



T. C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA BAZI
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru VATANSEVER

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2007



T. C. ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA BAZI
OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ebru VATANSEVER

UZMANLIK TEZİ

Danışmanı: Prof. Dr. Esmâ GÜR

BURSA – 2007

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TÜRKÇE ÖZET	ii-iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv-v
GİRİŞ	1-21
GEREÇ VE YÖNTEM	22-33
BULGULAR	34-43
TARTIŞMA VE SONUÇ	44-49
EKLER	50
KAYNAKLAR	51-59
TEŞEKKÜR	60
ÖZGEÇMİŞ	61

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromlu (OSA) hastalarda adiponektin ve oksidatif stresin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Çalışmamızda OSA'lı ve basit horlamalı kişilerde adiponektin ve oksidatif stres belirteçlerini birlikte değerlendirmeyi ve bu parametrelerin kan lipitleri, insülin ve açlık glukoz düzeyleri ile olan korelasyonlarını incelemeyi amaçladık.

Diyabeti olmayan erkek gönüllülerden gece boyunca yapılan polisomnografi sonrası kan örnekleri alındı. Olgular apne-hipopne indekslerine (AHI) göre gruplandırıldı. Kontrol grubunu oluşturan basit horlama grubu 24, hafif OSA grubu 9, ağır OSA grubu 17 kişiden oluşmaktaydı. Tüm olguların serum lipit profili (total kolesterol, trigliserit, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol), serum glukoz düzeyleri, adiponektin, serum MDA (sMDA), protein karbonillenmesi düzeyleri ve paraoksonaz (PON) aktiviteleri ölçüldü.

Sonuçlarımıza göre OSA hastalarının serum adiponektin düzeylerinin basit horlamalı kişilere göre anlamlı olarak azaldığı, sMDA ve protein karbonil düzeylerinin ise ağır OSA'lı kişilerde basit horlamalı kişilere göre anlamlı olarak arttığı gösterildi. Korelasyon analizi sonuçlarına göre AHI ile protein karbonili ve sMDA düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon, adiponektin ile ise anlamlı negatif korelasyon saptandı. Adiponektin seviyeleri sMDA ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi.

Özet olarak, OSA'lı hastalarda serum protein karbonillenmesini araştıran ve değerlendiren ilk insan çalışması olan bu çalışma, OSA'nın oksidatif hasarda artışa, adiponektin seviyelerinde düşüşe neden olduğunu göstermektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalardaki, tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon atakları, sempatik aktiviteyi artırarak adiponektinin

azalmasına yol açabilir ve bu da OSA hastalarında oksidatif stres belirteçlerindeki artışı hızlandırabilir.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, adiponektin, oksidatif stres, malondialdehit, protein karbonillenmesi.

SUMMARY

Evaluation of Oxidative Stress Markers and Adiponectin Levels in Obstructive Sleep Apnea

Studies evaluating oxidative stress and adiponectin levels in obstructive sleep apnea (OSA) patients are very recent and few. We aimed to investigate adiponectin and oxidative stress markers and to evaluate the correlation between these parameters and serum lipid, insulin and fasting glucose concentrations in OSA patients and simple snorers.

Blood was drawn from non-diabetic male volunteers following night-long polysomnographic evaluation. Subjects were classified as controls (simple snorers) (n=24), mild OSA group (n=9) and severe OSA group (n=17) according to their apnea-hypopnea indices (AHI). Serum lipids (total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, VLDL-cholesterol, LDL-cholesterol), fasting glucose, adiponectin, malondialdehyde (sMDA), protein carbonyl concentrations and paraoxonase activities were measured in all subjects.

Results of this study indicated that serum adiponectin concentrations were significantly decreased and sMDA and protein carbonyl concentrations were significantly elevated in OSA patients compared to the simple snorers. Protein carbonyl and sMDA concentrations were significantly and positively correlated with AHI, while significant negative correlations were found between adiponectin concentrations and AHI. Adiponectin levels were negatively correlated with sMDA levels.

In conclusion, the results of this study, which is the first human study investigating and describing serum protein carbonyl concentrations in OSA patients, reveal that OSA causes increments in oxidative damage and decreases in adiponectin levels. The recurrent hypoxia-reoxygenation attacks

in OSA patients may lead to low levels of adiponectin by sympathetic activation and this may augment the increase in oxidative stress markers in OSA patients.

Keywords: Obstructive sleep apnea, adiponectin, oxidative stress, malondialdehyde, protein carbonylation.

I. GİRİŞ

Uykuda solunum bozuklukları, horlamaya eşlik eden ve solunum düzensizlikleri ile şekillenen klinik tablolardır. Solunum düzensizliklerinin çeşidi, sayısı ve süresi, hastalığın türünü ve şiddetini belirler. Obstrüktif uyku apne (Obstructive Sleep Apnea, OSA) sendromu, uykuda solunum bozukluğu ile seyreden hastalıklardan bir tanesidir. Uykuda solunum bozuklukları başlığı altında OSA' dan başka, santral uyku apne sendromu, uykuda üst solunum yolu direnç artışı sendromu ve santral alveolar hipoventilasyon sendromu da bulunmaktadır (1).

I. 1. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

I. 1. 1 Tanımlar

Obstrüktif uyku apnesi sendromu, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyon epizotları ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ve uyku bölünmesi ile tanımlanan klinik bir sendromdur (2). Toplumda prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir (3,4). Yedi saatlik bir gece uykusunda hem REM, hem nREM evrelerinde 30'dan fazla apne ve / veya hipopne nöbeti olması veya respiratuvar desatürasyon indeksinin (solunum bozukluğu indeksi, RDI) 5'ten fazla olması tanı koydurucudur.

Apne: En az 10 saniye süreyle ağız ve burundan hava akımının durmasıdır.

Hipopne: Hava akım miktarının %50'den fazla azalması veya kısmi hava akımı olması ya da desatürasyonla birlikte genellikle hava yolundaki kısmi bir tıkanıklığa bağlı olarak, 10 saniye veya daha fazla yüzeysel solunum atağının olmasıdır.

O2 desatürasyonu: Kandaki oksijen satürasyonunun %90'ın altına düşmesi veya başlangıç değerinin % 4'ten fazla azalmasıdır.

3 Tip apne vardır:

Obstrüktif Apne: Ağız ve burun solunumunun kesilmesine karşılık, abdominal ve torasik solunumun devam etmesidir.

Santral Apne: Abdominal ve torasik solunum hareketlerinin durmasıyla birlikte, ağız ve burundan hava akımının da kesilmesidir.

Mikst Uyku Apnesi: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir. Mikst apne, santral apne şeklinde başlar, obstrüktif apne şeklinde devam eder.

Apne İndeksi: Tüm uyku süresince oluşan apnelerin saatlik ortalamasıdır.

Hipopne İndeksi: Tüm uyku süresince oluşan hipopnelerin saatlik ortalamasıdır.

RDI: Tüm uyku süresince oluşan apne ve hipopnelerin saatlik ortalamasıdır.

Hastalığın ciddiyeti, RDI'nin yanısıra, apne ve/veya hipopne süresine, ortalama desatürasyon değerine, en düşük desatürasyon değerine ve eşlik eden elektrokardiyografik değişikliklere bağlıdır (5-7).

I. 1. 2. Uyku Apnesinin Tarihçesi

Charles Dickens 1836 yılında The Pickwick Papers adlı romanındaki 'Şişman Joe' adlı karakteriyle ilk defa obezite ve uykuya eğilim arasındaki

ilişkiyi ortaya koymuştur. Bu tanımlama , horlama ve uyku apnesi sendromunun yapılmış ilk tanımı olarak kabul edilmektedir. Daha sonra EEG'nin yardımıyla 1950 ve 1960'lı yüzyıllarda uyku üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmış ve Stanford Üniversitesinde uyku kliniğini kuran Guilleminault ve arkadaşları tarafından, 1973 yılında uyku apnesi sendromunu tanımlanarak tıp literatürüne girmiştir (8).

I. 1. 3. Epidemiyoloji

Prevelansı:

İngiliz Stradling (9) 80'li yıllardan itibaren yapılan prevelans çalışmalarını 1995 yılında toplamış ve apne-hipopne indeksi (AHI) kriterleri üzerinden değerlendirilmiştir. Buna göre OSA prevelansı % 1 ile 5 arasında değişmektedir.

Ülkemizde OSA prevelansı üzerine bir tane çalışma yapılmış ve habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OSA prevelansının ülke popülasyonuna uyarlanması sonucu, OSA prevelansı % 0. 9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (10).

Risk Faktörleri:

Çeşitli risk faktörleri üst solunum yolu genişliğini azaltarak veya kollabe olmasını kolaylaştırarak OSA 'ya eğilimi arttırmaktadır (3).

-Yaş: OSA prevelansı 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır (11). Yapılan bazı çalışmalarda OSA görülme sıklığının 65 yaşından sonra azaldığı gösterilmiştir (12).

-Cinsiyet: OSA, orta yaşta, erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaşlarda bu fark daha az, çocukluk çağında ise önemsizdir. Bunun da nedeni OSA'la ilgili risk faktörlerinin yaşla önemli ölçüde değişmesidir (3).

-Obezite: Obezite OSA için major bir risk faktörüdür. Özellikle santral obezite ÜSY açıklığı ve kompiyansını etkileyerek OSA'ya eğilimi artırır (13).

-Boyun Çevresi: Boyun çevresi üst hava yolundaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi erkeklerde > 42cm kadınlarda > 40 cm ise uyku apne riski artmıştır (14).

-İrk ve Genetik Faktörler: Genetik-epidemiolojik çalışmalar hem obezitenin hem de OSA'nın ailesel komponentleri olduğunu göstermiştir (15). Güney Pasifik adalarında yaşayan bazı ırklarda da kalıtsal bir obezite nedeniyle OSA'nın daha sık görüldüğü bildirilmiştir (16).

-Alkol, İlaçlar: Santral sinir sistemi aktivitesi sedatif- hipnotik ilaçlarla ve hatta düşük miktarda alkol alımı ile bozulduğunda, apneik patofizyoloji şiddetlenmektedir.

-Mortalite: OSA başta kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere birçok hastalıkla yakından ilişkilidir. ve morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. (15). Bu durumun özellikle apne-hipopne sırasında gelişen asfiksi ve arousalların bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17).

I.1.4. Tanı

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında polisomnografi (PSG) altın standarttır. Ancak uyku bozuklukları ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yapabilecek laboratuvar sayısı kısıtlı olduğu için PSG öncesinde diğer tanı yöntemlerinden faydalanmak gerekir.

Klinik Tanı: OSA tanısında kullanılan tanı yöntemleri arasında klinik tanının önemi büyüktür (18,19). Uyku ile ilgili iki ana semptom 'insomnia (uykusuzluk)' ve 'hipersomnia (aşırı uykululuk)' dir. Hipersomnia OSA'nın en önemli semptomlarından birisidir. OSA'nın başlıca diğer semptomları horlama

ve tanıklı apnedir. Kardiyopulmoner semptomlar, nöropsikiyatrik semptomlar ve diğer semptomlar (ağız kuruluğu, gece terlemesi, nokturnal öksürük vs) bu semptomlara eşlik edebilir (14).

Polisomnografi: Uykuda solunum bozuklukları ve diğer uyku bozukluklarını tesbit etmede kullanılan “altın standart” yöntemdir (17,20). “Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, diğer fizik ve fizyolojik parametrelerin belli bir periyotta, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi” olarak tanımlanır (21,22).

Polisomnografi incelemesinde uyku evreleri yanında birçok fizyolojik parametre de araştırılmaktadır. Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 1’de, OSA’da karakteristik PSG bulguları Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 1: Standart polisomnografi parametreleri (2)

1. Elektroensefalogram (EEG)
2. Elektromyogram (EMG-submental)
3. Elektromyogram (EMG-tibialis)
4. Elektrookulogram (EOG)
5. Elektrokardiyografi (EKG)
6. Oral/nazal hava akımı
7. Torako-abdominal solunum hareketleri
8. Kan oksijen saturasyonu
9. Vücut pozisyonu

Tablo 2: Obstrüktif uyku apne sendromunda karakteristik polisomnografi bulguları (23).

1. Yüzeysel uykuda (N-REM evre1, 2) artma, derin uyku (N-REM evre3, 4) ve REM periyodunda azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle % 80' den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousaller görülür.
3. Klinik önemi olan olgularda $AHI > 20$ 'dir.
4. Sık tekrarlayan oksijen desaturasyonu epizodları izlenir.
5. REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desaturasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır.
6. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
7. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
8. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur.

OSA'nın Polisomnografik Sınıflaması: Bir gecelik PSG sonunda tesbit edilen apne-hipopne indeksine göre OSA derecelendirilmesi yapılır . $AHI > 20$ olan olgularda mortalitenin $AHI < 20$ olan olgulara oranla oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 3' de görülmektedir (23).

Tablo 3: Apne hipopne indeksine göre obstrüktif uyku apne sendromu sınıflaması

AHI	OSA DERECEŚİ
<5	Normal
5-20	Hafif
21-40	Orta
>40	Ağır

I. 2. OSA ve Oksidatif Stres

Uykuda solunum bozukluğunun 2 ana sonucu vardır:

- 1- İntermittan hipoksi ve hiperkapni
- 2- Tekrarlayan uyku bölünmeleri (24-27).

Hipoksi:

- 1- Damarların vazodilatatör/vazokonstriktörlere karşı reaktivitesini değiştirerek KVH gelişiminde rol oynar (28,29).
- 2-Serbest radikal oluşumuna neden olabilir ve intermittan hipoksiye bağlı olarak oksidatif stres gelişebilir (30,31).

I. 2. 1. OSA' da Oksidatif Stres Mekanizmaları

OSA da oksidatif stres mekanizmaları olarak şunlar öne sürülmüştür:

- 1-Reaktif oksijen türlerinin (Reactive oxygen species, ROS) oluşumu
- 2-Lipoprotein oksidasyonu
- 3-Homosistein seviyelerinin artışı
- 4-Nitrik oksit azalması
- 5-Ksantin oksidazın artışı
- 6-Redoks sensitif genlerin ekspresyonlarında değişiklikler

Bu mekanizmalardan en çok üzerinde durulan reaktif oksijen türlerinin oluşumudur (32). Serbest radikaller, atomik ya da moleküler yapılarında çiftlenmemiş bir veya daha fazla tek elektron taşıyan oksijenli moleküllere verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere oksidan moleküller de denmektedir. Reaktif oksijen türlerinin basit bir sınıflandırması Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Reaktif oksijen türleri: (33)

1 - Radikaller:	2 - Radikal olmayanlar:	3 - Singlet oksijen
Süperoksit radikali (O_2^-) Hidroksil radikali (OH^-) Alkoksil radikali (LO^-) Peroksil radikali (LOO^-)	Hidrojen peroksit(H_2O_2) Lipit hidroperoksit(LOOH) Hipoklorik asit ($HOCI$)	1O_2

Serbest radikaller kimyasal olarak kararsız yapılardır. Serbest radikallerin herhangi bir molekül veya atom ile etkileşime girerek, o yapıdan bir elektron alma veya bir elektron verme eğilimleri vardır (34). Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROS'lar oluşur. Reaktif oksijen türleri endojen ve eksojen olarak oluşabilir (33). Reaktif Oksijen Türlerinin *In vivo* Kaynakları (35) Tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 5 : Reaktif oksijen türlerinin *in vivo* kaynakları (35):

<p><u>I - Normal biyolojik işlemler</u></p> <p>1 - Oksijenli solunum</p> <p>2 - Katabolik ve anabolik işlemler</p>
<p><u>II - Oksidatif stres yapıcı durumlar</u></p> <p>1 - İskemi - hemoraji - travma - radyoaktivite -intoksikasyon</p> <p>2 - Ksenobiotik maddelerin etkisi</p> <p>a-) İnhale edilenler</p> <p>b-) Alışkanlık yapan maddeler</p> <p>c-) İlaçlar</p> <p>3 - Oksidan enzimler</p> <p>a-) Ksantin oksidaz</p> <p>b-) İndolamin dioksijenaz</p> <p>c-) Triptofan dioksijenaz</p> <p>d-) Galaktoz oksidaz</p> <p>e-) Siklooksijenaz</p> <p>f-) Lipooksijenaz</p> <p>g-) Monoamino oksidaz</p> <p>4 - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu</p> <p>5 - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler)</p> <p>6 - Uzun süreli metabolik hastalıklar</p> <p>7 - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını</p>
<p><u>III - Yaşlanma süreci</u></p>

Serbest radikallerin yol açtığı hücresel hasarlar şunlardır:

1. Lipit Peroksidasyonu: Hücrelerin korunması, bütünlüklerinin sağlanması ve işlevlerinin normal olarak yürütülebilmesi için sağlıklı bir hücre dışı membrana ihtiyaç vardır. Ayrıca hücrenin komuta merkezi olan hücre çekirdeği de membranla çevrilidir. Hücre membranının başlıca yapısal bileşenleri ise; fosfolipitler, karbonhidratlar ve proteinlerdir. Fosfolipitlerin lipit kısımları çoklu doymamış yağ asitlerinden (Polyunsaturated fatty acids, [PUFA]) zengindir. PUFA'nın yapısındaki çift bağlar membranlardaki oksidasyona en duyarlı yerlerdir. Bu nedenle, serbest oksijen radikallerinin etkisi ile oluşan radikal reaksiyonlarının en iyi bilineni PUFA'nın yapısındaki çift bağlarda meydana gelen lipit peroksidasyonudur.

Serbest radikaller ($R\cdot$), zincirde çift bağın olduğu noktada karbon atomlarından bir hidrojen atomu kopararak reaksiyonu başlatırlar. Hidrojen atomunun zincirden çıkarılması karbon atomu üzerinde eşleşmemiş bir elektron bırakır ve sonuçta karbon merkezli bir radikal ($-C\cdot$) meydana gelir. Oluşan bu lipit radikali dayanıksız bir yapıya sahip olduğundan bir dizi spontan değişikliğe uğrar. Zincirleme reaksiyon sonucu pek çok lipit peroksidasyon ürünü (konjuge dienler, malondialdehit [MDA] ve 4-hidroksinonenal gibi aldehit yıkım ürünleri) oluşur. Eritrosit membranlarının, lipozomal membranların (özellikle hücre ve mitokondri) okside olması ile bu yapıların fiziksel ve kimyasal özellikleri değişir. Membranın iyon geçirgenliği bozulur. Eritrositlerde hemoliz olur. Böylece yaygın membran, organel ve hücre hasarı ortaya çıkar (36).

2. Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu: Oksidatif reaksiyonlar sırasında protein molekülleri de oksidatif modifikasyona uğrayabilir. Bu modifikasyonlar sonucunda ise protein karbonilleri ve oksitlenmiş amino asitler oluşur. Özellikle amino asit yan zincirleri serbest radikal saldırısına karşı daha duyarlıdır ve bunun sonucunda proteinlerin tersiyer yapısında değişiklikler meydana gelebilir.

Proteinlerin oksidatif modifikasyonu sonucunda; enzim fonksiyonları bozulur, membranlardan iyon ve metabolit transportunda ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmalar meydana gelir (37,38).

3. Karbonhidat Oksidasyonu: Glukoz ve bazı diğer basit monosakkaritler de fizyolojik koşullar altında otooksidasyona uğrayabilir ve dikarbonil bileşikleri ile hidrojen peroksit oluşturabilirler (39-41).

4. DNA Hasarı: Hem endojen hem de eksojen faktörler DNA'da oksidatif hasara yol açabilirler. Özellikle mitokondrial DNA'nın serbest radikal hasarına karşı daha duyarlı olduğu saptanmıştır (42).

I. 2. 1. 1. OSA' da İskemi Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon-reoksijenasyon hasarı iskemik veya hipoksik bir dokuya kan dolaşımının yaptığı onarım sonucunda meydana gelir. Birçok mekanizma bu hasara neden olabirse de, esas olarak reoksijenasyon sırasındaki serbest radikal üretimi suçlanmaktadır (43-45). Uyku apnesine şiddetli hipoksi epizotları da eşlik eder ve bunu takiben aralıklı olarak kanın hızlı reoksijenasyonu oluşur. Oksijen satürasyonundaki bu düşüş ve artış tekrarlayan reperfüzyon hasarına paraleldir (30). Hipoksi periyodunu takiben oluşan reperfüzyon esnasında ROS üretilir. ROS üretimine bağlı hasar inmelerde ve bazı cerrahi işlemlerde çalışılmış ve dolaşımın iskemik kalbe restorasyonu sonrasında ROS dakikalar içinde ölçülebilmıştir (46,47). Reperfüzyon sırasında dokunun metabolik ihtiyaçları karşılanırken paradoksal olarak dokularda hasar meydana gelir (48). Dokuda iskemi/reperfüzyon (İ/R) periyotları esnasında oluşan hasar, dokunun aynı toplam sürede sadece iskemiye maruz kalması sonucu oluşan hasardan daha fazladır (49). Bir çok mekanizma öne sürülmesine rağmen İ/R hasarının fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. İ/R hasarında rol aldığı bilinen başlıca mekanizmalar serbest radikallerin oluşumu, polimorf nüveli lökositlerin aktivasyonu, endotel ve kompleman sisteminin aktivasyonudur.

Tüm bu yolların aktivasyonu ile lokal ve sistemik inflamatuvar cevap ortaya çıkar ve lokal ve uzak organlarda da hasar oluşur Burada serbest oksijen radikalleri önemli rol oynar (50,51).

Obstrüktif uku apne sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada, noktürnal O₂ desatürasyonu < %85 olunca, serumda lipit peroksidasyon göstergesi olan MDA düzeyinin O₂ desatürasyonu ile korele olarak yükseldiği gösterilmiştir (52). Farelerde yapılan bir çalışmada ise, fareler uzun süre kronik intermittan hipoksiye maruz bırakılmış ve sonuç olarak fare beyin korteksinde protein oksidasyon, lipit peroksidasyon ve nükleik asit oksidasyon seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (53).

I. 2. 2. Antioksidan Savunma

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipit, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (33).

I. 2. 2. 1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Antioksidan Savunma

Obstrüktif uku apne sendromlu hastalarda oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin bozulduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur.

Yapılan bir çalışmada OSA'lı 30 hastada uvulopalatofaryngoplasti öncesi ve 30 gün sonrasında superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve MDA içeriği ölçülmüş, hastaların operasyon öncesi ve sonrasındaki değerleri 30 sağlıklı kontrolle kıyaslanmış, operasyon

öncesinde SOD, GSH-PX ve MDA değerleri kontrollerden anlamlı olarak farklı iken operasyon sonrasında SOD, GSH-PX artmış, MDA düşmüş ve operasyon sonrasındaki değerlerle sağlıklı kontrollerin değerleri arasında anlamlı fark kalmamıştır. OSA'lı hastalarda serbest oksijen radikal metabolizmasında denge bozulmuştur. Uvulopalatofaryngoplastiden 1 ay sonra serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin yeniden normale döndüğü gösterilmiştir (54).

I. 3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obezite

Obezite:

Obezite boyutları giderek artan önemli bir sağlık sorunudur. Tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve obstrüktif uyku apnesi sendromu gibi klinik tablolar için bir risk faktörüdür (55).

Obezite Prevelansı:

Epidemiyolojik çalışmalara göre obezite prevalansı Amerika Birleşik Devletlerinde 2001 yılında %20-25, Avrupa Birliği ülkelerinde ise %10-15 olarak bulunmuştur. Türkiyede ise 1990 yılı TEKHARF kohortunda erkeklerde %9 kadınlarda %28,5, 2000 yılındaki kohortta ise erkeklerde %21'e kadınlarda %43'e ulaşmıştır. Bin dokuz yüz doksan dokuz da yapılan TURDEP çalışması genel obezite prevalansını %22,3, santral obezite sıklığını %19,2 bulmuştur.

OSA'lılarda Obezite Sıklığı:

Uyku kliniklerinde izlenen uyku apnesi sendromu olan hastaların %60-90'ı obezdir. Uyku Apne Sendromunun derecesi vücut ağırlığı ile doğrudan ilişkili olup morbid obez kişilerde görülme sıklığı normal popülasyondan 12-30 kat

daha fazladır. Hangi yöntemle olursa olsun ağırlık kaybı obezitenin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi obstrüktif uyku apnesi sendromunda da klinik tabloyu düzeltmektedir.

Obezite vücutta yağ dokusunun artışıyla gelişen kronik bir hastalıktır (55). Obezitenin sağlık üzerine oluşturduğu risklerde en önemli belirleyici faktör, şişmanlığın vücuttaki dağılımıdır. Erkek tipi obezite genellikle merkezi nitelikte olup karın ve boyun bölgesinde yoğunlaşan yağlanma ile tanımlanır. Kadın tipi obezitede ise kalça çevresinde yağlanma ön plandadır.

Santral Obezite:

Özellikle erkek tipi santral obezite; boyun çevresi yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığını ve abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek, OSA riskini arttırmaktadır. Çok sayıda çalışma android yağlanma paterninin, abdominal organlar çevresinde olup daha çok komplikasyona neden olduğunu göstermektedir.

Vücut yağ içeriği, dansitometri ve inert gaz inhalasyonu gibi yöntemlerle doğrudan veya vücut kitle indeksi ile dolaylı olarak ölçülebilmektedir (56). Vücuttaki yağ dokusu miktarı pratikte VKİ ile değerlendirilmekte ve genel obezitenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (57).

$$\text{VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (VKİ)} = \frac{\text{Vücut Ağırlığı (Kg)}}{\text{Boy}^2(\text{m}^2)}$$

Bel çevresi ve bel çevresi/kalça çevresi oranı ise visseral yağ dokusunun depolandığı, metabolik sendromla ilişkili olan, santral obezitenin ölçümünde kullanılır (55). Bel çevresinin erkeklerde >102 cm, kadınlarda ise > 88 cm olması veya bel çevresi / kalça çevresi oranının erkeklerde > 0.90, kadınlarda ise > 0.85 olması, santral obezitenin dolayısıyla artmış kalp hastalığı riskinin

belirleyicisidir. Bel çevresi ölçümüne göre obezite değerlendirmesi aşırı kiloluk derecesini belirlemekten çok kiloya bağlı sağlık sorunu gelişme olasılığını belirlemek için kullanılır (58,59)(Bkz. Tablo 6).

Boyun Çevresi Ölçümü: ise hastaları özellikle obstrüktif uyku apnesi sendromu riski açısından değerlendirmede kullanılabilir. Erkeklerde boyun çevresi 42 cm, kadınlarda ise 40 cm'in üstünderse uyku apnesi riski artmış anlamına gelmektedir (55).

Tablo 6: Vücut kitle indeksine göre obezite sınıflaması ve bel çevresine göre sağlık sorunu riski (60).

	VKİ(kg/m ²)	Obezite sınıfı	B.Ç(cm) Erkek<102 cm Kadın<88 cm	B.Ç(cm) Erkek>102cm Kadın>88 cm
Zayıf	<18.5		-	
Normal	18.5-24.9		-	Artmış
Toplu	25.0-29.9		Artmış	Yüksek
Obez	30.0-34.9	I	Yüksek	Çok yüksek
	35.0-39.9	II	Çok yüksek	Çok yüksek
Aşırı obez	>40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

VKİ: Vücut kitle indeksi

B.Ç: Bel çevresi

I.4. Adiponektin:

Son yıllarda yağ dokusunun yalnızca enerji depolayan bir organ olmadığı bunun yanı sıra enerji homeostazında ve metabolizmasında önemli rol oynayan endokrin bir organ olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusu serbest yağ asitlerinden başka otokrin, parakrin ve endokrin fonksiyonu olan birçok protein ve madde salgılayan aktif sekreteruar bir organdır (61).

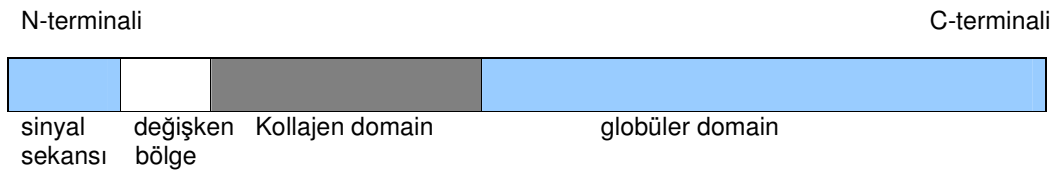
Yağ dokusu iştahı kontrol eden sinyaller alır ve gönderir, enerji metabolizmasında, insülin duyarlılığında, endokrin ve reproduktif sistemlerde, kemik metabolizmasında, inflamasyon ve immünitede rol oynar (62).

Adipositlerden salınan bir sitokin olan adiponektin, adipositler tarafından üretilen 247 aminoasitten oluşan bir proteindir ve 30 kDa ağırlığındadır. Adiposit kompleman ilişkili protein 30 (adipocyte complement-related protein (Acrp30) , gelatin-binding protein-28 ve Apn Q olarak da adlandırılır. 3q27 geni üzerinde bulunan APM1 geni tarafından kodlanmaktadır (63).

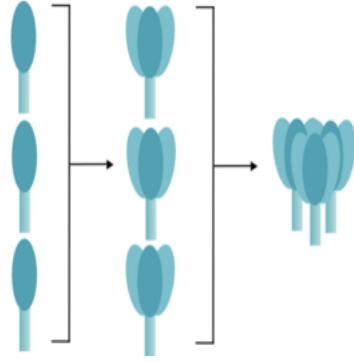
Adiponektin yapısal olarak TNF- α 'ya benzer ve 3 domain içerir;

- 1- C-terminaline yakın globüler domain,
- 2- N-terminalindeki sinyal sekansı ve
- 3- Kollajen benzeri domain (64).

Bu üç kollajen domaini stabil bir kollajen triple heliksi oluşturmak için birleşir. Trimerler birleşerek önce oligomerleri daha sonrada polimerleri oluştururlar. Monomerler dolaşımda bulunmazlar . Adiponektin molekülünün yapısı ve monomerlerden oligomer oluşumu Şekil 1a ve Şekil 1b'de gösterilmiştir.



Şekil 1a: Adiponektin molekülünün yapısı



Şekil 1b: Adiponektin monomerlerinden oligomerlerin oluşumu.

İDolaşımdaki Adiponektin İzofomları:

Dolaşımda adiponektin en fazla 2 formda bulunur:

- 1- Düşük molekül ağırlıklı (Low Molecular Weight, LMW) adiponektin (2 trimerden oluşan heksamer)
- 2- Yüksek molekül ağırlıklı (High Molecular Weight, HMW) adiponektin (4-6 trimerden oluşan oligomer) (65).

İntrasellüler adiponektinin büyük bölümü HMW iken dolaşımdaki adiponektinin predominant formu LMW dir. HMW adiponektin kompleksinin bu proteinin aktif formu olduğu ve adiponektinin insülin sensitivitesi ile ilişkisini göstermede total adiponektin ölçümü yerine HMW/total adiponektin oranını ölçmenin daha doğru olduğu öne sürülmektedir (66).

Adiponektin proteini proteolitik bölünmeye gidebilir. Lökosit elastaz adiponektini böler ve globüler domain oluşturur. Globüler form (globuler Adiponectin, gAd) yalnızca globüler uç domaini içerir ve iskelet kasında beta oksidasyonu stimüle eder, oysa adiponektinin tamamı (full-length Adiponectin, fAd) hepatik glukoz out-put' unu azaltır ve bunun yanısıra posttranslasyonel modifikasyona uğrar. Zaten adiponektinin tam biyolojik aktivite göstermesi için glikozillenmesi gerekir.

Dolaşımdaki Adiponektin Miktarı:

Adiponektin dolaşımda 2-20µg/ml bulunur. Total serum proteininin % 0,05'ini oluşturur. Plazma adiponektin seviyeleri obezlerde daha düşüktür. Kadınlarda dolaşımdaki adiponektin seviyesi ise erkeklerden % 40 daha fazladır. Androjenlerin adiponektin üzerinde inhibitör etkileri olduğu bu nedenle androjen seviyelerinin bu farkta önemli rol oynadığı öne sürülmektedir. Ayrıca kadınlarda HMW adiponektin oranı erkeklere kıyasla daha yüksektir. Adiponektinin yarılanma ömrü 2,5-6 saat arasındadır.

Dolaşımdaki adiponektin diurnal bir varyasyon gösterir. Geceleri azalır ve maksimum seviyesine sabahın geç saatlerinde ulaşır. Adiponektinin degradasyonu ve ekskresyonu dolaşımdaki adiponektin seviyeleri için önemlidir. Adiponektinin metabolizması hakkında çok az bilgi mevcut olmasına rağmen hem hepatik hem de renal temizlenmesinin olduğu öne sürülmektedir (61).

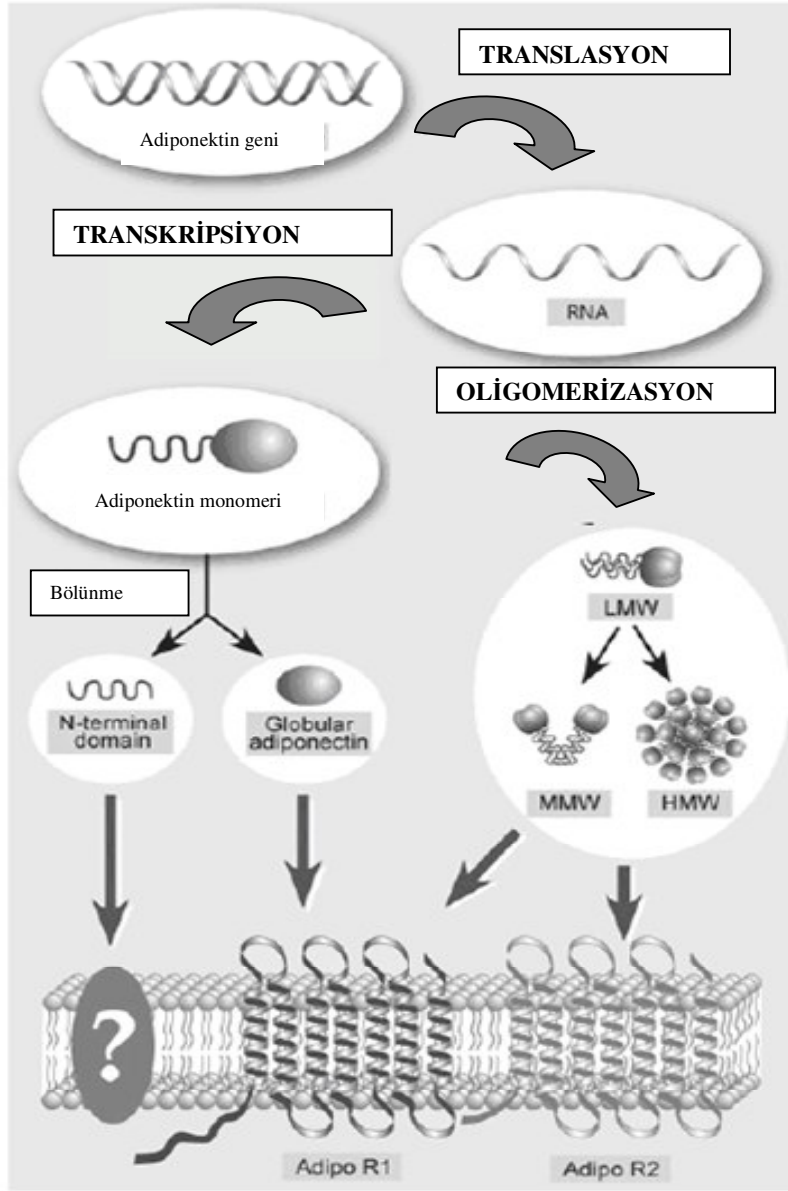
Adiponektin Reseptörleri:

Adiponektin etkilerini 2 grup reseptör üzerinden gösterir. Reseptörler Adipo R1 ve Adipo R2 olmak üzere 2 izoformdadır.

Adipo R1: En fazla iskelet kası olmak üzere bir çok dokudan eksprese edilir. Adipo R1 özellikle gAd için yüksek affiniteli bir reseptördür, oysa fAd için düşük affinite gösterir. İskelet kasında glukoz uptake'ine ve yağ asiti oksidasyonuna aracılık eder.

Adipo R2: En fazla karaciğerden eksprese edilir (61). Adipo R2 hem gAd hem de fAd'ye eşit affinite gösterir (67).

Adiponektin sentezinin ve fonksiyonunun regülasyonu Şekil 2'de gösterilmektedir.



Şekil 2: Adiponektin sentezinin ve fonksiyonunun regülasyonu (67).

Adiponektin ve Obezite Arasındaki İlişki:

Adipöz dokudan üretilen proteinlerin çoğuna ters olarak, plazma adiponektin seviyeleri obez kişilerde daha düşüktür (62). Plazma adiponektin seviyeleri ile VKİ arasındaki güçlü negatif korelasyon insanlarda ve hayvanlarda gösterilmiştir. Bu bulgularla uyumlu olarak obez kişilerin yağ

dokularında adiponektin mRNA seviyeleri zayıf kişilerinkinden az bulunmuştur. Adiponektin seviyeleri hem vücuttaki vücuttaki yağ kütlesine hem de ilaveten yağ dağılımına bağlı olarak değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalarda plazma adiponektin seviyelerinin intraabdominal yağ kütlesi ile negatif korele ilişkili olduğu ve intraabdominal yağ dokusundaki bu korelasyonun subkutanöz yağ dokusundan daha güçlü olduğu gösterilmiştir. Subkutanöz yağ dokusundaki adiponektin gen ekspresyonu ve protein seviyeleri, intraabdominal yağ dokusundan daha fazladır (68).

Adiponektinin Lipit Metabolizması Üzerine Etkisi:

Adiponektinin lipit metabolizması üzerinde olumlu etkileri mevcuttur ve bu yolla antiaterojenik etki gösterebilir. Plazma adiponektini, plazma trigiseridleri ve LDL kolesterol ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda adiponektin ile plazma lipitleri arasındaki ilişkinin yaş, cinsiyet, VKİ ve insülin sensitivitesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Amerikalı zencilerde ve güney Asyalılarda adiponektin seviyeleri diğer etnik gruplara kıyasla daha düşüktür ve bu kişilerde tip 2 diyabet ve koroner arter hastalık riski daha fazladır (68). Pischon ve ark.'nın (69) yaptığı vaka-kontrollü bir çalışmada yüksek adiponektin seviyelerinin erkeklerde MI riskini azalttığı gösterilmiştir.

Adiponektinin İnsülin Sensitivitesi Üzerine Etkisi:

Bilindiği gibi, adiponektin seviyeleri obez kişilerde daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Serum adiponektin seviyeleri Obezitenin obezitenin yanısıra insülin direnci ve Tip 2 diyabet ile ilişkili olarak ta da serum adiponektin seviyeleri azalır. Adiponektin seviyelerinin tip 2 diyabet gelişiminden önce azaldığı gösterilmiştir. Adiponektin seviyelerinin düzenlenmesinde artmış insülin duyarlılığı ve düşük plazma glukoz seviyeleri rol oynamaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında da insülin direnci ile adiponektin ekspresyonundaki azalma arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırmasına neden olan primer mekanizmalar yağ asidi oksidasyonunun artması ve hepatik glukoz üretiminin azalması gibi görülmektedir (61).

İnsülin direnci HOMA-IR İndeksi (Homeostasis model assesment of insülin resistance index) ile değerlendirilebilir.

Yapılan bir araştırmada OSA'sı olan ve olmayan obez popülasyonda adiponektin seviyeleri ve 1 gecelik CPAP (central positive airway pressure) sonrası adiponektin seviyelerindeki akut değişiklikler araştırılmıştır. OSA'sı olsun veya olmasın, obez kişilerdeki adiponektin seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğu, OSA ciddiyeti arttıkça adiponektin seviyelerinin düştüğü, bir gecelik CPAP sonrasında adiponektin seviyelerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak OSA'da VKİ'den bağımsız olarak adiponektin seviyelerinin düştüğü öne sürülen çalışmalar mevcuttur (70).

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda uyku sırasında apne ve hipopneler meydana gelir. Hipoksi periyodunu takiben oluşan reperfüzyon esnasında ROS üretilir ve buna paralel olarak iskemi-reperfüzyon hasarı oluşur (30,44,45). Yapılan çalışmalarda da OSA'lı hastalarda oksidatif stresin arttığı açıkça gösterilmiştir. Obez kişilerde OSA'ya eğilimin daha fazla olduğu, aynı zamanda OSA'da oksidatif stresin arttığı göz önünde bulundurularak, bu çalışma planlanmış ve OSA'lı gönüllülerde obezite, serum lipit profili, oksidatif stres ve adiponektin ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

II. GEREÇ VE YÖNTEM

II. 1. Gereç

II. 1. 1. Olgular

Nisan 2006 ile Nisan 2007 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı uyku polikliniğinde değerlendirilerek polisomnografi yapılan 50 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

Her bir hasta yatak partneri ile birlikte sorgulandı. Olgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve Epworth uykululuk skalası baz alınarak değerlendirildi (42,71). Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, sigara, alkol alışkanlığı, kullandığı ilaçlar), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, VKİ, bel çevresi, boyun çevresi) uyku merkezinde belirlendi. Bu değerler hasta için hazırlanan formlara kaydedildi. Polisomnografi sonuçlarına göre obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konulan 26 hasta ve yine polisomnografi sonuçlarına göre basit horlama olarak değerlendirilen 24 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Diyabeti olanlar ve bayan olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriteri bulunmayan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar polisomnografi değerlendirmesine tabi tutuldu. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Uyku Çalışması:

Bütün hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece

polisomnografisi (PSG) yapıldı. Bütün katılanlar yaklaşık olarak saat 20:30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 22:30'da PSG başlatıldı. Polisomnografi kaydı iki elektroensefalografi (EEG) kaydı (C3/A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG) kaydı, bir submental elektromyogram (EMG) kaydı ve bir elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörize edildi. Oronazal termistör ile oronazal hava akımı, pulsoksimetri ile hemoglobin oksijen saturasyonu ölçüldü. Pletismograf ile göğüs duvarı ve karın hareketleri, pozisyon sensörü ile vücut pozisyonu sürekli kaydedildi.

Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales'in standart kriterlerine uygun olarak yapıldı. Uyku süresince nazal hava akımı düzenli ve dikkatli olarak analiz edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizotunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de, termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren en az % 50 azalma ile birlikte, oksijen saturasyonunda % 3 düşme ya da arousal gelişimi olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile AHI elde edildi. AHI >5 olan olgular OSA, AHI <5 olan olgular kontrol grubu olarak alındı.

II. 1. 2. Örnek Toplanması

Uyku çalışması sonrası tüm hastalardan saat 8:00 ile 9:00 arasında kan örnekleri alındı. Kan örnekleri 4 °C ve 3000 g devirde 10 dk santrifüj edildi. Santrifüj işlemi kan alımından sonraki 1 saatlik süre içinde yapıldı. Ayrılan serum örneklerinden serum lipit profili (total-kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL- kolesterol, LDL- kolesterol düzeyleri) ve serum glukoz düzeyleri taze olarak aynı gün çalışıldı. Uygun şekilde ayrılan ve depolanan serumlar adiponektin, insülin, paraoksonaz aktivitesi, malondialdehit ve protein karbonillenmesi ölçümleri için analiz edilene kadar -80 °C'de saklandı.

II. 1. 3. Araç ve Gereçler

1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı, "Shimadzu LC-10AT" (Japonya)
2. Polisomnografi, "Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne)" (Avusturalya)
3. Gama sayıcı, "Gambyt CR, DPC" (Amerika)
4. Otoanalizör, "Aeroset ,Abbot Diagnostics" (A.B.D)
5. Otoanalizör, "Architect c8000, Abbot Diagnostics" (A.B.D)
6. Otoanalizör, "Elecsys 2010, Roche" (A.B.D)
7. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1202" (Japonya)
8. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1601" (Japonya)
9. Su banyosu, "Julabo UC" (Almanya)
10. Su banyosu, " Nüve BM 302" (Türkiye)
11. Santrifüj, "Sanyo Mistral 2000 R" (İngiltere)
12. Santrifüj, "Hettich Rotofix 32" (Almanya)
13. Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya)
14. Karıştırıcı (vorteks), "Elektro-mag SPEED M16" (Almanya)
15. Otomatik pipet (10 µL), "Eppendorf" (Almanya)
16. Otomatik pipet (20 µL), "Eppendorf" (Almanya)
17. Otomatik pipet (20-200µL), "Eppendorf" (Almanya)
18. Otomatik pipet (500-5000µL), "Eppendorf" (Almanya)
19. Otomatik pipet (100-1000 µL), "Eppendorf" (Almanya)
20. Derin dondurucu (-20° C), "Uğur" (Türkiye)
21. Derin dondurucu (-20° C), "Arçelik" (Türkiye)
22. Buzdolabı, "Arçelik" (Türkiye)
23. Buzdolabı, "Bosch" (Türkiye)
24. Hassas tartı, "OHAUS analytical plus" (İsviçre)
25. Tartı, "Mettler PJ 3000" (İsviçre)

II. 1. 4. Ticari Kitler

1. Kolesterol, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 7D62-20
2. Trigliserid, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 7D74-20
3. HDL kolesterol, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 3K2802
4. Glukoz, "Abbott Lab." (A.B.D), Kat no: 7D66-20
5. İnsülin, "Roche" (A.B.D), Kat no: 12017547
6. Adiponektin RIA kiti "LİNCO research "(A.B.D), Kat no:HADP-61HK

II. 1. 5. Kimyasal Malzemeler

1. Fosforik asit, "Aldrich" (Almanya) Kat.no :215104
2. Metanol (HPLC grade), "BDH" (Almanya) Kat.no :15250
3. Sodyum dihidrojen fosfat, „Merck“ (Almanya) Kat.no : 6345
4. Potasyum dihidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4871
5. Glisin, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4201
6. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6462
7. Kalsiyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat.no : 2389
8. Paraokson (Dietyl p-nitrofenil fosfat), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no:D9286
9. Sodyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6400
10. Hidroklorik asit, "Merck" (Almanya) Kat.no :1.00314
11. 2,4,Dinitrofenilhidrazin, „Riedel-De-Haen“ (Almanya) Kat.no : 33145
12. Triklorasetik asit, "Sigma" (Almanya.) Kat.no : S T9159
13. Etanol, "Merck" (Almanya) Kat.no : 983
14. Etil asetat "Merck" (Almanya) Kat.no :864
15. Guanidin HCL "Sigma" (Almanya) Kat.no : S4505
16. 2-Tiyobarbitürik asit (>% 98), "Sigma" (Almanya.) Kat.no : T 5500

II. 2. Yöntemler

II. 2. 1. Serum Lipit profilinin (total-kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL- kolesterol, LDL- kolesterol düzeylerinin) belirlenmesi

Alınan kan numuneleri Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller Eğitim ve Araştırma Merkez Laboratuvarı'nda değerlendirildi. Lipit profili için Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Architect c8000, A.B.D.) ölçüm yapıldı. Total-kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi, HDL-kolesterol düzeyleri enzimatik eliminasyon yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak belirlendi. VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol düzeyleri Friedwald denklemi ile hesaplandı.

$$\text{LDL-kolesterol(mg/dL)} = \text{Total-kolesterol} - (\text{HDL-kolesterol} + \text{VLDL-kolesterol})$$
$$\text{VLDL-kolesterol(mg/dL)} = \text{Trigliserid (mg/dL)} / 5$$

Enzimatik hidroliz yöntemi:

Kolesterol esterleri kolesterol esteraz ile, trigliserid ise lipaz ile enzimatik olarak hidrolize edilir. Her iki reaksiyon sonrasında oluşan maddeler bir seri reaksiyona tabi tutularak okside edilir ve sonuç olarak ortamda meydana gelen hidrojen peroksit (H_2O_2) renklendirilir ve oluşan renk miktarı spektrofotometrik olarak ölçülür.

Enzimatik eliminasyon yöntemi:

Eliminasyon yöntemi 2 basamaktan oluşur:

1. VLDL, LDL ve şilomikron fraksiyonlarının uzaklaştırılması.

Bu fraksiyonlara ait kolesterol, kolesterol ve H_2O_2 'ye okside olur ve bu da daha sonra katalaz ile parçalanır. Böylece ölçülen kolesterol yalnızca HDL den türemiş olur.

2. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonunda ve spesifik sürfaktanların varlığında bir renk reaksiyonu oluşur (quinone) ve rengin yoğunluğu HDL kolesterolün miktarıyla orantılıdır.

II. 2. 2. Serum Adiponektin Ölçümü

Serum adiponektin ölçümü LİNCO research marka Adiponektin RIA (Radyoimmünoassay) kiti kullanılarak yapıldı.

Yöntem:

RIA, bir radyoizotopla işaretli antijenin, işaretlenmemiş antijenle rekabete girerek spesifik antikora bağlandığı bir yarışmalı bağlanma yöntemidir.

II. 2. 3. Serum İnsülin Ölçümü

Serum insülin düzeylerinin ölçümü Roche marka kit kullanılarak ELECYSİS 2000 de elektrokemilüminesans yöntem kullanılarak ölçüldü.

Yöntem:

Elektrokemilüminesans:

Elektrokemilüminesans yönteminin prensibi, maddelerin bir platin elektrod yüzeyinde elektrokimyasal olarak oluşturdukları kemilüminesans reaksiyonuna dayanır.

Kemilüminesans:

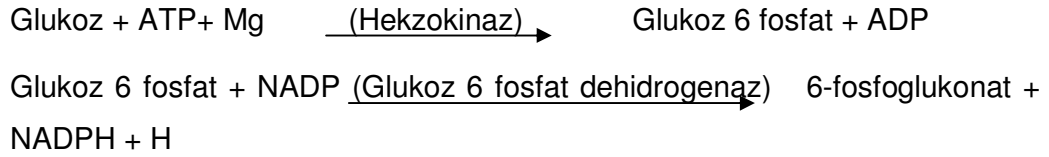
Yöntemin prensibi RIA prensibine benzer ancak işaretleyici madde olarak radyoizotop yerine reaksiyona girdiğinde ışık yayan madde kullanılır. Işık yoğunluğu luminometre adı verilen cihazlarla ölçülür.

II. 2. 4. Serum Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum glukoz ölçümünde Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D) enzimatik yöntemle ölçüm yapıldı.

Yöntem:

Enzimatik yöntem glukozun çeşitli reaksiyonlara girmesi ile oluşan NADPH' ın miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.



Oluşan NADPH 340 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülür.

Not:1µmol NADPH, 1µmol Glukoz kullanıldığında oluşur.

II. 2. 5. HOMA-IR İndeksinin Hesaplanması

$$\text{HOMA-IR İNDEKSİ} = \frac{(\text{Açlık insülini (U/ml)} \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)})}{22,5}$$

formülü ile hesaplanmaktadır.

II. 2. 6. Serum Paraoksonaz Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark'nın (72) tanımladığı yöntemle göre yapıldı.

Yöntem:

Paraoksonaz aktivitesinin ölçümü serumdaki paraoksonaz tarafından paraokson'un hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol'ün miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.

Ayıracılar:

1. 01 M Glisin (7,50 g/L)
2. 0,1 N NaOH (4 g/L)
3. 100 mM CaCl₂ (11,04 g/L)
4. 0,5 M Paraokson (Dietil p-nitrofenil fosfat)

Deneyin yapılışı:

PON aktivitesinin saptanması amacıyla pH:10.5'da 0.05 M glisin-sodyum hidroksit tamponu içinde 1.0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraokson içeren 2,5 ml'lik karışıma 15,62 µL serum eklendi. Paraoksone PON'un etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenolün renk şiddeti, 25 °C'de spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda kinetik olarak 3 dakika süreyle ölçüldü. Paraokson'un non-enzimatik kendiliğinden hidroliz olma oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer düşülerek gerçek absorbans değeri elde edildi.

Hesap:

Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı. Molar absorbtivite katsayısı kullanılarak (18,290 M⁻¹ cm⁻¹) 1 dakikada oluşan p-nitrofenol konsantrasyonu belirlendi. Serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

II. 2. 7. Serum Malondialdehit Düzeyi Ölçümü

Serum MDA düzeyi ölçümü Young ve ark'nın (73) tanımladığı yöntemle yapıldı. Yöntem, tiyobarbitürik asit ile lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA'nın asidik ortamda yüksek ısıya etkisi ile pembe renkli kompleks oluşturması prensibine dayanır. Analiz Shimadzu LC-10AT model yüksek basınçlı sıvı kromatografi (HPLC) cihazı ile yapıldı. Serum MDA analizinde aşağıdaki özellikler kullanıldı.

Ayırıcılar:

- 1) 0,44 M Tiyobarbitürik asit (TBA)
- 2) Fosfat Tamponu: KH_2PO_4
 Na_2HPO_4
- 3) Metanol (HPLC grade)
- 4) 0,36 M Fosforik asit
- 5) Standart: 1.1'.3.3'tetrametoksi propan

Mobil faz bileşimi: % 50 metanol (HPLC grade)

% 50 25 mM fosfat tamponu (pH:6.5)

Mobil faz akış hızı: 0.8 mL/dk

Kolon: 10 cm uzunluğunda, 10 mm çapında C18 kolon kullanıldı.

Dalga boyu: 532 nm

Deneyin yapılışı :

Kör, numune ve standart tüplerinin her birine 500 µL 0.36 M fosforik asit (H_3PO_4), 500 µL 0.44 M TBA, 900 µL distile su ve 50 µL distile su, serum veya standart eklendi. Reaksiyon karışımı 100° C' de 1 saat inkübe edildi. Su banyosundan çıkarıldıktan sonra 10 dk 4° C' de soğutuldu. Bu reaksiyon karışımından 400 µL alınarak üzerine 720 µL metanol (HPLC grade) ve 80 µL 1 M sodyum hidroksit eklendi. 1500 xg' de 10 dk santrifüj edildikten sonra metanol fazından 50 µL alınarak HPLC' ye enjekte edildi.

Hesap :

0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 nmol/mL' lik konsantrasyonlarda hazırlanan 1,1',3,3'-tetrametoksiopropan standartları ile çalışılarak standart eğri grafiği çizildi. Yaklaşık 4.dakikada görülen MDA pikinin alanına karşılık gelen değer standart eğri grafiğinden bulunarak konsantrasyon hesaplandı ve serum MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

II. 2. 8. Serum Protein Oksidasyonu Ölçümü

Serum proteinlerinin oksidasyona duyarlılıkları Reznick ve ark.'nın (74) tanımladığı yönteme göre ölçüldü. Yöntem serum proteinlerinin TCA ile çöktürülmesi, dinitrofenilhidrazin (DNFH) ile okside edilmesi ve oluşan karbonil gruplarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.

Ayıracılar:

1. 2,5 M HCL
2. 10 mM 2,4 DNFH (198 mg/100 ml 2,5 M HCLiçinde çözülür)
3. %20 TCA
4. %10 TCA
5. Etanol/Etilasetat (1:1)
6. Guanidin hidroklorid (6 M): 28,65 g Guanidin hidroklorid ve 136 mg KH_2PO_4 40 ml distile suda çözülür ve HCL ile pH' ı 2,3 yapıp yine distile su ile 50 ml' ye tamamlanır. Her deney günü taze hazırlanır.
7. BSA standartları:

0,25 mg BSA/ ml 6 M Guanidin hidroklorid	
0,50	//
0,75	//
1,00	//
1,50	//
1,75	//
2,00	//

280 nm'de 6 M Guanidin hidrokloride karşı okunup standart eğri grafiği çizilir.

DENEY :

Serum 20 kat sulandırıldı :(0,2 ml serum + 3,8 ml D.su)

<u>Numune</u>	<u>Kör</u>
1 ml Sulu serum	1 ml Sulu serum
4 ml DNFH	4 ml HCL

1 saat *oda ısısında, karanlıkta ve 15 dk'da bir vortexlenerek* bekletildi.

5 ml % 20 TCA 5 ml % 20 TCA

10 dakika *buz kovalarında* bekletildi.

2000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.

4 ml %10 TCA 4 ml %10 TCA

Cam baget ile vortekslendi.

2000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.

3 kez 4 ml Etanol/Etilasetat ile yıkandı.

Presipitatlar 2 ml 6 M Guanidin hidroklorid ile çözüldü. 37⁰C'de 10 dk bekletildi ve quartz küvetlerde her bir örnek kendi körüne karşı 340 – 350 – 360 – 370 nm'de okunup pik absorptans değeri bulundu. Körlerdeki protein için körler de 280 nm'de Guanidin hidrokloride karşı okundu ve standart eğri grafiğinden protein konsantrasyonu hesaplandı

Hesap:

Önce pik absorptans bulunur ve guanidinin molar absorptivite katsayısına bölünür (A: 22.000 M⁻¹.cm⁻¹)

$$C = \frac{\text{Pik absorptans (340-370 nm)}}{22.000}$$

Bulunan bu değer de protein değerine bölünerek protein oksidasyonu sonucu oluşan karbonil miktarı protein konsantrasyonu ile oranlanarak hesaplanır.

II. 3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için "SPSS 13.0 for Windows" paket programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart hata (SH) olarak ifade edildi.

Grupların varyans homjenite testi yapıldıktan sonra, ortalamalar tek yönlü ANOVA ve Post Hoc testi olan LSD ile ya da Krusker Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi.

III. BULGULAR

III. 1. Olguların Demografik Özellikleri

Kontrol grubunu oluşturan basit horlama grubu 24, OSA hastalarında AHİ'ne göre ayrılan hafif OSA grubu 9, ağır OSA grubu 17 kişiden oluşmaktaydı. Çalışmaya diyabeti olmayan erkek hastalar dahil edildi.

Basit horlama ve OSA hastalarına ait demografik özellikler Tablo-7 de gösterilmiştir. Hastaların yaş, VKİ, bel çevresi (B.Ç), kalça çevresi (K.Ç), B.Ç./K.Ç oranı, alkol ve sigara kullanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 7: Basit horlama ve obstrüktif uyku apne hastalarının demografik özellikleri

Parametreler	Basit Horlama (n=24)	Hafif OSA (n=9)	Ağır OSA (n=17)
Yaş(yıl)	47 ± 2	48 ± 3	50 ± 10
VKİ(kg/m ²)	28 ± 1	28 ± 1	29 ± 1
Bel Çevresi (cm)	100 ± 1	100 ± 2	104 ± 3
Kalça Çevresi (cm)	105 ± 1	105 ± 3	108 ± 2
B.Ç/K.Ç	0,95 ± 0,01	0,95 ± 0,01	0,96 ± 0,12
Sigara kullanan(%)	30	37,5	56
Alkol Kullanan (%)	35	14	41

OSA: Obstrüktif uyku apnesi

VKİ: Vücut kitle indeksi

B.Ç/K.Ç: Bel çevresi kalça çevresi oranı

III.2. Serum Lipit Profili

Basit horlama, hafif OSA, ve ağır OSA gruplarındaki gönüllülerin serum lipit profilleri Tablo 8'de verilmiştir.

Üç grup arasında serum lipit profili açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo-8: Basit horlama ve obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda serum lipit profili

Parametreler	Basit Horlama (n=24)	Hafif OSA (n=9)	Ağır OSA (n=17)
Trigliserid (mg/dl)	183 ± 19	137 ± 19	174 ± 27
HDL-K (mg/dl)	44 ± 1	46 ± 4	43 ± 3
VLDL-K (mg/dl)	37 ± 4	27 ± 4	35 ± 5
LDL-K (mg/dl)	128 ± 6	126 ± 10	115 ± 10
Total Kolesterol (mg/dl)	208 ± 9	197 ± 14	192 ± 11

OSA: Obstrüktif uyku apnesi

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü

VLDL-K: Çok düşük dansiteli lipoprotein kolesterolü

III. 3. Serum Adiponektin Seviyeleri

Basit horlamalı ve OSA'lı hastaların serum adiponektin seviyeleri ölçüldüğünde, hafif ve ağır OSA hastalarının serum adiponektin düzeylerinin, basit horlamalı kişilere göre anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0,05$). Hafif OSA'lı ve ağır OSA'lı kişilerin adiponektin seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-9; Şekil 3).

III. 4. Serum Glukoz, İnsülin Seviyeleri ve Olguların İnsülin Direnci İndeksleri (HOMA-IR)

Basit horlama ve OSA grubundaki hastaların serum glukoz, insülin seviyeleri ve HOMA-IR indeksleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Üç grup arasında glukoz, insülin seviyeleri ve HOMA-IR indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo-9: Basit horlama ve obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda serum adiponektin, glukoz, insülin düzeyleri, insülin direnci indeksleri (HOMA-IR), serum malondialdehit, protein karbonil konsantrasyonları ve paraoksonaz aktiviteleri

	Basit Horlama (n=24)	Hafif OSA (n=9)	Ağır OSA (n=17)
Adiponektin($\mu\text{g}/\text{mL}$)	14,87 \pm 1,26	7,35 \pm 0,93 ^a	8,04 \pm 1,59 ^a
Glukoz (mg/dL)	94 \pm 2	92 \pm 4	93 \pm 2
İnsülin (U/mL)	7 \pm 1	5 \pm 1	8 \pm 1
HOMA-IR indeksi	1,6 \pm 0	1,1 \pm 0	1,8 \pm 0
Bazal PON Ü/L	234 \pm 17	239 \pm 34	245 \pm 17
Serum MDA (nmol/mL)	0,92 \pm 0,05	1,03 \pm 0,09	1,18 \pm 0,07 ^a
Serum Protein Karbonilleri ($\mu\text{mol}/\text{g}$ protein)	0,99 \pm 0,06	1,03 \pm 0,03	1,11 \pm 0,07 ^a

^a:Basit horlama grubuna göre anlamlı farklı, $p<0,05$

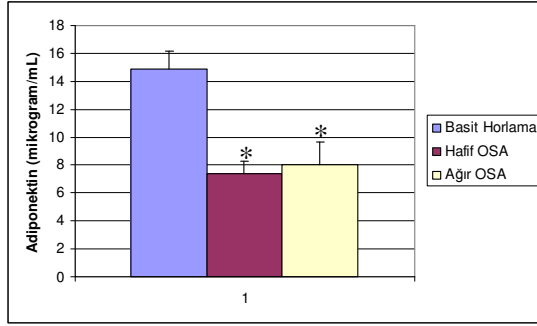
OSA: Obstrüktif uyku apnesi

HOMA-IR: Homeostasis model assesment of insülin resistance index

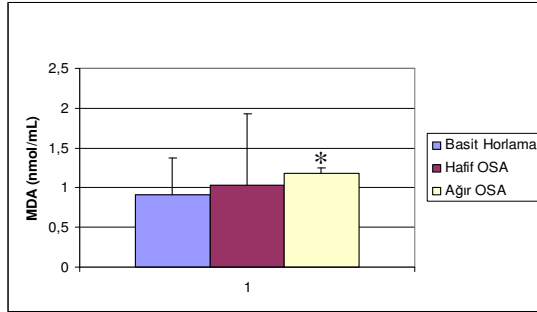
PON: Paraoksonaz MDA: Malondialdehit

III. 5. Serum Paraoksonaz (PON) Aktivitesi, Malondialdehit (MDA) Değerleri ve Protein Karbonil Konsantrasyonları

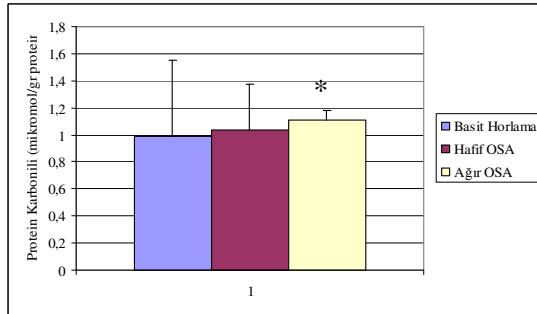
Serum MDA ve protein karbonillenme miktarları hafif OSA'lı hastalarda basit horlamalı kişilere göre fark göstermezken, bu parametreler ağır OSA'lı hastalarda basit horlamalı kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$)(Tablo 9; Şekil 4 ve 5). Basit horlama ve OSA hastaları arasında serum PON aktivitesi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo9; Şekil 6).



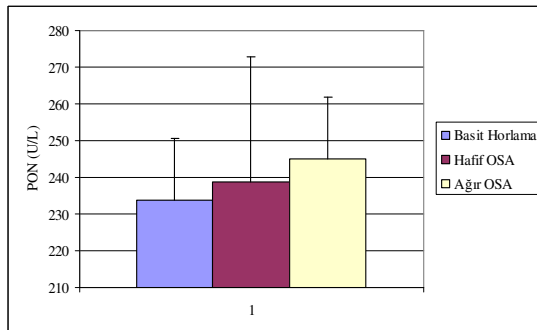
Şekil 3: Tüm olgularda serum adiponektin seviyeleri
Değerler ortalama \pm SH'dir.
*, Basit horlama grubuna göre anlamlı olarak farklı $p < 0,05$



Şekil 4: Tüm olgularda serum MDA seviyeleri
Değerler ortalama \pm SH'dir
*, Basit horlama grubuna göre anlamlı olarak farklı $p < 0,05$



Şekil 5: Tüm olgularda serum protein karbonil seviyeleri
Değerler ortalama \pm SH'dir
*, Basit horlama grubuna göre anlamlı olarak farklı $p < 0,05$



Şekil 6: Tüm olgularda serum paraoksonaz (PON) aktiviteleri
Değerler ortalama \pm SH'dir

III. 3.6. Korelasyon İncelemeleri

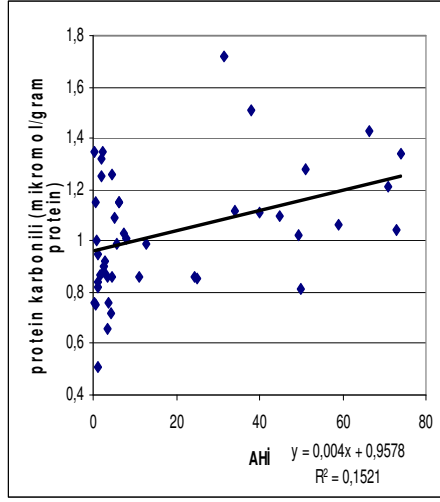
Çalışmaya katılan kişilerde AHİ, adiponektin, oksidatif durum (PON aktivitesi, sMDA ve protein karbonil düzeyleri) ve insülin direnci (HOMA-IR indeksi) ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizi yapıldı.

AHİ ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon incelemesinde, protein karbonil ($r=0,390$, $p<0,01$) ve sMDA ($r= 0,507$, $p<0,01$) düzeyleri ile AHİ arasında anlamlı pozitif korelasyon, adiponektin konsantrasyonları ile AHİ arasında ($r=-0,339$, $p<0,05$) ise anlamlı negatif korelasyon bulundu (Şekil 7, 8, 9).

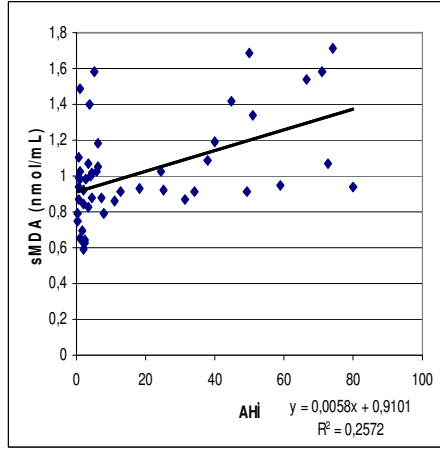
Adiponektin düzeyleri, serum MDA düzeyleri ($r=-0,318$, $p<0,05$) ile anlamlı negatif korelasyon gösterdi (Şekil 10).

Oksidatif stres belirteçleri ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde, sMDA ile bel çevresi ($r=0,285$, $p<0,05$), bel-kalça oranı ($r=0,417$, $p<0,01$) ve trigliserid düzeyleri ($r=0,417$, $p<0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon, sMDA ile adiponektin düzeyleri arasında ($r=-0,318$, $p<0,05$) ise anlamlı negatif korelasyon saptandı (Şekil 11, 12,13). Serum PON aktivitesi ile VKİ ($r=-0,302$, $p<0,05$) arasında ise anlamlı negatif korelasyon vardı (Şekil 14).

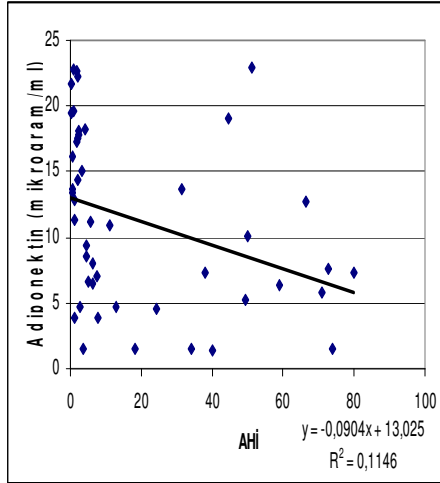
HOMA-IR indeksi ile diğer parametreler arasında yapılan korelasyon incelemesinde yalnızca serum insülin konsantrasyonu ile ($r=0,985$, $p<0,01$) anlamlı pozitif korelasyon bulundu (Şekil 15).



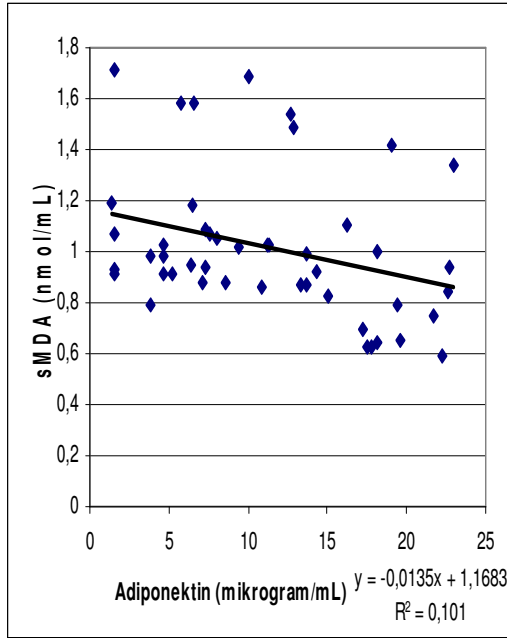
Şekil 7: Tüm olgularda apne hipopne indeksi (AHI) ile serum protein karbonil düzeyleri arasındaki korelasyon ($r=0,390$, $p<0,01$)



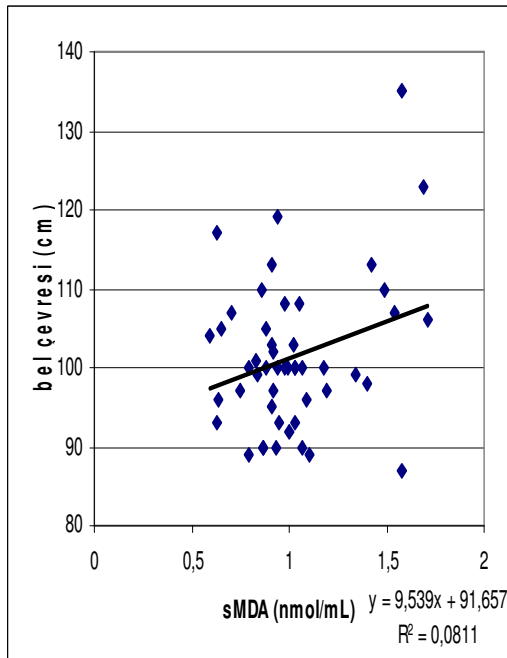
Şekil 8: Tüm olgularda, apne hipopne indeksi (AHI) ile serum malondialdehit (sMDA) düzeyleri arasındaki korelasyon ($r= 0,507$, $p<0,01$)



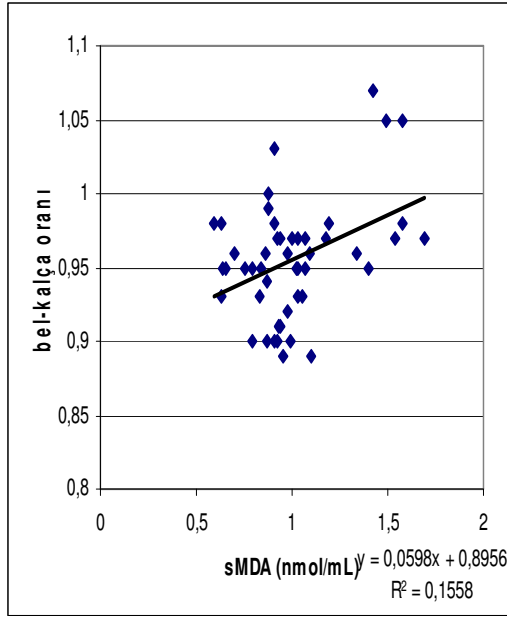
Şekil 9: Tüm olgularda, apne hipopne indeksi (AHI) ile adiponektin düzeyleri arasındaki korelasyon ($r=-0,339$, $p<0,05$)



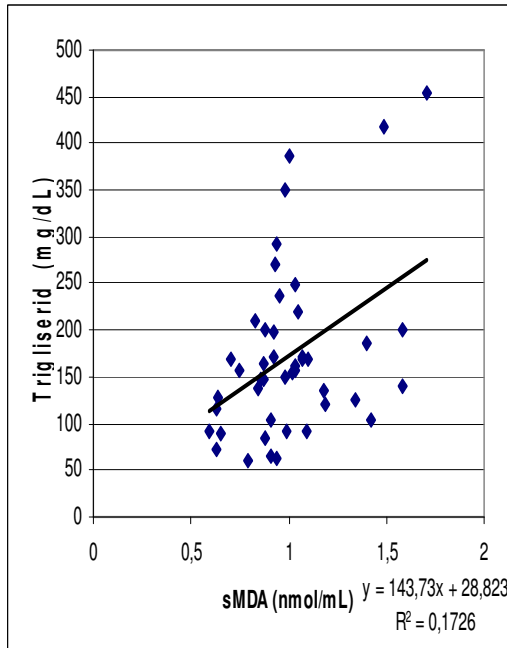
Şekil 10: Tüm olgularda, serum adiponektin ve serum malondialdehit (sMDA) düzeyleri arasındaki korelasyon ($r=-0,318$, $p<0,05$)



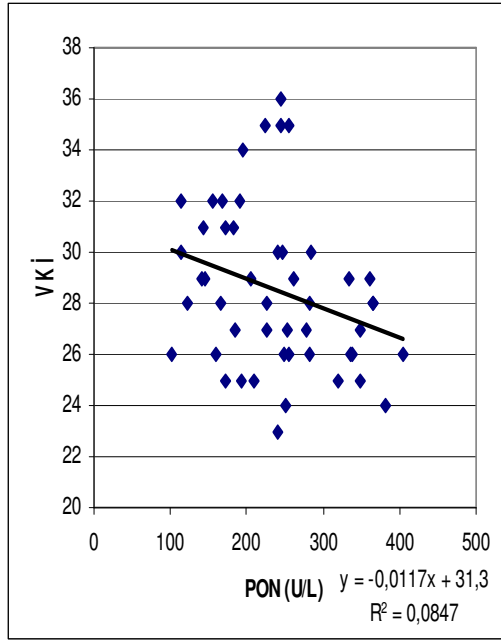
Şekil 11: Tüm olgularda, serum malondialdehit (sMDA) düzeyleri ile bel çevresi arasındaki korelasyon ($r=0,285$, $p<0,05$)



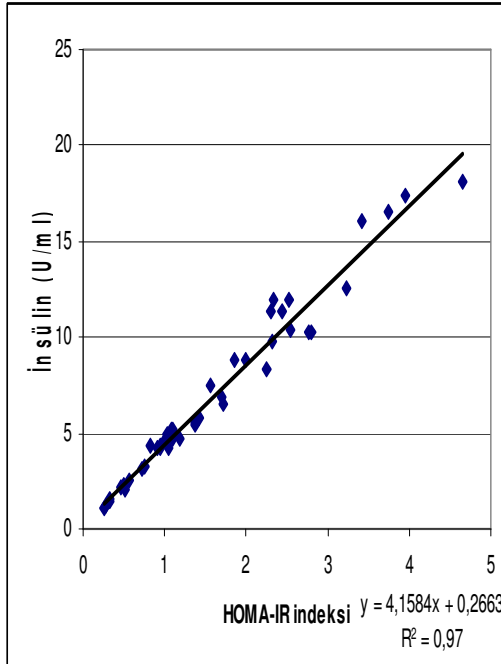
Şekil 12: Tüm olgularda serum malondialdehit (sMDA) düzeyleri ile belçevresi kalça çevresi oranı arasındaki korelasyon ($r=0,417$, $p<0,01$)



Şekil 13: Tüm olgularda serum malondialdehit (sMDA) düzeyleri ile trigliserid düzeyleri arasındaki korelasyon ($r=0,417$, $p<0,001$)



Şekil 14: Tüm olgularda paraoksonaz (PON) aktivitesi ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasındaki korelasyon
($r=-0,302$, $p<0,05$)



Şekil 15: Tüm olgularda insülin direnci (Homeostasis model assesment of insülin resistance index, HOMA-IR) indeksi ile insülin konsantrasyonu arasındaki korelasyon
($r=0,985$, $p<0,01$)

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada önemli bir toplum sağlığı problemi olan obstrüktif uyku apne sendromunda oksidatif durumun ve obezite ile ilişkili olduğu bilinen adiponektin düzeylerinin nasıl etkilendiğini aynı denek grubu üzerinde incelemeyi ve karşılaştırmayı amaçladık.

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarında uyku sırasında ve uyanmayı takiben plazma oksidatif stres belirteçlerinde yükselme olduğu bildirilmektedir (52, 75-77). Oksidatif hasarın artışı, OSA hastalarında tekrarlayan reoksijenasyona bağlanmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında da kronik intermittan hipoksinin reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığı, protein karbonillenmesini, lipid peroksidasyonu ve nükleik asit oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (53).

OSA'lı hastalarda yapılan bir çalışmada, polimorfonükleer lökositlerden süperoksit radikalinin salınımının arttığı ve OSA'nın CPAP (continuous positive airway pressure) ile tedavisinden sonra bu salınımın azaldığı gösterilmiştir (78). Lloret ve arkadaşları (79) OSA'lı kişilerde uykuda apne periyodları esnasında kan MDA ve okside gutasyon seviyelerinin arttığını öne sürmüşlerdir. OSA'lı hastaların expiryum havasında da bir çalışma yapılmış ve AHİ ile korele olarak 8-isoprostan seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (80).

Ulaşabildiğimiz literatüre göre, insanlarda protein karbonili üzerine bir tane çalışma yapılmış ve yapılan bu çalışmada external interkostal kaslardaki protein karbonil seviyeleri araştırılmıştır (81). On iki ağır OSA hastası ve 6 sağlıklı kontrolün katıldığı bu çalışmada, katılımcıların external interkostal kaslarında oksidatif stres belirteçlerinden olan protein karbonili, MDA ve hidroksinonenal gibi belirteçler araştırılmıştır. OSA hastalarının external

interkostal kaslarında, protein karbonilasyonunun sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu ayrıca OSA'lı hastalarda MDA ve hidroksinonenal seviyeleri ile AHİ arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre ağır OSA hastalarında serum MDA ve protein karbonil düzeyleri basit horlama grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu da ağır OSA vakalarında oksidatif stresin arttığına bir göstergesidir. Oksidatif stres artışının ağır OSA vakalarında sınırlı kalması, hafif OSA hastalarında serum MDA ve protein karbonillenme oranının basit horlama grubuna göre anlamlı artış göstermemesi, serumdaki oksidatif stres artışının OSA'nın şiddeti ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. OSA'nın şiddetinin bir göstergesi ve bizim çalışmamızda da ağır ve hafif OSA'yı sınıflandırma kriterimiz olan AHİ ile serum protein karbonil düzeyleri ve serum MDA arasında anlamlı pozitif korelasyon olması da bu fikri güçlendirmektedir (Şekil 7, 8).

Ulaşabildiğimiz literatüre göre bu çalışma insan serumunda yapılan ve ağır OSA'lı olgularda protein karbonil düzeylerinin, basit horlaması olan kişilere kıyasla daha yüksek olduğunu gösteren ilk çalışma olması nedeniyle özgünlük taşımaktadır.

İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyonu olduğu düşünülen bir enzimdir. Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diokson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile gösterilmiştir. (82). Son yıllarda PON 1'in ayrıca laktonaz, siklik karbonat esterleri ve farmakolojik ajanları da hidroliz ettiği gösterilmiştir. HDL-K'ün yapısında bulunan PON 1 enzimi LDL ve HDL'yi, Cu^{+2} iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır. Paraoksonaz hem lipid peroksit oluşumunu hem de tiyobarbitürik asit reaktif substansları (TBARS) üretimini inhibe etmektedir.

Çalışmamızda OSA'lı hastaların serum lipit profilinde bir değişiklik olup olmadığı incelenirken serum PON aktivitesinin de OSA ile değişen oksidatif stresten etkilenip etkilenmediğini incelemeyi amaçladık. Sonuçlarımıza göre OSA hastalarının serum PON aktiviteleri basit horlama grubundaki kişilere göre daha yüksek görülmektedir ancak bu artışta istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. İki bin altı yılında yapılan bir çalışmaya göre OSA'lı hastalarda HDL'nin fonksiyonunda kayıp olduğu ve HDL'de bulunan PON-1 aktivitesinin bu hastalarda azaldığı gösterilmiştir (83). Bir başka çalışmada 114 OSA'lı kişi ve 30 sağlıklı kontrolden bir gecelik açlık sonrası kan alınmış, iki grup arasında TBARS, peroksitler ve PON 1 düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. TBARS ve peroksit seviyeleri ile RDİ arasında pozitif bir korelasyon, PON ile RDİ arasında ise negatif bir korelasyon saptanmıştır (77). Biz çalışmamızda OSA'lı hastalarla kontroller arasında PON aktivitesi açısından anlamlı fark saptamadık ve sonucumuz bu konuda yayınlanan kısıtlı sayıda literatürle uyumludur. Yine de bu konuda daha geniş gruplarda ileri inceleme yapmak uygun olacaktır.

OSA seyrinde görülen tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon atakları nedeniyle sempatik aktivitenin arttığı ve $TNF\alpha$ gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (84). $TNF\alpha$ artışının obezite ve insülin sensitizasyonunda düzenleyici rolü olan adiponektin sentezini ve salgısını inhibe ettiği gösterilmiştir (85, 86). Yağ dokusu orijinli olduğu halde obezitede paradoksal olarak azaldığı bildirilen bu proteinin sentez ve salgısı visceral yağlanma artışı ile baskılanmaktadır (87). Adiponektinin tip 2 diabetes (88), dislipidemi (89) ve koroner arter hastalığı (90, 91) gibi OSA'lılarda sık görülen klinik tablolarda azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Adiponektin düzeylerinin uyku bozukluklarında incelenmesi çok yenidir. Serum adiponektin düzeyleri ile uykuda solunum bozuklukları arasındaki ilişkiye dair sonuçlar halen tartışmalı olmasına rağmen, OSA hastalarında adiponektin'in kontrollere göre daha düşük bulunduğunu bildiren çalışmalar

çoğunluktadır (92, 93). OSA hastalarında obezitenin yaklaşık %40 oranında görülme sıklığına (94), insülin direnci ile obezite ilişkisine ve hipoadiponektineminin insülin direncindeki bilinen rolüne rağmen, OSA hastalarında insülin direnci ve adiponektin ilişkisi henüz çok kısıtlı olarak araştırılmıştır (93, 95, 96). Bu çalışmalarda OSA hastalarında serum adiponektin düzeylerinin, insülin direnci ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda VKİ ile adiponektin düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerin VKİ'leri arasında büyük farklılıklar olmaması bunun bir nedeni olabilir. Diğer taraftan serum adiponektin düzeyleri OSA'lı hastalarda basit horlama olgularına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızdaki AHİ ile adiponektin düzeyleri arasındaki negatif korelasyon da OSA'da adiponektin düzeylerinin düşük bulunmasıyla paralellik göstermektedir. Ancak, ağır ve hafif OSA'lı hastalar arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmaması, OSA'nın varlığının adiponektin düzeylerini düşürürken, OSA'nın şiddetinin bu azalmada etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

İki bin yedi yılında farelerde yapılan bir çalışmada, adiponektinin iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyuculuğu araştırılmıştır. Farelerde miyokardiyal iskemi reperfüzyon modeli oluşturulmuş ve sonuç olarak adiponektin -/- olan farelerde, peroksinitrit, nitrik oksit ve süperoksit gibi radikallerin adiponektin wild type farelere kıyasla anlamlı olarak arttığı gösterilmiş ve adiponektinin antioksidan etkisine dikkat çekilmiştir (97).

Bilindiği gibi hemodiyaliz hastalarında da oksidatif stres artmaktadır. Yüz yirmi dört hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, oksidatif stres belirteçlerinden biri olan MDA'nın plazma düzeyleri ile adiponektin arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve plazma adiponektin seviyeleri ile plazma MDA seviyeleri arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (98).

Biz çalışmamızda oksidatif stres belirteçlerinden biri olan serum MDA seviyeleri ile adiponektin arasında anlamlı pozitif, bel çevresi, bel-kalça

çevresi oranı ve trigliserid seviyeleri ile ise anlamlı negatif korelasyon saptadık. On-on sekiz yaşları arasındaki 512 sağlıklı kişide yapılan bir çalışmada, ortalama trigliserid ve bel kalça çevresi oranının VKİ ile anlamlı olarak pozitif korele olduğu, ve bel çevresi arttıkça kan MDA seviyelerinin de anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (99). Rankinen ve ark'nın (100) orta yaşlı 144 erkekte yaptığı bir çalışmada da plazma MDA düzeyleri ile bel- kalça çevresi oranı arasındaki pozitif korelasyona dikkat çekilmiştir. Bunun yanı sıra plazma MDA seviyeleri ile trigliserid seviyeleri arasında da güçlü ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları da Rankinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumludur.

Bajnok ve arkadaşlarının (101) yaptığı bir çalışmada ise, antioksidan bir enzim olan PON-1'in aktivitesi ile adiponektin arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve PON-1 aktivitesinin HDL-K ve adiponektin ile pozitif korele , HOMA-IR, insülin, bel çevresi, VKİ, ve TBARS ile anlamlı olarak negatif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür.

Adiponektinin antioksidan özellikleri ve oksidatif stres ile ters ilişkisini gösteren çalışmalar olduğu halde (102,103), OSA hastalarında adiponektin ve oksidatif stresin birlikte değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamaktadır. Bu çalışma ile aynı denek grupları üzerinde adiponektin düzeyleri ve oksidatif stres parametreleri birlikte değerlendirilerek karşılaştırılma şansı elde edilmiştir. Sonuçlarımıza göre OSA'lı hastalarda serum adiponektin düzeyleri azalma göstermekte ve özellikle ağır OSA olgularında serum MDA ve protein karbonillenme miktarları yükselmektedir. Korelasyon değerlendirmeleri ile de serum adiponektin ve serum MDA konsantrasyonlarının negatif korelasyon gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu da OSA'da adiponektin ile oksidatif stres parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmede akla iki ayrı mekanizma getirmektedir :

1- OSA'da artan AHI ve reoksijenasyon atakları TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olmakta ve bu da adiponektin sentez ve salgısını inhibe ederek serumdaki düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Antioksidan

özellikleri olduğu da bildirilen adiponektin azalması serumda oksidatif stres artışını hızlandırmaktadır.

2- OSA'da artan AHİ ve reoksijenasyon atakları serumda oksidatif strese neden olmakta ve lipit ve protein oksidasyonu artmaktadır. Oksidatif durumdaki artış, adiponektinde de oksidatif hasara neden olmakta ve adiponektin yapısını değiştirmekte ve aktivitesini etkilemektedir.

EKLER

1. Etik kurul onay yazısı

KAYNAKLAR

1. Kaynak D. Uykuda solunum bozuklularının tanımı ve teşhisi. In: Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S (ed).Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve horlama. Birinci baskı. İstanbul: Nobel matbaacılık; 2004. 29-42.
2. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrance, KS: Allen Press Inc, 1997.
3. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46:193-201.
4. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypapnea syndrome. Clin Chest Med 1998; 19:1-19.
5. Erişen L, Tezel I,Hızalan I ve ark. Uyku apnesi sendromu.KBB İhtisas dergisi1993 ;3: 63-82.
6. Samuelson TE. Obstructive sleep apnea. Department of Otorinolaryngology, University of Texas medical branch. Grand rounds, 1989.
7. Woodson BT, Ledereich PS, Strollo P. Obstructive sleep apne syndrome; Diagnosis and treatment, Alexandria; American Academy of Otorinolaryngology Head & Neck Surgery Foundation,1996 :14-56.
8. Croft CB, Pringle MB: Snoring and sleep apnoea. Scott Brown Otorinolaryngology vol 4,chapter 19, Butterworth-Heinemann Oxford 1997
9. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. Thorax 1995; 50: 683-689.
10. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevelansı. Tüberküloz ve Toraks 1997 ; 45: 1: 7-11.
11. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. In: Barış Yİ (ed). Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4.
12. McNamara S. G, Grunstein R. R, Sullivan C. E. Obstructive sleep apnea. Thorax 1993; 48: 754-763.
13. Coleman J. Oral and maxillofacial surgery for the management of obstructive sleep apnea. Otolaryngol Clin North Am 1999; 32(2): 235-241.
14. Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S (ed).Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve horlama. Birinci baskı. İstanbul: Nobel matbaacılık; 2004.

15. Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003 Dec;32(4):86.
16. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-1551.
17. Wiegand L, Zwillich C. W. Obstructive sleep apnea. *Disease a month.* 1994; 40: 199-252.
18. Köktürk O. Solunumsal uyku bozukluklarında tanı yaklaşımları. Solunumsal uyku bozuklukları kursu, Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya, 2000.
19. Köktürk O, Yeğin D, Güneş M. Obstruktif uyku apne sendromlu olgularda değerlendirmenin tanı değeri. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi; Antalya 2000 ; 59: 235.
20. Andrew L. An American sleep disorders association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 423-487.
21. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1) : Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511
22. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2): Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.
23. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep Apnea Syndromes. In: Fishman AP(ed). *Fishman Pulmonary Diseases and Disorders.* NewYork: McGraw-Hill Book Company, 1998: 1617-37.
24. Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxaemia. *J Appl Physiol* 1995; 79: 581±588.
25. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897±1904.
26. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763±1768.
27. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183±1189.

28. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14: 577±584.
29. Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, Sinoway LI, Leuenberger UA. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 61±66.
30. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea (Supplement: 2. Natural History of Sleep Apnea). *Sleep* 1993; 16: S15±S22.
31. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47±95.
32. Barceló A, Barbé F. Oxidative stress and sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2005 Jul;41(7):393-9.
33. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi*. 1997;3-4:92-95 T 1.
34. Cuzzocrea S., Riley D. P., Caputi A. P., Salvemini D.: Antioxidant Therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol. Rev.*, 53: 135-159, 2001.
35. Carroll E. Cross. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987; 107: 526 - 545.
36. Laguerre M, Lecomte J, Villeneuve P. Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: existing methods, new trends and challenges. *Prog Lipid Res*. 2007 Sep;46(5):244-82.
37. Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 191-208.
38. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324 (1): 1-18.
39. Devasagayam TP, Tilak JC, Bloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 794-804.
40. Jacob RA, Burr BJ. Oxidative damage and defence. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 985-90.

41. Sahnoun Z, Jamoussi K, Zeghal KM. Free radicals and antioxidants: human physiology, pathology and therapeutic aspects *Therapie*. 1997 Jul-Aug;52(4):251-70.
42. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
43. Babior BM. Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109: 33±44.
44. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 108: 652±659.
45. McCord MJ. Oxygen derived free radicals in post ischemic tissue injury. *New Engl J Med* 1985;312:159±163.
46. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS et al. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 4695±4699.
47. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989; 65: 607±622.
48. Zimmerman B. J., Granger N.: Reperfusion injury. *Surg. Clin. North. Am.* 72: 65-83, 1992.
49. Parks D. A., Granger D. N.: Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesions formation. *Am. J. Physiol.*, 250: G749-753, 1986.
50. Carden D. L., Granger D. N.: Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J. Pathol.*, 190: 255-66, 2000.
51. Chamoun F., Burne M., O' Donnell M., Rabb H.: Pathophysiologic role of selectins and their ligands in ischemia reperfusion injury. *Front. Biosci.* 5: E103-E109, 2000.
52. Jordan W, Cohrs S, Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G, Pilz J, R  ther E, Kornhuber J, Bleich S.. Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neural Transm.* 2006 Feb;113(2):239-54.
53. Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, Luo C, Kheirandish L, Gozal D, Liu R. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical cell apoptosis in mouse model of sleep apnea. *Neuroscience*. 2004;126(2):313-23.

54. Tang S, Li Y, Wang W, Wang Y, Wang X. Change of oxygen free radical in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome after the operation of uvulopalatopharyngoplasty. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2006 Jun;20(12):545-6.
55. Yumuk V. Obezite ve obstrüktif uyku apnesi sendromu. In: Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S (ed). *Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve horlama*. Birinci baskı. İstanbul: Nobel matbaacılık; 2004. 231-238.
56. Ursavaş A, Gökteş K, Sütçügil L, Özgen F. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Olan Hastalarda Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi*, 2004;5(2):79-83.
57. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness—a critical review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:719–27.
58. World Health Organization. *Obesity – Preventing and Managing the Global Epidemic: Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva: World Health Organization, 1998.
59. Australasian Society for the Study of Obesity. *Healthy Weight Australia: A National Obesity Strategy*. Australasian Society for the Study of Obesity. 1995.
60. *Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity*. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
61. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005 Feb;6(1):13-21.
62. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9.
63. Nedvídková J, Smitka K, Kopský V, Hainer V. Adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Physiol Res*. 2005;54(2):133-40.
64. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 84–89.
65. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M, Scherer PE. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 2003; 278: 9073–9085.

66. Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *JBiol Chem* 2003; 279: 12152–12162.
67. Fang X, Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. *Biochem Soc Trans.* 2006 Nov;34(Pt 5):798-801.
68. Trujillo ME, Scherer PEJ. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *Intern Med.* 2005 Feb;257(2):167-75.
69. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004; 291: 1730–7.
70. Masserini B, Morpurgo PS, Donadio F, Baldessari C, Bossi R, Beck-Peccoz P, Orsi E. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006 Sep;29(8):700-5.
71. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest.* 1993 Jan;103(1):30-6.
72. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983 Nov;35(6):1126-38.
73. Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem.* 1991 Sep;28 (Pt 5):504-8.
74. Reznick AZ, Packer L. Methods Enzymol. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. 1994;233:357-63.
75. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulialis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*, 2003; 4: 225-228.
76. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 2003; 7: 35-51.
77. Lavie L, Vishevnevsky A, Lavie P Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2004; 27: 123-128.
78. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of

continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Aug;162(2 Pt 1):566-70.

79. Lloret A, Buj J, Badia MC, Sastre J, Morera J, Viña J. Obstructive sleep apnea: arterial oxygen desaturation coincides with increases in systemic oxidative stress markers measured with continuous monitoring. *Free Radic Biol Med.* 2007 Mar 15;42(6):893-4.

80. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 2002 Oct;122(4):1162-7.

81. Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative Stress In The External Intercostals Of Obstructive Sleep Apnea Patients. *Thorax.* 2007 Jun 15. [Baskıda]

82. Balcı Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoxonase. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 78-82.

83. Chow W-S, Lam JCM, Lam B, Wong W-K, Tam S, Ip MSM. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis*, 2006; 184: 377-382.

84. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82: 1313-1316.

85. Morris AM, Sennello JA, Fayad RA, Eckel RH, Dinarello CA, Fantuzzi G. T cell-mediated hepatic inflammation modulates adiponectin levels in mice: role of tumor necrosis factor α . *Metabolism Clinical and Experimental*, 2006; 55: 555-559.

86. Wang B, Trayhurn P. Acute and prolonged effects of TNF- α on the expression and secretion of inflammation related adipokines by human adipocytes differentiated in culture. *Eur J Physiol* (2006) [Baskıda].

87. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, Schick F, Haring HU, Stumvoll M. Relationship of adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes Res*, 2003; 11: 368-372.

88. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2000; 20: 1595-1599.

89. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in woman in dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87: 2764-2769.
90. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999; 100: 2473-2476.
91. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2003; 23: 85-89.
92. Yin KS, Mao H, Wang H, Yang Y. Serum adiponectin level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J*, 2004; 117: 1603-1606.
93. Yin KS, Wang H, Su S. Serum adiponectin levels in adult male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiration*, 2006; 73: 73-77.
94. AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*, 1994; 154: 1705-1711.
95. Harsch IA, Wallaschofski H, Koebnick C, Pour Schahin S, Hahn EG, Ficker JK, Lohmann T. Adiponectin in patients with obstructive sleep apnea syndrome: course and physiological relevance. *Respiration*, 2004; 71: 580-586.
96. Handa H, Suzukawa K, Fujiwarw M, Nakamura M, Muraoka S, Takasago I, Tanaka Y, Hashimoto K, Sugimoto T. Obsrtuctive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol*, 2006; 64: 12-19.
97. Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, Li S, Christopher TA, Lopez BL, Koch W, Chan L, Goldstein BJ, Ma XL. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1408-16.
98. Lim PS, Chen SL, Wu MY, Hu CY, Wu TK. Association of plasma adiponectin levels with oxidative stress in hemodialysis patients. *Blood Purif*. 2007;25(4):362-9.

99. Kelishadi R, Sharifi M, Khosravi A, Adeli K. Relationship between C-reactive protein and atherosclerotic risk factors and oxidative stress markers among young persons 10-18 years old. *Clin Chem*. 2007 Mar;53(3):456-64.
100. Rankinen T, Hietanen E, Väisänen S, Lehtiö M, Penttilä I, Bouchard C, Rauramaa R. Relationship between lipid peroxidation and plasma fibrinogen in middle-aged men. *Thromb Res*. 2000 Sep 1;99(5):453-9.
101. Bajnok L, Csongradi E, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. *Atherosclerosis*. 2007 Jul 9. [Baskıda]
102. Furkawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2004; 114: 1752-1761.
103. Lam KS, Xu A. Adiponectin: protection of the endothelium. *Curr Diab Rep*. 2005 Aug;5(4):254-9.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danışmanım Prof. Dr. Esmâ GÜR'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Mehmet Karadağ'a, değerli katkıları ve desteklerinden dolayı Uzm. Dr. Ahmet Ursavaş'a ve Uyku Laboratuvarında çalışan tüm teknisyen arkadaşlara teşekkür ederim.

Beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını hiçbir şeye değişmeyeceğim sevgili iş arkadaşlarıma ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller, Eğitim ve Araştırma Merkez Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına, yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Hiç bir zaman sevgi, ve desteğini esirgemeyen değerli eşim, annem, babam, ve kardeşlerime, ayrıca mutluluk kaynağım biricik kızıma teşekkür eder sevgilerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında İzmit, Kocaeli de doğdum. İlkokulu İzmit Ulugazi ilköğretim okulunda, ortaokul ve liseyi İzmit Özel Seymen Lisesinde 1994 yılında tamamladım. Aynı yıl Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesinde tıp eğitimime başladım ve 2001 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2003 yılı temmuz ayında ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım.