

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU
OLAN HASTALARDA PROTEİN OKSİDASYON
ÜRÜNLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**GÜLSEREN BALKAŞ
1118203153**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. FETİ TÖLÜBAŞ**

Tez No:

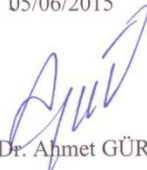
2015-TEKİRDAĞ

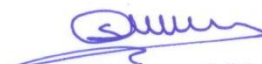
KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Doç. Dr. Feti TULÜBAŞ danışmanlığında yürütülmüş
bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi

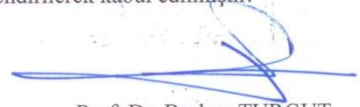
05/06/2015


Prof. Dr. Ahmet GÜREL
Namık Kemal Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Sadık SÖĞÜT
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Üye


Doç. Dr. Feti TULÜBAŞ
Namık Kemal Üniversitesi
Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Gülseren BALKAŞ' ın "Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Protein Oksidasyon Ürünlerinin Araştırılması" başlıklı tezi 5 Haziran 2015 tarihinde Cuma günü saat 12.00' de Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği' nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Burhan TURGUT
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasındaki rehberlik ve yardımlarından dolayı danışman hocam Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Feti TÖLÜBAŞ' a, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet GÜREL' e; yardımlarından dolayı Doç. Dr. Savaş GÜZEL' e ve Doç. Dr. Murat AYDIN' a; hasta toplamamdaki katkılarından dolayı Nöroloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Recep ALP' e ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Levent Cem MUTLU' ya;

Namık Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' ndaki yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Volkan KÜÇÜKYALÇIN ,Araştırma Görevlisi Ahsen YILMAZ'a ve çalışmaya katılan tüm kişilere;

Ve hayatım boyunca bana her konuda maddi ve manevi destek olan eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GÜLSEREN BALKAŞ

ÖZET

Gülseren, B. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olan Hastalarda Protein Oksidasyon Ürünlerinin Araştırılması, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2015.

Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), uykuda üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle geçici hipoksi atakları ile karakterize bir hastalıktır. OSAS’da gözlenen komplikasyonların gelişiminden bu geçici hipoksi ataklarının tetiklediği hücrel mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bu mekanizmalar tam netlik kazanmamakla birlikte oksidatif stresin önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma OSAS’ lı hastaların serum protein karbonil (PK), ileri oksidasyon protein ürünü (İOPÜ) ve total tiyol (TT) düzeyini değerlendirmek amacıyla planlandı. Çalışmaya 21 sağlıklı erişkin ve 63 OSAS hastası alındı. Hasta grubu; apne hipopne indeksine göre tanımlanan alt gruplardan (hafif, orta ve ağır) herbirinde 21 hasta olacak şekilde oluşturuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerin serum örneklerinde PK, İOPÜ ve TT düzeyleri spektrofotometrik yöntemlerle çalışıldı. Serum PK ve İOPÜ düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek tespit edildi. Hasta TT düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Gruplararası karşılaştırmada ağır OSAS grubu PK düzeyi hem kontrol hemde hafif OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek saptandı. Serum İOPÜ düzeyi her üç OSAS grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösterdi. Sonuç olarak, OSAS’ lı hasta grubunda protein oksidasyonunun göstergesi olarak kullanılan PK ve İOPÜ düzeylerinin yüksek saptanması, hastalığın patagonezinde oksidatif stresin etkili olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), protein karbonil (PK), ileri oksidasyon protein ürünü (İOPÜ), total tiyol (TT)

ABSTRACT

Balkaş, G. The Investigation of Protein Oxidation Products on Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), Namık Kemal University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Biochemistry Postgraduate Thesis, Tekirdağ, 2015. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disease characterized by transient hypoxia episodes due to upper airway obstruction during sleep. The development of complications observed in OSAS is responsible for cellular mechanisms triggering these temporary episodes of hypoxia. These mechanisms have not been yet determined completely clear, however, oxidative stress is considered to be a major factor. The aim of this study was evaluate to the levels of serum protein carbonyl (PC), advanced oxidation protein products (AOP), total thiol (TT).

Healthy adults (n=21) and patients with OSAS (n=63) were included in the study. The patient group was formed to be 21 patients in each group according to the apnea hypopnea index as defined the sub-groups (mild, moderate and severe). PC, AOP and TT levels were determined by spectrophotometric methods in the volunteers' serum samples who agreed to participate in this study.

The serum PC and AOP levels were elevated in the patient group compared to the control group. The patient TT levels lower than control group. The serum PC levels of severe OSAS were significantly increased than the mild OSAS and control group. The serum AOP levels of severe OSAS were significantly increased according to the control group. The serum TT levels of severe OSAS were significantly decreased according to the control group.

Consequently, the high levels of PC and AOP was determined in the patients with OSAS, it has suggested that oxidative stress and protein oxidation have effective in this disease.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), protein carbonyl (PC), advanced oxidation protein products (AOP), total thiol (TT).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uyku Fizyolojisi	3
2.1.1. Uyku Evreleri ve Özellikleri	4
2.1.2. Uyku Bozuklukları	5
2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları	5
2.2.1. Genel Tanımlar	6
2.3. Uyku ile İlgili Solunum Bozuklukları	7
2.4. Obstruktif Uyku Apne Sendromu	7
2.4.1. Tanım	7
2.4.2. Tarihçe	7
2.4.3. Epidemiyoloji	8
2.4.4. OSAS'a Eğilimi Artıran Faktörler	8
2.4.5. Fizyopatoloji	10
2.4.6. OSAS Semptomları	11
2.4.7. OSAS Tanı Yöntemleri	13
2.4.8. OSAS Tanı Kriterleri	13
2.5. Polisomnografi	14
2.5.1. OSAS'ın Polisomnografik Sınıflaması	15
2.6. OSAS'ın Sonuçları	16
2.6.1. Artmış Toraks İçi Negatif Basınç ve Sempatik Aktivite	16

2.6.2. Artmış Oksidatif Stres	17
2.7. OSAS Tedavisi	19
2.8. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi	19
3. MATERYAL METOT	22
3.1. Olgu Seçimi	22
3.2. Polisomnografi Değerlendirmesi	22
3.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünlerinin(İOPÜ) Tayini	23
3.4. Protein Karbonil Gruplarının(PK) Tayini	24
3.5. Total Tiyol Gruplarının(TT) Tayini	24
3.6. İstatiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	37
ETİK KURULU RAPORU	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

OSAS	Obstriktif Uyku Apne Sendromu
ÜSY	Üst Solunum Yolu
PSG	Polisomnografi
Aİ	Apne İndeksi
AHI	Apne-Hipopne İndeksi
BMI	Beden Kitle İndeksi
EOG	Elektrookulogram
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyogram
EEG	Elektroensefalografi
ICSD-3	Uluslar arası Uyku Bozuklukları Sınıflaması
REM	Rapid Eye Movement
NREM	non-Rapid Eye Movement
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
USB	Uykuda Solunum Bozuklukları
ODİ	Oksijen Satürasyon İndeksi
RDİ	Solunum Sıkıntısı İndeksi
ARI	Aurosal İndeksi
OCST	Sınırlı Parametrelili Cihazlar
IL	İnterlökin
PK	Potein Karbonil
İOPÜ	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
NT	Nitrotrozin
DNPH	Dinitrofenilhidrazin
µL	Mikrolitre
nM	Nanometre

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1.2.1	ICSD-3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması
Tablo 2.4.4.1	OSAS ile İlişkili Hastalıklar
Tablo 2.4.6.	OSAS Semptomları
Tablo 2.5.1.	Standart PSG Parametreleri
Tablo 2.5.1.1.	AHI'ne Göre OSAS Sınıflaması
Tablo 2.5.2.	OSAS'da Karakteristik Polisomnografi Bulguları
Tablo 3.1	Total Tiyol Düzeyi Tayininin Çalışma Prosedürü
Tablo 4.1	Çalışmaya Alınan Kontrol Ve Hasta Gruplarının Cinsiyet ve Yaş Dağılımı
Tablo 4.2	Kontrol ve OSAS Gruplarına Ait PK, İOPÜ ve TT Değerleri
Tablo 4.3.	Kontrol ve OSAS Alt Gruplarının (Hafif, Orta, Ağır) PK, İOPÜ ve TT Değerleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku, insan hayatının üçte birlik zaman dilimini kapsayan, aktif, kompleks ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir unsurdur (Tan 1993). Uyku iki aşamada gerçekleşir. Birincisi, hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku aşamasıdır (non-REM). İkincisi ise hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku aşamasıdır (REM). Bu aşamalar uyuma süresinde 4 veya 6 kez tekrarlanır ve bir aşama yaklaşık 90-120 dakika sürer (Iber ve diğ. 2007).

Obstruktif uyku apne sendromu (OSAS), uykuda tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) tıkanıklıkları nedeniyle sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalıktır (ASDA 1997). OSAS, çevresel ve merkezi mekanizmalara bağlı olarak meydana gelir. ÜSY kas aktivitesinin kaybolması periferik mekanizmalar olarak tanımlanırken, solunum merkezine bağlı nedenler ise santral mekanizma olarak tanımlanır. Her iki mekanizmanın birlikte veya tek tek ÜSY tıkanıklığına yol açtığı kabul edilmektedir (Çuhadaroglu 2008). Uykunun solunum üzerine olan etkileri ilk kez 1965 yılında Gastaut adlı bilim adamı tarafından uygulanan polisomnografi (PSG) incelemesiyle ortaya konulmuştur. PSG günümüzde halen OSAS tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (Barış 1993). Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali hastalığın üç ana belirtisidir (Young ve diğ. 1993; Köktürk 1998a). OSAS, uykuda solunum bozuklukları içerisinde % 90-95 oranında en sık görülen tablodur (Köktürk 1998b, Schwab ve diğ. 1998). OSAS prevalansı, yaş ve cinsiyet ile değişmekle beraber % 1-5 arasındadır (Stradling 1995).

Mitokondriyal elektron transportu, fagositik aktivasyon ve çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında reaktif oksijen türleri (ROT) oluşmaktadır. Oluşan ROT, oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasına ve böylece oksidatif stresin meydana gelmesine sebep olurlar (Cooke ve diğ. 2003; Evans ve diğ. 2004). Oksidatif stres, vücutta birçok sistemi etkileyerek çok sayıda hastalığın patogenez ve komplikasyonunda rol oynayabilen metabolik bir durumdur. Hastalıkların patogenezinde oksidatif stresin rolünü araştırmak için, uygun belirteçler kullanılmaktadır. Serbest oksijen radikalleri (SOR) kaynaklı oksidatif hasarın tayini için en çok protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır (Dalle-Donne ve diğ. 2003). Lipid oksidasyonunu yansıtan ölçümler, oksidatif stresi

belirlemede kullanılmaktadır. Fakat daha stabil ve uzun ömürlü protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (Dalle-Donne ve diğ. 2003, Davies ve diğ. 1999).

