetine bağımlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (151). $5 < \text{AHI} < 15$ olan hastalarda olmayanlara göre hipertansiyon riski yaklaşık 2 kat artmışken, $\text{AHI} > 15$ olan hastalarda hiç olmayanlara göre bu risk yaklaşık 3 kat artmıştır (151).

Şekil 3. Obstrüktif uyku apnesinin patofizyolojik etkileri



2.1.13.4. Metabolik Sendrom Ve Tip 2 Diyabet

OUA'lı hastalarda insülin direnci ve tip 2 diyabet prevalansı artmıştır. Bu ilişki obezite gibi risk faktörleri ile bağlantılı olsa da OUA şiddeti ile insülin direnci, tip 2 diyabet, yetersiz diyabetik kontrol, glukoz etkinliği ve pankreatik beta-hücresi fonksiyonu arasında bağımsız ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (152–155). Afro-Amerikan ve beyaz ırkta açlık glikozu ve OUA şiddeti arasında yaklaşık 2 katlık bir insidans artışı ilişkisi ortaya konmuş olup, Hispanik ve Çin toplumlarında açlık glikozu ve OUA şiddeti arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır (156).

Metabolik sendromu olan hastalarda OUA bağımsız olarak artmış glukoz ve trigliserid seviyeleri, inflamasyon belirteçleri, arteriyal duyarlılık ve ateroskleroz ile ilişkili olarak görülmüştür. OUA obezite ve metabolik sendroma bağlı kardiyometabolik riskleri kötüleştirebilir (157).

Yaş, VKİ, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeler, gelir düzeyi ve sigara gibi parametreler sabit tutulduğunda OUA'lı hastalarda yeni diabet gelişme oranı 5 yıl içinde yaklaşık %9'dur ve AHI 30'dan büyük olan olgular ile AHI 5'ten küçük olan olgular kıyaslandığında diyabet görülme riski yaklaşık %30 artmıştır (158).

2.1.13.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

OUA'ya bağlı aralıklı noktürn timer hipoksi alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) gelişimine veya şiddetlenmesine obezite gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak neden olabilir (159). OUA ile NAFLD arasındaki ilişki halen araştırılmakta olup, patogeneizde yer alan aralıklı kronik hipoksinin temelinde hipoksi indükleyici faktör (HIF), nükleer factor-kappa B, katlanmamış protein cevabı ve hipoksik adipoz doku inflamasyonu gibi geniş moleküler mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (160). OUA'lı hastalarda noktürn timer hipoksi şiddeti ile steatoz arasında bağımsız ve kuvvetli bir ilişki mevcuttur (161).

2.1.13.6.Perioperatif Komplikasyonlar

OUA'lı hastalarda postoperatif oksijen desatürasyonu, akut respiratuvar yetmezlik, postoperatif kardiyak olaylar ve yoğun bakım ünitesi ihtiyacı gibi çeşitli perioperatif komplikasyonlar görülebilir (162). Uyku apnesi olan hastalarda aspirasyon pnömonisi, akut respiratuvar distress sendromu, postoperatif pulmoner komplikasyonlar ve postoperatif entübasyon/meکانik ventilasyon ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha sık olarak izlenmiştir. Ek olarak ortopedik cerrahi sonrası ortaya çıkan pulmoner embolizm uyku apnesi olan hastalarda anlamlı derecede daha sık olarak tespit edilmiştir (163).

OUA'nın şiddeti ve cerrahi prosedürün invazifliği OUA'lı hastalarda oluşabilecek perioperatif risklerin en önemli belirleyicisidir (164,165). OUA ile ilişkili obezite, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmiler, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi diğer komorbiditelerin de artmış perioperatif komplikasyon oranlarına katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Bu sebeple Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) ve Amerika Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından OUA'ya bağlı perioperatif komplikasyonları azaltmak ve yönetmek adına çeşitli kılavuzlar ve protokoller dahi geliştirilmiştir (164,165).

2.1.13.7.Mortalite

Tedavi edilmemiş ve şiddetli ($AHI \geq 30$) OHA'lı hastalar obezite, yaş, cinsiyet, VKİ skorları ve diğer kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak 2-3 kat artmış mortalite riski taşırlar (166–168). Uyku ilişkili aralıklı hipoksinin genel mortalite ile bağımsız olarak ilişkili olduğu ancak bu ilişkin uyku fragmentasyonu ile mortalite arasında kurulamamıştır (166, 167). OUA inme veya herhangi bir sebepten dolayı ölüm riskini anlamlı derecede arttırmaktadır ve bu risk artışı hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (169).

Molnar ve arkadaşlarının 2015 tarihli %93'ü erkek olan üç milyonluk ulusal kohort çalışmasında OUA olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında tedavi edilmemiş OUA'lı hastaların %86, tedavi edilmiş OUA'lı hastaların ise %35'lik mortalite riski taşıdığı ortaya konmuştur. Tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş OUA'lı hastalarda sırasıyla 3.5 ve 3 katlık koroner arter hastalığı ve her iki grup için 3.5 kat yeni inme oluşma riski mevcuttur. Yeni kronik böbrek hastalığı gelişme riski ise tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş OUA'lı hastalarda sırasıyla yaklaşık 2.3 ve 2.8 kat olarak bulunmuştur (170).

OUA ile genel mortalite arasındaki bu ilişki erkeklerde kadınlardan daha çok ve gençlerde yaşlılardan daha çok kuvvetli bir ilişkidir (171).



2.2. VİTAMİN D

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar için önemli rolleri olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. Önceleri sadece yağda eriyen bir vitamin olarak değerlendirilen D vitamini günümüzde endojen olarak sentez edilebilen bir prohormon olarak kabul görmektedir (172). D vitamini kalsiyum (Ca) ve fosforun (P) kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir.

Gominak ve Stumpf vitamin D'nin filogenetik olarak en eski steroid hormonlardan biri olduğunu ve reseptörlerinin santral sinir sisteminde hipofiz, hipotalamus ve beyin sapında yer aldığını öne sürmüşlerdir (173). D vitamini reseptörlerinin ayrıca kardiyak atriumun myoendokrin hücrelerinde, dişlerden gastrik bezlere ve entero-endokrin hücrelerden pankreatik ada hücrelerine kadar tüm gastrointestinal sistemde, testisler, epididim, prostat, meme bezleri, over ve fallop tüplerinde bulunduğu bilinmektedir (174).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Grubunun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletlerinde adölesan ve erişkinlerin ancak dörtte birinde vitamin D düzeyi normal sınırlar içindedir (175). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'nın yaklaşık yarısında ve geri kalan dünyanın üçte ikisinde vitamin D eksikliği vardır (176). Bu veriler vitamin D eksikliğinin giderek artan önemini ortaya koymaktadır. Genel kanının aksine erişkin ve sağlıklı sayılan bireylerde de D vitamini eksikliğinin tahmin edilen düzeylerin çok üzerinde olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliği halinde oluşabilecek olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir toplum sağlığı sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır.

Serum 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin 20 ng/mL altındaki düzeyleri azalmış fiziksel aktivite düzeyi, kırık riskinde artış ve yüksek mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur (177). Bu nedenle vitamin D eksikliğinin neden olduğu fiziksel aktivite azalmasına bağlı olarak gelişebilecek fiziksel ve emosyonel kayıplar ile bozulan yaşam kalitesi gibi ikincil etkileri ilgi konusu olmaktadır (178).

Yapılan alışmalar D vitamini eksikliğinin ileri evre kanser hastalarında yorgunluk veya anoreksi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (179). Birinci basamak sağlık hizmetleri basamağına yorgunluk, kas ağrıları ve başağrısı ile başvuran 572 hastanın vitamin D düzeylerinin incelendiği çalışmada hastaların %58’inde hipovitaminoz görülmüş ve bu vitamin D eksikliğinin non-spesifik kas ve baş ağrıları ve yorgunluk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (180). Prospektif non-randomize terapötik bir çalışmada yorunluk şıkayeti ile başvuran 174 hastanın %77’sinde düşük vitamin D düzeyleri tespit edilmiş. Ergokalsiferol tedavisi sonrası serum D vitamini yükselen hastaların yorgunluk düzeylerinde belirgin azalmalar tespit edilmiştir (181). D vitamini eksikliği olan kişilerde yorgunluğun nedeni olarak mitokondriyal oksidatif kapasitenin azalması gosterilmiştir ve kolekalsiferol tedavisinin egzersiz sonrası kas mitokondriyal maksimal oksidatif fosforilasyonunu güçlendirdiği grlmştir (182).

Düşük serum D vitamini düzeylerinin güniçi uykululukta artışa sebep olduğu gösterilmiştir (183). D vitamini eksikliğinin uyku patolojilerinin oluşmasında önemli rolü olduğu ve vitamin replasmanının hastaların çoğunda semptomları düzelttiği grlmştir (173).

Mesci E. Ve ark. 25(OH)D düzeylerine göre 30’ar kişilik üç grup hastayı içeren çalışmasında, vitamin D eksikliğinin yorgunluk ve güniçi uykululuk hali ile ilişkili olduğu ve bu durumun fiziksel aktivite düzeylerinde düşüklük ile sonuçlandığını ortaya koymuşlardır (184).

2.2.1. Vitamin D Metabolizması

Vitamin D yağda çözünen bir takım sekosteroid hormonlar topluluğu içindedir ve diyetle alınabilir. Kolekalsiferol (D3) hayvansal ürünlerde bulunan formudur ve 7-dehidrokolesterol'ün deride güneş ışığının ultraviyole etkisi ile üretilir (5,185). Ergokalsiferol (D2) bitkisel kaynaklı ergosterol'ün güneş ışığına maruziyeti ile oluşur. Biyolojik aktivite için D2 ve D3 iki hidroksilyasyon reaksiyonuna girmelidir. Hepatik hidroksilasyon ile kalsidiol diye bilinen 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşur ve sıklıkla fonksiyonel vitamin D durumunu değerlendirmek için kullanılır. İkinci hidroksilasyon basamağı böbreklerde gerçekleşir ve kalsitriol diye bilinen 1,25 dihidroksivitamin D (1-25OHD) oluşur. Hidroksilasyon paratiroid hormonu, serum kalsiyum ve fosforun dahil olduğu bir takım karmaşık feedback mekanizmaları ile kontrol edilir. 1-25OHD düz kas ve immün hücreler gibi bir çok çeşitli dokuda lokal olarak da üretilir ve parakrin veya otokrin etkiler gösterir (186).

Diğer steroid hormonlara benzer şekilde vitamin D biyolojik fonksiyonlarını transkripsiyonel değişiklikleri etkileyerek gösterir. 1-25OHD intranükleer vitamin D reseptörleri (VDRs) ve retinoid X reseptörleri (RXR) ile etkileşerek transkripsiyon faktörleri gibi etki etmek üzere DNA'nın spesifik bölgelerine bağlanır. Spesifik ligandların varlığında bu etkileşimler VDR-RXR heterodimerleri oluşturur. Bu bağlamda vitamin D tüm vücutta multipl dokuda sayısız metabolik süreçleri modüle eder (187) .

VDR-RXR heterodimerlerinin uyku ile ilişkili olduğu düşünülen Re1B'nin transkripsiyonunu downregüle ettiği gösterilmiştir, Re1B proteini nükleer faktör kB (NFkB) olarak adlandırılan transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesidir (187). NFkB çok önemli bir pro-inflamatuvar rol üstlenir; uyku-düzenleyici maddelerin üretimi (örnek olarak IL-1 ve TNF- α) (188) ve obstrüktif uyku apnesinde da görülen intermitan hipoksi varlığında oluşan inflamatuvar yolların selektif aktivasyonunda rol alır (189).

2.2.2. Vitamin D Durumunun Değerlendirilmesi

İnsanlarda 25(OH)D'nin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin 25(OH)D₂ (ergokalsiferol) ve 25(OH)D₃'dür (kolekalsiferol). 25(OH)D (kalsitriol) hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃'yi tanımlamak için kullanılır (185). 25(OH)D₂ bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur. 25(OH)D₃, hem deride güneş ışınlarından oluşur hem de diyetle yağlı balıklardan alınır. Güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃, D vitamin gereksiniminin % 90-95'ini karşılar (190).

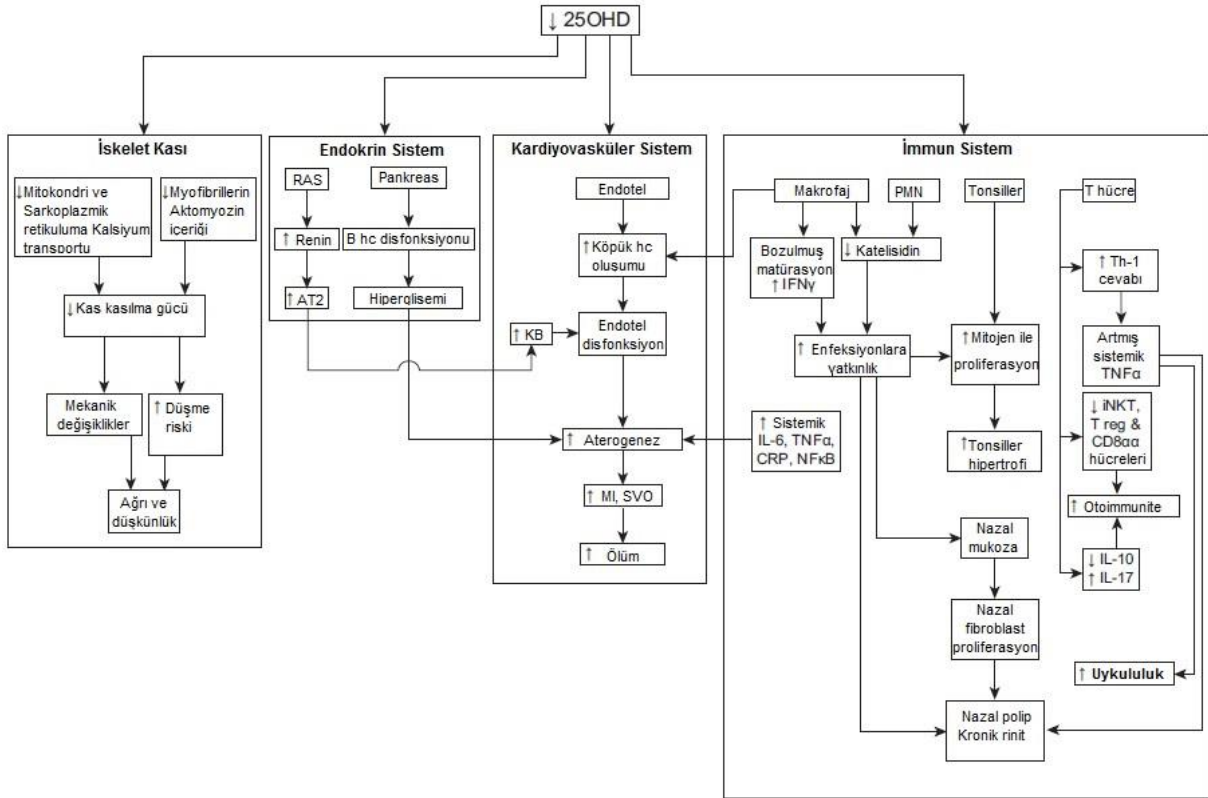
Kan 25(OH)D düzeyi, doku vitamin durumunu gösteren en iyi göstergedir. Bu nedenle D vitamini eksikliklerini değerlendirilmesinde kullanılan temel parametredir. 25(OH)D vitamin D'nin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı göstermektedir. Biyolojik aktif form 1,25(OH)₂D ideal ölçüm için uygun değildir. Çünkü yarı ömrü 4-6 saat kısa ve sirkülatuar düzeyleri 25(OH)D'den 1000 kat düşüktür. Eğer hastada vitamin D yetersizliği varsa intestinal kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak iyonize kalsiyum azalmakta, paratiroid glandlarda PTH sentez ve salınımı artmaktadır. PTH salınımının artışına bağlı böbrekte 1,25(OH)₂D yapımı, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu artmaktadır. Sonuç olarak kişide D vitamini eksikliği olması halinde PTH salınımının artışına bağlı olarak 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunabilmektedir (191,192).

Vitamin D eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyi belirleyecek sınır değerleri belirlemek güçtür (191,192). Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda vitamin D eksikliği serum 25(OH)D düzeyi ≤ 20 ng/ml ve vitamin D yetersizliği 21-29 ng/ml olarak tanımlanmaktadır. PTH'yı aktive etmeyecek en düşük 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml'dir (75 nmol/l). Vitamin D için yeterli düzey > 30 ng/ml (75 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (193–195). Tablo 8'de serum 25(OH)D düzeylerine göre vitamin D durumu gösterilmektedir (196).

Tablo 8. Serum 25(OH)D düzeyinin değerlendirilmesi (196)

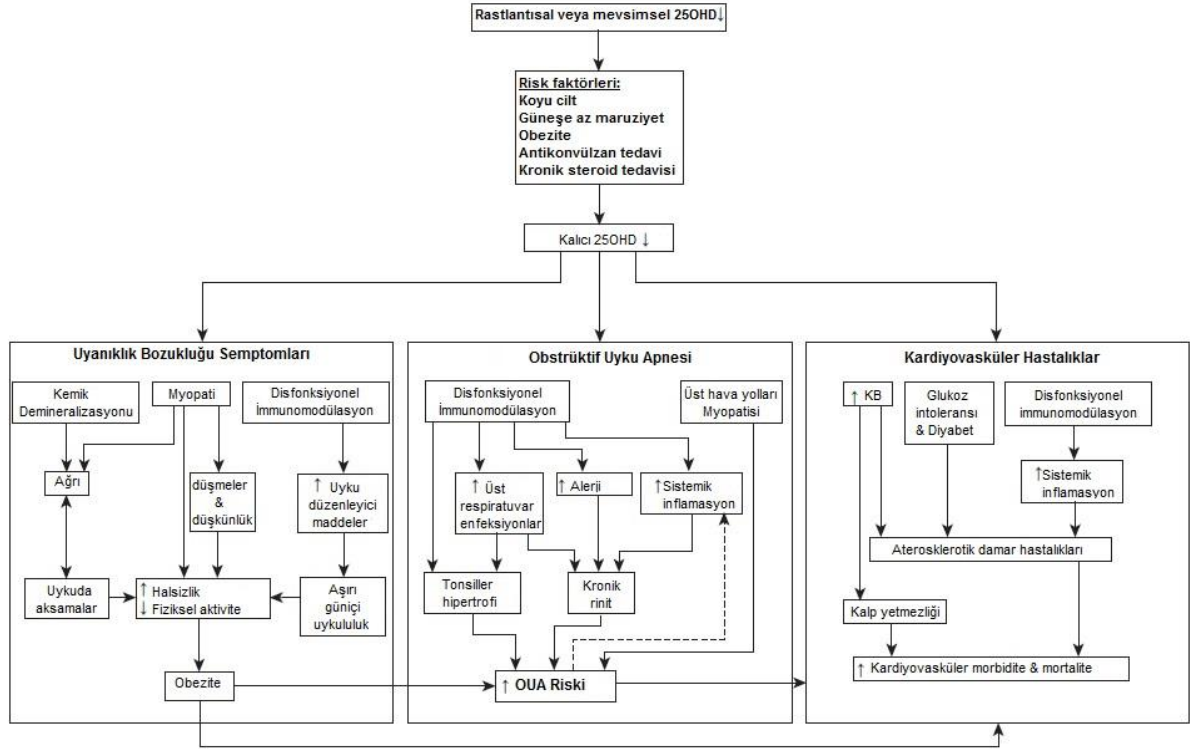
Vitamin D Durumu	Serum 25(OH)D düzeyi (ng/mL)
Ağır vitamin D eksikliği	< 10
Vitamin D eksikliği	10 < 20
Vitamin D yetersizliği	20 < 30
Yeterli Vitamin D düzeyi	≥ 30
İntoksikasyon	> 150

Şekil 4. Vitamin D eksikliği ile ilişkili hastalıkların mekanizmaları (12)



iNKT: invariant natural killer T hücreleri, IL: interlökin, Th-1: T helper 1 hücresi, IFN: Interferon, KB: Kan basıncı, AT2: Anjiyotensin 2, RAS: Renin anjiyotensin sistemi, PMN: Polimorf nükleer hücreler, TNF: Tümör nekrozis factor

Şekil 5. Vitamin D eksikliği ile ilişkili uyku ve uyku ile ilişkili hastalıkların mekanizmaları
(12)



OUA: Obstrüktif Uyku Apnesi, KB: Kan basıncı

2.2.3. Vitamin D eksikliği klinik bulguları ve uyku

Kronik vitamin D eksikliği uyanıklık bozukluğu semptomlarının oluşmasına ağrı, miyopati, immun disregülasyon ve kardiyovasküler zayıflık gibi birtakım mekanizmalarla katkıda bulunur ve kardiyovasküler komorbiditelerde rol alır. Vitamin D eksikliğinin belirlenmesi ve tedavisi bu hasta grubunun kliniğinde önemli rol oynayabilir (12).

Vitamin D ve uyku ile ilişkili hastalıkların arasındaki ilişkilerin mekanizmaları çok yönlü olarak Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

Persistan vitamin D eksikliği ile giden hastalıklar sıklıkla somatik ağrı ve fiziksel rahatsızlıklar ile ilişkilidir. Kronik non-spesifik ağrı vitamin D eksikliğinin önemli bir göstergesidir (197).

Düşük vitamin D seviyesi statin-bağlı miyopatik ağrı ile ilişkilidir ve vitamin D replasmanı ile miyaljide gerileme görülmüştür (198). Düşük vitamin D seviyeleri ayrıca aromataz-inhibitör ilişkili miyaljilerde kofaktör olarak tanımlanmış olup, vitamin D replasmanı ile bu ajanlara tolerabilite artmıştır (199).

25(OH)D vitamini ile alt ekstremitte fonksiyonları, proksimal kas gücü ve fiziksel aktivite arasında doğru orantılı bir ilişki mevcuttur (200,201). Vitamin D eksikliği özellikle postural denge ve yürüyüş için gerekli olan alt ekstremitenin antigravite kaslarını etkilemektedir (202).

Kronik ağrı düşük uyku kalitesi ve daha kısa uyku süresi ile ilişkilidir. Ağrı duygu durumu ve dış görünümü negatif yönde etkiler. Uyku yoksunluğu ile ilişkili artmış ağrı algısının IL-6 artışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (203) ve bu göstergeçin OUAS'da artan bir inflamatuvar marker olduğu bilinmektedir (204).

Kronik vitamin D seviyesi düşüklüğü non-inflamatuvar iskelet miyopatisine yol açar. Sarkoplazmik retikulum ve mitokondri içine hücrel kalsiyum transportunda bozulma ve

myofibrillerin aktomyozin bileşenlerinde azalma, miyopatili hastalarda 25-OH vitamin D eksikliğinin mekanizması olduğu düşünülmektedir (205). Myopati; halsizlik, proksimal motor kas güçsüzlüğü, ağrı, postural instabilite ve artmış düşme ve yaralanma riskleri ile kendini gösterir. Hafif miyopati semptomları hastalar tarafından tükenmişlik, azalmış egzersiz toleransı, azalmış enerji veya generalize ağrılar olarak anlatılır. Bu semptomlar azalmış uyku kalitesi semptomları ile aynıdır ve tanımlanmamış vitamin D eksikliğine işaret edebilir (206).

Vitamin D'nin yeterli immun sistem cevabı için esansiyel olduğu bilinmektedir. Vitamin D eksikliği olan bireylerde üst ve alt havayollarında enfeksiyon riski artmıştır. Ek olarak bu hastalarda gün içi uykululuğun inflamatuvar sitokinler ile ilişkili olduğu bilinmektedir ve bu durumda azalmış vitamin D seviyesinin immun disregülasyona yol açtığı düşünülmektedir (207).

Immun disregülasyon ve/veya enfeksiyona yatkınlık tonsiller hipertrofi ile sonuçlanabilir ve bu da uyku bozuklukları için önemli bir risk faktörüdür. Adenotonsillektomi geçiren çocukların %78'inde 25-OH vitamin D seviyelerinin <30 ng/mL olduğu ve 25-OH vit D seviyelerinin tonsil boyutu ile ters orantılı olduğu görülmüştür (208).

Uyku siklusu beyinsapı, hipotalamus ve talamus arasındaki kontrol dengesi ile sağlanır. Normal bir uyku için beyinsapının bir bölgesinin stimülasyonu gerekirken aynı zamanda diğer bir bölümünde aktif supresyon gerekmektedir. Locus ceruleus ve raphe nuclei yi içeren beyinsapı retiküler formasyonunun tonik aktivasyonu (ki uykunun oluşmasında deaktive olması gerekmektedir) önbeyini uyanık tutmada çok önemli role sahiptir (173,209). Hipotalamusun uyku nörobiyolojisinde bütünsel olarak rol aldığı düşünülmektedir. Posterior hipotalamusun stimülasyonu arousal, anterior hipotalamusun ve komşu bazal önbeyin bölgelerinin stimülasyonu uykuya yol açmaktadır (210). Nucleus reticularis pontis oralis/caudalis'in derin uykuya eşlik eden paraliziye kontrol ettiği düşünülmektedir. Kedilerde bu bölgenin deneysel olarak hasarlanması uykunun normal olarak devam etmesi ile birlikte REM uykusunda görülen atoninin kaybına yol açmıştır (211).

Dış dünyanın aydınlık-karanlık durumunu vücut tarafından algılanmasını koordine eden santral sirkadiyen saatin suprakiazmatik nukleustan başladığı düşünülmektedir (212). Suprakiazmatik nukleus retinadan optik sinir aracılığıyla direkt input alır. Ratlarda retinal ganglion hücrelerinin direkt projeksiyonu suprachiasmatic nucleusa dorsal taraftaki anterior hipotalamik periventriküler alana kadar takip edilmiştir. Sivri sincaplarda görsel optik yollardan ayrı olarak endokrin-viseral optik yolak mevcuttur ve bu yolak retinadan suprachiasmatic nucleusa ve ek olarak anterior hipotalamus, anterodorsal talamik çekirdek ve medullanın nucleus opticus ventralis'ine direkt projeksiyonlar taşır (213).

Bu kanıtlar göz önüne alındığında, uyku/uyanıklık döngüsünün hormonal sistemleri karmaşıktır. Hipotalamusun dahili ve harici çevreden uyarıları alıp, bu bilgileri medial bazal diensefalonda birleştirdiği şeklinde düşünülebilir (212–214). Vitamin D ise ışığın retinal projeksiyonları ile ilişkili olan periventriküler beyin ve beyinsapı alanlarını hedef alır ve bu sebeple sirkadiyen saat mekanizması ve uyku/uyanıklık döngüleri ile çok yakın ilişkidir (215,216).

Radyoışaretlenmiş $1,25 (OH)_2$ vitamin D3 ve sensitif reseptör mikrootoradyografi metodu kullanılarak vitamin D hedef nöronları hayvanların spesifik beyin ve spinal kord alanlarında keşfedilmiştir (215–218). Ratlarda $1,25 (OH)_2$ vitamin D3'ün nukleer alım ve retansiyonu ortabeyin santral gri, nukleus raphes dorsalis ve nukleus retikularis pontis oralis ve kaudalis'te lokalize nöronlarda gösterilmiştir (215). Vitamin D hedef hücreleri bazal önbeyin, hipotalamik periventriküler bölge ve preoptik-septal bölgelerde de mevcuttur. Talamusta retiküler çekirdek de güçlü şekilde işaretlenmektedir. Hedef nöronlar ventral hipokampus, piriform ve entorhinal kortekste ki işaretlenen nöronlar ve santral amigdala nucleusu ile ilişkide olan "bed nucleus of the stria terminalis"ta da mevcuttur (215–217). Hamster beyninde vitamin D hedef nöronları Darkschewitsch'in ortabeyin santral gri çekirdeği, Cajal'ın interstisyel çekirdeği, nucleus tractus optici ateralis ve medialis ve substantia nigra'da gösterilmiştir (217). İnsan beyninde immünohistokimyasal çalışmalarda vitamin D reseptör proteini antikoru özellikle substantia nigra olmak üzere benzer hedef nöronlarını ortaya koymuşlardır (219).

Diğer steroid hormonlara benzer şekilde vitamin D'nin etkilerini hücre nükleusunda, vitamin D reseptörlerinde ortaya koyduğu düşünülmektedir. Spesifik genlerin transkripsiyonuna yol açtığı gibi, transkripsiyon ile ilişkisiz diğer etkileri de vardır. Muhtemelen Ca^{++} kanalları gibi yüzey membran reseptörlerini regüle etmektedir. Bu sebeple hücrel etkileri dakikalar içinde başlar (220).

OUA patogeneğinde proinflatuvar sitokinlerin önemli rol oynadığı öne sürölmektedir. TNF- α 'nın OUA ilişkili uyku bozukluklarında önemli rolü olduğu bilinmektedir. Vgontzas ve arkadaşları plasebo kontrollü çift kör çalışmalarında sekiz obez erkek hastada TNF- α antagonisti olan Romatoid artrit hastalığında FDA onaylı olan etanercept'in uyku bozukluklarına etkisini araştırmışlardır (221). Etanercept sonrası MSLT testi, saatlik apne-hipopne sayısı ve günüçi uykululuk semptomları anlamlı derecede azalırken IL-6 azalmıştır. Petersen ve Heffernan serum 25 (OH) vitamin D ve TNF- α seviyeleri arasında ters bir korelasyon bulmuştur (222) ve vitamin D nin çeşitli inflamatuvar hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde kullanılabileceğini öne sürmüştür.

OUA'lı hastalarda günüçi uykululuk patofizyolojisinde prostoglandin D sisteminin rol oynayabileceği öne sürölmüştür. Vitamin D ile prostoglandin arasında ve dolayısıyla uyku ile arasındaki ilişkinin inflamatuvar mediyatörler üzerinden olduğu düşünülmektedir. Lipokali-tip D2 sentaz, uykunun fizyolojik bir regölatörü olan ve beyindeki majör prostanoid olan prostoglandin D2 üretiminde hız sınırlayıcı basamaktır. Kalsitriol ise bir dizi anti-inflatuvar etkileri sayesinde ve 15-hidroksiprostoglandin dehidrogenaz ekspresyonu ve Siklooksijenaz-2 down-regölasyonu sayesinde prostoglandin yolağını inhibe edebilir (223). Barcelo ve arkadaşları günüçi uykululuk semptomu olan 26 ve olmayan 21 OUA'lı hastada ve ek olarak 18 sağlıklı kontrol grubunda lipocalin-tip prostoglandin sentaz (L-PGDS) seviyesini araştırmışlardır (224). Günüçi aşırı uykululuğu olan OUA'lı hastalarda L-PGDS seviyesi anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Günüçi uykululuk sergilemeyen OUA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmamıştır (224).

McCarty'nin olgusunda Epworth Uykululuk Skalası skoru 10/24 olan ve şiddetli günüçi uykululuk şikayeti ile başvuran kadın hastada yapılan PSG'de herhangi bir uyku ile

ilişkili solunum veya hareket bozukluğu saptanmamıştır. 25 (OH) Vitamin D seviyesinin 5.9 ng/ml saptanması üzerine haftada 50,00 IU vitamin D suplementasyonu üzerine 2 hafta içinde günüçi uykululuk, başağrısı, bel ağrısı ve yorgunluk gibi tüm semptomlarda düzelme saptanmıştır (7). Yazar vitamin D'nin SSS inflamatuvar sinyalleşme kanalıyla homeostatik uyku dürtüsünün regülasyonunda henüz bilinmeyen bir rolü olabileceğini öne sürmüştür.

Şiddetli uyku bozukluğu olan ve 25(OH) vit D3 seviyelerine sahip hastalarda günlük 20,000 IU vitamin D'nin sedasyona neden olmadan normal uykunun sağlanmasına katkısı olduğu ve bu etkinin ilk günlerden itibaren gözlemlendiği bilinmektedir (173). Serum 25 (OH) vit D seviyelerinin 60-80 ng/ml normal seviyelerine döndürüldüğünde hastalarında normal uyku siklusları elde eden Gominak ve Stumpf, uyku problemlerinin 50ng/ml'in altına düştüğünde ve 80ng/ml'in üstüne çıktığında yeniden ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir. Bu da vitamin D seviyesinin normal bir uyku için gereken aralığının dar olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda vit D2 (ergokalsiferol) tedavisinin bazı hastalarda normal uykuyu engellediği görülmüştür, bu da D2'nin bazı bölgelerde parsiyel agonist ve bazı bölgelerde antagonist gibi davrandığını düşündürmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlanırken İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı onayı alındı (Onay tarihi ve numarası: 2016/0026). Hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Ekim 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Hastalıkları Tanı ve Tedavi Merkezi'nde yapılan polisomnografi (PSG) tetkikine göre OUAS tanısı konulan, kontrol grubu olarak PSG sonucunda OUAS saptanmayan toplam 121 gönüllü hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya 18-50 yaş arasında VKİ<30 olan erkek hastalar alındı.

Serum 25-OH vitamin D düzeyini etkileyebilecek mevcut hastalığı (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği) olan, vitamin D replasman tedavisi almış veya almakta olan hastalar ve vitamin D düzeyini etkileyecek ilaç (örneğin steroid, antiepileptikler gibi) kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar PSG ile değerlendirilen Apne-Hipopne İndeksi (AHİ) değerlerine göre 30 kontrol (AHİ<5), 30 hafif (AHİ 5-14,9), 30 orta (15-29,9), 30 ağır (AHİ≥30) OUAS olarak 4 gruba ayrıldı.

Tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı öyküsü alındı, fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, sigara/alkol ve ilaç kullanım öyküsü, boyu, kilosu, vücut kitle indeksi (VKİ), boyun ve bel çevresi, biyoelektrik empedans analizi sonuçları ve Epworth Uykululuk Ölçeği skorları kaydedildi.

Epworth uykululuk skalasında toplam sekiz durum vardır ve bu sekiz durumun her birinde hastadan aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığını derecelendirmesi istenir. Her bir durum için alınabilecek puan sıfır ile üç arasında olup; uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Soruların tamamından en fazla 24

puan elde edilmektedir. On puan ve üzeri gündüz aşırı uykululuk varlığını gösteren bulgu olarak kabul edilir (71).

Skalayı oluşturan parametreler şunlardır:

- 1.Otururken, okurken
- 2.Televizyon seyrederken
- 3.Tiyatro, toplantı salonları gibi genel yerlerde inaktif olarak otururken
- 4.Araba içinde ara vermeden 1 saatlik sürede yolculuk yaparken
- 5.Öğleden sonra dinlenirken
- 6.Bir başkasıyla oturup konuşurken
- 7.Alkol almadan öğle yemeğinden sonra otururken
- 8.Araba kullanırken trafikte birkaç dakikalık sürede dururken

“İç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma var mı?” sorularına hastanın sıfır ile üç puan arasından biriyle cevap vermesi istenir. Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplandığında hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir.

3.2. Antropometrik ölçümler

Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının (kilogram cinsinden), boyun (metre cinsinden) karesine bölünmesi ile hesaplandı ($VKİ = \text{kg} / \text{m}^2$). Çalışmaya katılan hastaların boyun çevresi, hasta uyanık ve ayakta iken krikotiroid membranının superior kenarı hizasından ölçülerek saptandı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapılarak sonuçlar en yakın 0,5 cm’lik değerde rapor edildi. Bel çevresi, en alt kosta ile prosessus spina ilaca anterior superior arasındaki en küçük bel çevresi, göbek üzerinden yere paralel ölçülerek kaydedildi. Biyoelektrik empedans analizi OMRON Body Composition Monitor BF511 (Omron Healthcare Co., Kyoto, Japan) ile yapılarak her hastanın vücut yağ, kas ve visseral yağ oranları ölçülerek kaydedildi. Vücut bileşimleri ölçümleri yapılmadan önce hastalara uymaları gereken kurallar anlatıldı. Bunlar; 24-48 saat önce ağır fiziksel aktivite yapılmaması, 24 saat öncesinde alkol kullanılmaması, en az iki saat öncesinde yemek yenilmiş olması, test öncesi su içilmemesi gibi kuralları içermektedir. Ölçüm sırasında kişilerin üzerinde metal takı bulunmamalıdır.

3.3. Biyokimyasal Ölçümler:

Çalışmaya katılan hastaların 12 saatlik açlık sonrasında sabah erken saatte venöz kanları alındı. Serum örnekleri karanlık ve soğuk ortamda saklandı. 25-OH vitamin D, kalsiyum, fosfor, magnezyum düzeyleri Architect Abbott İ2000 IL/USA cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.4. Polisomnografi:

Uyku polikliniğinde değerlendirilerek OUAS ön tanısı düşünülen hastalar Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Merkezi'nde bir gece yatırılarak, Neuron-Spectrum-5 (Neurosoft, Rusya) cihazı ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında 6 kanal EEG (C3A2 veya C4A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtlaması (çene ve tibialis anterior kasından), oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ve horlama ölçümleri yapıldı. AHI<5 olan hastalar kontrol grubu olarak alındı.

3.5. İstatistiksel incelemeler:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı; normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve FisherFreemanHalton test kullanıldı. Korelasyon testi olarak Spearman kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ekim 2016-Şubat 2017 tarihleri arasında Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Hastalıkları Tanı ve Tedavi Merkezi'nde toplam 121 olgu ile yapılmıştır. Yaşları 18 ile 49 arasında değişmekte olup, ortalama $37,79 \pm 7,67$ yıl olduğu görülmektedir.

OUAS tanısı alan hastaların yaşları 19 ile 49 arasında değişmekte olup, ortalama $38,8 \pm 7,61$ (medyan:40) yıl olduğu görülmektedir. Epworth Uykululuk Skalası skorları ortalama $6,45 \pm 4,85$ (min:0-max:24), AHI ölçümleri ortalama $26,58 \pm 16,65$ (min:6,72-max:76,2), boyun çevresi ölçümleri ortalama $41,01 \pm 1,81$ cm (min:36-max:45), bel çevresi ölçümleri ortalama $101,57 \pm 7,2$ cm (min:82-max:120), ve VKİ ölçümleri ortalaması $27,29 \pm 2,18$ kg/m² (min:21,8-max:30) olarak saptanmıştır. OUAS'lı hastaların %42,2'sinin (n=38) sigara kullandığı gözlenmiştir.

Kontrol grubundaki hastaların yaşları 18 ile 48 arasında değişmekte olup, ortalama $34,83 \pm 7,16$ (medyan:35) yıl olduğu görülmektedir. Epworth Uykululuk Skalası skorları ortalama $5,96 \pm 4,36$ (min:0-max:16), AHI ölçümleri ortalama $2,31 \pm 1,79$ (min:0,16-max:4,98), boyun çevresi ölçümleri ortalama $39,65 \pm 2,01$ cm (min:35-max:43), bel çevresi ölçümleri ortalama $97,94 \pm 7,91$ cm (min:82-max:112), ve VKİ ölçümleri ortalaması $26,75 \pm 2,34$ kg/m² (min:21,4-max:29,9) olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların %19,4'ünün (n=6) sigara kullandığı gözlenmiştir.

OUAS tanısı alan hastaların biyoempedans ölçümlerinde vücut yağ değerleri ortalama $25,1 \pm 4,7$ (min:2,3-max:34,4), visceral yağ değerleri ortalaması $10,63 \pm 2,8$ (min:1-max:16) ve kas kütlesi ortalama $35,43 \pm 2,346$ (min:30,4-max:41,5) olarak saptanmıştır. Laboratuvar analizlerinde serum kalsiyum düzeyi $9,6 \pm 0,29$ mg/dL (min:8,8-max:10,4), fosfor düzeyi $3,53 \pm 0,53$ mg/dL (min:2,1-max:5) ve magnezyum düzeyi $1,97 \pm 0,15$ mg/dL (min:1,61-max:2,29) olarak ölçülmüştür. Kan lipid profili incelendiğinde HDL değeri ortalama $39,9 \pm 9,34$ mg/dL (min:23-max:64), total kolesterol $208,41 \pm 41,03$ mg/dL (min:114-max:325) ve trigliserid $240,85 \pm 162,49$ mg/dL (min:38-max:1158) olarak bulunmuştur. PSG verileri değerlendirildiğinde Bazal O₂ ortalama $95,16 \pm 1,77$, %90 oksijen saturasyonunun altında geçirilen süre ortalama $2030 \pm 327,83$ saniye, desaturasyon

indeksi $24,55 \pm 17,14$, ortalama noktürnal kalp hızı $68,32 \pm 9,14$ atım/dk ve horlama indeksi ortalama $61,77 \pm 130,82$ olarak bulunmuştur.

Kontrol grunundaki hastaların biyoempedans ölçümlerinde vücut yağ değerleri ortalama $24,1 \pm 4,04$ (min:15-max:29,2), Viseral yağ değerleri ortalaması $10,174 \pm 3,93$ (min:4-max:35,4) ve kas kütlesi ortalama $36,6 \pm 2,69$ (min:32,9-max:44) olarak saptanmıştır. Laboratuvar analizlerinde serum kalsiyum ortalama $9,6 \pm 0,29$ mg/dL (min:9,1-max:10,3), serum fosfor ortalama $3,63 \pm 0,48$ mg/dL (min:2,8-max:4,7) ve serum magnezyum ortalama $1,99 \pm 0,48$ mg/dL (min:2,8-max:4,7) olarak ölçülmüştür. Kan lipid profili incelendiğinde HDL değeri ortalama $44,43 \pm 11,87$ mg/dL (min:27-max:77), total kolesterol $194,13 \pm 37,29$ mg/dL (min:135-max:279) ve trigliserid $191,16 \pm 145,18$ mg/dL (min:48-max:742) olarak bulunmuştur. PSG verileri değerlendirildiğinde Bazal O₂ ortalama $94,71 \pm 4,26$, %90 oksijen satürasyonunun altında geçirilen süre ortalama $283,02 \pm 1131,21$ saniye, desatürasyon indeksi $2,69 \pm 2,5$, ortalama noktürnal kalp hızı $69 \pm 20,77$ atım/dk ve horlama indeksi ortalama $22,1 \pm 61,55$ olarak bulunmuştur.

Tablo 9: Kontrol ve OUAS Gruplarının Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Kontrol (n=31)	OUAS (n=90)	P
Yaş	<i>Ort±SD</i>	34,84±7,17	38,80±7,61	^a 0,013*
	<i>Min-Max</i>	18-48 (35)	19-49 (40)	
	<i>(Medyan)</i>			
Epworth	<i>Ort±SD</i>	5,97±4,36	6,46±4,85	^b 0,683
	<i>Min-Max</i>	0-16 (5)	0-24 (6)	
	<i>(Medyan)</i>			
Boyun Çevresi	<i>Ort±SD</i>	39,65±2,01	41,01±1,81	^a 0,001**
	<i>Min-Max</i>	35-43 (40)	36-45 (41)	
	<i>(Medyan)</i>			
Bel çevresi	<i>Ort±SD</i>	97,94±7,91	101,57±7,21	^a 0,020*
	<i>Min-Max</i>	82-112 (98)	82-120 (101)	
	<i>(Medyan)</i>			
VKİ	<i>Ort±SD</i>	26,75±2,34	27,29±2,18	^a 0,244
	<i>Min-Max</i>	21,4-29,9 (26,8)	21,8-30 (27,9)	
	<i>(Medyan)</i>			
Vücut yağ	<i>Ort±SD</i>	24,11±4,05	25,34±4,04	^a 0,147
	<i>Min-Max</i>	15-29,2 (25)	12,9-34,4 (25,45)	
	<i>(Medyan)</i>			
Kas kütlesi	<i>Ort±SD</i>	36,60±2,69	35,43±2,35	^a 0,022*
	<i>Min-Max</i>	32,9-44 (36)	30,4-41,5 (35,3)	
	<i>(Medyan)</i>			
Viseral yağ	<i>Ort±SD</i>	10,17±3,93	10,63±2,80	^a 0,482
	<i>Min-Max</i>	4-25,4 (10)	1-16 (11)	
	<i>(Medyan)</i>			
		n (%)	n (%)	
Sigara Kullanımı	Var	6(19,4)	38 (42,2)	^c 0,022*
	Yok	25 (80,6)	52 (57,8)	

^dStudent-t Test^bMann Whitney U Test^cPearson Chi-Square Tests* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

OUAS grubu olguların yaşları, Kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,013$; $p<0,05$).

Kontrol ve OUAS gruplarına göre olguların Epworth skala skorları, VKİ ölçümleri, Vücut yağ ve Viseral yağ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

OUAS grubu olguların boyun çevresi, Kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). OUAS grubu olguların bel çevresi, Kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$).

OUAS grubu olguların Kas kütlesi değeri, Kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,022$; $p<0,05$).

OUAS grubu olguların sigara kullanım oranı, Kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,022$; $p<0,05$).

Tablo 10: Kontrol ve OUAS Gruplarının Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirmesi

		Kontrol (n=31)	OUAS (n=90)	P
Kalsiyum	<i>Ort±SD</i>	9,60±0,29	9,59±0,30	^d 0,907
	<i>Min-Max</i>	9,1-10,3	8,8-10,4	
	<i>(Medyan)</i>	(9,6)	(9,6)	
Fosfor	<i>Ort±SD</i>	3,63±0,48	3,53±0,53	^d 0,360
	<i>Min-Max</i>	2,8-4,7	2,1-5	
	<i>(Medyan)</i>	(3,6)	(3,55)	
Magnezyum	<i>Ort±SD</i>	1,99±0,15	1,97±0,15	^d 0,549
	<i>Min-Max</i>	1,7-2,3	1,61-2,29	
	<i>(Medyan)</i>	(2)	(1,98)	
^a One-WayAnova Test		^b Kruskall Wallis Test		[*] $p<0,05$ ^{**} $p<0,01$

Kontrol ve OUAS gruplarına göre olguların kalsiyum, fosfor, magnezyum ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 11: Kontrol ve OUAS gruplarının Solunum Fonksiyonları Değerlendirmesi

		Kontrol (n=31)	OUAS (n=90)	P
Bazal O₂	<i>Ort±SD</i> (Medyan)	94,71±4,27 (96)	95,16±1,77 (96)	^d 0,571
SaO₂<90 süresi (sn)	<i>Ort±SD</i> (Medyan)	283,02±1131,21 (8)	2030,00±3057,78 (558)	^e 0,001**
Min O₂	<i>Ort±SD</i> (Medyan)	89,93±3,34 (91)	80,26±10,83 (82)	^d 0,001**
Desatürasyon İndeksi	<i>Ort±SD</i> (Medyan)	2,69±2,50 (1,8)	24,55±17,15 (21,98)	^e 0,001**
Ort noktürnal kalp hızı	<i>Ort±SD</i> (Medyan)	69±20,78 (65)	68,32±9,14 (68)	^d 0,863
Horlama indeksi	<i>Ort±SD</i> (Medyan)	22,1±61,56 (0)	61,78±130,82 (0)	^e 0,158
^a One-WayAnova Test		^b Kruskall Wallis Test		[*] p<0,05 ^{**} p<0,01

Kontrol ve OUAS grupları arasında Bazal O₂, Ort noktürnal kalp hızı ve Horlama indeksi ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

OUAS grubu olgularının SaO₂<90 süresi değeri, Kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

OUAS grubu olgularının Min O₂ değeri, Kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

OUAS grubu olgularının Desatürasyon İndeksi, Kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 12: Kontrol ve OUAS Altgrupları Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

		Kontrol (n=31)	Hafif (n=30)	Orta (n=30)	Ağır (n=30)	P
Yaş	<i>Ort±SD</i>	34,84±7,17	38,87±6,76	39,00±8,08	38,53±8,17	^a 0,100
	<i>Min-Max</i>	18-48 (35)	28-49 (40)	24-49	19-49 (39,5)	
	<i>(Medyan)</i>			(41,5)		
Epworth	<i>Ort±SD</i>	5,97±4,36	5,70±4,28	6,83±4,73	6,83±5,53	^b 0,812
	<i>Min-Max</i>	0-16 (5)	0-20 (6)	0-19 (6)	0-24 (5,5)	
	<i>(Medyan)</i>					
Boyun Çevresi	<i>Ort±SD</i>	39,65±2,01	41,17±1,78	40,53±1,91	41,33±1,71	^a 0,002**
	<i>Min-Max</i>	35-43 (40)	38-45 (41)	36-44	37-45 (42)	
	<i>(Medyan)</i>			(40,5)		
Bel çevresi	<i>Ort±SD</i>	97,94±7,91	100,93±7,66	99,9±7,44	103,87±6,04	^a 0,018*
	<i>Min-Max</i>	82-112	84-115	82-120	90-117	
	<i>(Medyan)</i>	(98)	(101,5)	(100)	(102)	
VKİ	<i>Ort±SD</i>	26,75±2,34	26,94±2,04	27,05±2,5	27,9±1,91	^a 0,193
	<i>Min-Max</i>	21,4-29,9	22-29,9 (27)	21,8-30	24-29,9	
	<i>(Medyan)</i>	(26,8)		(28)	(28,7)	
Vücut yağ	<i>Ort±SD</i>	24,11±4,05	25,48±3,89	24,48±4,07	26,05±4,14	^a 0,220
	<i>Min-Max</i>	15-29,2	16,5-34,4	12,9-30	18,4-32,8	
	<i>(Medyan)</i>	(25)	(26)	(25,3)	(26,3)	
Kas kütlesi	<i>Ort±SD</i>	36,6±2,69	35,31±2,45	35,82±2,13	35,15±2,46	^a 0,094
	<i>Min-Max</i>	32,9-44	30,4-41,4	32,5-41,5	30,9-39,2	
	<i>(Medyan)</i>	(36)	(35,3)	(35,3)	(35,3)	
Viseral yağ	<i>Ort±SD</i>	10,17±3,93	10,5±2,5	10,4±2,71	11±3,19	^a 0,772
	<i>Min-Max</i>	4-25,4 (10)	5-15 (10)	5-15 (11)	1-16 (12)	
	<i>(Medyan)</i>					
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sigara Kullanımı	Var	6(19,4)	15(50,0)	13(43,3)	10(33,3)	^c 0,071
	Yok	25 (80,6)	15 (50,0)	17 (56,7)	20 (66,7)	

^aOne-WayAnova Test

^bKruskall Wallis Test

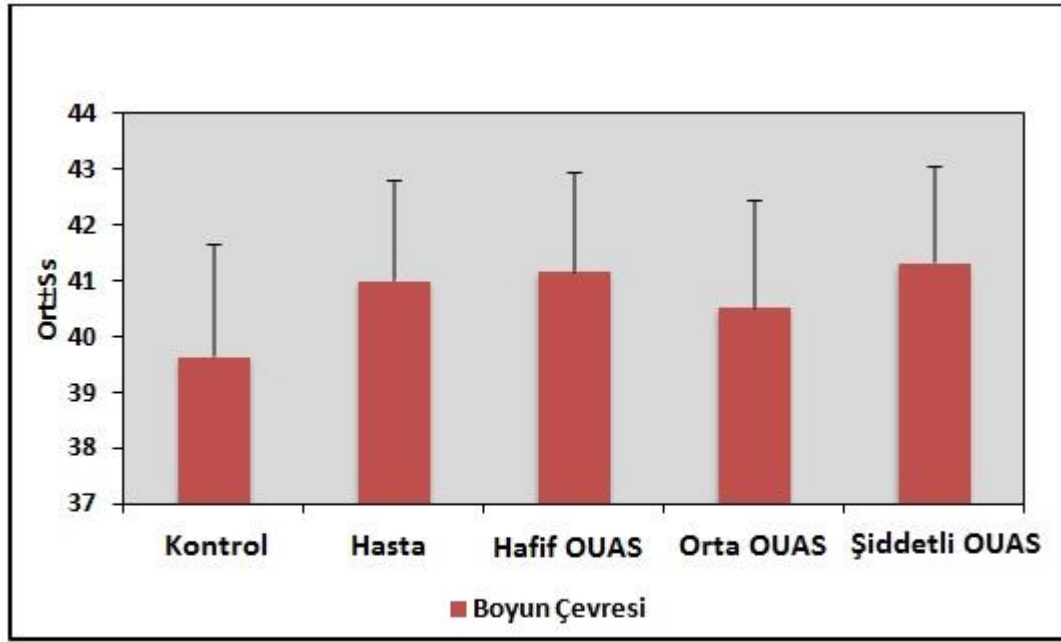
^cPearsonChi-SquareTests

**p<0,05 **p<0,01*

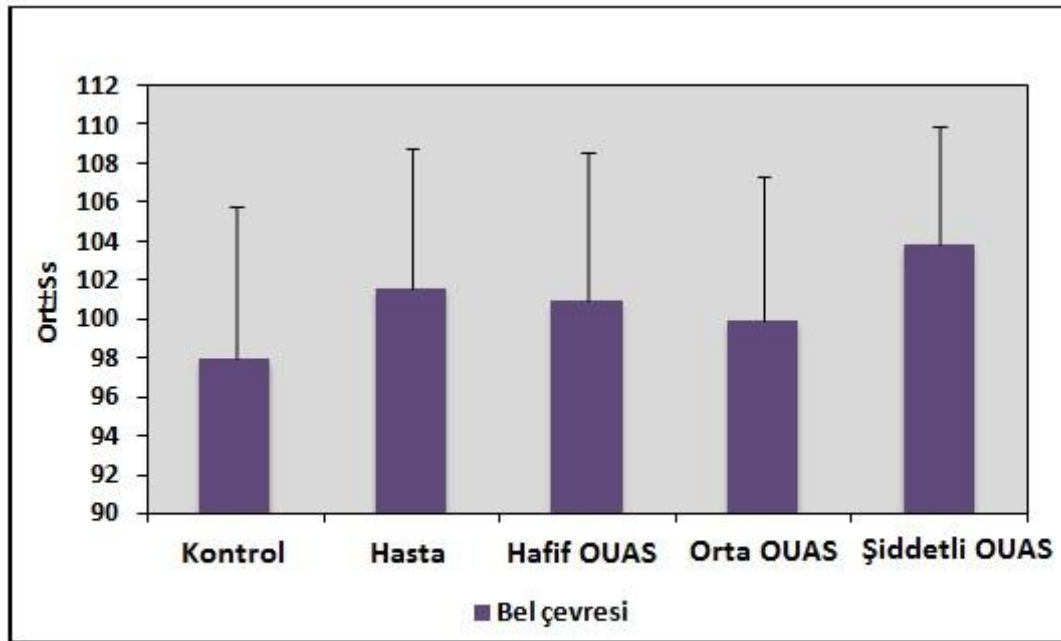
OUAS şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda yaş ortalamaları, Epworth skala skorları, VKİ, biyoempedans ölçümleri (vücut yağ, viseral yağ ve kas kütlesi ölçümleri) ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

OUAS şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda boyun çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Tukey HSD test sonuçlarına göre; Kontrol grubu olguların boyun çevresi, Hafif ve Ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,009$; $p=0,003$; $p<0,01$) (Grafik 1).

OUAS şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda bel çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$; $p<0,05$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Tukey HSD test sonuçlarına göre; Kontrol grubu olguların bel çevresi, Ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,010$; $p<0,05$) (Grafik 2).



Grafik 1: Gruplara Göre Boyun Çevresi Ölçümlerinin Dağılımı



Grafik 2: Gruplara Göre Bel Çevresi Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 13: Kontrol ve OUAS Altgrupları Laboratuvar Sonuçları Değerlendirmesi

		Kontrol	Hafif	Orta	Ağır	P
		(n=31)	(n=30)	(n=30)	(n=30)	
Kalsiyum	Ort±SD	9,6±0,29	9,56±0,29	9,62±0,35	9,6±0,24	^a 0,911
	Min-Max					
	(Medyan)	9,1-10,3 (9,6)	8,8-10,1 (9,6)	9-10,4 (9,5)	9,1-10 (9,6)	
Fosfor	Ort±SD	3,63±0,48	3,53±0,41	3,47±0,58	3,6±0,59	^a 0,619
	Min-Max					
	(Medyan)	2,8-4,7 (3,6)	2,9-4,4 (3,6)	2,1-4,5 (3,4)	2,7-5 (3,6)	
Magnezyum	Ort±SD	1,99±0,15	1,98±0,17	1,92±0,13	2,01±0,14	^a 0,107
	Min-Max					
	(Medyan)	1,7-2,3 (2)	1,6-2,3 (2)	1,7-2,2 (1,9)	1,7-2,3 (2)	
^a One-WayAnova Test		^b Kruskall Wallis Test		*p<0,05	^{**} p<0,01	

Gruplara göre olguların kalsiyum, fosfor ve magnezyum ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 14: Kontrol ve OUAS Altgrupları Solunum Fonksiyonları Değerlendirmesi

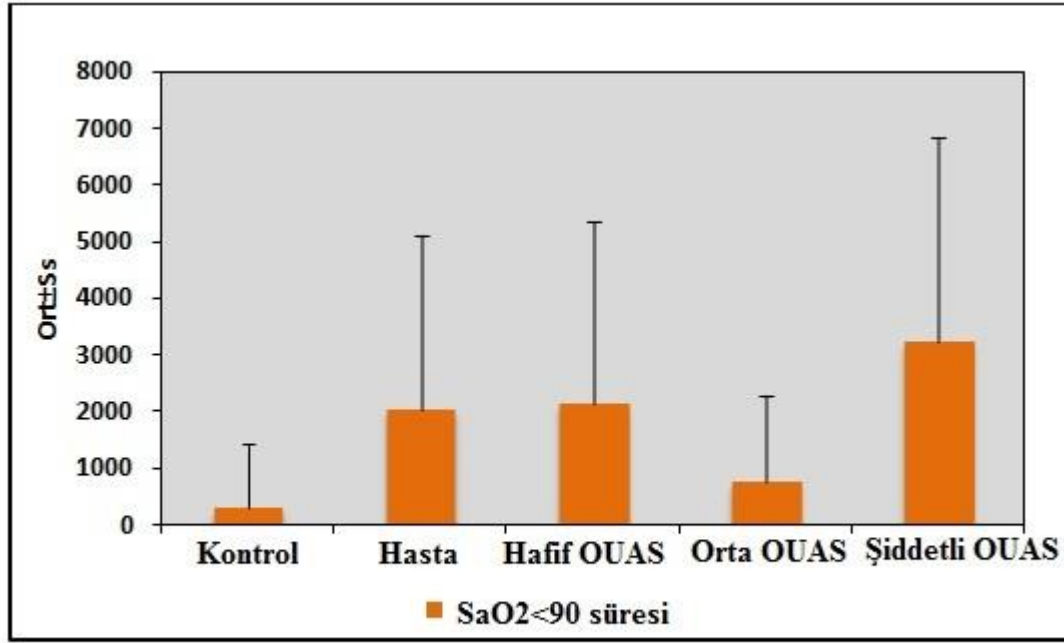
		Kontrol (n=31)	Hafif (n=30)	Orta (n=30)	Ağır (n=30)	P
Bazal O₂	<i>Ort±SD</i> (<i>Medyan</i>)	94,71±4,27 (96)	94,56±2,03 (95)	95,67±1,30 (96)	95,2±1,83 (96)	^a 0,369
SaO₂<90 süresi(sn)	<i>Ort±SD</i> (<i>Medyan</i>)	283,02±11 31,21 (8)	2130,46±32 04,07 (558)	752,30±153 1,55 (288)	3217,29±36 08,52 (3326)	^b 0,001 **
Min O₂	<i>Ort±SD</i> (<i>Medyan</i>)	89,93±3,34 (91)	80,07±15,48 (85)	83,23±4,18 (84)	77,47±9,91 (79)	^a 0,001 **
Desatüras yon İndeksi	<i>Ort±SD</i> (<i>Medyan</i>)	2,69±2,50 (1,8)	14,00±7,57 (12,7)	20,71±11,29 (21,8)	37,89±19,74 (41,4)	^b 0,001 **
Ort noktürnal kalp hızı	<i>Ort±SD</i> (<i>Medyan</i>)	69±20,78 (65)	66,45±5,12 (67)	67,44±7,55 (68)	70,43±12,03 (69)	^a 0,727
Horlama indeksi	<i>Ort±SD</i>	22,1±61,56	66,07±111,7	21,53±65,0	99,42±180,9	^b 0,135
^a One-WayAnova Test		^b Kruskall Wallis Test		*p<0,05		**p<0,01

Gruplara göre olguların Bazal O₂, Ort noktürnal kalp hızı ve Horlama indeksi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Gruplara göre olguların SaO₂<90 süresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Kontrol grubu olguların SaO₂<90 süresi değeri, Hafif, Orta ve Ağır grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,01) (Grafik 3).

Aynı şekilde Orta grubu olguların SaO₂<90 süresi değeri, Ağır grubu olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

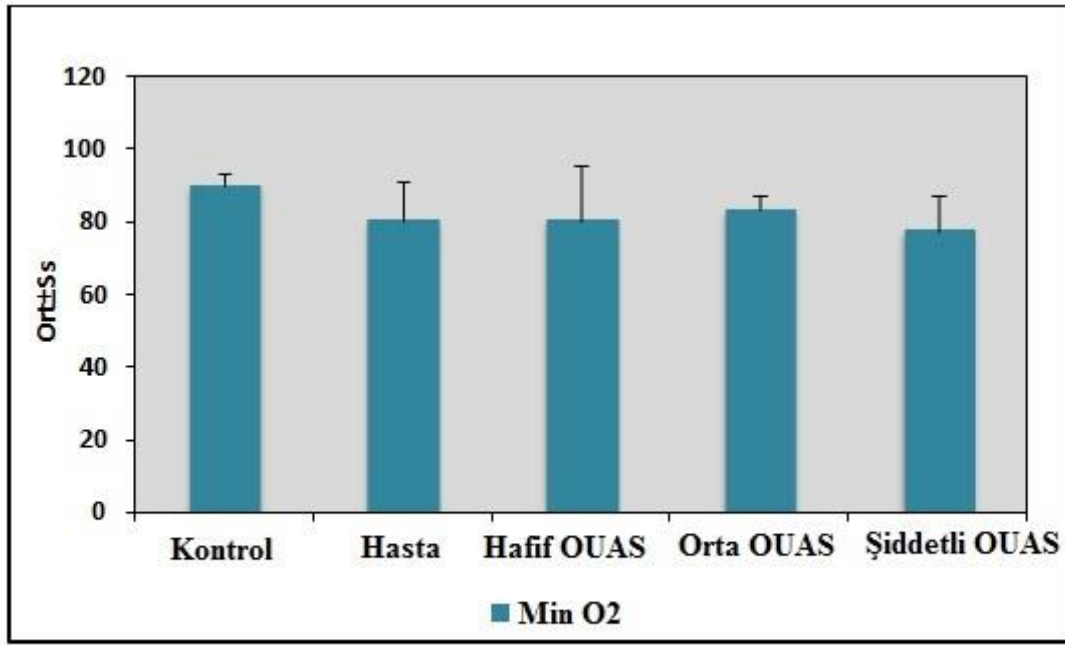


Grafik 3 : Gruplara Göre SaO2<90 süresi Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara göre olguların Min O₂ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; kontrol grubu olguların Min O₂ değeri, Hafif, Orta ve Ağır grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,01) (Grafik 4).

Aynı şekilde Orta grubu olguların Min O₂ değeri, Ağır grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,016; p<0,05).



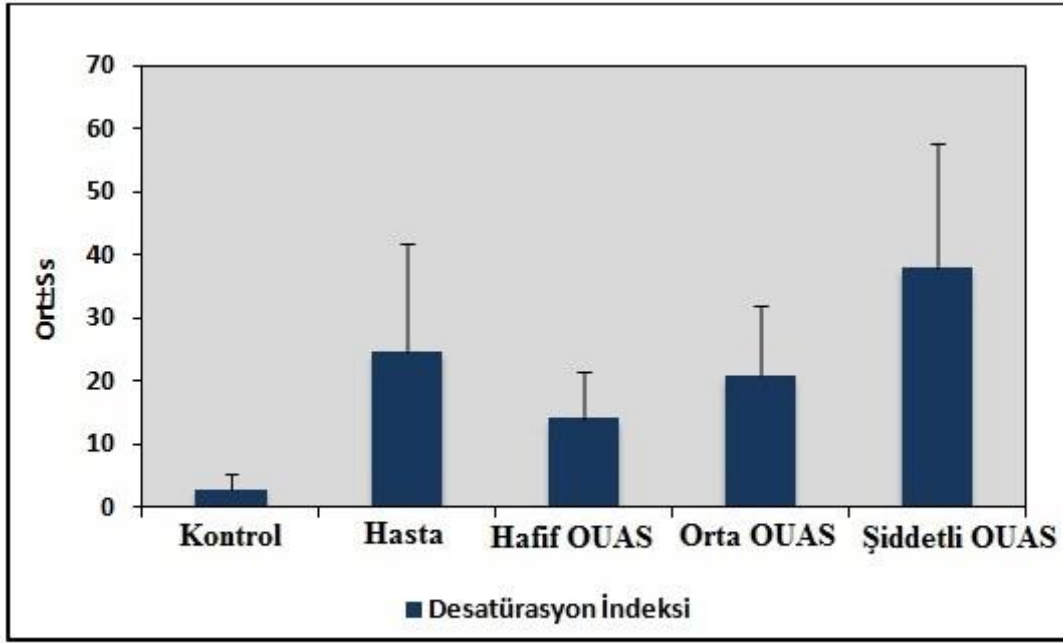
Grafik 4: Gruplara Göre Min O₂ Ölçümlerinin Dağılımı

Gruplara göre olguların Desatürasyon İndeksi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).

Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; Kontrol grubu olgularının Desatürasyon İndeksi, Hafif, Orta ve Ağır OUAS gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$) (Grafik 5).

Hafif OUAS grubu olgularının Desatürasyon İndeksi, Orta ve Ağır grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,008$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Orta OUAS grubu olgularının Desatürasyon İndeksi, Ağır grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).



Grafik 5: Gruplara Göre Desatürasyon İndeksi Ölçümlerinin Dağılımı

Tablo 15: Kontrol ve OUAS gruplarına ve altgruplarda vitamin D ölçümlerinin değerlendirilmesi

		Kontrol (n=31)	OUAS (n=90)	<i>P</i>	
25OHDVit	<i>Ort±SD</i>	18,98±5,93	18,76±8,83		
	<i>Min-Max</i>	5,5-30,6	2,4-44,1	^a 0,567	
	<i>(Medyan)</i>	(19,7)	(17,3)		
		Hafif (n=30)	Orta (n=30)	Ağır (n=30)	<i>P</i>
25OHDVit	<i>Ort±SD</i>	18,13±7,96	19,66±9,61	18,51±9,07	
	<i>Min-Max</i>	2,4-34,9	6,1-36,3	8-44,1	^a 0,862
	<i>(Medyan)</i>	(17,6)	(17,3)	(17,3)	

^aKruskall Wallis Test

Kontrol ile hasta grubu arasında ve OUAS alt grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda ortalama vitamin D değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p<0,05$).

Tablo 16: Hasta ve kontrol grupları arasında Vitamin D Düzeyleri karşılaştırılması

Vitamin D Düzeyleri	AHI<5	AHI≥5	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Ağır Vitamin D Eksikliği (<10)	1 (3,2)	16 (17,8)	^a0,561
Vitamin D Eksikliği (<20)	15 (48,4)	37 (41,1)	
Vitamin D Yetersizliği (<30)	14 (45,2)	24 (26,7)	
Yeterli Vitamin D Düzeyi (≥30)	1 (3,2)	13 (14,4)	

^aPearson's R

Hasta ve kontrol grupları arasında olguların Vitamin D düzeylerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 17: OUAS alt grupları arasında Vitamin D Düzeyleri karşılaştırılması

Vitamin D Düzeyleri	Hafif OUAS	Orta OUAS	Şiddetli OUAS	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	n (%)	
Ağır Vitamin D Eksikliği (<10)	5 (16,7)	6 (20)	5 (16,7)	^a0,786
Vitamin D Eksikliği (<20)	12 (40)	10 (33,3)	15 (50)	
Vitamin D Yetersizliği (<30)	10 (33,3)	8 (26,7)	6 (20)	
Yeterli Vitamin D Düzeyi (≥30)	3 (10)	6 (20)	4 (13,3)	

^aPearson's R

OUAS derecesi ile vitamin D eksikliği ağırlığı arasında anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$).

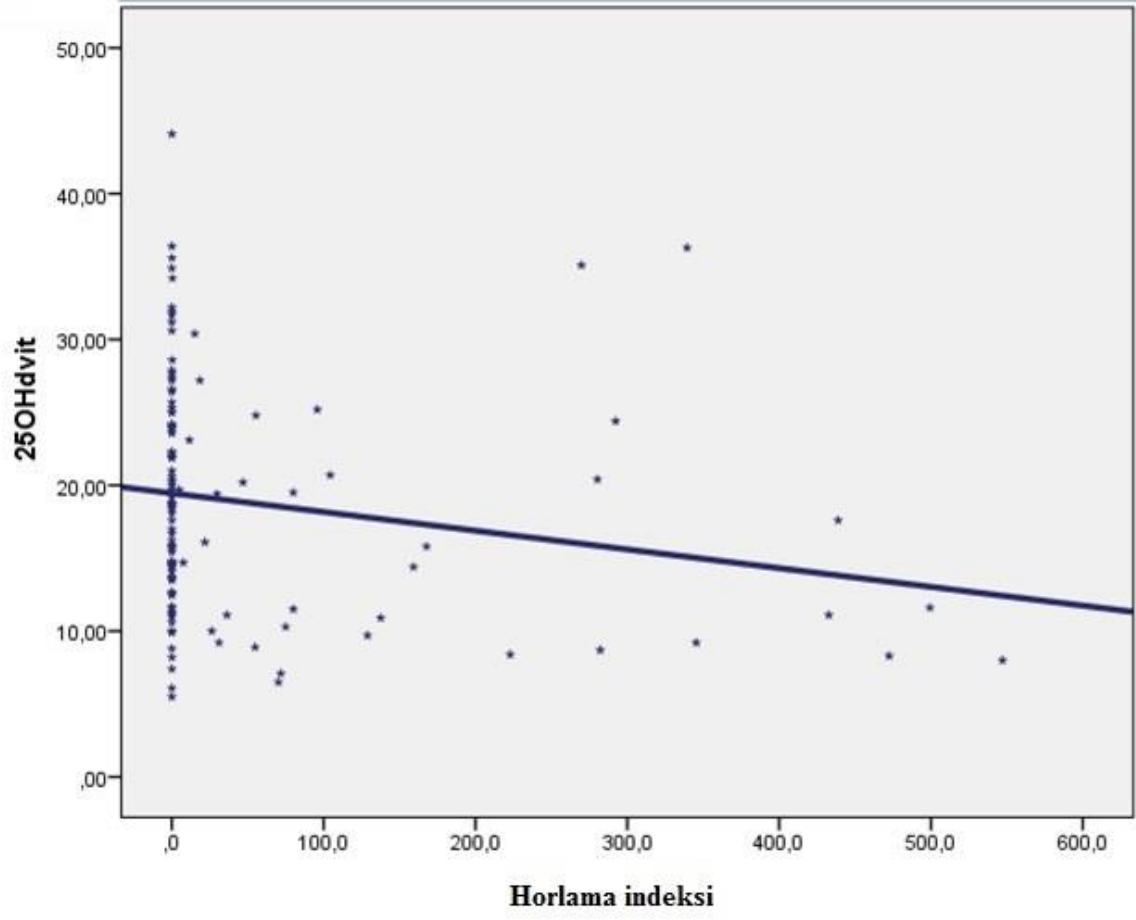
Tablo 18: OUAS'lı tüm hastalarda 25(OH) Vit D düzeyleri ile antropometrik ve demografik değişkenlerin ilişkisi

	25OHD Vit	
	Spearmanrho (r)	p
VKİ	0,029	0,785
Vücut yağ	0,175	0,100
Boyun Çevresi	0,014	0,895
Bel Çevresi	-0,073	0,494
Viseral yağ	0,029	0,784
AHI	0,017	0,877
Epworth	0,113	0,289
Desatürasyon İndeksi	0,183	0,089
Ort noktürnal kalp hızı	0,016	0,890
Horlama indeksi	-0,242	0,025*
Bazal O₂	0,023	0,835
SaO₂<90 süresi	0,005	0,963

* $p<0,05$

OUAS grubunda Horlama indeksi ile 25OHD Vit arasında ise negatif yönde (D vit arttıkça Horlama indeksi düşmekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,211$; $p=0,024$; $p<0,05$) (Grafik 6).

İncelenen diğer parametreler ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).



Grafik 6: 25(OH) Vit D düzeyleri ile Horlama indeksi ilişkisi

5. SONUÇLAR

1. Kontrol ve OUAS grupları karşılaştırıldığında; Epworth ölçeği skorları, VKİ ölçümleri, vücut yağ ve viseral yağ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
2. OUAS grubu olguların boyun çevresi, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). OUAS grubu olguların bel çevresi, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,020$; $p<0,05$).
3. OUAS grubu olguların kas kitlesi değeri, kontrol grubu olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,022$; $p<0,05$).
4. Kontrol ve OUAS grupları arasında bazal O_2 , ortalama nokturnal kalp hızı ve horlama indeksi ölçümleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
5. OUAS grubundaki olguların $SaO_2<90$ süresi, min O_2 ve desatürasyon indeksi değerleri, kontrol grubu olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (tümü $p=0,001$; $p<0,01$).
6. OUAS şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda yaş ortalamaları, Epworth ölçeği skorları, VKİ, biyoempedans ölçümleri (vücut yağ, viseral yağ ve kas kitlesi ölçümleri) ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
7. OUAS şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda boyun çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Tukey HSD test sonuçlarına göre; Kontrol grubu olguların boyun çevresi, hafif ve ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,009$; $p=0,003$; $p<0,01$).
8. OUAS şiddetine göre oluşturulan alt gruplarda bel çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$; $p<0,05$). Farklılığı

belirlemek amacıyla yapılan Tukey HSD test sonuçlarına göre; kontrol grubu olguların bel çevresi, ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,010$; $p<0,05$).

9. AHI şiddetine göre oluşturulan tüm gruplarda olguların Bazal O_2 , Ort noktürnal kalp hızı ve Horlama indeksi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
10. AHI şiddetine göre oluşturulan tüm gruplarda olguların $SaO_2<90$ süresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; kontrol grubu olguların $SaO_2<90$ süresi değeri, hafif, orta ve ağır OUAS grubundaki olgulara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).
11. Orta şiddetli OUAS grubu olguların $SaO_2<90$ süresi, ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).
12. AHI şiddetine göre oluşturulan grupların min O_2 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; kontrol grubu olguların min O_2 değeri, hafif, orta ve ağır grubu olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).
13. Orta şiddetli OUAS grubu olguların min O_2 değeri, ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,016$; $p<0,05$).
14. AHI şiddetine göre oluşturulan grupların desatürasyon indeksi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığı belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney U test sonuçlarına göre; kontrol grubundaki olguların desatürasyon indeksi, hafif, orta ve ağır OUAS gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).
15. Hafif OUAS grubundaki olguların desatürasyon indeksi, orta ve ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,008$; $p=0,001$; $p<0,01$).

16. Orta OUAS grubu olgularının desatürasyon indeksi, ağır OUAS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$).
17. Vitamin D değerleri ortalaması OUAS hastalarında ve kontrol grubunda ve ayrıca OUAS alt grupları arasında farklılık göstermemektedir ($p<0,05$).
18. Hasta ve kontrol grupları arasında olguların vitamin D eksikliğinin şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
19. OUAS alt grupları arasında olguların vitamin D düzeylerinin dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
20. OUAS grubunda horlama indeksi ile vitamin D düzeyleri arasında ise negatif yönde (D vit arttıkça horlama indeksi düşmekte) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=-0,211$; $p:0,024$; $p<0,05$). İncelenen diğer parametreler ile vitamin D arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

6. TARTIŞMA

Vitamin D düzeylerini etkileyebilecek sistemik hastalığı olmayan, daha önce vitamin D replasmanı almamış olan ve benzer vücut kitle indeksi, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, biyoempedans ve mevsimsel özelliklere sahip homojen hasta grubunun dahil edildiği bu vaka kontrollü kesitsel çalışmada Obstrüktif Uyku Apne Sendromu şiddeti ile vitamin D eksikliği arasında bir ilişki olup olmadığını inceledik.

2009 yılında Ulusal Sağlık ve Beslenme Anketi (National Health and Nutrition Examination Surver – NHANES) sonuçlarıyla düşük vitamin D seviyelerinin azalmış uyku süresi ile ilişkisi ortaya konduğundan beri uyku kalitesi ve vitamin D ilişkisi üzerine yapılan bilimsel çalışmalar ivme kazanmıştır (225) Vitamin D eksikliğinin uyku bozukluklarının oluşmasında veya hastalığın şiddetinde etkisi olup olmadığını ya da uyku bozukluğu ve ilişkili hastalıkların düşük vitamin D seviyelerine mi yol açtığını ortaya koymak için, hastalık varlığı ve şiddetinin objektif ve kantitatif ölçümlerle ölçüldüğü homojen gruplu kontrollü çalışmalara ihtiyaç varlığı öne çıkmıştır (226).

OUAS şiddeti ve insidansının mevsimsel (227) ve ırksal (228) özellikler ile birlikte değiştiği bilinmektedir. Hiperglisemi, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, obezite ve sistemik metabolik hastalıklar OUAS'ı birçok yönden etkilemektedir (229,230). Vitamin D eksikliğinin yaşlı popülasyonda daha sık olduğu bilinmektedir. Güneş ışığından vitamin D sentezi etkinliğinde azalma, kapalı ortamlarda daha çok vakit geçirme ve dolayısıyla güneş ışığından daha az yararlanma başlıca sebeplerdendir (172,231). Vitamin D düzeyleri de obezite (232), hipertansiyon (233), hiperlipidemi (234) gibi sistemik hastalıkları ve yaş, cinsiyet, mevsimsel özellikler gibi demografik özelliklerden etkilenmektedir (235).

Bu çalışmada OUAS şiddetini ve vitamin D seviyelerini etkileyebilecek birçok faktör bakımından homojen bir grup oluşturulmuştur. Obez olmayan 50 yaş altı erkek hastalardan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi metabolik ve nöropsikiyatrik hastalıkları olmayanların çalışmaya dahil edilmiş olması ve bu hastaların daha önceden vitamin D replasmanı almamış olması bu çalışmanın en güçlü yanıdır.

Peppard ve ark.nın 690 hastayı 4 yıl boyunca takip ettiği prospektif kohort çalışmasında %10'luk kilo alımının şiddetli OUA gelişmesi için yaklaşık 6 kat risk artışına neden olduğu ve %10'luk kilo kaybının ise AHI'da %26'luk düşüşe karşılık geldiği gösterilmiştir (236). Tufik ve ark.nın polisomnografi çekilen 1042 gönüllünün yer aldığı epidemiyolojik çalışmasında orta şiddette OUA; ($AHI \geq 15$) normal kilolu erkeklerin %11'inde, aşırı kilolu (VKI 25-30 kg/m^2) erkeklerin %21'inde ve obez erkeklerin ($VKI > 30$ kg/m^2) %63'ünde görülmüştür (26). Bu sebeple OUAS şiddetini etkileyebilecek faktörleri azaltmak amacıyla çalışmamız $VKI < 30$ olan ve VKI değerleri benzer olan hastalardan oluşturulmuştur.

Barcelo ve ark.ın polisomnografi ile yeni tanı almış 826 OUAS hastasının dahil edildiği klinik araştırmasında vitamin D seviyeleri şiddetli OUAS'ta hafif ve orta OUAS'a göre daha düşük görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (237). Çalışmada ayrıca vitamin D seviyelerinin artmasıyla diyabet ($p_{trend} = 0.038$) ve metabolik sendrom ($p_{trend} < 0.001$) oranlarında azalma tespit edilmiştir. Erkek hastaların yaklaşık yarısında (%55,3) ve kadın hastalarda daha yüksek oranda (%63,2) serum 25(OH)D seviyelerinin yetersiz (< 30 ng/ml) olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda OUAS olan hastalarda ve kontrollerde ortalama vit D değerleri açısından ve D vitamini yetersizliği şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da; ağır vit D eksikliği OUAS'lı hastalarda daha yüksek oranda gözlenmiştir.

Vitamin D seviyelerinin AHI kullanılarak belirlenen OUAS şiddeti ile beraberlik göstermemesi Barcelo ve ark.'ın çalışmasının sonuçları ile uyumludur. Çalışmamızda kontrol grubunun da olması Barcelo ve ark.'nın çalışmasına üstünlüğüdür. Ek olarak, vitamin D seviyeleri çalışmadaki hastaların multipl skleroz veya diyabet gibi klinik durumlarından etkilenmiş olabilir (237).

Kerley ve ark.'ın kesitsel kontrollü çalışmasında AHI ile belirlenen OUAS şiddeti ile vitamin D seviyeleri arasında anlamlı ters ilişki bulunmuştur ($p=0,003$) (238). Vitamin D seviyeleri VKİ, vücut yağ oranı ve noktönel kalp hızı ile de istatistiksel olarak anlamlı ters bir ilişki göstermiştir. Multivariable regresyon analizinde vitamin D seviyelerinin AHI ve noktönel kalp hızı ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu kesitsel çalışmada

araştırmacılar cinsiyet ayırımı yapmamış olup, kontrol grubunda erkek oranı %50 iken, hafif ve şiddetli OUAS grubunda ise erkek cinsiyet oranının %80'lere çıktığı görülmektedir. Ancak yapılan ikinci bir vaka-kontrol analizde vitamin D seviyesi ile diğer parametreler arasındaki ters ilişki korunmuştur. Bu ilişki çalışmamızın sonuçlarıyla uyumsuzdur.

Erden ve ark.'nın OUAS ile serum bisfenol A, vitamin D ve paratiroid hormon seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdığı 128 hastayı içeren kontrollü çalışmasında; vitamin D seviyeleri açısından kontrol grubu ile orta ve şiddetli OUAS grubu arasında anlamlı fark bulunurken (sırasıyla $p=0,002$, $p<0,001$), orta ve şiddetli OUAS grubu arasında vitamin D seviyeleri benzer bulunmuştur ($p=0,471$) (239). Çalışmada kontrol grubu sağlıklı gönüllülerden oluşmuş olup, kontrol grubuna PSG uygulanmamıştır. Bu yüzden kontrol grubu ile OUAS grupları arasında AHI karşılaştırması mevcut değildir. OUAS gruplarının PSG verileri de çalışmada mevcut olmadığından kontrol grubu ile diğer gruplar arasında vitamin D ile OUAS şiddeti karşılaştırması güvenilir değildir. Orta-şiddetli OUAS arasında yaş (sırasıyla $p=0,005$, $p<0,001$), tüm gruplar arasında cinsiyet ($p\leq 0,05$) ve kontrol grubu-şiddetli OUAS ve orta-şiddetli OUAS grupları arasında VKİ ($p<0,001$, $p=0,023$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Çalışmamızda gruplar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından homojenite sağlanmış olması Erden ve ark.'ın çalışması ile çalışmamız arasındaki farklılığı açıklayabilir.

Massa ve ark. 2966 toplum içinde yaşayan 68 yaş ve üstü bireyleri kapsayan kesitsel çalışmasında total serum vitamin D seviyeleri ile gece total uyku zamanı, uyku etkinliği ve uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süreleri karşılaştırmışlardır. Veriler ardışık 5 kez 24 saatlik periyod boyunca uygulanan bileklik aktigrafi ile toplanmıştır (231). Hastalar total serum 25(OH) vitamin D seviyelerine göre <20.3 , $20.3-30.04$, $30.04-40.05$, >40.05 olarak sırasıyla 4 gruba ayrılmıştır. Yaş, klinik ve mevsimsel etkilere göre düzeltilmiş modelde düşük vitamin D seviyeleri ile uzamış uyku latansı olan hastaların gece uyanıklık süreleri arasında anlamlı ilişki kurulmuştur ($P_{trend}=0.01$, OR; < 20.3 ng/mL & ≥ 40.06 ng/mL: 1.45, 95% CI: 1.05-1.99). Ancak yaş, klinik, VKİ, Mini Mental Test ve Trails Test gibi kognitif testler, kreatinin ve mevsimsel etkilere göre multivariable düzeltilmiş modellerde uyku başlangıcı sonrası uyanıklık süreleri ile vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak

anlamli fark kaybolmuştur ($P_{trend}=0.29$). Çalışmamızda da serum vitamin D düzeyleri ile OUAS şiddeti ve PSG ölçüm sonuçları arasında anlamli ilişki kurulamamıştır. Massa ve ark.'ın bulguları çalışmamızın sonuçları ile uyumlu gözükmemektedir ancak veri toplama araçları (PSG&Bileklik aktigrafı) ve hastaların yaşları gibi metodoloji farklılıkları göz önüne alınmalıdır. Massa ve ark.'ın çalışmasında 1-3. gruplar 4.gruba göre artmış risk taşımaya rağmen ilginç şekilde içlerinden en yüksek risk grup 2'de (20.3-30.04 ng/mL serum 25(OH) vitamin D) gözlenmiştir (relatif risk: 1.35, 95% CI: 1.01–1.81). Yaş, klinik ve mevsimsel etkilere göre düzeltilmiş modelde düşük vitamin D seviyeleri ile uyku latansı uzun hastaların uyanıklık süreleri arasında bulunan istatistiksel olarak anlamli ilişki; çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %60'ının multivitamin, vitamin D veya kalsiyum desteği almış olması ile açıklanabilir.

Salepçi ve ark.'nın hafif, orta ve şiddetli OUAS ile OUAS olmayan ve polisomnografi yapılan 181 hastayı dahil ettiği kesitsel çalışmasında vitamin D seviyeleri ile AHI ve VKİ arasındaki korelasyon araştırılmıştır (240) . Çalışmada gruplar arasında vitamin D seviyeleri tüm OUAS gruplarında benzer bulunmuştur ($p=0.68$). OUAS ve OUAS olmayanlar adında iki grup arası yapılan karşılaştırmalarda cinsiyet, vitamin D seviyeleri ve vitamin D eksikliği oranları benzer bulunmuştur ($p>0.05$). Dolayısıyla vitamin D seviyeleri, AHI ve VKİ arasında yeterli korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda da vitamin D seviyeleri ve AHI seviyeleri arasında korelasyon bulunmamıştır; sonuçlar çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur. Salepçi ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %74'ünde vitamin D eksikliği görülürken bizim çalışmamızda da tüm hastaların %11.6'sında vitamin D yeterli düzeydedir. Ancak çalışmada OUAS olmayan kontrol grubunun tüm hastaların sadece %10.5'ini oluşturmuş olması, cinsiyet ve VKİ'ye göre düzeltilmiş multivariable metod sonrası karşılaştırma yapılmış olmaması ve AHI'nin yanı sıra PSG verilerine göre korelasyon incelenmemiş olması bizim çalışmamıza kıyasla eksiklikleridir.

Çalışmamızda boyun ve bel çevresi bakımından OUAS ve OUAS olmayan hastalar arasında (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.02$) ve AHI'ye göre belirlenen hafif, orta ve yüksek şiddetli OUAS grupları arasında (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.018$) istatistiksel olarak anlamli fark bulunmuştur.

VKİ, santral yağ kütlesi, bel ve kalça çevresi yaşlı hastalarda OUAS riskini sınıflamak için kullanılabilir (241). Bunun yanında bölgesel yağ dağılımları ve erkek cinsiyeti OUAS'ın şiddetini belirlemede önemli iki prognostik faktörlerdir (241). Artmış bel çevresi gibi santral yağlanma kardiyovasküler (242) ve OUAS riski (243) için güçlü prediktör kabul edilir.

Çalışmamızda boyun ve bel çevresi OUAS şiddetine göre ayrılan gruplar arasında anlamlı ve orantılı fark sergilerken, vitamin D ile boyun ve bel çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir ($p>0.05$). Kerley ve ark. çalışmamız ile uyumlu olarak boyun ve bel çevresi ile OUAS şiddetine göre ayrılan gruplar arasında anlamlı fark saptamışlardır ancak yapılan vitamin D ve ilişkili parametreler arasında yapılan korelasyon analizine boyun ve bel çevresi dahil edilmemiştir (238).

Özellikle yaşlı hastalarda olmak üzere santral yağ oranlarının şiddetli OUAS oluşumundaki rolü bilinmesine rağmen, orta şiddetli hastalardaki düşük sensitivitesi sebebiyle DEXA (Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi)'nin OUAS tanısında rutin kullanımı önerilmemektedir (241). Bu sebeple çalışmamızda biyoelektrik impedans tercih edilmiştir. Gaines ve ark.'ın 392 adölesanda yaptığı çalışmasında özellikle orta şiddetli OUAS'lı erkek hastalarda visceral yağ alanı anlamlı derecede artmış olarak bulunmuştur (244). Visceral yağ ile OUAS arasındaki istatistiksel ilişkinin %42'si IL-6 ($p=0.03$) ve %82'si CRP ($p=0.01$) ile bağlantılı bulunmuştur (244). Çalışmamızda boyun ve bel çevresi literatürle uyumlu olarak OUAS ile OUAS olmayan hastalar arasında ve de gruplar arasında anlamlı fark sergilerken, vücut yağ oranı ve Visceral yağ oranı tüm gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Kas kütlesi ile OUAS şiddeti üzerine bir ilişki kurulamazken, OUAS ve OUAS'lı olmayan hastalar arasında kas kütlesi istatistiksel olarak farklılık sergilemiştir. Bu ilişkinin fiziksel aktivitenin de beraberinde sorgulandığı daha geniş sayılı kontrollü çalışmalarda araştırılması gerektiğini düşünüyoruz. Vitamin D'nin immun-regülatuvar özelliği ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkilerine (12,207) ek olarak; Gaines ve ark.'ın çalışmasındaki Visceral yağ-inflamasyon-OUAS ilişkisi gözönüne alındığında, çalışmamızda vitamin D ile Visceral yağ arasında istatistiksel korelasyon beklenmiştir. Ancak yapılan ek analizlerde Visceral yağ ve vücut yağ kütlesi ile vitamin D seviyeleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Ancak çalışmamıza dahil olan tüm

hastaların sadece %11,6'sının yeterli vitamin D düzeyine sahip olduğu gözönüne alındığında; biyoelektriksel impedans parametrelerinin OUAS'lı hastalarda farklı vitamin D düzeyleri ile olan ilişkisinin vitamin D eksikliklerinin eşit olarak gruplara dağıldığı yeni çalışmalarla araştırılması gerekmektedir.

Üst solunum yollarındaki mukozal duysal reseptör bozukluklar end-apneik arousalda gecikme ve apne süresinde uzamaya yol açar. Apne süresi ne kadar uzarsa hipoksi o kadar derinleşir (245) . OUA şiddetini belirleyen AHI saatteki apne ve hipopne frekansını değerlendirirken apne süresi ve morfolojisini değerlendirmemektedir. Dolayısıyla AHI hipoksinin şiddetini veya patofizyolojik özelliklerini tamamen yansıtmamaktadır. Uzun solunum durmaları ve derin desatürasyonlar kısa ve yüzeysel olanlardan daha ciddi sonuçlar doğurabilir (246) . Punjabi, apne ve hipopnelerin fizyolojik çeşitliliğini tek başına bünyesinde toplayan AHI gibi bir ölçümün sağlıklı olmadığını, beş dekattır değişim göstermediğini, değişime ihtiyaç duyulduğunu ve ortalama desatürasyon miktarı, desatürasyon süresi ve frekansı ve AHI gibi çeşitli parametrelerin kombinasyonunun OUAS'ın patofizyolojisini ve klinik sonuçlarını daha iyi anlamaya yardımcı olacağını öne sürmüştür (247).

Kulkas ve ark. AHI'nin OUAS şiddetini belirlemedeki eksiklikleri tamamlamak amacıyla apne, hipopne ve desatürasyon olaylarının sayısı, süresi ve morfolojisini inceleyerek tanı değerini incelemişlerdir (246) . Analizler sonucunda içinde apne ve hipopne süresi ve desatürasyon alanını içeren, “Obstrüksiyon şiddeti” adı verilen yeni bir parametre geliştirmişlerdir. Bu parametre halen sık kullanılan AHI'ya ek bilgiler sağlayarak hastalığın genel şiddetini değerlendirmede ve böylece testlerinin tanı değerini arttırmada alternatif bir yöntem olabilir.

OUAS şiddetini belirlemede AHI'ye yardımcı parametreleri araştırmalarında <90% oksijen saturasyonunda geçirilen total uyku zamanı öne çıkmıştır ve AHI ile kombinasyonunun OUAS'un gerçek şiddetini tek başına AHI'ya göre daha iyi yansıtabileceği görülmüştür (248–251) .

Çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile AHI kullanılarak belirlenen OUAS şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. AHI'den bağımsız olarak <90% oksijen satürasyonunda geçirilen total uyku zamanı, O2 satürasyonunun en çok düştüğü nokta ve desatürasyon indeksi ile vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyon incelenmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda vitamin D düzeyleri VKİ, antropometrik ölçümler, AHI ve Epworth skorları ile de anlamlı korelasyon göstermez iken, horlama (Snore) İndeksi ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon sergilemiştir. Ancak bu korelasyonun göreceli olarak düşük olduğuna ($r=0.21$, $p:0.02$) dikkat edilmelidir.

Amerika Göğüs Topluluğu 2015 Uluslararası Konfeansı'nda Hummel ve Bradley'in yayınladığı poster sunumunda horlamanın OUA'nın sık görülen bir semptomu olarak ne kadar güvenilir olduğunu araştırmışlardır (252). 135 hastadan toplanan verilerde AHI ile horlama indeksi arasındaki genel korelasyon $r=0.54$ ($p<0.01$) iken, AHI 0-30 arasında göreceli olarak daha düşük ama istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ($r=0.41$, $p<0.01$), şiddetli OUAS (AHI>30) vakalarında ise yüksek korelasyon ($r=0.71$, $p<0.01$) bulunmuştur. Ancak OUA ve OUA'sı olmayan hastalar arasında horlama indeksinde gözle görülür skorlar görülmüştür. AHI<10 olan hastaların %27'si ile şiddetli OUA'lı hastalar arasında horlama indeksleri benzer bulunmuştur. OUA'lı hastaların %35'inde OUA'sı olmayan hastalara benzer şekilde horlama indeksi 50'nin altında bulunmuştur. Bunun yanında OUA'lı hastaların yaklaşık %6'sında ise horlama indeksi çok düşük (<20/saat) olarak bulunmuştur. Yazarlar sonuçlarını OUA varlığı ve şiddeti ile horlama indeksinin arasında güçsüz bir bağlantı olduğu şeklinde yorumlamıştır. Horlama semptomunun varlığı OUA'yı işaret etmediği gibi, yokluğu da dışlamaya yeterli değildir ve şiddetini doğru şekilde yansıtmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile horlama indeksi arasında görülen istatistiksel olarak anlamlı ancak düşük ters korelasyonun klinik anlam taşımaya yetmeyeceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda Apne-Hipopne İndeksi aracılığıyla belirlenen OUAS şiddeti ve OUAS varlığı ile Epworth Uykululuk Skalası arasında korelasyon görülmemiştir. Epworth Uykululuk Skalası klinik rutin kullanıma girmesine ve oldukça yaygın olarak kullanılmasına rağmen AHI ve minimum oksijen satürasyonu ile yeterli korelasyon

göstermediği bilinmektedir (253). Erkek cinsiyetin ESS üzerine OUA şiddetinden daha etkili bir faktör olduğu görülmüştür (253).

ESS'nin psikometrik özelliklerinin incelendiği güncel bir sistematik gözden geçirmede özellikle uykuya dalma olasılığının çok düşük olduğu durumları yansıtan 6. ve 8. sorular göz önüne alındığında; ESS'nin tek boyutluluğu hakkında şüpheler olduğu vurgulanmaktadır (254). Aynı çalışmada ESS'nin günüçi uykululuğun diğer ölçekleri (Çoklu Uyku Latansı Testi (MSLT), Uyanıklılık İdame Testi (MWT)) ile OUA şiddeti ve genel sağlık ölçeklerinden daha geniş korelasyon gösterdiği gösterilmiştir, ancak tüm korelasyon katsayılarının beklenenden daha düşük olduğuna dikkat çekilmiştir.

Bisogni ve ark. şiddetli OUA ile sık birliktelik görülen kardiyovasküler olayların bağımsız faktörü olan arteriyel sertlikte artış ve otonomik sinir sistemi aktivitesinin göstergesi olan kalp hızı değişkenliği ile günüçi aşırı uykululuğu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sadece erkek hastaların dahil edildiği çalışmada arteriyel sertlikte artış, kalp hızı değişkenliği ile ESS arasında ilişki görülmemiştir (255).

Düşük vitamin D seviyeleri uyku fizyolojisinde bozuklukların görüldüğü depresyon, Parkinson vb. gibi birçok klinik durum ile ilişkilidir (256,257) . Vitamin D ve uyku arasında direkt bir nedensellik veya ters nedensellik olup olmadığı hakkındaki sorular ve araştırmalar devam etmektedir (226) . Düşük vitamin D seviyelerinin uyku kalitesini artmış ağrı, myopati, immün disregülasyonu ve kardiyovasküler hastalıklar yoluyla etkileyebileceği hakkında olası biyolojik mekanizmalar açıklanmıştır (12) . Ancak hastalardaki mevcut ek hastalıkların veya klinik durumların hastalarda fiziksel aktivite azalmasına yol açabileceği ve dolayısıyla vitamin D seviyelerini düşürebileceği şeklinde ters hipotez de kurulabilir (226) . Yaşanılan coğrafyanın enlemi, fiziksel aktivite ve güneş etkisi vitamin D eksikliğinde diyetle alıma kıyasla daha önemli belirleyici faktörlerdir (258) . Bu bağlamda vitamin D eksikliğinin diğer hastalıklara yol açmasından çok obezite, diyabet, parkinsonizm, demans ve hatta depresyon gibi hastalıklar az önce bahsedilen bu belirleyici faktörlerden etkilenebilecek bireylerde düşük vitamin D seviyelerine yol açabilir (226). Fiziksel aktivitenin OUAS şiddeti ve insidansını etkilediği bilinmektedir (259).

Uyku tıbbında vitamin D'nin rolünü araştıran ileriki çalışmalarda kullanılan hasta grubunda fiziksel aktivitelerinin de sorgulanması gereklidir.

McGrath'ın editöryel makalesinde fiziksel ve mental bozuklukların vitamin D eksikliğini doğal olarak arttırabileceğini, ancak, vitamin D eksikliğinin hastalığın sebebi değil bir sonucu olduğunu öne sürmüştür (260). Çalışmamızda McGrath'ın yorumu ile uyumlu olarak vitamin D eksikliği ve OUAS şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ortaya konmuştur. McGrath, bireylerin kemik sağlığı sebebiyle sıklıkla vitamin D tedavisi aldığını ancak bu vitamin desteğinin önceden var olan fiziksel ve mental hastalıkların tedavisinde rol oynamayacağını vurgulamıştır (260).

Güç analizi yapılmamış olması, vitamin D ölçümlerinin tekrarlayan ölçümler yerine tek sefer yapılmış olması ve hastaların fiziksel aktivitelerinin sorgulanmamış olması çalışmamızın sınırlayıcı faktörleri arasında sayılabilir. Vitamin D konsantrasyonlarının tekrarlayan ölçümlerinin yer aldığı, vitamin D suplementasyonunun uyku kalitesine etkisinin sorgulandığı daha geniş vaka sayılı uzun süreli gözlemsel epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın kontrol grubunun uyku semptomları ile kliniğimize başvuran hastalardan oluşturulmuştur. Kontrol grubunun tamamen sağlıklı gönüllülerden rastgele seçilerek PSG ile OUAS olmadığı ortaya konan bireylerden oluşması ilerideki çalışmaların sonuçlarının uyku semptomlarının muhtemel etkilerinden arındırılmasına yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Uyku bozukluklarının hipertansiyon, obezite, diyabet, kalp hastalıkları, inme, depresyon ve kronik ağrı gibi hastalıkların şiddetinin ve insidansını arttırdığı göz önüne alınırsa; uyku ve vitamin D arasındaki klinik ilişkinin altında yatan patofizyolojinin çözümlenmesi uyku bozuklukları için yeni tedavi seçeneklerine olanak sağlayabilir. Vitamin D'nin ek morbiditelerin önlenmesinde veya iyileştirilmesinde kullanılmasının araştırılması özellikle D vitamini eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde büyük önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiological reviews [Internet]. Am Physiological Soc; 2010;90(1):47–112. Available from: <http://physrev.physiology.org/content/90/1/47.short>
2. Sateia M. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. sciencedirect; 2014;146(5):1387–94.
3. Jordan A, McSharry D, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. The Lancet. 2014;383.
4. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004 Apr 3;291(16):2013–6.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 4;357(3):266–81.
6. Faiz S, Panunti B, Andrews S. The epidemic of vitamin D deficiency. J La State Med Soc. 2007 Jan 1;159(1):17–20; quiz 20, 55.
7. McCarty DE. Resolution of hypersomnia following identification and treatment of vitamin d deficiency. J Clin Sleep Med. 2010 Dec 3;6(6):605–8.
8. Berk M, Sanders KM, Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Hayles AL, et al. Vitamin D deficiency may play a role in depression. Med Hypotheses. 2007 Jan 1;69(6):1316–9.
9. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. Arch Biochem Biophys. 2007 Apr;460(2):202–5.
10. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? Arch Intern Med. 2007 Sep 1;167(16):1709–10.
11. Tellioğlu A, Başaran S. Güncel bilgiler ışığında Vitamin D. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi [Internet]. 2013; Available from: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/arsiv/article/view/5000072580>
12. McCarty DE, Chesson AL, Jain SK, Marino AA. The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. Sleep medicine reviews [Internet]. 2014; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079213000737>
13. Of Medicine A. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. American Acad. of Sleep Medicine; 2005.
14. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, et al. The sleep hypopnea syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988 Apr 5;137(4):895–8.
15. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. J Clin Sleep ... [Internet]. 2012; Available from: https://www.researchgate.net/profile/David_Gozal2/publication/232248565_Rules_for_Scoring_Respiratory_Events_in_Sleep_Update_of_the_2007_AASM_Manual_for_the_Scoring_of_Sleep_and_Associated_Events/links/02e7e52431433d15e3000000.pdf
16. Pashayan AG, Passannante AN, Rock P. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. Anesthesiol Clin North America. 2005 Sep 4;23(3):431–43, vi.
17. West P, Kryger MH. Sleep and respiration: terminology and methodology. Clin Chest Med. 1985 Dec;6(4):691–712.
18. Sendromu KO. Epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998;46:193 – 201.
19. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus

- study. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. Elsevier; 2015;3(4):310–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260015000430>
20. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. ... : official publication of ... [Internet]. 2009; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858234/>
 21. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 3;177(9):1006–14.
 22. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan 3;155(1):186–92.
 23. Epstein LJ, Kristo D, Jr SP, Friedman N. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep* ... [Internet]. 2009; Available from: http://pharexmedics.com/wp-content/uploads/2015/11/sleepapnea_ebook.pdf
 24. Punjabi N. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136–43.
 25. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*. 2009 Apr 3;33(4):907–14.
 26. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt L. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep medicine* [Internet]. 2010; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945710000948>
 27. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med*. 2004 Oct 5;98(10):984–9.
 28. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000 Oct;110(10 Pt 1):1689–93.
 29. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994 Oct 1;154(19):2219–24.
 30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar 4;163(3 Pt 1):608–13.
 31. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 4;167(9):1181–5.
 32. Chi L, Comyn F-LL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, et al. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014 Oct 3;37(10):1689–98.
 33. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000 Dec 5;4(6):583–602.
 34. Mason M, Cates CJ, Smith I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep- disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. *The Cochrane Library* [Internet]. 2015; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011090.pub2/pdf>
 35. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 288. 1998;300.

36. Hatipoğlu O. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların eşlerinde yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyonun değerlendirilmesi. 2011; Available from: <http://193.255.140.91/jspui/handle/1/1388>
37. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları, Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tuberk Toraks*. 1998;46:187 – 92.
38. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, et al. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath*. 2012 Jun 5;16(2):519–26.
39. Yamauchi M, Fujita Y, Kumamoto M, Yoshikawa M, Ohnishi Y, Nakano H, et al. Nonrapid Eye Movement-Predominant Obstructive Sleep Apnea: Detection and Mechanism. *J Clin Sleep Med*. 2015 Sep 2;11(9):987–93.
40. Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, et al. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 6;190(10):1158–67.
41. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care*. 2014 Feb 6;37(2):355–63.
42. Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol*. 1998 Sep 2;85(3):908–20.
43. Henke KG, Dempsey JA, Badr MS, Kowitz JM, Skatrud JB. Effect of sleep-induced increases in upper airway resistance on respiratory muscle activity. *J Appl Physiol*. 1991 Jan 2;70(1):158–68.
44. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Jun 6;143(6):1300–3.
45. Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb 2;161(2 Pt 1):347–52.
46. Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, et al. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002 Sep;122(3):840–51.
47. Chi L, Comyn F-LL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*. 2011 Aug 1;38(2):348–58.
48. Okubo M, Suzuki M, Horiuchi A, Okabe S, Ikeda K, Higano S, et al. Morphologic analyses of mandible and upper airway soft tissue by MRI of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep*. 2006 Jul 6;29(7):909–15.
49. Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, Redline S. The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar 4;163(4):947–50.
50. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Sep 1;168(5):522–30.
51. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Mar 3;151(3 Pt 1):682–7.

52. Schwab RJ. Properties of tissues surrounding the upper airway. *Sleep*. 1996 Dec;19(10 Suppl):S170–4.
53. Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS. Nasal and pharyngeal resistance after topical mucosal vasoconstriction in normal humans. *Am Rev Respir Dis*. 1991; Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm/144.5.1048>
54. Wasicko MJ, Hutt DA, Parisi RA, Neubauer JA, Mezrich R, Edelman NH. The role of vascular tone in the control of upper airway collapsibility. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Jun 5;141(6):1569–77.
55. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su M-CC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;179(3):241–6.
56. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2014 Mar 6;32(3):673–80.
57. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrology Dialysis*. 2012; Available from: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/27/4/1569.short>
58. Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T, Bradley TD. A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep*. 2014 Oct 3;37(10):1699–705.
59. White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015 Feb;16(2):258–64.
60. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 2;184(9):1062–6.
61. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respiratory physiology & ...* [Internet]. 2011; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904811000024>
62. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J Appl Physiol*. 1991 Jun 6;70(6):2574–81.
63. Van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med*. 1986 Jun;7(2):171–88.
64. Remmers JE, DeGroot WJ. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*. 1978; Available from: <http://forum.drbarryglassmanseminars.com/docs/advsleep/JULY%20SLEEP/Dental%20Sleep%20Medicine%20Memory%20Stick/Literature/Remmers1978.pdf>
65. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1995 May 1;78(5):1806–15.
66. Sanders MH, Moore SE. Inspiratory and expiratory partitioning of airway resistance during sleep in patients with sleep apnea 1, 2. *American Review of Respiratory ...* [Internet]. 1983; Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1983.127.5.554>
67. Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec 2;158(6):1974–81.
68. Morrell MJ, Badr MS. Effects of NREM sleep on dynamic within-breath changes in upper airway patency in humans. *J Appl Physiol*. 1998 Jan 4;84(1):190–9.

69. Sankri-Tarbichi AG, Rowley JA, Badr MS. Expiratory pharyngeal narrowing during central hypocapnic hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;179(4):313–9.
70. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*. 1986 Dec 1;9(4):519–24.
71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540–5.
72. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008;12(2):161–8.
73. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013 Aug 3;310(7):731–41.
74. For Guidelines M. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines*. The Council; 1998.
75. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000 Aug 2;118(2):372–9.
76. Subramanian S, Guntupalli B, Murugan T, Bopparaju S, Chanamolu S, Casturi L, et al. Gender and ethnic differences in prevalence of self-reported insomnia among patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011 Dec 4;15(4):711–5.
77. Russell MB, Kristiansen HAA, Kværner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014 Sep 1;34(10):752–5.
78. Goksan B, Gunduz A, Karadeniz D, Ağan K, Tascilar FN, Tan F, et al. Morning headache in sleep apnoea: clinical and polysomnographic evaluation and response to nasal continuous positive airway pressure. *Cephalalgia*. 2009 Jun 1;29(6):635–41.
79. Neau J-PP, Paquereau J, Bailbe M, Meurice J-CC, Ingrand P, Gil R. Relationship between sleep apnoea syndrome, snoring and headaches. *Cephalalgia*. 2002 Jun 6;22(5):333–9.
80. Wallace A, Bucks RS. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*. 2013 Feb 5;36(2):203–20.
81. Miyauchi Y, Okazoe H, Okujiyo M, Inada F, Kakehi T, Kikuchi H, et al. Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Urology*. 2015 Feb;85(2):333–6.
82. Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among US adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2008. *Sleep* [Internet]. 2012; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Geraldine_Perry/publication/223980656_Sleep_Disordered_Breathing_and_Depression_among_U.S._Adults_National_Health_and_Nutrition_Examination_Survey_2005-2008/links/547f6f710cf25b80dd6e54fb.pdf
83. Shah MA, Feinberg S, Krishnan E. Sleep-disordered breathing among women with fibromyalgia syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2006 Dec 5;12(6):277–81.
84. Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, Shin JJ. Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux: A Multivariate Population-Level Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Feb 1;154(2):390–5.

85. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of ...* [Internet]. 2013; Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2013-2350>
86. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Misoul CA, et al. Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics. *J Chronic Dis.* 1985 Jan 2;38(5):419–25.
87. Cutler MJ, Hamdan A-LL, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep apnea: from the nose to the heart. *J Am Board Fam Pract.* 2002 Jan 2;15(2):128–41.
88. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Apr 1;148(4):540–7.
89. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991 Feb 5;46(2):85–90.
90. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30- Year Changes in Obesity to Sleep- Disordered Breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obesity research* [Internet]. 2000; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/oby.2000.81/full>
91. Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, et al. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol.* 2009 Nov;104(9):1300–6.
92. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian Journal of Anesthesia/ ...* [Internet]. 2010; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s12630-010-9280-x>
93. Chung F, Yegneswaran B. STOP Questionnaire A Tool to Screen Patients for Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of ...* [Internet]. 2008; Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/data/Journals/JASA/931053/0000542-200805000-00008.pdf?resultClick=1>
94. Grover M, Mookadam M, Chang YH, Parish J. Validating the Diagnostic Accuracy of the Sleep Apnea Clinical Score for Use in Primary Care Populations. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2016; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619616000793>
95. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 2;131(7):485–91.
96. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016 Sep 4;4(9):742–8.
97. Flemons WW, Reimer MA. Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire for sleep apnea. *American journal of respiratory ...* [Internet]. 1998; Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.158.2.9712036>
98. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty J-ECE, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014 Aug 2;161(3):210–20.
99. KÖKTÜRK O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Yardımcı Tanı Yöntemleri. Available from: http://www.tuberkotoraks.org/managete/fu_folder/2000-1/2000-48-1-079-086.pdf
100. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med.* 2004 Jun 2;95(3):213–31.

101. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007 Jul;132(1):325–37.
102. Köktürk O. Uyku Kayıtlarının Skorlanması. 2013; Available from: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=eurasianjpulmonol&plng=en&un=SOLUNUM-65037
103. AYDIN H, SÜTÇÜGİL L. Uykuda Bilişsel İşlevler. *Türkiye Klinikleri Journal of Psychiatry*. 2001;2(2):75 – 78.
104. ÖZTURA İ. Polisomnografi. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special ...* [Internet]. 2010; Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-polisomnografi-59121.html>
105. Lakadamyalı H. Uykuda Solunum Bozukluklarında Polisomnografik Özellikler. 2013; Available from: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=eurasianjpulmonol&plng=en&un=SOLUNUM-23500
106. Ahmadi N, Shapiro GK, Chung SA, Shapiro CM. Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep Breath*. 2009 Aug 6;13(3):221–6.
107. Levendowski DJ, Zack N, Rao S, Wong K, Gendreau M, Kranzler J, et al. Assessment of the test-retest reliability of laboratory polysomnography. *Sleep Breath*. 2009 May 5;13(2):163–7.
108. Pack AI. POINT: Does Laboratory Polysomnography Yield Better Outcomes Than Home Sleep Testing? Yes. *Chest*. 2015 Aug 6;148(2):306–8.
109. Freedman N. COUNTERPOINT: Does Laboratory Polysomnography Yield Better Outcomes Than Home Sleep Testing? No. *Chest*. 2015 Aug 6;148(2):308–10.
110. Rosen CL, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Kapur V, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012 Jun 5;35(6):757–67.
111. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011 Oct 6;7(5):531–48.
112. Wittine LM, Olson EJ, Morgenthaler TI. Effect of recording duration on the diagnostic accuracy of out-of-center sleep testing for obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014 May 4;37(5):969–75.
113. Of Medicine A. International classification of sleep disorders—third edition (ICSD-3). Darien, Illinois. 2014;
114. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jun 6;187(11):1259–66.
115. Qaseem A, Holty J-ECE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013 Oct 2;159(7):471–83.
116. Netzer NC, Ancoli-Israel S, Bliwise DL, Fulda S, Roffe C, Almeida F, et al. Principles of practice parameters for the treatment of sleep disordered breathing in the elderly and frail elderly: the consensus of the International Geriatric Sleep Medicine Task Force. *European Respiratory Journal*. 2016;ERJ – 01975.

117. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Sep 3;308(11):1142–9.
118. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*. 2009 Sep 1;169(17):1619–26.
119. Araghi MH, Chen Y-FF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013 Oct 2;36(10):1553–62, 1562A–1562E.
120. Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane ...* [Internet]. 2006; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001106.pub3/full>
121. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014 Apr 2;145(4):762–71.
122. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jun 4;370(24):2276–85.
123. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jun 4;370(24):2265–75.
124. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep;188(5):613–20.
125. Kurtulmuş H, Çöttert S, User A, Bilgen C. Horlama ve obstrüktif uyku apnesinde tanı ve tedavi. *EÜ Dişhek Fak Derg* [Internet]. 2007; Available from: <http://dent.ege.edu.tr/dosyalar/dergi/cilt28sayi1/04.pdf>
126. BİCAN A, BORA İ. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Tedavi: Destekleyici Önlemler ve Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical ...* [Internet]. 2007; Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-obstruktif-uyku-apnesi-sendromunda-tedavi-destekleyici-onlemler-ve-medikal-tedavi-48208.html>
127. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 1;187(8):879–87.
128. Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014 Oct 3;15(10):1173–83.
129. De Vries GE, Hoekema A, Doff MH, Kerstjens HA, Meijer PM, van der Hoeven JH, et al. Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2015 Jan 4;11(2):131–7.
130. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *Journal of Neurology* [Internet]. 1982; Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/45/4/353.short>
131. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettega G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1000–28.

132. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*. 2002;50:104 – 118.
133. Coman AC, Borzan C, Vesa CS, Todea DA. Obstructive sleep apnea syndrome and the quality of life. *Clujul Med*. 2016 Jan 5;89(3):390–5.
134. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012 Jun 5;141(6):1601–10.
135. Parish JM, Lyng PJ. Quality of life in bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003 Sep 1;124(3):942–7.
136. Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis. *Sleep*. 2013 Sep;36(9):1297–305.
137. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011 Aug 3;306(6):613–9.
138. George CF. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 4;176(10):954–6.
139. Leger D, Bayon V, Laaban JP, Philip P. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Med Rev*. 2012 Oct 1;16(5):455–62.
140. Chen Y-HH, Keller JK, Kang J-HH, Hsieh H-JJ, Lin H-CC. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med*. 2013 May 3;9(5):417–23.
141. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 1;166(16):1709–15.
142. Liu L, Kang R, Zhao S, Zhang T, Zhu W, Li E, et al. Sexual Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2015 Oct 4;12(10):1992–2003.
143. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N. Sex-specific association of sleep apnea severity with subclinical myocardial injury, ventricular hypertrophy, and heart failure risk in a community dwelling cohort: the ... *Circulation* [Internet]. 2015; Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/early/2015/08/29/CIRCULATIONAHA.115.016985.short>
144. Bradley DT, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet* [Internet]. Elsevier; 2009;373(9657):82–93. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608616220>
145. Friedman O, Logan AG. The price of obstructive sleep apnea–hypopnea: hypertension and other ill effects. *American journal of hypertension* [Internet]. 2009; Available from: <http://ajh.oxfordjournals.org/content/22/5/474.short>
146. Seif F, Patel SR, Walia H, Rueschman M. Association between obstructive sleep apnea severity and endothelial dysfunction in an increased background of cardiovascular burden. *Journal of sleep ...* [Internet]. 2013; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsr.12026/full>
147. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 4;375(10):919–31.
148. Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2002 Jun 6;56(3):311–2.

149. Marin JMM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012 May 3;307(20):2169–76.
150. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 1;179(12):1159–64.
151. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(19):1378–84.
152. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 3;160(6):521–30.
153. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Zanella MT, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a Population-Based Survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Apr 1;21(4):847–51.
154. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb;179(3):235–40.
155. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pépin J-LL, Bonsignore MR, Tkacova R, et al. Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest*. 2014 Oct 3;146(4):982–90.
156. Bakker JP, Weng J, Wang R, Redline S, Punjabi NM, Patel SR. Associations between Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Abnormal Fasting Glucose. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 2;192(6):745–53.
157. Drager LF, Togeiro SMM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 2;62(7):569–76.
158. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jul 2;190(2):218–25.
159. Türkay C, Ozol D, Kasapoğlu B, Kirbas I, Yıldırım Z, Yiğitoğlu R. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care*. 2012 Feb 3;57(2):244–9.
160. Musso G, Olivetti C, Cassader M. Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms. *Seminars in liver ...* [Internet]. 2012; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0032-1306426>
161. Minville C, Hilleret M-NN, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea. *Chest*. 2014 Mar 6;145(3):525–33.
162. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the association between obstructive sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth*. 2012 Dec 6;109(6):897–906.
163. Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, Chiu YL. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesthesia & ...* [Internet]. 2011; Available from: http://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Abstract/2011/01000/Perioperative_Pulmonary_Outcomes_in_Patients_with.19.aspx

164. Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguillard RN, et al. Upper airway management of the adult patient with obstructive sleep apnea in the perioperative period--avoiding complications. *Sleep*. 2003 Dec 1;26(8):1060–5.
165. Gross JB, Apfelbaum JL, Caplan RA, Connis RT, Cote CJ, Nickinovich DG, et al. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2014;120(2):268 – 286.
166. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009 Aug 6;6(8):e1000132.
167. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug 5;31(8):1079–85.
168. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008 Aug 5;31(8):1071–8.
169. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005 Nov 4;353(19):2034–41.
170. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax* [Internet]. 2015; Available from: <http://thorax.bmj.com/content/early/2015/06/02/thoraxjnl-2015-206970.full?>
171. Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J*. 2005 Mar 2;25(3):514–20.
172. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle DH. Dietary reference intakes for adequacy: Calcium and vitamin d. 2011; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56056/>
173. Gominak SC, Stumpf WE. The world epidemic of sleep disorders is linked to vitamin D deficiency. *Med Hypotheses*. 2012 Aug 3;79(2):132–5.
174. Stumpf WE, Denny ME. Vitamin D (solatriol), light, and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov 3;161(5):1375–84.
175. Searing DA, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010 Aug;30(3):397–409.
176. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ. 13th workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *The Journal of steroid ...* [Internet]. 2007; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1906737/>
177. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005 Nov 2;16(11):1425–31.
178. Raczekiewicz A, Kisiel B, Kulig M, Thustochowicz W. Vitamin D status and its association with quality of life, physical activity, and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Rheumatol*. 2015 Apr 3;21(3):126–30.
179. Dev R, Del Fabbro E, Schwartz GG, Hui D, Palla SL, Gutierrez N, et al. Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *Oncologist*. 2011 Jan 6;16(11):1637–41.

180. Knutsen KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerløv P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care*. 2010 Sep 3;28(3):166–71.
181. Roy S, Sherman A, Monari-Sparks MJ, Schweiker O, Hunter K. Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *N Am J Med Sci*. 2014 Aug 5;6(8):396–402.
182. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *The Journal of Clinical ...* [Internet]. 2013; Available from: <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2012-3592>
183. McCarty DE, Reddy A, Keigley Q, Kim PY, Marino AA. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness. *J Clin Sleep Med*. 2012 Dec 6;8(6):693–7.
184. Mesci E, Mesci N, İçağasıoğlu A. D vitamini eksikliğinin yorgunluk, gündüz uyukluluk hali ve fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkisi. *The Turkish Journal of Physical ...* [Internet]. 2015; Available from: <http://www.ftrdergisi.com/pdf.php?&id=3958>
185. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 2006; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611614651>
186. Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D 3-1 α -hydroxylase in human health and disease. ... of steroid biochemistry ... [Internet]. 2007; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076006003864>
187. Dong X, Craig T, Xing N, Bachman LA, Paya CV. Direct Transcriptional Regulation of RelB by 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ and Its Analogs PHYSIOLOGIC AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS FOR DENDRITIC CELL *Journal of Biological ...* [Internet]. 2003; Available from: <http://www.jbc.org/content/278/49/49378.short>
188. Krueger JM, Majde JA, Rector DM. Cytokines in immune function and sleep regulation. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2011; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Jeanine_Majde/publication/47700124_Cytokines_in_immune_function_and_sleep_regulation/links/0a85e5393141ea9364000000.pdf
189. Ryan S, McNicholas WT, Taylor CT. A critical role for p38 map kinase in NF- κ B signaling during intermittent hypoxia/reoxygenation. ... biophysical research communications [Internet]. 2007; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X07002860>
190. Dursun AD. vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme Yenilikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi*. 2007;28:225 – 234.
191. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec 3;80(6 Suppl):1689S–96S.
192. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009 Feb;19(2):73–8.
193. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev*. 2008 Oct 3;66(10 Suppl 2):S182–94.
194. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*. 2010 Jun 2;125(6):1104–11.
195. Holick MF. The D-lemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem*. 2010 May 6;56(5):729–31.

196. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008 Dec 2;52(24):1949–56.
197. Heidari B, Shirvani JS, Firouzbahi A. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. ... *journal of rheumatic* ... [Internet]. 2010; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1756-185X.2010.01561.x/full>
198. Ahmed W, Khan N, Glueck CJ, Pandey S, Wang P. Low serum 25 (OH) vitamin D levels (< 32 ng/mL) are associated with reversible myositis-myalgia in statin-treated patients. *Translational* ... [Internet]. 2009; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524408002727>
199. Rastelli AL, Taylor ME, Gao F. Vitamin D and aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms (AIMSS): a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Breast cancer research* ... [Internet]. 2011; Available from: <http://link.springer.com/article/10.1007/s10549-011-1644-6>
200. Bischoff-Ferrari HA. Relevance of vitamin D in muscle health. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Mar 4;13(1):71–7.
201. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav JE, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(3):752 – 758.
202. İçağasıoğlu P. The Relation Between Vitamin D and Quality of Life.
203. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* [Internet]. 2007; Available from: <http://www.journalsleep.org/Articles/300910.pdf>
204. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H. 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* [Internet]. 2003; Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/107/8/1129.short>
205. Pleasure D, Wyszynski B, Sumner A. Skeletal muscle calcium metabolism and contractile force in vitamin D-deficient chicks. *Journal of Clinical* ... [Internet]. 1979; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC371260/>
206. Bischoff HA, Stahelin HB, Urschler N. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Archives of physical* ... [Internet]. 1999; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003999399903076>
207. Calvin AD, Albuquerque FN. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome* ... [Internet]. 2009; Available from: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/met.2008.0093>
208. Reid D, Morton R, Salkeld L, Bartley J. Vitamin D and tonsil disease—preliminary observations. ... of pediatric otorhinolaryngology [Internet]. 2011; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165587610005355>
209. Lu BS, Zee PC. Neurobiology of sleep. *Clin Chest Med*. 2010 Jun 2;31(2):309–18.
210. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA. Principles of neural science. 2000; Available from: http://www.academia.edu/download/29551329/neuroscience_syllabus.pdf
211. Schenkel E, Siegel JM. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. *Neurosci Lett*. 1989 Mar 1;98(2):159–65.

212. WATTS AG. THE EFFERENT PROJECTIONS OF THE SUPRACHIASMATIC NUCLEUS: ANATOMICAL INSIGHTS INTO THE CONTROL OF ORCADIAN RHYTHMS. *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. 1991;77.
213. Conrad CD, Stumpf WE. *Endocrine-Optic Pathways to the Hypothalamus*. Karger Publishers; 1975. p. 15.
214. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*. 2010 Jan 5;72:517–49.
215. Stumpf WE, O'Brien LP. 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ sites of action in the brain. An autoradiographic study. *Histochemistry*. 1987 Jan 4;87(5):393–406.
216. Musiol IM, Stumpf WE, Bidmon HJ, Heiss C, Mayerhofer A, Bartke A. Vitamin D nuclear binding to neurons of the septal, substriatal and amygdaloid area in the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) brain. *Neuroscience*. 1992 Jun 1;48(4):841–8.
217. Stumpf WE, Bidmon HJ, Li L, Pilgrim C, Bartke A, Mayerhofer A, et al. Nuclear receptor sites for vitamin D-soltriol in midbrain and hindbrain of Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) assessed by autoradiography. *Histochemistry*. 1992 Oct 4;98(3):155–64.
218. Stumpf WE. Drug localization and targeting with receptor microscopic autoradiography. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2005 Jan 6;51(1):25–40.
219. Eyles D, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath J. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005;29(1):21–30.
220. DIXON KM, MASON RS. Vitamin D. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*; 41(5):982–5.
221. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin H-M, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor- α antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(9):4409 – 4413.
222. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)*. 2008 Jul 4;5:10.
223. Feldman D, Krishnan A, Moreno J, Swami S, Peehl DM, Srinivas S. Vitamin D inhibition of the prostaglandin pathway as therapy for prostate cancer. *Nutr Rev*. 2007 Aug 3;65(8 Pt 2):S113–5.
224. Barceló A, de la Peña M, Barbé F, Pierola J, Bosch M, Agustí AG. Prostaglandin D synthase (beta trace) levels in sleep apnea patients with and without sleepiness. *Sleep Med*. 2007 Aug 3;8(5):509–11.
225. Pande, Chandrasekhar, Kaplish, Rifkin. LOW SERUM VITAMIN D CONCENTRATION AS A PREDICTOR OF SHORT SLEEP DURATION: A NHANES 20052006 ANALYSIS. *Sleep*. 2009;32.
226. Evatt M. Vitamin D associations and sleep physiology-promising rays of information. *Sleep*. 2015;38(2):171–2.
227. Cassol C, Martinez D, da Silva F, Fischer M, do Lenz M, Bós Â. Is Sleep Apnea a Winter Disease? Meteorologic and Sleep Laboratory Evidence Collected Over 1 Decade. *Chest*. 2012;142(6):1499–507.
228. Ruiter M, DeCoster J, Jacobs L, Lichstein K. Sleep Disorders in African Americans and Caucasian Americans: A Meta-Analysis. *Behav Sleep Med*. 2010;8(4):246–59.

229. Lin Q-C, Chen L-D, Yu Y-H, Liu K-X, Gao S-Y. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome and inflammation. *Eur Arch Oto-rhino-l.* 2014;271(4):825–31.
230. Chakhtoura M, Nasrallah M, Chami H. Bone loss in obesity and obstructive sleep apnea: a review of literature. *J Clin Sleep Medicine Jcsm Official Publ Am Acad Sleep Medicine.* 2015;11(5):575–80.
231. Massa J, Stone K, Wei E, Harrison S, Barrett-Connor E, Lane N, et al. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep.* 2015;38(2):251–7.
232. Pereira- Santos, Costa, Assis, Santos, Santos. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta- analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341–9.
233. Wang L, Ma J, Manson J, Buring J, Gaziano M, Sesso H. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor gene polymorphisms, and risk of hypertension in men. *Eur J Nutr.* springer; 2012;52(7):1771–9.
234. Miñambres I, Sánchez-Quesada J, Sánchez-Hernández J, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. Vitamin D concentrations in familial combined hyperlipidemia: effects of lipid lowering treatment. *Diabetology Metabolic Syndrome.* springer; 2014;6(1):1–6.
235. Genzen J, Gosselin J, Wilson T, Racila E, Krasowski M. Analysis of vitamin D status at two academic medical centers and a national reference laboratory: result patterns vary by age, gender, season, and patient location. *Bmc Endocr Disord.* 2013;13(1):1–14.
236. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000 Dec 3;284(23):3015–21.
237. Barceló, Esquinas, Piérola, la Peña D, Sánchez-de-la-Torre, Montserrat JM, et al. Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Respiration.* karger; 2012;86(4):295–301.
238. Kerley C, Hutchinson K, Bolger K, McGowan A, Faul J, Cormican L. Serum Vitamin D Is Significantly Inversely Associated with Disease Severity in Caucasian Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep.* 2016;39(2):293–300.
239. Erden E, Genc S, Motor S, Ustun I, Ulutas K, Bilgic H, et al. Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Endocrine.* 2014;45(2):311–8.
240. Salepçi B, Caglayan B, Parmaksiz E, Kiral N, Fidan A, Comert S, et al. The association between obstructive sleep apnea syndrome and vitamin D deficiency. 2016;
241. Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, et al. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep.* 2013;36(4):501–7.
242. Lee C, Huxley R, Wildman R, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2008;61(7):646–53.
243. Hoffstein, Mateika. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *European Respir J.* 1992;5(4):377–81.
244. Gaines J, Vgontzas A, Fernandez-Mendoza J, Calhoun S, He F, Liao D, et al. Inflammation Mediates the Association between Visceral Adiposity and Obstructive Sleep Apnea in Adolescents. *Am J Physiology Endocrinol Metabolism.* 2016;311(5):ajpendo.00249.2016.
245. KIMOFF J, SFORZA E, CHAMPAGNE V, OFIARA L, GENDRON D. Upper Airway Sensation in Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Am J Resp Crit Care.* ats; 2001;164(2):250–5.

246. Kulkas A, Tiihonen P, Julkunen P, Mervaala E, Töyräs J. Novel parameters indicate significant differences in severity of obstructive sleep apnea with patients having similar apnea–hypopnea index. *Medical Biological Eng Comput.* springer; 2013;51(6):697–708.
247. Punjabi N. COUNTERPOINT: Is the Apnea-Hypopnea Index the Best Way to Quantify the Severity of Sleep-Disordered Breathing? No. *Chest.* sciencedirect; 2016;149(1):16–9.
248. Bostanci A, Turhan M, Bozkurt S. Factors influencing sleep time with oxygen saturation below 90% in sleep- disordered breathing. *Laryngoscope.* wiley; 2015;125(4):1008–12.
249. Li J, Sun J, Zhang R, Li C, Hu Y, Sun Y. [Clinical value of TS90% in evaluation of hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea/hypoventilation syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005;85(44):3115–7.
250. Li Q, Jin X-J. [Correlations between the duration and frequency of sleep apnea episode and hypoxemia in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi Chin J Otorhinolaryngology Head Neck Surg.* 2009;44(10):825–30.
251. Zhang X-B, Zen H-Q, Lin Q-C, Chen G-P, Chen L-D, Chen H. TST, as a polysomnographic variable, is superior to the apnea hypopnea index for evaluating intermittent hypoxia in severe obstructive sleep apnea. *Eur Arch Oto-rhino-l.* 2014;271(10):2745–50.
252. Alshaer, Hummel, Bradley. How Reliable Is Snoring As Sign Of Obstructive Sleep Apnea? D30 FOR SUCCESS. 2015;
253. Chervin, Aldrich. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology.* 1999;52(1):125–31.
254. Kendzerska T, Smith P, Brignardello-Petersen R, Leung R, Tomlinson G. Evaluation of the measurement properties of the Epworth sleepiness scale: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2013;18(4):321–31.
255. Bisogni V, Pengo M, Drakatos P, Maiolino G, Kent B, Rossitto G, et al. Excessive daytime sleepiness does not correlate with sympathetic nervous system activation and arterial stiffening in patients with mild-to-moderate obstructive sleep apnoea: A proof-of-principle study. *Int J Cardiol.* 2017;
256. Anglin R, Samaan Z, Walter S, McDonald S. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013;202(2):100–7.
257. Evatt M, DeLong M, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Archives of neurology.* 2008;65.
258. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. Determinants of Vitamin D Status in Caucasian Adults: Influence of Sun Exposure, Dietary Intake, Sociodemographic, Lifestyle, Anthropometric, and Genetic Factors. *J Invest Dermatol.* nature; 2015;135(2):378–88.
259. Peppard P, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep.* 2004;27(3):480–4.
260. McGrath. Vitamin D and mental health – the scrutiny of science delivers a sober message. *Acta Psychiat Scand.* 2017;135(3):183–4.