OSAS' ın vücutta birçok sistemi etkilediği ve bu etkilerine aracılık eden en önemli faktörün de oksidatif stres olduğu kabul edilmektedir (Shamsuzzaman ve diğ. 2003). Bu nedenle OSAS teşhisi konmuş olan hastalarda oksidan-antioksidan durumlarının araştırılması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Fizyolojisi

Hayatımızın yaklaşık üçte bir zaman dilimini kapsayan uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, döndürülebilir biçimde, geçici olarak kesilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (İtil 2008). Uyku süresinin kişiden kişiye genetik faktörlerin etkisi ile değişmekte olduğu ve bu sürenin 4 saat ile 11 saat arasında değiştiği bilinmektedir. Uykunun görevleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da organizma için yaşamsal olduğu bilinmektedir. Yüzyıllardır insanlar için ilgi odağı olan ancak gizemini hala muhafaza eden uyku, kimilerince “ölümün kardeşi” olarak, kimilerince ise “hayatın geçici bir tatili” olarak yorumlanmıştır. İskoç bilim adamı Robert MacNish'nin 1834 yılında “The Philosophy of Sleep” adını taşıyan eseri uyku fizyolojisi konusunda ilk yayın kabul edilmektedir (Köktürk 1998; Dement, 1994)

Önceki yıllarda uykunun aktif veya pasif bir olay olduğu tartışma konusuydu. Oysa bugün, hızlı göz hareketlerinin keşfiyle uykunun aktif bir olay olduğu anlaşılmıştır. Uyku, genel anlamda basitçe bir dinlenme olayı olarak kabul edilmektedir. Fakat uyku, amacı tam olarak bilinmemesine rağmen aktif, karmaşık, sistematik ve farklı nöron gruplarını içeren esansiyel bir durumdur (Shneerson 2005). Berger adlı araştırmacının 1929 yılında ilk elektroensefalografi (EEG)' yi kaydetmesi ile uyku konusundaki bilinmeyenler açıklanmaya başlanmıştır. Loomis ve arkadaşları 1937 yılında EEG aktivitesi ile uyku hakkında ilk tanımlamaları yapmışlardır. Fakat uykunun 5 dönemini tanımlamakla birlikte uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) uyku evresini ayıramamışlardır. REM uyku evresini 1953 yılında Kleitman ve Aserinsky adlı araştırmacılar EEG' de göstermişlerdir. Dement ve Kleitman adlı araştırmacılar 1957 yılında REM uykusunu tanımlamışlardır (Köktürk, 2005; İtil 2005). Böylece uykuda periyodik olarak birbirini takip eden iki uyku döneminin olduğu kabul edilmiştir. Bunlar REM ve Non-REM (NREM) uyku dönemleridir.

2.1.1. Uyku Evreleri ve Özellikleri

REM uyku evresi, tüm uyku süresinin % 20-25' ini oluşturur. Uyku süresince, REM dönemi 90-120 dakika aralarla gerçekleşir ve 5-30 dakika süren periyotlarla gece boyunca 4-6 kez tekrarlanır. Bu uyku evresinde kişinin uyandırılması kolaydır. REM uyku evresinin en önemli işlevi nöronlarda membran stabilizasyonudur. Rüyaların en fazla görüldüğü uyku evresidir. Uyku periyodunda bu evreden yoksun olan kişilerde ruhsal bozuklukların görülme sıklığı daha fazladır. Öğrenme ve hafıza sürecinde de rol oynamaktadır (Köktürk 1998a; Douglas2002).

NREM uyku evresi, giderek derinleşen uykuyu ifade eder. EEG özelliklerine göre üç alt evreye ayrılır. NREM evre 1, 2 ve 3 olarak tanımlanır. NREM evre 1 uykusu, tüm gece uykusunun % 2-5' ini, NREM evre 2 % 45-55' ini ve NREM evre 3 ise % 20-25' ini oluşturur. Uyku periyodunun hemen hemen yarısını oluşturan NREM evre 1 ve 2 yüzeysel veya hafif uyku olarak adlandırılır ve işlevi halen tam olarak bilinmemektedir. NREM evre 3 uykusu ise derin uyku veya yavaş uyku olarak tanımlanır ve daha çok fiziksel dinlenmeyi sağladığı kabul edilmektedir (Öztürk 2008).

Sağlıklı yetişkin bir insan, NREM evre 1 ile uykuya girer. Bu evre genellikle birkaç dakika sürer, kolaylıkla bölünebilir ve uyanma eşiği düşüktür. NREM evre 1 uykusu bir geçiş uykusu özelliği gösterir. Bu uyku evresini NREM evre 2 uykusu takip eder. Yaklaşık 10-25 dakika sürer. EEG'de uyku içciklerinin ve K-komplekslerinin görülmesi NREM evre 2 uykunun belirgin özelliğidir. Uyanma eşiği NREM evre 1 uykuya göre daha yüksektir. Bu nedenle uyandırmak için daha şiddetli uyaran gereklidir. NREM evre 3 uyku genellikle 20-40 dakika kadar devam eder. Çoğunlukla "yavaş dalga uykusu", "delta uykusu" veya "derin uyku" olarak da adlandırılır. İlk REM uykusuna geçmeden önce NREM evre 3 uykusu yüzeyselleşir. 5-10 dakika süren ve vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan NREM evre 2 uykusundan sonra ilk REM periyoduna girilir. Bu periyot genellikle 1-5 dakika sürer, ilk REM uyku dönemi ise yaklaşık 80 dakika sonra görülür. Daha sonra NREM ve REM uyku yaklaşık 90 dakikalık döngülerle gece süresince tekrar eder (Öztürk 2008).

2.1.2. Uyku Bozuklukları

Uyku problemleri, gece boyunca uykuda birçok fizyolojik parametrenin eşzamanlı kaydı, analizi ve yorumlanması olarak tanımlanan polisomnografi ile ortaya konulmaktadır (Köktürk 1999). Uyku miktarı ve kalitesiyle ilgili sorunlar veya uyku sırasında yaşanan horlama, diş gıcırdatma, nefes durması ve uyurgezerlik gibi anormal olaylar uyku bozuklukları olarak tanımlanmaktadır (Karadağ 2008).

American Academy of Sleep Medicine tarafından güncellenerek yayınlanan ve tüm dünyada kullanılmaya başlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3 (International Classification of Sleep Disorders Version 3–ICSD-3), uyku bozukluklarını 7 ana grupta toplamıştır (Ursavaş 2014) (Tablo 2.1.2.1.)

Tablo 2.1.2.1. ICSD-3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması (Ursavaş 2014)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. İnsomnialar 2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları 3. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar 4. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları 5. Parasomniler 6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları 7. Diğer uyku hastalıkları |
|--|

2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu kişilerde morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara “uykuda solunum bozuklukları (USB)” denilmektedir (Dement 1994). USB, toplumun % 20’sini (% 6-24) etkilemektedir (Jennum ve Riha 2009).

2.2.1. Genel Tanımlar

Apne: Solunum sisteminde hava akımının en az 10 saniye veya daha uzun süre kesilmesi ile karakterize bir durumdur (Schwab 1998).

1. Obstrüktif apne: Üst solunum yollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak solunumun durmasıdır. Solunum çabasının sürmesine rağmen, üst solunum yollarında hava akımı sağlanamamaktadır.

2. Santral apne: Merkezi sinir sisteminden solunum kaslarına giden sinyallerin azalması sonucu solunumun durmasıdır.

3. Miks apne: Santral apne gibi başlayıp, obstrüktif apne gibi sonlanan durumdur.

Hipopne: Uyku sırasında en az 10 saniye veya daha fazla süreyle, \geq % 30 ile birlikte oksijen satürasyonunda en az % 4' lük azalma olmasıdır (Iber ve diğ. 2007)

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerin olmasıdır.

Apne İndeksi (AI): Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşen sayısıdır.

Apne- Hipopne İndeksi (AHI): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır.

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

RERA (Respiratory Effort-Related Arousal): Apne ya da hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousalla sonlanan bir durumdur.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index = RDI): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların her saat başına düşen sayısıdır (Köktürk, 2008).

Arousal İndeksi (ARI): Uyku sırasında arousalların uyku saati başına düşen sayısıdır. Bu indeks 10' a kadar normal kabul edilir (Akpınar ve diğ. 2007).

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

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

2.3. Uykuya ilişkili Solunum Bozuklukları Sınıflaması:

Uykuya bağılı solunum bozuklukları ICSD-3 ye göre 5 alt grupta ele alınmıştır.

1. Obstrüktif uyku apne sendromu
2. Santral uyku apne sendromu
3. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
4. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu
5. İzole semptom ve varyantlar
 - i. Horlama
 - ii. Katatreni

2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

2.4.1. Tanım

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına göre OSAS, uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu tıkanıklıkları nedeniyle sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (AASM 2005).

2.4.2. Tarihçe

OSAS'nin tarihçesi eski çağlara kadar uzanmaktadır. Büyük İskender döneminde yaşayan Dionysius'un (M.Ö. 360), uyku apnesinin özelliklerini taşıdığı bildirilmektedir. Bu kişinin şişman olduğu, gün içinde sık sık uyukladığı ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır (Carrol ve diğ.1994). Charles Dickens 1837 yılında yazdığı "Posthumous Papers of the Picwick Club" adlı kitabında uyku apnesi sendromunun tüm özelliklerini en iyi şekilde tarif etmiştir (Kryger 1985). Burwell ve diğ. (1956) şişmanlıkla birlikte görülen hiperventilasyonu "Pickwickian

Sendromu” diye adlandırmışlardır (Burwell ve diğ. 1956). Ülkemizde apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış ve diğ. (1973) tarafından yapılmıştır.

2.4.3. Epidemiyoloji

OSAS, tüm ırk, yaş, sosyo ekonomik düzey ve etnik gruplarda % 2-4 oranında görülen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir (Jennum ve Riha, 2009). OSAS’ın erişkin popülasyonda prevalansı; kadında % 1.2–2.5 ve erkekte % 1–5 olarak kabul edilmektedir. Diabetes mellitus prevalansının % 3 civarında olduğu düşünülürse OSAS’ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu daha kolay anlaşılabilir (Köktürk 2008b).

2.4.4. OSAS’ a eğilimi artıran faktörler

Üst solunum yolunun (ÜSY) genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OSAS’ a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir. Yaş, cinsiyet, obezite, boyun çevresi, ırk, genetik faktörler, sigara, alkol, sedatif kullanımı ve ilişkili hastalıklar OSAS ile ilgili risk faktörleri arasında kabul edilmektedir (Bery ve Foster 2005; Pack 2006; Ramsey ve diğ. 2007).

Yaş; En yüksek prevalansın 40-65 yaş grubunda olduğu ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı bildirilmektedir (Bery ve Foster 2005). Yaşlanma ile kilo alımı, ÜSY dilatatör kas tonusunun azalması, doku elastikiyetinin bozulması, vücut yağ dağılımı, eşlik eden diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi OSAS’ la ilgili risk faktörleri yaşla önemli ölçüde değişmektedir (Schwab ve diğ. 1998; Köktürk 1998).

Cinsiyet; Son yıllarda yapılan çalışmalarda her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir. Orta yaş erkek popülasyonda, OSAS görülme sıklığı 3-4 kat daha fazladır (Wiegand ve Zwillich 1994).

Obezite; OSAS’ lı olguların % 75’ i obezdir. Özellikle santral obezite solunum paternini etkileyerek OSAS’ a eğilimi artırmaktadır. Ayrıca farengeal duvar çevresinde ve lateral farengeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikimi ile de ÜSY açıklığını etkileyerek OSAS’a

eğilimi arttırmaktadır. Orta yaş grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) $> 29 \text{ kg/m}^2$ olanlarda OSAS riski obez olmayanlara oranla 8-12 kat daha fazladır. (İtil 2006).

Boyun çevresi; Obeziteye bağlı olarak artan yüzeysel yağ dokuları dışarıdan farengial lümene baskı uygular. Bu durum artmış boyun çevresi ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklar. Hatta bazı araştırmacılar, boyun bölgesi yağ dokusu artışının obeziteden daha önemli olduğunu belirtmişlerdir. Bu nedenle OSAS riskini belirlemede boyun çevresi ölçümünün VKİ'ne göre daha geçerli olduğu belirtilmiştir. Boyun çevresinin kadınlarda 38 cm üstü, erkeklerde 43 cm üstü OSAS için anlamlı kabul edilmektedir (Stradling ve Crosby 1991).

İrk; Bazı ırklarda OSAS' ın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeninin kalıtsal obezite olabileceği sanılmaktadır.

Genetik; Aynı ailede OSAS geçmişi olan birilerinin olması ve OSAS hastalarının çocuklarında uyku sırasında solunum bozukluklarının gözlemlenmesi, OSAS gelişiminde genetik faktörlerin rolünün olduğunu düşündürmektedir (Deegan ve McNicholas 1998; Palmer ve Redline 2003).

Alkol ve ilaçlar; Sigaranın hava yolu inflamasyonunu arttırarak OSAS'a eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (Köktürk 1998a). Etanol, benzodiazepenler ve genel anestezipler apneleri ağırlaştırıcı etkiye sahiptir (Hwang ve diğ. 1983).

OSAS ile ilişkili Hastalıklar; OSAS, bu hastalıkların bazılarında primer patolojik olarak bazılarında ise ilişkili olduğu hastalığın sadece bir bulgusu olarak yer almaktadır. OSAS ile ilişkili hastalıklar Tablo 2.4.4.1' de gösterilmiştir (Köktürk 1998a).

Tablo 2.4.4.1 OSAS ile İlişkili Hastalıklar:

<p>Üst Solunum Yolu Patolojileri Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, alerjik rinit, septum deviasyonu, makroglossi, mikrognati, makrognati, nasal polip, larenks hastalıkları</p> <p>Pulmoner Hastalıklar KOAİ, astım, restriktif akciğer hastalıkları</p> <p>Kardiyovasküler Hastalıklar Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, aritmiler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon</p> <p>Endokrinolojik Hastalıklar Obezite, diabetes mellitus (DM), hipotroidi, akromegali</p> <p>Gastroenterolojik Hastalıklar Gastroözefageal reflü</p> <p>Nörolojik Hastalıklar Myastenia gravis, nöropatiler, kas hastalıkları</p> <p>Kollajen Doku Hastalıkları Lupus, romatoid artrit</p> <p>Psikiyatrik Bozukluklar Depresyon, psikoz</p> <p>Diğer Uyku Patolojileri Narkolepsi, insomnia</p>
--

2.4.5. Fizyopatoloji

Risk faktörlerinin bilinmesine rağmen, OSAS' ın oluşum mekanizmaları halen tam olarak açıklanamamıştır. OSAS' a yol açan mekanizmalar periferik ve merkezi olarak ayrılabilir. Periferik mekanizmalar üst solunum yolu kaslarından oluşurken, santral mekanizmalar ise solunum merkezi olarak tanımlanır. Her iki mekanizmanın da üst solunum yolu tıkanıklığına yol açmada, birlikte etkin olduğu düşünülmektedir. Üst solunum yolunun tekrarlayıcı tıkanmaları en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir (Çuhadaroglu 2008). Bu tür hastalarda farenksin kapanma eğilimi artmaktadır. Üst solunum yollarının açıklığı, intraluminal basınç ve üst solunum yollarını çevreleyen yumuşak doku direnci arasındaki ilişkiye bağlıdır. Ancak bu olay

anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. OSAS hastalarındaki kollabe olmaya meyilli farenksteki daralma, farengeal kompliyansa azalma ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma daralmayı daha da artırır. İntraluminal basınçta azalma sonucu, mukozal yapışma ve yerçekiminin de etkisiyle apnenin süresi uzar ve asfiksi gelişir. Devamında oksijen düzeyi düşerken karbondioksit düzeyi artmaktadır ve buna bağlı olarak da pH seviyesi düşmektedir (Morrison ve diğ. 1993; Köktürk 1998). Ayrıca ÜSY obstrüksiyonu hipoksemi, hiperkapni, intratorasik basınç artışı ve sempatik aktivite artışına neden olur (Adult Obstructive Sleep Apnea 2009). Bu epizotlar uyku bölünmesine ve REM döneminin kısalmasına neden olan mikroarousallar ile sonlanır. Bu da hastanın uyku ve yaşam kalitesini bozmaktadır (McNicholas 2008).

2.4.6. OSAS semptomları

OSAS'ın en belirgin semptomları, horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir (Patil ve diğ. 2007; Johns 1993; Young ve diğ. 2002). OSAS' da en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo- 1'de belirtilmiştir. OSAS hastalarının %6'sında horlama olmadığı belirtilse de, OSAS'ın en sık görülen semptomu horlamadır. Fakat horlamanın popülasyonda çok sık görülüyor olması bunun düşük prediktif değere sahip olmasına sebep olmaktadır. Horlama üst solunum yollarında anormal darlığa işaret eden bir durumdur. Horlamanın prevalansı erkeklerde %25, kadınlarda %15 oranındadır ve yaş ile birlikte artmaktadır (McNicholas 2008). Hastanın uyku esnasında solunum hareketinin durmasının hasta yakınları tarafından ifade edilmesine, tanıklı apne denir. OSAS açısından tanısal değeri yüksek olmasına rağmen hastalığın şiddeti ile ilgili değildir. Tanıklı apne hastaların uyku polikliniklerine başvurmalarının en sık nedenlerindedir (McNicholas 2008). Uyku esnasında tekrarlayan apneler, hastanın uykusunu sık sık bölmekte, böylece hasta gecenin büyük bölümünü yüzeysel uykuda geçirmekte ve derin uykuya dalamamaktadır. Bunun sonucunda da hasta ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmektedir. Gündüz aşırı uyku hali birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülmektedir. Bu nedenle gündüz aşırı uyku hali OSAS tanısında düşük

spesifiteye sahiptir (Redline ve Strohi 1998). Bir diğeri OSAS semptomu, ağız kuruluğudur. Apnesi olan hastaların, ağız açık uyuduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ağız açık uyunması, ağız kuruluğuna sebep olmaktadır (Svensson ve diğ. 2008).

Tablo 2.4.6. OSAS semptomları

<p>Major semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Horlama • Tanıklı apne • Gündüz aşırı uyku hali
<p>Nöropsikiyatrik semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uyanınca baş ağrısı • Yetersiz ve bölünmüş uyku • İnsomni • Karar verme yeteneğinde azalma • Hafıza zayıflaması, unutkanlık • Karakter ve kişilik değişiklikleri • Depresyon, anksiyete, psikoz • Uykuda anormal motor aktivite
<p>Kardiyopulmoner semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uykuda boğulma hissi • Atipik göğüs ağrısı • Noktürnal aritmiler
<p>Diğeri semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ağız kuruluğu • Gece terlemesi • Noktüri, enüresis • Libido azalması, empotans • İşitme kaybı

2.4.7. OSAS Tanı Yöntemler

OSAS tanısı için yukarıda belirtilen semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularına da ihtiyaç duyulmaktadır. OSAS tanısında kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir. Bununla beraber tanıda kullanılan yöntemler şöyle sıralanmaktadır (Akkaya 2008).

1. Klinik Tanı:

a- Öykü

b- Fizik muayene

2. Radyolojik tanı: Bilgisayarlı tomografi, Manyetik rezonans

3. Endoskopik tanı: Nasofarengoskopi

4. Polisomnografi

5. Multiple sleep latency test

6. Diğer: Kan tetkikleri, Elektrokardiyografi, solunum fonksiyon testi, kan gazları

2.4.8. OSAS Tanı Kriterleri

ICSD-3 tanı kriterlerine göre Erişkinde OSAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır. (Ursavaş 2014).

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni

2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması

3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması

4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

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

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

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

2.5. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG), uyku apnesi şüphesi ile gelen hastalarda, uyku sırasında nörofizyolojik, kardiovasküler, respiratuvar, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin tüm gece boyunca, belli periyotlarda sürekli ve eş zamanlı kaydedilmesi işlemidir. PSG, OSAS tanısında kullanılan “altın standart” test yöntemi olarak kabul edilmektedir (Bloch 1997). Standart bir PSG de Tablo 2’de görülen parametreler incelenir.

Tablo 2.5.1. Standart PSG parametreleri

1- REM uyku dönemini saptamak için elektrookülogram (EOG)
2- Nokturnal myoklonileri saptamak için anterior tibial kasın elektromiyogram (EMG) ile incelenmesi
3- Submental EMG
4- Kardi yak ritm bozukluklarını saptamak için elektrokardiyogram (EKG)
5- Uyku dönemlerini saptamak için elektroensefalogram (EEG)
6- Oksijen saturasyonunu saptamak için pulse oksimetri
7- Ağıza ve/veya burun ucuna yerleştirilen ısı ya duyarlı termistörler ile semikantitatif olarak veya buruna takılan nazal kanülle oro-nazal hava akımı
8- Abdomen ve göğüs duvarı hareketlerinin incelenmesi
9- Uyku pozisyonunu saptamak için pozisyon sensörü

PSG yapılacak ortamda kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalı, ses yalıtımı olmalıdır (25-50 desibel). Oda karanlık olmalı, ısı değişimleri olmayacak şekilde düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 m²'den küçük olmamalıdır. PSG esnasında hastanın vücut pozisyonu önemlidir. Özellikle supin pozisyon hastaların çoğunda, apne atakları ve desatürasyon derecesini artırır. PSG'de EKG ile kalp ritmi ve hızı gözlemlenir. Oksimetre ile oksijen saturasyonu kaydedilir. OSAS için karakteristik PSG bulguları Tablo 2.5.2'de listelenmiştir (Köktürk 1999).

Tablo 2.5.2. OSAS'da Karakteristik Polisomniografi Bulguları

Yüzeysel uykuda artma (NREM evre 1, 2) izlenir.
Derin uykuda (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma saptanır.
Sık tekrarlayan apneler (genelde obstrüktif), hipopneler ve arousallar izlenir.
Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları izlenir.
REM uykusu, apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
Paradoksal torakal ve abdominal hareketler vardır.
Klinik önemi olan olgularda apne hipopne indeksi (AHİ) >15'tir.
Apne süresince kalp hızı genellikle yavaşlar ve apne sonrası hızlanır, aritmiler görülebilir.
Solunum ses kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz gürültülü horlama duyulur

2.5.1. OSAS' ın Polisomnografik Sınıflaması

Bir gecelik PSG sonunda tespit edilen apne-hipopne indeksine (AHİ) göre OSAS derecelendirilmesi yapılır (Tablo 4) (Pusalavidyasagar ve diğ., 2006; Bülbül, 2008). AHİ > 5/sa olan olgular OSAS olarak kabul edilmektedir. Klinik olarak önemi olan olgular AHİ>20/sa olan olgulardır. Çünkü bu olgularda mortalitenin AHİ<20/sa olan olgulara oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (Köktürk 1999; Köktürk 2002).

Tablo 2.5.1.1. AHI'ne Göre OSAS Sınıflaması

AHI<5/sa Basit Horlama
5<AHI<15/sa Hafif OSAS
16<AHI<30/sa Orta OSAS
30>AHI Ağır OSAS

2.6. OSAS' ın Sonuçları

OSAS sonuçları çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır.

2.6.1. Artmış Toraks İçi Negatif Basınç ve Sempatik Aktivite

OSAS hastalarında inspirasyon, kapalı hava yoluna karşı yapılmaya çalışılmaktadır. Bu durum intratorasik negatif basınç artışına yol açar. Negatif intratorasik basınç, katekolamin salınımını artırır, sağ kalbe venöz dönüşü artırarak ve interventriküler septumu sola kaydırarak, sol ventrikül kompliyansını azaltır, buna bağlı olarak sol ventrikül diyastol sonu volümü azalır, torasik aorttan kanın geçişini güçleştirerek sol ventrikül ardyükünü artırır (Virolainen ve diğ. 1995; Weiss ve diğ. 1999). Direnç gösteren solunumun etkisi ile plazma sitokin seviyeleri ve monosit fonksiyonları artmaktadır. Zorlu solunum IL-6 ve IL-1 β 'yı artırmış 30 dk gecikmeli olarak da TNF alfa artmıştır (Vassilakopoulos ve Hussain 2007).

Sık tekrarlayan apne ve arousal olayları, otonom sinir sisteminde aktif ileti dalgalanmaları meydana getirir. Apnenin neden olduğu fizyolojik stres sempatik aktiviteyi dominant hale getirir. Sempatik aktivitenin dominant hale gelmesi, arousal sonrası sistemik vazokonstriksiyon, hipertansiyon ve taşikardi ile sonuçlanır (Basner 2007).

2.6.2. Artmış Oksidatif Stres

Atomik veya moleküler yapıda bulunan çiftlenmemiş tek elektrona ‘serbest radikal’ denir. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Bu moleküllere “oksidan moleküller” veya “reaktif oksijen türleri” (ROT) denir (Halliwell ve diğ., 1992). Hidrojen peroksid, süperoksid, peroksinitrit, hidroksil radikali gibi ROT’ları, hipoksi/reoksijenizasyon, hipoksi/reperfüzyon, inflamatuvar hastalıklar, diyabet, sigara, obezite, hiperkolestrolemi ve ağır metallerle maruziyet gibi durumlarda ortaya çıkar. Gelişen bu durum oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasına neden olur ve böylece oksidatif stres gelişir. Oksidatif stres, çeşitli yollarla biyomoleküllere hasar vermektedir ROS’lar enzimatik ve non-enzimatik savunma sistemleri ile elimine edilir (Cooke ve diğ. 2003; Evans ve Cooke 2004).

OSAS’a bağlı oluşan solunum bozuklukları, arka arkaya gelen bir deoksijenizasyon reoksijenizasyon paterni oluşturur. Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzemektedir ve sonuçta serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur (Somers ve diğ. 1995). Böylece hücrel ve doku hasarı gelişir (Babior 2000). OSAS hastalarında ROS ve oksidatif stres, sinyal yolunu aktive ederek hipoksi gelişimini, inflamatuvar adaptif yolun aktive edilmesini, endotelial hücrelerin, lökositlerin ve trombositlerin aktive olmasını sağlar (Mac Cord, 200; Lefler, 2000). ROS ve aktive olmuş bu hücrelerin katkısı ile oksidatif stres ve inflamatuvar cevapta artış gerçekleşir (Panis 1998). Oksidatif stres, vücutta birçok sistemi etkileyerek çok sayıda hastalığın patogenezi ve komplikasyonunda rol oynayabilen bir metabolik durumdur. OSAS, organizmada birçok sistemi etkileyen komplikasyonlara sahiptir. OSAS’ın bu etkilerine aracılık eden en önemli faktörün oksidatif stres olduğu düşünülmektedir (Shamsuzzaman ve diğ. 2003).

OSAS, uykuda yaşanan solunum bozukluklarının yanı sıra diğer sistemlere ait ciddi komplikasyonlara da yol açmaktadır (Köktürk 2000). Bu komplikasyonlar şunlardır;

1) Kardiyovasküler Sonuçlar

- Sistemik Hipertansiyon
- İskemik Kalp Hastalığı
- Sol Kalp Yetmezliği
- Pulmoner Hipertansiyon
- Kardiyak Aritmiler

2) Pulmoner Sonuçlar

- Overlap Sendromu
- Bronşial Hiperaktivite

3) Psikolojik Sonuçlar

- Hafıza zayıflaması, unutkanlık
- Kişilik değişiklikleri
- Depresyon

4) Endokrin sonuçlar

- Libido azalması, empotans
- İnsülin rezistansı

5) Nefrolojik sonuçlar

- Nokturi
- Proteinuri
- Nokturnal enurezis

6) Hematolojik sonuçlar

- Sekonder Polisitemi

7) Nörolojik sonuçlar

- Serebrovasküler Hastalık
- Gündüz Aşırı Uyku Hali
- Sabah Baş Ağrıları
- Nokturnal Epilepsi
- Kognitif Etkilenme

8) Sosyoekonomik sonuçlar

- Trafik ve İş Kazaları

- Ekonomik Kayıplar
- İş Kaybı
- Evlilik Sorunları
- Yaşam Kalitesinin Azalması

9) Diğer

- İşitme Kaybı
- Glokom

10) Mortalite

2.7. OSAS Tedavisi

OSAS tedavisinde aşağıdaki yöntemlerden bir veya birkaçı birlikte uygulanabilir.

- Hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması
- Farmakolojik tedavi
- Cerrahi tedavi
- Ağız içi araçlar
- Pozitif havayolu basınç tedavisi (CPAP)

2.8. Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkisi

Son yörüngelerinde çiftlenmemiş tek elektron bulunduran atom veya moleküllere “serbest radikal” denir. Serbest radikallerin temel kaynağı moleküler oksijendir. Oksijen molekülü reaktif olmamasına rağmen diğer radikallerle reaksiyona girme özelliğine sahiptir. Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişiklik gösterir (Ripine 1997). Proteinlerin ROT ile doğrudan veya oksidatif stresin sekonder ürünleri ile dolaylı reaksiyonu sonucu, proteinlerin kovalent modifikasyonu meydana gelir. Bu olay protein oksidasyonu olarak tanımlanmaktadır (Shacter 2000a). Protein oksidasyonu, bazı biyokimyasal sonuçlara sebep olur. Bu sonuçlar, enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarında ve proteaz inhibitör aktivitesinde kayıp,

protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonunda değişimler ve immünojen aktivite artışı olarak sıralanabilir (Davies ve diğ. 1999; Shacter 2000b). ROS tarafından protein yapısında meydana getirilen oksidatif modifikasyon, bir dizi bozukluk ve hastalığın etiyojisi ile hastalığın ilerlemesinde rol oynar (Dalle-Donne ve diğ. 2003). PK oluşumu ile karakterize edilen metal katalizli protein oksidasyonu, protein tiyol gruplarının kaybı, nitrotirozin (NT) ve ileri oksidasyon protein ürünlerinin (AOPP) oluşumu, proteinlerde yapısal değişikliğe yol açan başlıca moleküler mekanizmalar olarak sıralanmaktadır (Shacter 2000a; Alderman 2002). Oksidatif modifikasyona uğramış proteinler ya düşük molekül ağırlıklı ürünlere ayrılır ya da çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı ürünleri oluşturur (Stadtman ve Levine 2003). Protein oksidasyonu esas olarak hidroksil radikali ile başlar. Diğer taraftan oksidasyon sürecinde O₂ ile birlikte, süperoksit anyon radikali, ve süperoksit radikalinin protonlanmış formu olan hidroperoksil (HOO[·])'in varlığı da gereklidir. Bu ROT'leri amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyon yolu ile protein fragmentasyonuna neden olur (Stadtman ve Levine 2003; Berlett ve Stadtman 1997).

Serbest radikaller, doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasitlerden meydana gelmiş proteinleri kolaylıkla etkiler. Bunun sonucunda karbon merkezli radikaller ve sülfür radikalleri oluşur. Protein karbonil türevleri, proteinlerin lizin, arjinin, prolin ve threonin rezidülerinin yan zincirlerinin metal katalizli oksidasyonu ve aynı zamanda α -amidasyon ve glutamil oksidasyon yolları ile polipeptid zincirlerinin uyarılmasıyla oluşur. Albümin ve immunoglobülin-G gibi çok sayıda disülfid bağları içeren proteinlerin tersiyer yapıları bu reaksiyonlar sonucunda bozulur. Yapıları bozulan proteinler normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Enzimler protein yapısında olduklarından enzim aktivitelerinde değişiklikler meydana gelir (Stadtman, 1992; Stadtman, 1993).

ROT, -SH gruplarının oksidasyonuna da neden olabildiği bilinmektedir. Sisteinin -SH grubu oksidatif atağa oldukça yatkındır. Proteinlerdeki disülfid bağlarının oluşumuna öncülük eden tiil radikali (-S[·]), -SH gruplarından değişik mekanizmalarla

meydana gelmektedir (Shacter, 2000a). Radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenebilen belirtisi, –SH gruplarının disüfitlere ve oksiasitler gibi diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümüdür (Dean ve diğ. 1997). 4-Hidroksinonenal' in, proteinlerdeki –SH gruplarına Michael reaksiyonu sonucunda tioeter bağıyla bağlanmasıyla, tiyol gruplarının bir diğer oksidasyon şekli gerçekleşmektedir (Dean ve diğ. 1997; Berlett ve Stadtman 1997).

3. MATERYAL METOT

Bu çalışma prospektif ve kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmamız için Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 08.05.2014 tarih ve 2014/48 sayı ile onay alınmıştır.

3.1.Olgu Seçimi

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniğine horlama,Gündüz Aşırı Uykululuk Hali (GAUH) ve kişilerin uykuda solunum durmasının bir başkası tarafından izlenmesi (tanıklı apne) gibi OSAS' ın majör semptomları ile başvuran kişilere Uyku Bozukluğu Ünitesi' nde uyku testi yapıldı. Yapılan uyku testinin sonuçları değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda OSAS' lı olan ve olmayan kişiler saptandı. ICSD' ye göre sırasıyla hafif, orta ve şiddetli OSAS' lı olduğuna karar verilen 21'er olgudan oluşan toplam 63 olgu OSAS grubu olarak seçildi. Kontrol grubu olarak da aynı üniteye uyku testi sonuçlarına göre OSAS tanısı dışlanan 21 olgu seçildi. OSAS ve kontrol grubunu oluşturan toplam 84 olgu çalışmaya alındı. Serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus ve hipertansiyon öyküsü olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Polisomnografi Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan tüm olgulara Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozukluğu Ünitesi' nde bir gece yatırılarak polisomnografik inceleme yapıldı. İnceleme öncesi olguların kimlik bilgileri, cinsiyetleri, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları incelemeyi yapacak görevli teknisyen tarafından kaydedildi, hastalara ait VKİ' leri bilgisayar tarafından otomatik olarak hesaplandı. Daha sonra PSG' de temel olarak uyku ve solunum ile ilgili fizyolojik değişiklikler kaydedildi. Horlama, boyun üzerine yerleştirilen küçük bir mikrofon ile

kaydedildi. Uyku sırasındaki hava akımı, havayolu alıcısı kullanılarak takip edildi. Solunum çabası karın ve göğüs çevresine kuşak şeklinde sarılan elektrodlar kullanılarak değerlendirildi. Hava akımının 10 saniye boyunca tamamen kesilmesi ve bu sırada düzensiz ve uyumsuz karın ve göğüs hareketlerinin izlenmesi obstrüktif apne, 10 saniye boyunca torakoabdominal hareket veya hava akımında en az %30 azalma ve oksijen saturasyonundaki en az %4'lük düşüş de hipopne olarak kabul edildi. PSG sonuçları, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri tarafından değerlendirildi. OSAS tanısı ICSD temel alınarak semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte değerlendirilerek konuldu (Pusalavidyasagar ve diğ. 2006). Toplam apne ve hipopne epizodları sayısının uyku süresine (saat) bölünmesi ile AHİ değeri hesaplandı. Çalışmamız için tüm hastaların PSG inceleme kayıtlarına ulaşılarak AHİ değerleri kaydedildi. AHİ değerlerine göre 63 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 21 sağlıklı olgu belirlendi. Hasta olgular da kendi içerisinde 21' er kişiden oluşan ve hafif, orta, ağır olarak adlandırılan 3 gruba ayrıldı. Bu grupların oluşmasında ICSD temel alındı. Bu sınıflamaya göre: AHİ= ≤ 5 olanlar NORMAL, AHİ= 5- 15 olanlar hafif OSAS, AHİ=16-30 olanlar orta OSAS, AHİ ≥ 30 olanlar ağır OSAS olarak kabul edilmektedir. (Pusalavidyasagar ve diğ. 2006).

3.3. İleri Oksidasyon Protein Ürünlerinin Tayini (İOPÜ)

Witko-Sarsat ve diğ.'ın (1996) tanımladığı ve Kayalı ve diğ.'ın (2007) düzenleme yaptığı yöntemle belirlenmiştir. Lityum heparinli plazma fosfat tamponu içinde 1:5 oranında dilue edilmiştir (200 µl plazma + 800 µl fosfat tamponu (pH:7.4)). Üzerine 20 µl asetik asit (%100'lük) ilave edilmiştir ve iki dakika sonra 10 µl potasyum iyodür (1.16 M KI) ilave edilerek vortekslenmiştir. Elde edilen karışımın absorbansı 340 nm'de köre karşı (1000 µl fosfat tamponu, 20 µl asetik asit ve 10 µl KI) hemen okunmuştur.

Bu yöntemle göre; İOPÜ oluşumu klorine oksidanların (kloraminler ve hipokloröz asit gibi) oluşumu ile indüklenmektedir. Bu sebeple konsantrasyonu da bunlara paralel olarak değişir. AOPP konsantrasyonu tayininde bu ilişki nedeni ile Kloramin-T standart

olarak kullanılmıştır (0-100 mmol/L; R²=0,99) (Öztürk, 2008; Witko-Sarsat ve diğ., 1998) ve AOPP konsantrasyonu Kloramin-T eşdeğerliği dikkate alınarak hesaplanmıştır. Sonuçlar mmol/L olarak verildi.

3.4. Protein Karbonil Gruplarının Tayini (PK):

PK, Reznik ve Packer'in (1994)'de tanımladıkları ve Çakatay ve diğ. (2005)'nin düzenleme yaptığı yöntemle belirlenmiştir. Deney tüpüne 300 µl plazma, 700 µl %0,9'luk NaCl ilave edilmiştir, üzerine 2,5 M HCl içinde 10 mM DNPH'den (2,4-dinitrofenilhidrazin) [*DNPH HCl içinde eritilir, kör ölçüm için de sadece HCl vardır*] 4 mililitre (ml) eklenmiştir. Tüpler oda sıcaklığında her 15 dk'da bir vortekslenmek suretiyle karanlıkta 1 saat inkübasyona bırakılmıştır. Daha sonra %20'lik (w/v) TCA'dan (Triklorasetik asit) 5 ml ve %10 TCA'dan 4 ml ilave edilmiştir, 3555 x g'de 12 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjleme işleminin sonunda elde edilen çökelti 4 ml etanol-etil asetat (2 ml: 2 ml) karışımı ile 3 kez vortekslemek ve santrifüjlemek suretiyle yıkanmıştır. Elde edilen yıkanmış çökelti 2 ml 6M Guanidin-HCl solüsyonu içinde 370C'deki sıcak su banyosunda 10 dakika süre ile bekletilerek çözdürülmüştür. Her numunenin 360 nm dalga boyundaki absorbansı, spektrofotometrik olarak okunmuştur. DNPH'nin (2,4-dinitrofenilhidrazin) ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon=22000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak plazma protein karbonil konsantrasyonu hesaplanmıştır. Sonuçlar µmol/L olarak hesaplandı.

3.5. Total Tiyol Gruplarının Tayini (TT):

Total tiyol miktarı, Sedlak ve Lindsay (161)' in metodu kullanılarak belirlendi. Kromojenik disülfid 5-5'-ditiyobis-2-nitrobenzoik asid (DTNB, Ellman's reagent) ile (-SH) grupları arasındaki exchange oranının ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Reaktifler;

1. Tampon solüsyonu: 0,2 M Tris baz, 0,02 M EDTA, pH: 8,2

6,057 gr Tris baz ve 1,4612 gr EDTA tartılıp bir miktar distile suda çözüldükten sonra pH 8,2' ye getirildi ve çözelti miktarı balon jodede 250 mL' ye tamamlandı.

2. DTNB (Ellman's reagent):0,01 M

0,198 gr DTNB tartılıp bir miktar metanolde çözüldükten sonra çözelti miktarı metanol ile balon jodede 50 mL' ye tamamlandı.

3. Metanol

4. Standart glutatyon: 1000 $\mu\text{mol/L}$

0,03072 gr glutatyon tartılıp bir miktar distile suda çözüldükten sonra çözelti miktarı balon jodede 100 mL'ye tamamlandı.

Tablo 3.1. Total tiyol düzeyi tayininin çalışma prosedürü

	Numune	Standart	Kör
Süpernatant	0,1 mL	-	-
Standart	-	0,1 mL	-
Deiyonize su	-	-	0,1 mL
Tampon	0,3 mL	0,3 mL	0,3 mL
DTNB	20 μL	20 μL	20 μL
Metanol	1,58 mL	1,58 mL	1,58 mL

Tüpler karıştırıldıktan sonra 15-20 dakika bekletildi. Daha sonra 3000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatant kısmı 412 nm' de okutuldu. Sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Bütün sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov- Smirnov testi ile incelendi. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılım gösterdiği saptandı. Grup karşılaştırması One-Way ANOVA testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan OSAS hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu olup, istatistiksel farklılık gözlenmedi (Tablo 4.1). OSAS hasta grubunun yaklaşık % 19' u kadın, % 81'i erkeklerden oluşuyordu. Kontrol grubunu içinde benzer oran saptandı. Tüm grubun yaş ortalaması $47,5 \pm 9,2$ yıl olarak saptanırken, erkeklerin yaş ortalaması $47,3 \pm 8,8$ yıl, kadınların yaş ortalaması $48,3 \pm 11$ yıl olarak saptandı. Kontrol grubu ile OSAS alt grupların yaş ortalamaları birbirine benzerdi. Ayrıca grupların cinsiyet dağılımı da benzerlik gösteriyordu.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının cinsiyet ve yaş dağılımı.

Grup	Toplam n	Cinsiyet		Yaş (yıl)		
		Kadın n (%)	Erkek n (%)	Kadın ort ± ss	Erkek ort ± ss	Toplam ort ± ss
Kontrol	21	4 (19)	17 (81)	47,8±15,2	46,9±9,6	47,1±10,4
Hafif	21	4 (19)	17 (81)	48,3±11,7	48,8±8,4	48,7±8,8
Orta	21	4 (19)	17 (81)	48,5±11,4	47,6±9,5	47,8±9,6
Şiddetli	21	4 (19)	17 (81)	48,8±10,5	46,1±8,1	46,5±8,3
Toplam	84	16 (19)	68 (81)	48,3±11,0	47,3±8,8	47,5± 9,2

Ort: ortalama, ss:standart sapma

Kontrol ve OSAS' lı hasta grubuna ait PK, İOPÜ ve TT değerlerinin ortalama, standart sapma ve p değerleri Tablo 4.2' de verilmiştir. PK değeri, kontrol grubunda $3,93(\mu\text{mol/L}) \pm 0,46$, OSAS grubunda ise $4,47(\mu\text{mol/L}) \pm 0,82$ olarak tespit edildi. Kontrol ve OSAS grupları PK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu ($p<0,001$) görüldü. İOPÜ değeri, kontrol grubunda $13,16\text{mmol/L} \pm 4,32$, OSAS grubunda ise $19,51\text{mmol/L} \pm 7,34$ olarak tespit edildi. Kontrol ve hasta grupları İOPÜ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu

($p < 0,001$) görüldü. TT değeri, kontrol grubunda $566(\mu\text{mol/L}) \pm 77$, deney grubunda ise $525(\mu\text{mol/L}) \pm 67$ olarak tespit edildi. Kontrol ve hasta grubu TT değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu görüldü ($p=0,037$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Kontrol ve OSAS gruplarına ait PK, İOPÜ ve TT değerleri

Parametre/Grup	Kontrol (n=21)	OSAS (n=63)	p değeri
PK ($\mu\text{mol/L}$) (Ort \pm ss.)	3,93 \pm 0,46	4,47 \pm 0,82	<0.001
İOPÜ (mmol/L) (Ort \pm ss.)	13,16 \pm 4,32	19,51 \pm 7,34	<0.001
TT ($\mu\text{mol/L}$) (Ort \pm ss.)	566 \pm 77	525 \pm 67	0.037

PK: Protein karbonil, İOPÜ:İleri oksiadasyon protein ürünü, TT:Total tiyol, Ort:Ortalama,

ss:Standart sapma

Kontrol ve OSAS alt grupları PK, İOPÜ ve TT'nin ortalama, standart sapma değerleri ve gruplar arası istatistiksel karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3' de toplu olarak verilmiştir. Kontrol ile orta ve hafif OSAS' lı gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ($p > 0,05$) yoktu. Orta ve ağır OSAS' lı gruplarda PK değeri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ($p > 0,05$) saptanmadı. Ağır OSAS' lı grup ile kontrol grubu PK değerleri arasında anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,001$). Benzer şekilde hafif ve ağır OSAS' lı grupların PK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0,001$). Orta ve ağır OSAS grupları PK değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. İOPÜ açısından kontrol grubu ile hafif ve orta OSAS' lı olgular arası yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$). Ağır OSAS' lı grup ile kontrol grubu arasında da İOPÜ değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi

($p < 0.01$). TT değerleri açısından kontrol grubu ile hafif ve orta OSAS' lı olgular arası karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir fark ($p > 0.05$) tespit edilmezken Ağır OSAS' lı grubun TT değerinin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi ($p < 0.05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Kontrol ve OSAS alt gruplarının (hafif, orta, ağır) PK, İOPÜ ve TT değerleri

Grup/ Parametre	PK ($\mu\text{mol/L}$) (Ort \pm ss)	İOPÜ (mmol/L) (Ort \pm ss)	TT $\mu\text{mol/L}$ (Ort \pm ss)
Kontrol	3,94 \pm 0,46	13,16 \pm 4,32 ^{c,d}	566 \pm 77 ^e
Hafif	4,07 \pm 0,60	18,91 \pm 5,94	543 \pm 53
Orta	4,45 \pm 0,72	19,31 \pm 9,41	523 \pm 74
Ağır	4,90 \pm 0,91 ^{a,b}	20,29 \pm 6,50	509 \pm 69

PK: Protein Karbonil, İOPÜ: İleri Oksidasyon Protein Ürünleri,

TT: Total Tiyol, Ort: Ortalama, ss: standart sapma

^a $p < 0.001$ Ağır grup ile hafif grubu, ^b $p < 0.0001$ Ağır grup ile kontrol grubu,

^c $p < 0.05$ kontrol grubu ile hafif ve orta grubu, ^d $p < 0.01$ kontrol grubu ile ağır grubu,

^e $p < 0.05$ kontrol grubu ile ağır grubu karşılaştırıldığında

5. TARTIŞMA

OSAS, ÜHY'lerin yetersizliğine bağlı geçici hava yolu tıkanıklığının geliştiği bir hastalık olarak tanımlanır. Hasta, oksijensiz kalma olarak tanımlanan apne atakları geçirmektedir. Bu ataklar sırasında solunumun geçici durması hipoksiye dolayısıyla periferik dokuların oksijenizasyonunda bozukluğa neden olur. Apne ve apne sonrası solunumun normale dönmesi bir anlamda deoksijenizasyon/reoksijenizasyon paterni oluşmasına neden olur. Hipoksi inflamatuvar sistemlerin aktive olmasına neden olur. OSAS'da hücrel immun sistem elemanlarından T lenfositlerin aktive olduğu ve inflamatuvar sitokin sentezi üretiminin tetiklendiği gösterilmiştir. İnflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6, IL-10 ve IL-1 β 'nında sentezinde artış olduğu gözlenmiştir. (Ye ve diğ. 2012, Sharma ve diğ. 2012). OSAS' lı hasta monosit yüzeylerinde TLR2 ve TLR4 ifadesinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin artmış proinflamatuvar sitokin salınımına eşlik ettiği, monositlerinde kimokin 2 mRNA ekspresyonunda ve monosit kemotaksi protein 1 düzeyinde artış olduğu rapor edilmiştir. (Akinnusi ve diğ. 2013, Chuang ve diğ. 2014). OSAS' lı hastaların üst havayolları mukoza ve kas tabakaları inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış olduğu görülmüştür. (Petrof ve diğ. 1996). Bu infiltrasyonun çizgili kas hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini uyardığı bu sitokinlerinde kas hücrelerinde daha çok inflamatuvar hücre göçüne neden olduğu rapor edilmiştir (Nagaraju ve diğ. 1998, Steensberg ve diğ. 2002). Sitokinler ve proinflamatuvar mediatörlerin üretimi ile birlikte serbest oksijen radikallerinin önemli derecede kas güçsüzlüğüne neden olduğu ileri sürülmüştür (Reid ve diğ. 2002, Friberg 1999). Bu sonuçlar OSAS'da inflamatuvar sürecin geliştiğini, aktif hale geldiğini göstermektedir. Nitekim, hipoksi, artmış proinflamatuvar sitokin seviyesi ile sonuçlanan

inflamatuvar bir süreci içerir. IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler uyku regülasyonunda önemli rol oynar. İnflamatuvar ve antiinflamatuvar parametrelerin OSAS' lı hasta numune düzeylerinde değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir. (Krüger ve diğ. 2001, Minoguchi ve diğ. 2004).

OSAS etiolojisinde rol alan obesite, sempatik sinir sistemi problemleri gibi faktörler oksidatif stresi tetikler. (Williams ve Scharf 2007). Oksidatif stres ve inflamasyon arasında sıkı bir ilişki vardır ve biri diğerini tetikler. Normal şartlar altında oksidan ajanlar ve antioksidan sistem denge halindedir. Bu denge oksidanlar lehine bozulduğunda oksidatif çevre oluşur buda inflamasyon ve hücre hasarına neden olur.(Chen ve diğ. 2012, Sesti ve diğ. 2012).

OSAS' da gözlenen kronik geçici hipoksi inflamasyonu ve beraberinde oksidatif stresi tetikleyebilir. (Wu ve diğ. 2013). Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar, OSAS' lı hastalarda sistemik oksidatif stresin arttığını göstermektedir. Bu artış hem oksidan ortamın güçlenmesi hemde antioksidan savunma sisteminin zayıflaması şeklinde kendini göstermektedir. Franko ve diğ.(2012) OSAS' lı hasta numunelerinde süperoksit anyon radikal düzeyinin, hastalığın şiddeti ile paralel olarak arttığını ve AHİ ile orta derecede pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Hira ve diğ. (2014) OSAS' lı hastalarda önemli bir oksidan enzim olan ksantin oksidaz enzim aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilen ksantin/hipoksantin düzeyindeki artış olduğunu bildirmişlerdir. Schulz ve diğ. (2000) yaptıkları çalışmada OSAS' lı hasta polimorfonükler lökositlerden salınan süperoksit anyon radikalinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu, CPAP tedavisi ile radikal salınımında azalma olduğunu saptamışlardır. Liu ve diğ.(2012) OSAS modeli yapılan ratlarda oksidan enzimlerden NADPH oksidaz aktivitesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir. Saulede ve diğ.(2003) OSAS' lı hastaların kas liflerinde önemli bir oksidan enzim olan sitokrom oksidaz regülasyonunda kontrol grubuna göre artış olduğunu bildirmişlerdir. Petrosyan ve diğ.(2008) OSAS' lı hastaların solunum havasında hidrojen peroksit düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir. Ryan ve diğ. (2005) de OSAS' lı hastalarda periferik kanda total lökosit ve nötrofil sayısında kontrol grubuna göre artış saptarken, Köseoglu ve diğ.(2015)' de inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen trombosit lenfosit oranını OSAS' lı

hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışma sonuçları OSAS' lı hastalarda süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türü bileşiklerin arttığını göstermektedir. ROT bileşikler buldukları ortamda başta lipitler olmak üzere proteinler ve nükleik asitler gibi yapısal ve hayati fonksiyonları olan bileşikler ile reaksiyona girer. Özellikle membran yapısında bulunan doymamış yağ asitlerini okside ederek lipit peroksidasyonu olarak tanımlanan reaksiyon zincirinin aktivasyonunu tetiklerler. Okside olan lipitler malondialdehit (MDA) veya tiyobarbitük asit subtrat (TBARS) olarak da tanımlanan lipit peroksidasyonu son ürünlerini oluştururlar. Bu bileşiklerin serum/doku düzeyleri ölçülerek lipit peroksidasyonu değerlendirilir. Wysocka ve diğ. (2008) OSAS' lı hastalarda lipit peroksidasyon ürünü TBARS düzeyinin kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Barreiro ve diğ. (2007) immunoblotting yöntemiyle yaptıkları çalışmada OSAS' lı hastaların interkostal kaslarında MDA-protein ve HNE-protein seviyesini kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Hopps ve diğ. (2014) ise OSAS' lı hastalarda TBARS düzeyini kontrol grubundan yüksek buldukları gibi hastalığın şiddeti ile de ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Olopade ve diğ. (1997) membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin reaktif oksijen bileşikleriyle oksidasyonu sonucu açığa çıkan ve solunumla atılan pentan düzeyini OSAS' lı hastaların hem ağız hemde burun solunum havasında kontrol grubuna göre daha yüksek saptadıklarını bildirmişlerdir. OSAS' lı çocukların idrar örneklerinde oksidatif stresin biyobelirteci olarak kabul edilen 8-izoprostan düzeyinin sağlıklı çocuklara göre yüksek olduğu, AHI ile aralarında pozitif korelasyon gözlemediği rapor edilmiştir (Villa ve diğ. 2014). Başka bir çalışmada da OSAS' lı hastalarda lipit peroksit düzeyleri ve total oksidan status değeri ve oksidatif stres indeksi sağlıklı kişilere göre daha yüksek saptanmıştır (Baysal ve diğ. 2012). Literatürde yukarıda örnekleri verildiği şekilde genel anlamda OSAS'da hasta örneklerinde oksidan ürün düzeylerinde artış olduğu gözlenmektedir. Bununla birlikte tersi sonuçların saptandığı veya oksidan ürün düzeylerinde sağlıklı kişilerle OSAS' lı kişiler arasında fark gözlenmediği çalışmalarda bulunmaktadır. Simiakakis ve diğ. (2012) OSAS' lı hasta serum örneklerinde reaktif oksijen türevi bileşik düzeylerini sağlıklı bireylere göre düşük tespit ettiklerini bildirirken, Kang ve diğ. (2013) de lipit

peroksidasyonun göstergesi olarak kullanılan MDA ile DNA oksidasyonun göstergesi olarak kullanılan comet assay (kuyruklu yıldız ölçümü) sonuçlarında OSAS ile kontrol grubu arasında fark bulamadıklarını rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Ntalapascha ve diğ. (2013)' de OSAS' lı hasta örneklerinde TBARS ve 8-izoprostan düzeylerinin sağlıklı kişilerden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar sonuçlarındaki bu farklılığı eşlik eden komplikasyonların varlığı ile ya da örneklem büyüklüğünün yetersizliği ile açıklamışlardır.

Bu çalışmada protein oksidasyon ürünü olarak kabul edilen PK düzeyi OSAS' lı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırma da ise ağır OSAS grubu serum PK düzeyi, hem kontrol hemde hafif OSAS grubundan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar OSAS' lı hastalarda sentezi/üretimi artan oksidan ürünlerin lipitler dışında proteinlerde de oksidasyona neden olduğunu göstermektedir. Proteinlerin yapısal ve metabolik fonksiyonları (enzimler gibi) bulunmaktadır. Dolayısıyla bu moleküllerin oksidasyonu doğrudan doku hasarına yol açabileceği gibi hücre metabolizmasının değişmesine bağlı olarak da hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve sonuçta doku hasarının gelişmesine neden olur. Literatürde (PubMed) PK ile ilgili çalışma lipit peroksidasyon ürünleri ile ilgili çalışmalara göre oldukça sınırlı sayıdadır. Bunlar incelendiğinde genel olarak bizim çalışma sonuçları ile uyum gösterdikleri görülmektedir. Barreiro ve diğ. (2007) OSAS' lı hastaların kas dokusu örneklerinde PK miktarını yüksek saptamışlar ve PK ile SaO₂ arasında ters ilişki gözlediklerini bildirmişlerdir. Hopps ve diğ. (2014) OSAS' lı hastalarda PK düzeyini kontrol grubundan yüksek buldukları gibi hastalığın şiddeti ile de ilişkili olduğunu, boyun ve bel çevresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmada ise PK düzeyi ile OSAS şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Mancuso ve diğ (2012) yaptıkları çalışmada OSAS' lı hastalarda protein oksidasyonunda ve ileri okside protein ürünlerinde artış gözlediklerini bildirmişlerdir. Literatürde PK ile ilgili hem bizim çalışma hem de diğer çalışma sonuçları ile uyum göstermeyen bir çalışma bulunmakta olup, bu çalışmada araştırmacılar OSAS' lı hasta serum PK düzeyi ile sağlıklı kontrol

grubu serum PK düzeyi arasında anlamlı fark saptayamadıklarını bildirmişlerdir. (Ntalapascha ve diğ. 2013).

Bu çalışmada OSAS' lı hasta grubunda serum İOPÜ düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada da OSAS hasta gruplarının herbirinin serum İOPÜ düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. OSAS'ın şiddeti arttıkça İOPÜ düzeyinde arttığı gözlenmiş fakat bu artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır. Literatürde (PubMed) ileri İOPÜ ile ilgili sadece iki çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birisinde bizim sonuca benzer şekilde OSAS' lı hasta grubu serum örneklerinde İOPÜ düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. (Mancuso ve diğ. 2012). Diğer çalışma ise OSAS' lı hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırması olmayıp, OSAS' lı hastaların sabah ve tanı konan gece tükürük örneklerinde İOPÜ değerleri karşılaştırılmış ve sabahki tükürük örneği İOPÜ düzeyinin diğer tükürük örneği İOPÜ düzeyiden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buda gece boyunca apne ataklarına bağlı hipoksinin oksidasyonu artırdığını düşündürmektedir.

OSAS patogenezinde oksidan stresin önemli bir faktör olduğu görüşünü; OSAS' lı hasta numunelerinde hem oksidan faktörlerin hemde okside makromoleküllerin son ürün düzeylerindeki artışlar desteklediği gibi OSAS tedavisinin bu oksidan ürünlerden serum MDA, lipit peroksit, 8-isoprostane, ileri glikasyon son ürünleri, total oksidan durum ve PK düzeylerinde azalmaya neden olması da bu görüşün güçlenmesine katkı yapmaktadır. (Vuralkan ve diğ. 2014, Tóthová ve diğ. 2014, Karamanlı ve diğ. 2014, Del Ben ve diğ. 2012, Mancuso ve diğ. 2012, Celec ve diğ. 2012)

OSAS patogenezinde önemli rol oynayan oksidatif stresde oksidan ürünlerin artışı kadar bunları nötralize eden, zararsız bileşiklere dönüştüren antioksidan sistemde de bozukluk olduğu düşünülmektedir. Antioksidan savunma sistemi süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimatik ve glutatyon (GSH), vitamin E, selenyum gibi nonenzimatik sistemden oluşmaktadır. OSAS'da antioksidan sistem bileşenleri ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Bazı çalışmalarda OSAS' lı hasta örneklerinde SOD, KAT, GSH-Px ve paraoksanaz enzim aktivitesinde azalma olduğu bildirilirken (Wysocka ve diğ. 2008,

Baysal ve diğ. 2012, Cofta ve diğ. 2008), bazı çalışmalarda da bu enzim aktivitelerinde herhangi bir değişiklik olmadığı rapor edilmiştir. (Ntalapascha ve diğ. 2012). Nonenzimatik antioksidanlardan Vit E düzeyinin OSAS' lı hasta grubunda anlamlı derecede düşük saptandığı bildirilmiştir. (Barceló ve diğ. 2006). Literatürde önemli antioksidan mineral olan selenyum tedavisinin OSAS' lı hastanın kliniğinde düzelme sağladığını bildiren bir vaka takdimi çalışması bulunmaktadır.

Bu çalışmada OSAS' lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında antioksidan sistemin bir bileşeni olarak kabul edilen ve organizmanın bir anlamda antioksidan kapasitesinin göstergesi olan TT miktarında azalma olduğu gözlenmiştir. OSAS'ın şiddeti arttıkça TT düzeyinde azalmanında arttığı gözlenmektedir. Ağır OSAS grubu TT düzeyindeki azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Literatürde (PubMed) OSAS hasta grubunda total tiyol düzeylerinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte total tiyol olarak değerlendirilebilecek bir çalışmada sülfidril grup düzeyinin OSAS hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunduğu rapor edilmiştir. (Baysal ve diğ. 2012). Mancuso ve diğ. (2012) önemli bir tiyol grubu taşıyıcısı olan GSH düzeyini OSAS grubunda kontrol grubundan düşük saptamışlardır. Benzer şekilde Ntalapascha ve diğ. (2012)' de hem GSH düzeyini hemde GSH/GSSG oranını kontrol grubunda OSAS grubundan yüksek tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışma sonuçlarını desteklemektedir.

Sonuç olarak, OSAS' lı hasta grubunda proteinlerin oksidasyonun bir göstergesi olarak kullanılan PK ve İOPÜ değerlerinin kontrol grubundan yüksek saptanırken antioksidan sistemin bir bileşeni olan TT düzeyindeki azalma hastalığın patagonezinde oksidatif stresin etkili olduğunu göstermektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. OSAS' lı hasta grubu PK düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.
2. Gruplar arası karşılaştırmada ağır OSAS grubu PK düzeyi ile kontrol ve hafif OSAS grubu PK düzeyi arasında anlamlı fark saptandı.
3. OSAS' lı hasalarda serum İOPÜ düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.
4. Gruplar arası karşılaştırmada her üç OSAS grubu İOPÜ düzeyinin kontrol grubu İOPÜ düzeyinden anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.
5. OSAS' lı hasta grubu TT düzeyinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü
6. Gruplar arası karşılaştırmada sadece ağır OSAS grubu TT düzeyinin kontrol grubu TT düzeyine göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.
7. OSAS hastalığının patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- American Academy of Sleep Medicine (AASM): International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, III, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- AKINNUSI, M., JAOUDE, P., KUFEL, T., EL-SOLH, A.A. 2013. Toll-like receptor activity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 17(3):1009-16.
- AKPINAR, Ş., AYDIN, H., KÜTÜKÇÜ, Y. 2007. Huzursuz Bacaklar Sendromu, vijilanstaki değişmelerde EEG alfa aktivitesinden deltaya veya yüksek alfaya geçişe zorlayan sapmaların yol açtığı diensefalospinal dopamin sisteminin talamik fokal akatizisi sonucudur. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 10(1-2): 7-19.
- ALDERMAN, C.J.J., SHAH, S., FOREMAN, J.C., CHAIN, B.M., KATZ, D.R. 2002. The role of advanced oxidation protein products in regulation of dendritic cell function. *Free Radic Biol Med*, 32, 377-385.
- BARCELÓ, A., BARBÉ, F., DE LA PEÑA, M., VILA, M., PÉREZ, G., PIÉROLA, J., DURÁN, J., AGUSTÍ, A.G. 2006. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J.* 27(4):756-60.
- BARIŞ, Y.D. Obstrüktif Sleep Apne Sendromunun Tarihçesi. In: Barış YD (ed). Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları 9.baskı, s: 1-4, Ankara 1993
- BARIŞ, Y.L., ARTVINLİ, M., ÖZESMİ, M. 1973. Somnolance and sleeping disturbances due to intermittant upper airway obstruction in obese patient. *Path. Resp.* 9:630-35
- BARREIRO, E., NOWINSKI, A., GEA, J., SLIWINSKI, P. 2007. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 62(12):1095-101.
- BASNER, R.C. 2007. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 356: 1751-8.
- BAYSAL, E., TAYSI, S., AKSOY, N., UYAR, M., CELENK, F., KARATAS, Z.A., TARAKCIOGLU, M., BİLİNÇ, H., MUMBUÇ, S., KANLIKAMA, M. 2012. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 16(6):770-4.
- BERLETT B.S., STADMAN, E.R. (1997) Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*, 272, 20313-20316.
- BERY, R.B., FOSTER, R. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes:Definitions, epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD eds. *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.254-77
- BLOCH, K.E. 1997. Polysomnography: a systematic review. *Technology and Health Care.* 5:285-305.

- BÜLBÜL, Y. 2008. Yeni Sınıflamada Uykuda Solunum Sorunları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 428-433.
- CAKATAY, U., KAYALI, R., SİVAS, A., TEKELİ, F. 2005. Prooxidant activities of alpha-lipoic acid on oxidative protein damage in the aging rat heart muscle. *Arch Gerontol Geriatr.* 40(3):231-40
- CELEC, P., HODOSY, J., BEHULIAK, M., PÁLFFY, R., GARDLÍK, R., HALČÁK, L., MUCSKA, I. 2012. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 16(2):393-8.
- CHEN, S.J., YEN, C.H., HUANG, Y.C., LEE, B.J., HSIA, S., LIN, P.T. 2012. Relationships between inflammation, adiponectin, and oxidative stress in metabolic syndrome. *PLoS One* 7:e45693.
- COFTA, S., WYSOCKA, E., PIORUNEK, T., RZYMKOWSKA, M., BATURA-GABRYEL, H., TORLÍNSKI, L. 2008. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol.* 59 Suppl 6:183-90.
- CHUANG, L.P., CHEN, N.H., LIN, S.W., CHANG, Y.L., LIAO, H.R., LIN, Y.S., CHAO, I.J., LIN, Y., PANG, J.H. 2014. Increased C-C chemokine receptor 2 gene expression in monocytes of severe obstructive sleep apnea patients and under intermittent hypoxia. *PLoS One.* 9(11):e113304.
- COOKE, M.S., EVANS, M.D., DİZDAROĞLU, M., LUNEC, J. 2003. Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 17:1195-14.
- ÇUHADAROĞLU, Ç. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları. Ed. Özlü T, Metintaş M, Ardıç S. Türk Toraks Derneği Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ankara. 2008;493508.
- DALLE-DONNE, I., ROSSI, R., GIUSTARİNİ, D., MİLZANİ, A., COLOMBO, R. 2003. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 329:23-28.
- DALLE-DONNE, I., GIUSTARİNİ, D., COLOMBO, R., ROSSI, R., MİLZANİ, A. 2003. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med,* 9;169-176.
- DAVİES, M.J., FU, S., WANG, H., DEAN, R.T. 1999. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med,* 27;1151-1163.
- DEAN, R.T., FU, S., STOCKER, R., DAVİES, M.J. 1997. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J,* 324;1-18.
- DEEGAN, P.C., MCNICHOLAS, W.T. 1998. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Monogr* 10;28-62
- DEKOK, H.J. 2005. Case report: the medical treatment of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) with Selenium. *Med Hypotheses.* 65(4):817-8.
- DEL BEN, M., FABIANI, M., LOFFREDO, L., POLIMENI, L., CARNEVALE, R., BARATTA, F., BRUNORI, M., ALBANESE, F., AUGELLETI, T., VIOLI, F., ANGELICO, F. 2012. Oxidative stress mediated arterial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea and the effect of continuous positive airway pressure treatment. *BMC Pulm Med.* 23;12:36.
- DEMENT, W.C. History of Sleep Physiology and Medicine. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders; 1994.
- DOUGLAS, J.N. 2002. Clinician's guide to sleep medicine. pp 5–12.
- EVANS, M.D., COOKE, M.S. 2004. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays.* 26:533-42.
- FRANCO, C.M., LIMA, A.M., ATAÍDE, L.J.R., LINS, O.G., CASTRO, C.M., BEZERRA, A.A., DE OLIVEIRA, M.F., OLIVEIRA, J.R. 2012. Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *J Mol Neurosci.* 47(2):300-10.

- FRIBERG, D., ANSVED, T., BORG, K., CARLSSON-NORLANDER, B., LARSSON, H., SVANBORG, E., 1998. Histological indications of a progressive snorer's disease in an upper airway muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157;586–593.
- HALLIWELL, B., CROSS, C.E., GUTTERIDGE, J.M.C. 1992. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med* 598-620.
- HALLIWELL, B., CROSS, C.E. 1994. Oxygen-derived Species: Their relation to Human Disease and Environmental Stress. *Environ Health Perspect.* 102(10):5-12.
- HİRA, H.S., SAMAL, P., KAUR, A., KAPOOR, S. 2014. Plasma level of hypoxanthine/xanthine as markers of oxidative stress with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Saudi Med.* 34(4):308-13.
- HOPPS, E., CANİNO, B., CALANDRİNO, V., MONTANA, M., LO PRESTİ, R., CAİMİ, G. 2014. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 18(24):3773-8.
- HWANG, J.C., JOHN, W.M., BARTLETT, D.J.R. 1983. Respiratory-related hypoglossal nevre activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol* 55;785-792.
- IBER, C., ANCOLİ-ISRAEL, S., CHESSON, A., QUAN, S.F. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.:Westchester, Ilionis: American Academy of Sleep Medicine. 2007:1-51
- İTİL, O. 2008. Uykü Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 423-427.
- JENNUM, P., RİHA, L.H. 2009. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleepdisordered breathing. *Eur Respir J* 33:907–914.
- JOHNS, M.W. 1993. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 103: 30-36.
- KANG, I.G., JUNG, J.H., KİM, S.T. 2013. The effect of obstructive sleep apnea on DNA damage and oxidative stress. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 6(2):68-72.
- KARADAĞ, M. 2008. Dünyada ve Türkiye’de Uykunun Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 1(1):1-4.
- KARAMANLI, H., ÖZOL, D., UĞUR, K.S., YILDIRIM, Z., ARMUTÇU, F., BOZKURT, B., YİĞİTOĞLU, R. 2014. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OSAS patients. *Sleep Breath.* 18(2):251-6.
- KAYALI, R., ÇAKATAY, U., TEKELİ, F. 2007. Male rats exhibit higher oxidative protein damage than females of the same chronological age. *Mech Ageing Dev.* 128(5-6):365-9.
- KOSEOĞLU, H.I., ALTUNKAS, F., KANBAY, A., DORUK, S., ETİKAN, I., DEMİR, O. 2015. Platelet-lymphocyte ratio is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 39(2):179-85.
- KÖKTÜRK, O. 1998a. Uyküda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uykü apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 46:193-201.
- KÖKTÜRK, O. 1998b. Uyküda Solunum Bozuklukları; tarihçe, tanımları, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 46(2): 187-192
- KÖKTÜRK, O. 1999a. Uyküda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uykü apne sendromu uykünün izlenmesi (1) normal uykü. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 47(3): 372-380.
- KÖKTÜRK O. 1999b. Uykünün izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 47(4):499-511.

- KÖKTÜRK, O. 2000. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz Toraks*. 48: 273-289.
- KÖKTÜRK, O. 2008. Uykuda solunum bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı, Ilıca-Çeşme, 2007 *Med-Special Topics*
- KRUGER, J.M., OBAL, F.J.R., FANG, J., KUBOTA, T., TAISHI, P. 2001. The role of cytokines in physiological sleep regulation. *Ann N Y Acad Sci* 933: 211-221.
- LEFER, D.J. 2000. Oxidative stress and cardiac disease *Am J Med* 109:315-323
- LİU, K., LİU, X.S., XİAO, L., SHANG, J., Lİ, M.C., XU, Y.J., LİU, H.G. 2012. NADPH oxidase activation: a mechanism of erectile dysfunction in a rat model of sleep apnea. *J Androl*. 33(6):1186-98.
- MAC CORD, J.M. 2000. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 108: 602-659.
- MANCUSO, M., BONANNI, E., LOGERFO, A., ORSUCCI, D., MAESTRI, M., CHICO, L., DİCOSCİO, E., FABBRINI, M., SİCİLİANO, G., MURRI, L. 2012. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 13(6):632-6.
- MCNİCHOLAS, W.T. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. 2008. *Proc Am Thorac Soc* 5: 154-160.
- MINOGUCHI, K., TAZAKI, T., YOKOE, T., MINOGUCHI, H., WATANABE, Y., YAMAMOTO, M., ADACHI, M. 2004. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 126(5): 1473-1479.
- MORRISON, D.L., LAUNOIS, S.H., ISONO, S., FERROAH, T.R., WHİTELAW, W.A., REMMERS, J.E. 1993. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 148(3):606-11
- NAGARAJU, K., RABEN, N., MERRITT, G., LOEFFLER, L., KIRK, K., PLOTZ, P. 1998. A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli. *Clin Exp Immunol* 113(3): 407-
- STEENSBERG, A., KELLER, C., STARKIE, R.L., OSADA, T., FEBBRAIO, M.A., PEDERSEN, B.K. 2002. IL-6 and TNF- α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283(6): E1272-E1278.
- NTALAPASCHA, M., MAKRI, D., KYPAROS, A., TSİLİONİ, I., KOSTİKAS, K., GOURGOULIANİS, K., KOURETAS, D., ZAKYNTHİNOS, E. 2013. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 17(2):549-55.
- OLOPADE, C.O., CHRISTON, J.A., ZAKKAR, M., HUA, C., SWEDLER, W.I., SCHEFF, P.A., RUBİNSTEİN I. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 111(6):1500-4.
- ÖZTÜRK, L. 2008. Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 1(1):5-10
- PACK, A.I. 2006. Advances in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 173:7-15.
- PALMER, L.J., REDLINE, S. 2003. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 135: 187-205.
- PATİL, P.S., SCHNEIDER, H., SCHWARTZ, A.R., SMİTH, P.L. 2007. Adult obstructive sleep apnea: Pathophysiology and diagnosis. *Chest* 132:325-337.
- PETROF, B.J., HENDRICKS, J.C., PACK, A.I. 1996. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. *Sleep* 19(6): 465-471.

- PETROSYAN, M., PERRAKI, E., SIMOES, D., KOUTSOURELAKIS, I., VAGIAKIS, E., ROUSSOS, C., GRATZIOU, C. 2008. Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 12(3):207-15.
- PUSALAVIDYASAGAR, S.S., OLSON, E.J., GAY, P.C, MORGENTHALER, T.I. 2006. Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Medicine* 7: 474-479.
- RAMSEY, R., KHANNA, A., STROHL, K.P. 2007. History and physical examination. In: Kushida CA ed. *Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis and Treatment*. New York: Informa Healthcare; p.1-20.
- REDLINE, S., STROHL, K.P. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med*. 1998;19:1-19.
- REID, M.B., LANNERGREN, J., WESTERBLAD, H. 2002. Respiratory and limb muscle weakness induced by tumor necrosis factor-alpha: Involvement of muscle myofilaments. *Am J Respir Crit Care Med* 166(4): 479-484.
- REZNICK, A.Z., PACKER, L. 1994. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*. 233:357-363.
- JOHN, E.R., AALT, B., IDA, L., AND THE OXIDATIVE STRESS STUDY GROUP. 1997. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 156:341-347.
- RYAN, S., TAYLOR, C.T., MCNICHOLAS, W.T. 2005. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 25;112(17): 2660-7.
- SAULEDA, J., GARCIA-PALMER, F.J., TARRAGA, S., MAIMO, A., PALOU, A., AGUSTI, A.G. 2003. Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 97(7):804-10.
- SCHULZ, R., MAHMOUDI, S., HATTAR, K., SIBELIUS, U., OLSCHESKI, H., MAYER, K., SEEGER, W., GRIMMINGER, F. 2000. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 162(2 Pt 1):566-70.
- SCHWAB, R.J., GOLDBERG, A.N., PACK, A.L. Sleep Apne Syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: Mc Graw-Hill Bank Company: 1617-1637, 1998.
- SEDLAK, J., LINDSAY, R.H. 1968. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. 24;25(1):192-205.
- SESTI, F., TSITSILONIS, O.E., KOTSINAS, A., TROUGAKOS, I.P. 2012. Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis. *In Vivo* 26:395-402.
- SHACTER E. 2000a. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol*, 319; 428-436.
- SHACTER, E. 2000b. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev*, 32;307-326.
- SHAMSUZZAMAN, A.S., GERSH, B.J., SOMERS, V.K. 2003. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 290(14):1906-14
- SHARMA, S., MALUR, A., MARSHALL, I., HUIZAR, I., BARNA, B.P., PORIES, W., DOHM, L., KAVURU, M.S., THOMASSEN, M.J. 2012. Alveolar macrophage activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *Surgery*. 151(1):107-12.
- SHNEERSON, J.M. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders (2ed)*. 2005. Blackwell Publishing. 229-62.

- SİMİAKAKİS, M., KAPSİMALİS, F., CHALİĞİANNİS, E., LOUKİDES, S., SİTARAS, N., ALCHANATİS, M. 2012. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *PLoS One*. 7(6):e39172.
- SOMERS, V.K., DYKEN, M.E., CLARY, M.P., ABOUD, F.M. 1995. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96:1897-1904
- STADTMAN, E.R., LEVINE R.L. 2003. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids* 25; 207-218.
- STADTMAN, E.R. 1992. Protein Oxidation and Aging. *Science*, 257;1220-1224.
- STADTMAN, E.R. 1993 Oxidation Of Free Aminoacids and Aminoacids Residues In Protein By Radiolysis and Metal Catalyzed Reactions. *Annu Rev Biochem*, 62;797- 821.
- STRADLİNG, J.R., CROSBY, J.H. 1991. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 46:85-90.
- STRADLİNG, J.R. 1995. Obstructive Sleep Apnea: Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax*. 50:683-89.
- SVENSSON, M., FRANKLİN, K.A., THEORELL-HAGLÖW, J., LİNDBERG, E. 2008. Daytime sleepiness relates to snoring independent of the apnea-hypopnea index in women from the general population. *Chest* 134: 919-924.
- TAN, E. Uyku Fizyolojisi. IN: Barış YD (ed). Obstruktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları. 1. baskı, s:5-13, Ankara, 1993.
- TÓTHOVÁ L, HODOSY J, MUCSKA I, CELEC P. 2014. Salivary markers of oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 18(3):563-70.
- URSAVAŞ, A. 2014. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2 (2): 139-151
- Uyku Hakkında Genel Bilgiler Türk Uyku Araştırmaları Derneği, www.tsr.org.tr.
- VASSİLAKOPOULOS, T., HUSSAİN S.N. 2007. Ventilatory muscle activity and inflammatory cytokines, reactive oxygen species, and nitric oxide. *J Appl Physiol* 102:1687-95.
- VİLLA, M.P., SUPİNO, M.C., FEDELİ, S., RABASCO, J., VİTELLİ, O., DEL POZZO, M., GENTİLE, G., LİONETTO, L., BARRETO, M., SİMMACO, M. 2014. Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAS. *Sleep Breath*. 18(4):723-9.
- VURALKAN, E., MUTLU, M., FİRAT, I.H., AKAYDİN, S., SAGİT, M., AKİN, I., MİSER, E., ARDİC, S. 2014. Changes in serum levels of MDA and MMP-9 after UPF in patients with OSAS. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271(5):1329-34.
- WİEGAND, L., ZWİLLİCH, C. W. 1994. Obstructive sleep apnea. *Disease a month*. 40(4): 199-252.
- WİLLİAMS, A., SCHARF, S.M. 2007. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation—is NF-kappa B the key? *Sleep Breath* 11:69-76.
- WİTKO-SARSAT, V., FRIEDLANDER, M., CAPEİLLERE-BLANDİN, C., NGUYEN-KHOA, T., NGUYEN, A.T., ZİNGRAFF, J., JUNGERS, P., DESCHAMPS-LATSCHA, B., 1996. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int*. 49;1304-1313.
- WU, C.X., LİU, Y., ZHANG, J.C. 2013. Chronic intermittent hypoxia and hypertension: a review of systemic inflammation and Chinese medicine. *Chin J Integr Med*. 19(5):394-400.
- www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108, İtil O, Tarihçe, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005,

- www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108, Köktürk O, Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005.
- WYSOCKA, E., COFTA, S., CYMERYYS, M., GOZDŹIK, J., TORLINSKI, L., BATURA-GABRYEL, H. 2008. The impact of the sleep apnea syndrome on oxidant-antioxidant balance in the blood of overweight and obese patients. *J Physiol Pharmacol.* 59 Suppl 6:761-9.
- YE, J., LIU, H., ZHANG, G., LI, P., WANG, Z., HUANG, S., YANG, Q., LI, Y. 2012. The *treg/th17* imbalance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Mediators Inflamm.* 2012:815308.
- YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S., BADR, S. 1993. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328:1230-1235
- YOUNG, T., PEPPARD, P.E., GOTTLIEB, D.J. 2002. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1217–1239.



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı:2014/MS

08.05.2014

Sayın: Doç.Dr. Feti TULUBAŞ

Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “**Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Protein Oksidasyon Ürünlerinin Araştırılması**” başlıklı ve 2014/28/04/01 nolu araştırmanız, incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ahmet GÜREL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Prof. Dr. Burhan TURGUT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Cevat AKTAŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç. Dr. B. Cüneyt TURAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç.Dr. Ertan ŞAHİN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇEBER	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç. Dr. Hayati GÜNEŞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç.Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç.Dr. Özgür KARAKOYUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	—
Yrd. Doç.Dr. Ömer KURT	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	—

Prof. Dr. Ahmet GÜREL
GOKAEK Başkanı

Namık Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr