

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
NİTROTİROZİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Eser ÇAKMAK

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Sevgi AKAYDIN

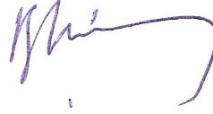
ANKARA
Şubat 2010

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 24/02/2010

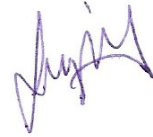
**Prof.Dr.Bolkan ŞİMŞEK
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı**



**Doç.Dr.Sadık ARDIÇ
Sağlık Bakanlığı Dışkapı
Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi**



**Doç.Dr.Sevgi AKAYDIN
Gazi Üniversitesi**



İÇİNDEKİLER

Onay ve Kabul	I
İçindekiler	II
Şekiller, Grafikler	IV
Tablolar	V
Kısaltmalar	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	4
2.1.1. Fizyopatoloji	5
2.1.2. Obstrüktif Uyku Apne Gelişmesinde Risk Faktörleri	6
2.1.2.1. Genel Faktörler	6
2.1.2.2. Anatomik Faktörler	7
2.1.2.3. Mekanik Faktörler	8
2.1.2.4. Nöromusküler Faktörler	9
2.1.2.5. Santral Faktörler	10
2.1.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı	10
2.1.3.1. Klinik Tanı	11
2.1.3.2. Radyolojik Tanı	13
2.1.3.3. Endoskopik Tanı	14
2.1.3.4. Polisomnografik Tanı	14
2.1.3.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri	15
2.1.3.6. Tedavi Yöntemleri	16
2.2. Oksidatif Stres	18
2.2.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri	20
2.2.2. ROT ve RNT nin Hücre İçi Kaynakları	21
2.2.3. Serbest Radikallerin Etkileri	26

2.2.4. Serbest Radikallere Karşı Hücreyel Savunma (Antioksidan Savunma Sistemleri)	34
2.3. Nitrik Oksit	37
2.3.1. NO Salınımına Yol Açan Nedenler	39
2.3.2. NO Kaynakları ve Sentezi	39
2.3.3. Nitrik Oksit Yıkımı	41
2.3.4. Peroksinitrit oluşumu	42
2.3.5. Nitrotirozin oluşumu	43
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	47
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımı ve Özellikleri	47
3.1.1. Hasta Grubu	47
3.1.2. Kontrol Grubu	48
3.2. Deneysel Prosedür	51
3.2.1. Nitrotirozin Miktar Tayini	51
3.2.2. Total Nitrik Oksit Miktar Tayini	53
3.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	55
4. BULGULAR	56
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	68
7. ÖZET	69
8. SUMMARY	70
9. KAYNAKLAR	71
10. ÖZGEÇMİŞ	84

ŞEKİLLER

1. Serbest Radikal Kaynakları	22
2. Ksantin Oksidaz Reaksiyonu	24
3. Myeloperoksidaz Reaksiyonu	25
4. Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri	27
5. Lipit Radikali	29
6. Lipit peroksidasyon reaksiyonları	29
7. Protein karbonil oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları	32
8. Antioksidan savunma sistemleri	35
9. NO kaynakları ve sentezi	40
10. Nitrik oksitin yıkımı	41
11. Peroksinitrit	42
12. Nitrotirozin oluşum reaksiyonu	43
13. Tirozin nitrasyon yolağı	44

GRAFİKLER

1. Nitrotirozin kalibrasyon grafiğı	53
2. Total Nitrik Oksit kalibrasyon grafiğı	55

TABLÖLAR

1. OUAS Sınıflandırılması	
2. OUAS Tanı Yöntemleri	11
3. OUAS Semptomları	11
4. OUAS'da Yardımcı Tanı Yöntemleri	15
5. Reaktif Oksijen Türleri	20
6. Nitrik oksit sentezleyen enzimler	38
7. Hasta ve kontrol gruplarının başlıca özellikleri	48
8. Epworth uykululuk ölçeği sonuçları ve apne ile ilgili parametrelerin değerleri	49
9. Hasta ve kontrol gruplarının rutin biyokimya testleri	50
10. Nitrotirozin standart çözeltilerinin konsantrasyon ve absorbans değerleri	52
11. Total NO standart çözeltilerinin konsantrasyon ve absorbans değerleri	54
12. Hasta ve kontrol gruplarında parametrelerin ortalama değerleri	56
13. MS'li Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin karşılaştırılması	57
14. Hasta Gruplarının AHI değerlerine göre karşılaştırılması	58

15. Hasta ve kontrollerde parametreler üzerinde cisiyetin etkisi	59
16. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin yaşa göre karşılaştırılması	59
17. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin vücut kütle indeksine göre karşılaştırılması	60
18. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin sigara içme durumuna göre karşılaştırılması	61

KISALTMALAR

OUAS:	Obstruktif uyku apne sendromu
AHI:	Apne hipopne indeksi
NO:	Nitrik Oksit
NT:	Nitrotirozin
NOS:	Nitrikoksit Sentaz
ÜSY:	Üst solunum yolu
VKİ:	Vücut Kütle İndeksi
PSG:	Polisomnografi
ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
RNT:	Reaktif Nitrojen Türleri
SOD:	Süperoksit dismutaz
ONOO:	Peroksinitrit
MS:	Metabolik Sendrom
MPO:	Miyeloperoksidaz
CPAP:	Sürekli pozitif hava yolu basıncı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir tablodur.¹ Son çalışmalar OUAS'a, erişkin popülasyonda oldukça sık rastlanıldığını göstermektedir. Erişkin yaştaki erkeklerin %1–5'inde, kadınların %1.2–2.5'inde OUAS görülmektedir.^{2,3} En sık rastlanan gece semptomu horlamayken, gündüz semptomu ise aşırı uykululuk halidir.^{1,4,5} OUAS, sosyal ve nöropsikolojik sonuçlarının yanı sıra kardiyovasküler sonuçlarıyla da ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır.^{6,7,8,9}

OUAS; apne sırasında oluşan hipoksemi, pulmoner ve sistemik arter basıncında artma ve kalp hızı değişiklikleri gibi hemodinamik komplikasyonları nedeniyle yüksek kardiyak risk oluşturmakta, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, aritmi, ani ölüm, serobrovasküler hastalık gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile önemli ölçüde ilişki göstermektedir.^{10,11} OUAS'da oluşan nörohümorale ve hemodinamik olaylar kardiyovasküler sistemde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olur. OUAS'lı hastaların genel özelliklerinden olan obezite, yüksek kan basıncı ve ileri yaş kardiyovasküler hastalıklar içinde bilinen risk faktörleridir.^{12,13}

Özellikle OUAS olan kişilerde endotelial fonksiyon bozukluğunda, oksijen serbest radikallerinin salınımının ve salınan bu radikallerin sitokin sentezi ve immün sistemdeki farklı regülatuar etkilerinin, OUAS beraberinde gelişen kardiyovasküler bozukluklara iştirak ettikleri, hızlandırdıkları veya bu hastalıkların daha komplike hale gelmesinin altında yatan mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir.¹⁴

İskemik veya hipoksik dokulardaki kan dolaşımının düzenlenmesi amacıyla meydana gelen reoksijenasyon (reperfüzyon) farklı mekanizmalarla serbest radikal oluşumuna neden olmakta, hipoksi ve hipoksi/reoksijenasyon (H/R) enerji metabolizmasında, gen ekspresyonunda ve hücre yüzey moleküllerinin indüksiyonunda değişiklikler meydana getirmek suretiyle hücre ve dokuya zarar verebilmektedir. Reoksijenasyon sırasında oluşan serbest radikaller mevcut nitrik oksit (NO) düzeyini etkilemek suretiyle de bu zararlı etkileri artırabilmektedir. Oksidatif stresteki artma ve nitrik oksit düzeylerindeki azalma, apnede sıklıkla gözlenen kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artışa neden olabilen major mekanizmalar olarak ortaya çıkmaktadır. Nitrik oksit güçlü bir damar gevşetici, hücre içi sinyal molekülü olmasının yanı sıra bir serbest radikaldir ve düzeyleri hipoksi ve H/R' den etkilenmektedir. Nitrik oksit; nitrik oksit sentaz (NOS) enziminin endotelial (eNOS), indüklenebilir (iNOS) ve nöronal (nNOS) olmak üzere üç farklı izoenzimi tarafından sentezlenmektedir.^{15,16} Oksijen basıncı, iNOS ve eNOS gen ekspresyonunda önemli bir faktördür. Kısa süreli hipoksi veya iskemiye maruziyette NO düzeylerinin arttığı, kronik maruziyette ise NO düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Bu cevaptaki farklılık, hipoksik koşulların farklılığı, süresi ve şiddetinin NO düzeylerindeki değişikliklerde önemli olduğunu göstermektedir. Nitrik oksit, süperoksit radikaliyle reaksiyona girerek, hücreler için toksik olan ve lipid ve proteinlerle reaksiyona girerek vasküler fonksiyonları bozan peroksinitritin oluşumuna neden olabilmektedir. Peroksinitrit (ONOO^-) kendisi bir radikal olmamakla birlikte, son derece toksik bir metabolittir, ve dekompozisyon ürünleri olan hidroksil radikali ve nitrojendioksit radikali de güçlü toksik radikallerdir.^{15,17,18,19,20}

Bazal şartlarda süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$) ve nitrik oksit radikali'nin ($\text{NO}\cdot$), dolayısıyla da bunların reaksiyon ürünü olan ONOO^- nun konsantrasyonu çok düşüktür. Ancak bazı patolojik olayların neden olduğu

stimulasyon O_2^- ve NO miktarlarını artırdığından, bu durumlarda $ONOO^-$ oluşumu da artmaktadır. Peroksinitritin ya da dekompozisyon ürünlerinin gerek fizyolojik, gerek patolojik bir çok olayda önemli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{21,22,23,24} Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının hem ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır.^{21,22,23} peroksinitrit'in proteinler üzerine atağının ana ürünü tirozinin *orto* pozisyonunda nitrolanmasıdır, bu da 3-nitrotirozin (3-NT) oluşumuna yol açar.

Çalışmamızda, polisomnografi ile OUAS tanısı konulan hastalarda nitrotirozin düzeylerindeki değişimleri, ayrıca, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içimi gibi faktörlerin bu parametre üzerindeki etkilerini, peroksinitrit ve dolayısıyla nitrotirozin oluşumuyla ilişkili olduğu düşünülerek total NO düzeylerindeki değişimleri incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

Eski Yunancada soluk alamama anlamına gelen apne,10 sn ya da daha fazla süreyle ağız ve burundan hava akımının kesilmesi olarak tanımlanır. Uyku sırasında gelişen apneye uyku apnesi denir. Apne obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç tipte incelenir. Solunum hareketleri olmasına rağmen ağız ve burundan hava akımının olmadığı tip **obstrüktif**, hem solunum hareketlerinin, hem de hava akımının olmadığı **santral** ve baştan santral başlayan ancak solunum hareketlerinin gelişmesine rağmen hava akımı gelişmeyen şekli ise **mikst** apne olarak tanımlanır. Olguların %90-95'ini obstrüktif apneler oluşturur. Bu nedenle uyku-apnesi deyimi çoğunlukla obstrüktif uyku-apnesini ifade etmek için kullanılır.

Hipopne ise hava akımında en az 10 sn süreyle %50 azalma, oksijen satürasyonunda %3 düşme ve arousal (nörolojik uyanma) gelişimi olarak tanımlanmaktadır. Apne-Hipopne İndeksi (AHI) uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder. Uyku bozuklukları sınıflaması açısından, Obstrüktif Uyku-apne Sendromu (OUAS), dissomniaların intrensek bozukluklar alt grubunda yer alır. OUAS'ın basit bir horlama ile başlayıp obezite-hipoventilasyon sendromuna kadar giden fizyopatolojik süreç olduğu tümüyle kabul gören görüştür.²¹

OUAS diğer sistem hastalıkları ve diğer uyku bozuklukları ile birlikte olabilir. Bunlar aşırı uyku hali veya uykusuzluk hali, uyku sırasında sık solunum tıkanması atakları ve bazı ortak özellikler (gürültülü horlama, sabah başağrısı, uyandığında ağız kuruluğu ve çocuklarda inspirasyonda interkostal

aralıkların içeri çekilmesi) dir. ASDA (American Sleep Disorders Association) OUAS'yi "uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom" olarak tanımlamıştır. OUAS, horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte AHİ > 5 olduğu klinik durumdur. OUAS sınıflandırılması AHİ' e göre yapılır (Tablo 1).

Tablo 1. OUAS Sınıflandırılması

AHİ < 5	NORMAL
AHİ 5-15	HAFİF
AHİ 16-30	ORTA
AHİ > 30	AĞIR

2.1.1. FİZYOPATOLOJİ

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu sonucu gelişir. Stabil olmayan üst solunum yolundaki daralma ya da kapanma bir veya birkaç bölgede (örneğin velofarenks, orofarenks veya hipofarenks) oluşabilir.^{25,26}

ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral bir çok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir.²⁷

2.1.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE GELİŞMESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Üst solunum yolu genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır. Bu konuda üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan risk faktörlerini gözden geçirmek gerekir

2.1.2.1. Genel Faktörler^{28,29,30}

Yaş: İleri yaşta üst solunum yollarının kas tonüsü azalır. Ayrıca ileri yaşın vücut yağ dağılımına etkisi de üst solunum yollarında tıkanmaya meyili artırır.

Cinsiyet: Erkeklerin farengeal anatomik yapıları tıkanmaların oluşmasına daha yatkındır. Bunun nedeni erkeklik hormonunun tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonunun koruyucu etkisi olabilir. İleri yaşta ise kadınlarda hastalık görülme sıklığı erkeklerdeki görülme sıklığına yaklaşır.^{28,30}

Obezite: Obezite ile apne oluşumu arasındaki ilişki kesindir. Aşırı kilolu kişilerde lateral farengeal duvarda yağ yastıkcık birikimi fazla olmakta, bu da tıkanmaya meyili artırmaktadır. Ayrıca genel obezite, hastaların akciğer kapasitelerini de azaltıp ÜSY nun daha kolay tıkanmasına yardımcı olmaktadır.^{28,29}

Horlama: Uykuda ÜSY dilatör kas aktivitesi azalır. Daralan nefes yollarında oluşan türbülansın farengs boyunca yayılması sonucu yumuşak dokularda meydana gelen vibrasyon horlama şeklinde ortaya çıkar. Horlama apne gelişimi için predispozan faktör olsa da, tüm horlayanlarda OUAS gelişimi söz konusu değildir.^{29,30}

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaçlar ÜSY nöromusküler aktiviteyi azaltarak apne gelişimine yardımcı olur.^{29,30}

Genetik: Olgu sunusu şeklinde de olsa genetik geçiş üzerine yayınlar vardır. Ayrıca OUAS' ın pek çok konjenital hastalıkla bağlantısı olması nedeniyle (Fragile x, Trisomi 21, vs) genetik faktörlerin öneminden bahsedilebilir.

2.1.2.2. Anatomik Faktörler^{31,32,33}

Spesifik Anatomik Lezyonlar: Pek çok ÜSY anomalisi inspiyumda hava yolu negatif basıncının artıp, havayolu rezistansı geliştirmesine neden olur. (ör: adenotonsiller hipertrofi, mikro/retro gnathia, fasial dismorfizm, vb). Akromegali, miksödem, mukopolisakkaridozlar gibi ÜSY nın inflamasyonu da havayolu daralmasına neden olur. Bunların tedavisi ile normale dönüş söz konusudur.

Boyun Çapı: Erkeklerde > 43 cm, kadınlarda > 38 cm boyun çapı varlığı OUAS için risk teşkil eder. Bu kişilerin lateral farengeal duvar ve lateral farengeal yağ yastıkları da normalden fazla kalınlaşmıştır.^{31,32}

Baş ve Boyun Pozisyonu: Başın fleksiyon hareketi ÜSY nın kollapsına yardımcı olur. Özellikle hyoid kemiğin pozisyon değiştirmesi ile apne oluşumuna yatkınlık artar.

Nasal Obstrüksiyon: Burun bölgesi ÜSY nin total direncinin % 50 sini oluşturur. Yatar pozisyon, akut / kronik rinit vb, nasal konjesyonu artırıp rezistansta belirgin yükselmeye neden olur. Nasal deviyasyon da en önemli ÜSY rezistan artış nedenidir. Bu tür nedenler doğrudan apne veya hipopneye neden olabilirler.

2.1.2.3. Mekanik Faktörler

Havayolu Çapı ve Şekli: Farengeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölge, OUAS' lı hastalarda görülen obstrüksiyonun esas yeri olarak bilinir. Normal bireylerde bu bölgenin lateral çapı daha genişken OUAS' lı hastalarda antero – posterior çap daha geniştir ve bu durumun apnelerin oluşmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir.³²

Yatış pozisyonu: Gerek normal bireylerde gerekse OUAS' lı hastalarda yatar pozisyonda ÜSY kesitinde azalma olur. Bunun nedeni özellikle yer çekiminin etkisidir.^{32,33}

ÜSY Rezistansı: Normal bireylerde de uykuya geçişte ÜSY rezistansı 2-3 kat artar. Bu durum özellikle nasal konjesyonun artışına ve ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalmaya bağlıdır.

ÜSY Kompliansı: Nasal girişten epiglota kadar olan ÜSY kemik destek dokudan mahrumdur. Bu nedenle farengeal kas tonüsü, havayolu mukoza ödemi, vasküler konjesyon, mukozal adeziv etkiler gibi nedenlerle kapanmaya meyil eder.

Intraluminal Basınç: İspirasyonda havayolu lümen basıncı eğer ekstraluminal (torasik kasların havayolunu kapatmak için dıştan oluşturduğu basınç) basınçtan az olursa (ör: obez OUAS lı hastalarda tipiktir) intraluminal negatif basıncın artıp ÜSY kapanmaya meyil eder.

Ekstraluminal Basınç: ÜSY'nu çevreleyen dokunun havayoluna yaptığı basınç olarak bilinir. Torasik pompa kasları en önemli basınç kaynağıdır. Bu basınç değeri intraluminal basıncı geçtiğinde obstrüksiyon gelişir.

Torasik Kaudal Traksiyon: İspirasyon sırasında oluşan ŐSY kalibrasyonundaki artış trakea ve ventrolateral servikal yapıların oluşturduğu kaudal traksiyon ile gerçekleşir. Bu basınç sayesinde ekstraluminal basıncın ŐSY kollabe edici etkisi dengelenmiş olur.

Mukozal Adeziv Etkiler: Havayolu bir kez kapandıėında mukozal yapılar birleřme eėilimine katkıda bulunurlar. Mukozalara sŭlfaktan verilmesi ile bunun Őnlendiėi gűrŭlmŭřtŭr.

Vaskŭler Faktűrler: Farengeal yapıların vaskŭler deėiřikliklerden etkilendiėi gűsterilmiřtir. Santal venűz basıncın arttıėı durumlarda (koroner kalp yetmezliėi, hipervolemi) ŐSY nun kapanmaya eėilimli olduėu ve apne sıklıėının artmasına neden olduėu dŭřŭnŭlmektedir.

2.1.2.4. Nűromŭskŭler Faktűrler

ŐSY Dilatűr Kasları: ŐSY kemik yapıdan yoksun olması nedeniyle 24 ayrı kasın dilatűr aktivitesi sayesinde açık kalır. Bu kasların anatomik bozukluėu veya yeterince gűrev yapamaması durumunda ŐSY kapanır.

Dilatűr Kas/Diyafragma iliřkisi: Normalde ŐSY dilatűr kas aktivitesi diyafragmadan Őnce bařlar, bűylece diyafragmanın ŐSY kollabe edici etkisi Őnlenir. Uykuda ise ŐSY dilatűr kas aktivitesi azalırken diyafragma kas aktivitesinde deėiřiklik olmaz.

ŐSY Refleksleri: Őst solunum yolunun basınç ve akıma duyarlı refleksleri nasal ve farengeal mukozadadır. Bu refleksler inspratuvar kas aktivitesini artırmak için çalışırlar. OUAS ' lı hastalarda bu refleksler bozulmuştur.

2.1.2.5. Santral Faktörler^{32,33}

Hipokapnik Apneik Eşik: Normalde uyku sırasında solunumun otonomik olarak verdiği cevaplarda azalma olur. Hipoksemi sonucu durumu düzeltmek için organizma hiperventilasyon ile cevap verir ve bu da hipokapniye neden olur. Uyanırken PaCO₂ 20 mmHg ye kadar düşse bile apne görülmezken, uykuda bu eşik daha yukarılara çıkar ve 38 mmHg basınçta dahi apne gelişebilir.

Periyodik Solunum: Uykuda meydana gelen hipoksemi ve hiperkapniye cevap olarak organizma hiperventilasyon yapar. Bu durum organizmanın korunma mekanizmasıdır.

Arousal: Bu da organizmanın bir korunma mekanizmasıdır, zira apne nin sonlandırılmasında arousal gelişimi önemli rol oynar.

Sitokinler: Bazı sitokinlerin uyku evrelerine ve OUAS gelişimine katkıda bulduklarına dair çalışmalar henüz araştırma safhasındadır.

2.1.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA TANI

Uyku apne sendromunun kesin tanısı için, altın standart olan polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir. Zaman alıcı olması, özel ekip gerektirmesi, maliyetinin yüksek oluşunun yanında gerek dünyada ve gerekse ülkemizde yeterli düzeyde uyku çalışması yapabilecek laboratuvarların sayısının oldukça az olması PSG uygulanacak olguların seçimi konusunda, yardımcı tanı yöntemlerini kullanmamızı gerektirmektedir. Tablo 2 de OUAS tanı yöntemleri başlıklar halinde verilmiştir.³⁴

Tablo 2. OUAS Tanı Yöntemleri

1.	Klinik Tanı
2.	Radyolojik Tanı
3.	Endoskopik Tanı
4.	Polisomnografik Tanı
5.	Yardımcı Tanı Yöntemleri

2.1.3.1. KLİNİK TANI

A- Semptomlar

Majör semptomlar “horlama”, “tanıklı apne” ve “gündüz aşırı uyku halidir”, Tablo 3’ te OUAS semptomları ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 3. OUAS Semptomları

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

Horlama : OUAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. OUAS'lı hastalarda habituel horlama (haftada en az 5 gece ve daha fazla sıklıkla horlama) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle "düzensiz horlama" tipiktir.

Tanıklı Apne : OUAS'lı hastaların eşleri veya yakınları, horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin devam ettiğini tanımlayabilirler. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir.

Gündüz aşırı uyku hali : Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar gün içi aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OUAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OUAS' lı hastalar için önemli bir belirleyicidir.

B- Risk Faktörleri

Apne gelişmesindeki risk faktörleri yaş, cinsiyet, obezite, horlama, ilaçlar, genetik gibi genel faktörler, anatomik, mekanik, nöromusküler ve santral faktörlerdir.

C- İlişkili Hastalıklar

Bazı hastalıklarda OUAS esas nedendir. Bazılarında ise ilişkili hastalığın bir bulgusudur. (Hipotroidi, akromegali, kronik kalp yetmezliği, vs)

D- Fiziki Muayene

Kesin tanı koydurucu bir bulgu olmasa da, olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, Kulak burun boğaz, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu

tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir. OUAS' lıların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır. En sık üst solunum yoluna ait bulgular vardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengal katlantılar ve küçük bir orofarengal orifis' dir. Olguların %30-50' sinde sistemik hipertansiyon vardır. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir.

2.1.3.2. RADYOLOJİK TANI

Sefalometri: Kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boyun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. OUAS etiyojisinde önemli yeri olan birçok kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak doku anatomisine ait anormallikler sefalometri ile saptanabilir. OUAS'lı olgularda sık karşılaşılan özellikle hyoid, mandibula, dil, yumuşak damak ve yüz anomalilerinin belirlenmesinde yararlıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında, üstün kemik ve yumuşak doku çözünürlüğü sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Rutinde kullanılmaz.

Manyetik rezonans (MR): MR ile üst solunum yolunun yumuşak dokuları, özellikle yumuşak damak ve preepiglotik alandaki yağ birikimi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.³⁵

Fluoroskopi: Uyanıkken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Akustik refleksiyon: ÜSY' na gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir.³⁶

2.1.3.3. ENDOSKOPIK TANI

Nasofarengolarenoskopi: OUAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. Bu yolla, kollapsın derecesi belirlenebilmekte ve uygulanacak cerrahi tedaviye rehber teşkil edebilmektedir.³⁷

2.1.3.4. POLİSOMNOGRAFIK TANI

Hastaya tüm gece uykusu boyunca uygulanan bir test yöntemi olup bir uyku çalışmasıdır. Uyku laboratuvarında en az 4 saatlik gece uykusu kaydı ile gerçekleştirilir. Uyku ve solunum düzenlerinin değerlendirilmesi, hastaların uyku apnesine sahip olup olmadığını saptanması, eğer var ise apnelerin uzunluğu ve sayısının ölçümü, oksijen satürasyonunun ölçümü, uyku safhalarının belirlenmesi, uyanmaların tespiti, hava akışının, solunum eforunun ve kalp atışlarının izlenmesi amacıyla kullanılır OUAS ile basit horlamanın birbirinden ayrılmasını sağlar.^{38,39}

PSG çalışması ile tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere her apnenin öncesinde, esnasında ve sonrasında bilgisayara ölçülüp kaydedilmesi yolu ile hastalığa ait bilgiler elde edilir. Basit horlama ile uyku apnesinin ayırılması ve apne saptanması durumunda türü ve şiddetinin belirlenmesi de PSG ile olasıdır.⁴⁰

2.1.3.5. YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ

OUAS'lı olgularda tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilmektedir.⁴¹ (Tablo 4)

Tablo 4. OUAS'da Yardımcı Tanı Yöntemleri

Kan tetkikleri
İdrar tetkikleri
Akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri
Arteriyel kan gazları
Arteriyel kan basıncı (TA)
EKG
EKO
Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi
Multipl uyku latansı testi (MSLT)
Uyanıklığın korunması testi (MWT)

Hastalara polisomnografi uygulanmadan önce kardiyak patolojilerinin varlığını gösteren EKG (elektrokardiyografi), polisitemi varlığını gösteren tam kan sayımı, gündüz oksijenizasyon ve alveoler ventilasyonun göstergesi olan arter kan gazları, ek solunum hastalıklarının göstergesi olarak akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri istenebilir.

Klinik şüphe varsa OUAS'a neden olabilecek hastalıkları (hipotiroidi, akromegali, obezite gibi) ve komplikasyonları belirlemede tiroid, hipotalamus ve hipofiz hormon testleri istenebilir.^{42,43,44}

Aşırı uykululuğun objektif olarak saptanması için MSLT (multipl sleep latency test) ve MWT (maintanance of wakefulness test) uygulanır. Bunlardan ilki hastanın gece yapılan polisomnografiyi takiben gün içinde yatağa girdikten ne kadar süre sonra uyduğunu, diğeri de uyanıklığı ne kadar sürdürebildiğini ölçmektedir. ⁴⁵

2.1.3. TEDAVİ YÖNTEMLERİ ^{46,47,48}

Uyku testlerinden sonra elde edilen bilgiler değerlendirilerek uyku apnesinin gerçekten tedaviye ihtiyaç gösterip göstermediğine karar verilir. Uyku apnesi tespit edilen hastalarda vakit geçirmeksizin tedaviye başlanması gerekir.

1.Genel Önlemler

a. Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

- Kilo Verme
- Yatış Pozisyonu
- Alkol ve Sedatif-Hipnotiklerden Sakınma

b. Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

c. Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma.

2. Medikal Tedavi

Farengeal dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok

çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır.

3. CPAP/BPAP/APAP Tedavisi

Çoğu uyku apnesi vakalarının tedavisinde, hastanın uyku sırasındaki solunumuna yardımcı olan cihazlar kullanılır. Bu cihazlardan bazıları şunlardır:

a. CPAP (Sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi ⁴⁷

Nasıl polisomnografinin OUAS için altın standart tanı yöntemi olması gibi, CPAP tedavisi de OSAS için altın standart tedavi yöntemidir. Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir. Bu cihaz düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığı ile hastanın ÜSY'na sürekli pozitif basınçlı hava verir. AASM'nin (American Academy of Sleep Medicine) hazırladığı rapora göre CPAP tedavisi aşağıdaki durumlarda uygulanır:

Orta ve ağır dereceli ($AHI > 15$) OUAS'lılarda,

Hafif dereceli ($AHI = 5-15$) OUAS'lı olupta beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında.

b. BPAP (Bifazik pozitif hava yolu basıncı) tedavisi

BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyon farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. BPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir.

c. APAP (Otomatik Pozitif Hava Yolu basıncı) tedavisi

APAP (Auto-titrating Positive Airway Pressure) tedavisinde horlama, hava akımı sınırlanması, apne-hipopne vb. solunum paternindeki değişiklikler algılanarak hastanın ihtiyacı olduğu anda ve ihtiyacı kadar pozitif basınç uygulanır. BPAP tedavisi endikasyonu olan hastalarda kullanılamazlar.

4. Ağız içi Araç Tedavisi

Ağız içi araçlar (AİA) olarak bilinen bu tedavi seçeneğinin amacı, uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla ÜSY yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve ÜSY'nun kollabe olmasına engel olmaktır. Bu protezlerin tedavi etkinliği hala tartışmalı bir konudur.

5. Cerrahi Tedavi

OSAS'ın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır.⁴⁸

2.2. OKSİDATİF STRES

Organik moleküllerdeki yapısal öneminin dışında, aerobik canlıların enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle oksijen, hayati bir öneme sahiptir. Aerobik organizmalar solunumla aldıkları oksijenin % 90'dan fazlasını Mitokondrial Elektron Taşıma Zinciri'nde enerji üretimi için kullanırlar. Oksijenin % 1-3'ü tam olarak suya dönüşmez ve $O_2^-•$ ile hidroksil radikali ($HO•$) oluşturur. Oksijenli ortamda, çeşitli fiziksel ve kimyasal etkenlerle oluşan reaktif oksijen türleri (ROT) ve nitrojen türleri (RNT); hücrel protein,

karbohidrat, nükleotid ve lipidlerin kimyasal modifikasyonu ile doku hasarına sebep olabilmektedir.

Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine girebilen bu moleküllere "oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri" de denmektedir. Bu radikaller hücredeki diğer moleküllerle kolayca etkileşime girerek oksidatif stres meydana getirirler. Serbest radikaller normal hücresel metabolizma sırasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenler aracılığı ile de meydana gelebilir. Oksidatif stres, organizmadaki oksidan ve antioksidan dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Oksijen molekülleri yaşam için vazgeçilmez olmakla birlikte, metabolizma sırasında serbest radikal kaynağı olarak bilinen ve son derece reaktif olan ara ürünler oluştururlar.⁴⁹

Aerobik (oksijen soluyan) organizmalarda serbest radikal oluşumunu kontrol altında tutmak ve bu moleküllerin zararlı etkilerine engel olmak üzere antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Ancak bazı durumlarda mevcut antioksidan savunma sistemi serbest radikallerin etkisini tamamen önleyemez ve oksidatif stres olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Ultraviyole ışınları, ilaçlar, yağ oksidasyonu, immunolojik reaksiyonlar, radyasyon, stres, sigara, alkol ve biyokimyasal redoks reaksiyonları gibi pek çok etken ile serbest radikal oluşumu gerçekleşebilir. Oluşan serbest radikaller, aralarında ateroskleroz, kalp hastalıkları, kanser, serebrovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, akut renal yetmezlik, akciğer hastalıkları, anfizem, bronşit ve alkolik karaciğer hastalıkları gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif bozuklukların da yer aldığı patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunurlar.⁵⁰

2.2.1. REAKTİF OKSİJEN VE NİTROJEN TÜRLERİ

Normal şartlarda oksijen kararlı, kokusuz, tatsız, renksiz, sudaki çözünürlüğü sınırlı bir gazdır. İnsan hayatı için hem gerekli hem de toksik olan bir moleküldür. Oksijenin iki eşleşmemiş elektronlarının ayrı orbitallerde aynı yönde dönmesi sonucu oksijen bir radikaldir. ⁵¹

Moleküler oksijen elektron transferiyle suya kadar indirgenir. Bu yol 4 elektron gerektirir ve bu yolda reaktif ara moleküller oluşur ki bunlar $O_2^{\cdot-}$, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve $HO\cdot$ radikalleridir. Bunlar önemli oksidatif stres ajanları olup reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılır (Tablo 5). ^{52,53}

Tablo 5. Reaktif Oksijen Türleri

$O_2 + e + H^+ \rightarrow HO_2^{\cdot}$	Hidroperoksil radikali
$HO_2^{\cdot} \rightarrow H^+ + O_2^{\cdot-}$	Süperoksit radikali
$O_2^{\cdot-} + 2H^+ + e \rightarrow H_2O_2$	Hidrojen peroksit
$H_2O_2 + e \rightarrow OH^- + HO\cdot$	Hidroksil radikali
$HO\cdot + e + H^+ \rightarrow H_2O$	

Reaktif oksijen türleri, eşleşmemiş elektron nedeniyle stabil değildirler, kendilerini stabil hale getirmek isterler. ROT'ların çoğu hücreye zarar vermeden önce H_2O 'ya çevrilirler. $O_2^{\cdot-}$ demir ve sülfür merkezli çeşitli enzimlere saldırır ve süperoksit dismutaz sayesinde H_2O_2 oluşur. H_2O_2 , Fenton reaksiyonuyla yüksek aktiviteye sahip $HO\cdot$ radikaline dönüştürülür. Bunun yanında $O_2^{\cdot-}$, NO ile de reaksiyon verir ve sitotoksik $ONOO^-$ oluşur. $ONOO^-$, CO_2 ile reaksiyon verir, nitrotirozin ve lipit oksidasyonu formasyonu

yoluyla proteinde hasara yol açar. ROT ve RNT'ler hücre yaşamında önemli sinyal mekanizmalarını etkiler.^{54,55}

Nitrik oksit (NO) en önemli reaktif nitrojen türleri arasında yer almaktadır. NO, memeli hücrelerindeki endotel (damar iç yüzü), nöron, makrofaj gibi farklı hücrelerde L-arjininden nitrik oksit sentaz enzimi aktivitesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Hiperkolesterol, hipertansiyon, diyabet ve sigara kullanımı gibi bazı faktörler damarlardaki O_2^- üretimindeki artışla ilgilidir. O_2^- üretimindeki artış damarlardaki endotel tabakası tarafından $NO\cdot$ radikalinin oluşturulmasını sağlar. Oluşan $NO\cdot$ ve O_2^- radikalleri son derece reaktif olup, hızla reaksiyona girerek nitrit, nitrat ve en önemlisi de $ONOO^-$ oluşturmaktadır. Oluşan $ONOO^-$ fizyolojik pH'da nitrojendioksit ve hidroksil benzeri radikaller oluşturarak lipid peroksidasyonuna ve damar hasarına bağlı kalp damar hastalıklarına sebep olmaktadır. Beyinde de belirlenen bu bileşenin nörodejeneratif rahatsızlıklara neden olduğu belirtilmektedir. Endotelyum gevşeme faktörü olan $NO\cdot$ özellikle bağıışıklık, kan basıncı düzenleme, nöron sinyal dönüşümü gibi olaylarda olumlu etkileri gözlenen bir radikaldir.^{56,57,58,59}

2.2.2. ROT VE RNT NİN HÜCRE İÇİ KAYNAKLARI

Tükettiğimiz oksijenin yaklaşık olarak %3-5'i serbest radikallere dönüşmektedir. Bu radikallerin bir kısmını, normal enzimatik reaksiyonlar sırasında metal içeren enzimlerin aktif bölgelerinden raslantısal olarak kaçan moleküller oluşturmaktadır. H_2O_2 gibi bazı reaktif türler ise, peroksizomlardaki oksidazların fizyolojik ürünleridir. İnflamasyon, iyonize edici radyasyon ve çeşitli kimyasallar hücrelerdeki serbest radikal üretimini artırabilmektedir.^{60,61} (Şekil 1)



Şekil 1. Serbest Radikal Kaynakları

a. Mitokondriyal Solunum

Mitokondri hücre içi bir organeldir ve oksidatif fosforilasyonla ATP sentezinin gerçekleştiği yerdir. Mitokondri iki membrana sahiptir ve iç membranda bulunan kompleksler sayesinde elektron transferi gerçekleşir. Mitokondri oksidatif strese $O_2^- \cdot$ üreterek katkı yapar ve mitokondri antioksidan ve oksidan arasındaki dengesizliğin oksidanlar lehine olmasını sağlayan temel ROT kaynaklarından biridir.

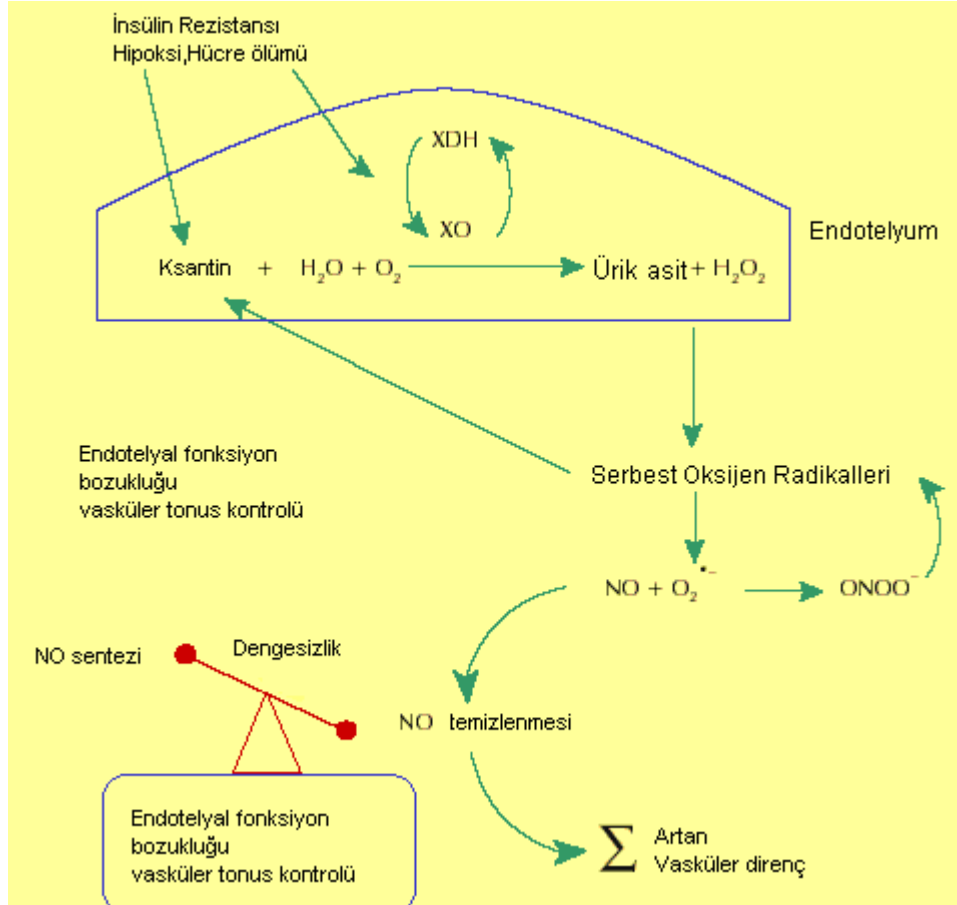
Mitokondri solunum sistemine gelen oksijenlerin % 1-2' si $O_2^- \cdot$ 'e çevrilir. Mitokondriyal kaynaklı hücre içi ROT miktarı Mn-SOD aktivitesine bağlıdır. MnSOD enzimi mitokondri matrisinde $O_2^- \cdot$ 'i H_2O_2 'e çevirir. Mitokondriyal dış membranda bulunan monoaminooksidaz bir diğer H_2O_2 kaynağıdır. ^{62,63}

b. NAD(P)H Oksidaz

Fagositler membrana bağlı çoklu alt üniteye sahip NAD(P)H oksidaz enzimini içerir. Bu enzim NADPH'dan elektronları alır, oksijene aktarır ve $O_2^- \cdot$ oluşturur. Fagositlerin yanında advential fibroblast hücreleri, düz kas hücreleri ve endotel hücreleri de membrana bağlı NAD(P)H oksidaza sahiptirler. Bunlar NADH veya NADPH'tan elektronları alırlar ve oksijene aktarırlar. NAD(P)H oksidaz vasküler sistemde önemli ROT kaynağıdır. Normalde buradaki ROT' un yabancı organizmaları yok etmek şeklinde yararlı bir işlevi vardır.^{64,65}

c. Ksantin Oksidaz

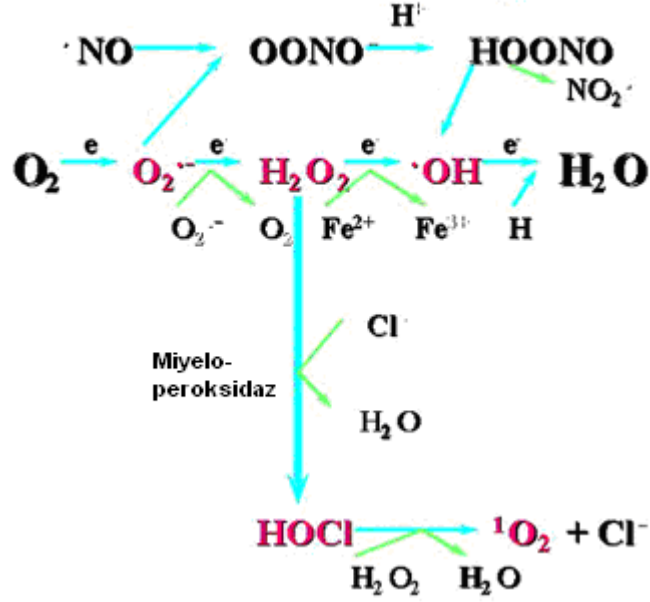
Ksantin oksidaz bir flavoproteindir ve demir, sülfür ve molibden içerir. Kapiller endotel hücrelerinde çok yüksek konsantrasyonda bulunur. İki formu bulunur ksantin oksidaz ve ksantin dehidrojenaz. Ksantin veya hipoksantin oksidasyonu ile ürik asit oluşur. Normal fizyolojik koşullar altında enzim ksantin dehidrojenaz formundadır ve ksantinden veya hipoksantinden hidrojen alır NAD'a bağlar ve NADH oluşur. Oksidaz formu ise $O_2^- \cdot$ oluşturur. $OONO^-$, ksantin dehidrojenazı ksantin oksidaz formuna çevirir. Ksantin oksidaz da önemli bir ROT kaynağıdır. Kan akışının bozulması gibi durumlarda ksantin dehidrojenaz ROT üreten oksidaz formuna çevrilir.^{65,66} (Şekil 2)



Şekil 2. Ksantin Oksidaz Reaksiyonu⁶⁷

d. Miyeloperoksidaz (MPO)

MPO demir içeren bir enzimdir. Monositlerin lizozomunda ve nötrofillerin granüllerinde bulunur. MPO, nötrofil tarafından üretilen H₂O₂'yi kullanır ve hipoklorik asit (HOCl) ve diğer oksidanları üretir. Bromid ve tiyosiyanit de bu enzimin substratlarıdır. HOCl, H₂O₂'den 10-20 kat daha fazla proteinleri okside edebilir. HOCl'yi oluşturan tek enzim MPO'dır.^{68,69} (Şekil 3)



Şekil 3. Myeloperoksidaz Reaksiyonu

e. Nitrik Oksit Sentaz (NOS)

NO bir gazdır ve önemli bir haberci moleküldür. NO, L-arjininden beş oksidasyon basamağıyla sentez edilir. NO; hücrel sinyalde ve defansif sitotoksitede görev alır. NOS'un üç izoformu bulunur. nNOS beyinde sürekli sentez edilir. eNOS endotelde, kalp kas hücrelerinde ve kan platelet hücrelerinde sürekli sentez edilir ve kalsiyum bağlı kalmudilin enzim aktivitesi için gereklidir. iNOS ise sürekli sentez edilmez ama çeşitli sitokinlerce aktif edilir.⁷⁰

NOS' tan oluşan NO^{\cdot} , metal kompleksiyle, moleküler oksijenle (otooksidasyon), $O_2^{\cdot-}$ ile reaksiyona girer ve RNT oluşur.

f. Lipoksijenaz

Bu enzim H_2O_2 tarafından aktive edilir ve aktif bölgesinde demir içeren hem grubunu oksitler, proteinden türemiş tirozil radikali oluşur. Tirozil radikali araşidonattan prostaglandin G2 oluşumunda önemlidir.

g. Metaller

Metaller hidroperoksitlerin varlığında güçlü bir katalitik aktiviteye sahiptirler. Demir ve bakır metalleri radikal oluşturabilir. İn vivo serbest metallerin konsantrasyonu azdır. Süperoksit ve hidrojen peroksit birbirleriyle reaksiyona girerek hidroksil radikalini oluşturabilirler. Normal fizyolojik şartlar altında bu iki molekül arasında direkt ilişki hidroksil oluşumunda önemli değildir. Ama ortamda özellikle demir ve bakır gibi metallerin varlığında iki basamakta hidroksil radikali oluşur. Metal iyonları peroksitlerden peroksil ve alkoksil radikalleri de oluşturur.⁷¹

h. Diğer

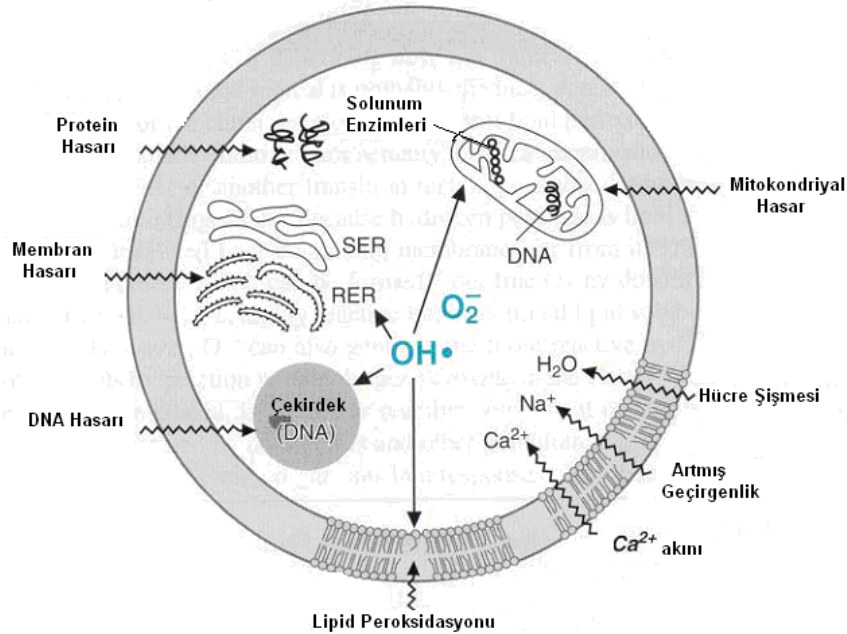
Alkol hücrede demir (proteine bağlı olmayan) seviyesinin artmasına neden olur ve bu da ROT oluşmasına neden olur. Aminoasit oksidaz, glukoz oksidaz ve molibdenyum hidroksilaz reaksiyonları da önemli ROT kaynağıdır.

2.2.3. SERBEST RADİKALLERİN ETKİLERİ

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek kısmi oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit ($NO_2\cdot$), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar.

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. (Şekil 4) $O_2^- \cdot$ ve $HO \cdot$ sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfidril grupları ve diğer amino asit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur.

Serbest radikaller kimyasal olarak güçlü reaktif moleküllerdir. İki yoldan hücre hasarı meydana getirirler; (1) lipidlerin peroksidasyonu ile hücre zarının geçirgenliği bozulur ve (2) oluşan serbest radikaller çevrelerindeki zincirleme reaksiyonun yayılmasıyla daha uzaktaki biyolojik moleküllerle reaksiyona girerek hasar oluşturur. Tüm bu reaksiyonlar ikincil hasardan sorumludurlar.^{72,73}



Şekil 4 – Serbest Oksijen Radikallerinin Etkileri

Serbest oksijen radikallerinin tüm bu etkilerinin sonucunda hücre hasarı olur. Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrasında reperfüzyon da reaktif oksijen türlerinin (ROT) artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarını artırır.

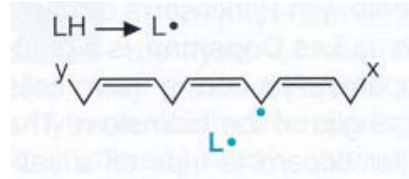
Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur.

Serbest radikallerin lipidlere etkileri

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar.

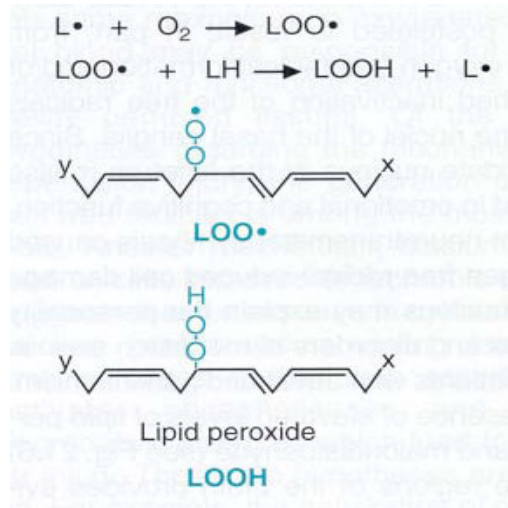
Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri ($L \cdot$) ve lipid peroksit radikallerinin ($LOO\cdot$) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir. Serbest radikallerin sebep olduğu lipid peroksidasyonuna "**nonenzimatik lipid peroksidasyonu**" denir.⁷⁴

Hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna uğrayan başlıca yağ asitleri poliansatüre yağ asitleridir. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipit radikali niteliği kazanmasıyla başlar.



Şekil 5. Lipit Radikali

L• dayanıksız bir bileşiktir ve bir dizi değişikliğe uğrar. Lipit radikallerinin moleküler oksijenle (O_2) etkileşmesi sonucu $LOO\cdot$ oluşur. $LOO\cdot$ membran yapısındaki diğer poliansatüre yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikallerinin oluşumuna yol açarken kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipidperoksitlerine ($LOOH$) dönüşürler ve böylece olay kendi kendini katalizleyerek devam eder.



Şekil 6. Lipit peroksidasyon reaksiyonları

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan LOOH yıkılımı geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Plazma membranı ve subsellüler organel lipit peroksidasyonu serbest radikal kaynaklarının hepsiyle uyarılabilir ve geçiş metallerin varlığında artar. Lokal olarak H₂O₂' ten Fenton reaksiyonu sonucu OH• oluşması zincir reaksiyonunu başlatabilir.

LOOH yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir.

Nonenzimatik lipit peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehitlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur.^{75,76}

Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Proteinler serbest radikallere karşı poliansatüre yağ asitlerinden daha az hassastırlar. Proteinlerin serbest radikal harabiyetinden etkilenme derecesi amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.

Serbest radikallerin etkileri sonunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünoglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapıları bozular, normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve

lizin, ROT üreten reaksiyonlara maruz kaldıklarında nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hemoglobin gibi hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin $O_2^{\cdot-}$ veya H_2O_2 reaksiyonu methemoglobin oluşumuna neden olur.

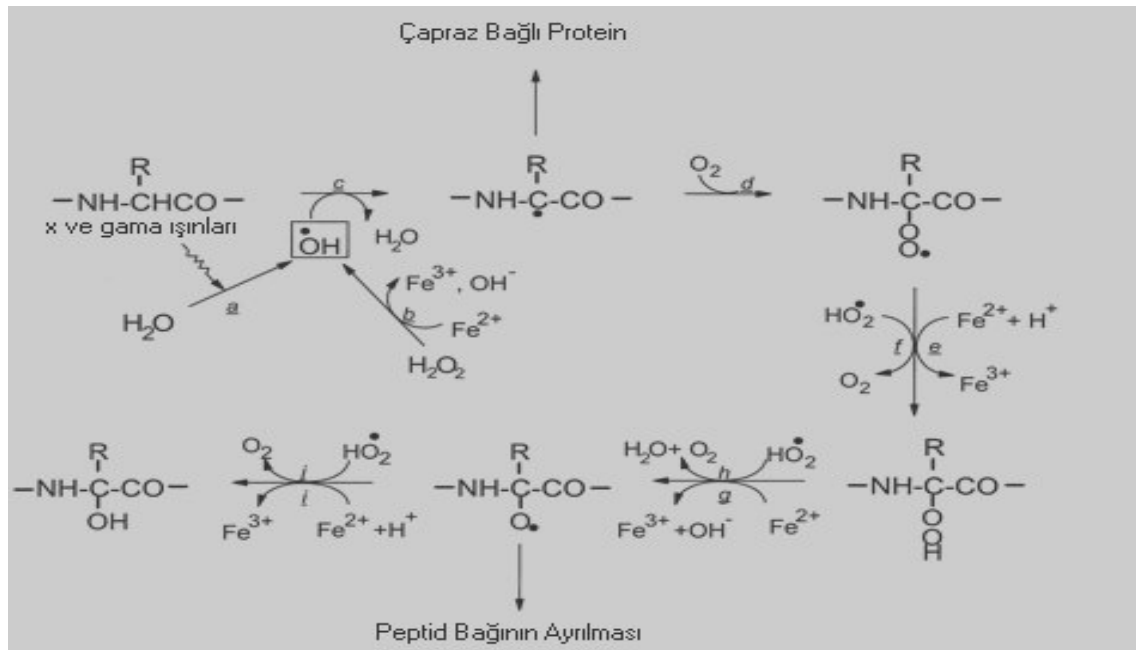
Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir.⁷⁷ Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları enzim aktivitesindeki azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir.^{78,79}

Reaktif türevler tarafından proteinlerin oksidatif modifikasyonu, bir dizi bozukluk ve hastalığın etiyolojisi ile ilerlemesinde rol oynar.⁸⁰ Bu hastalıklar arasında başlıcaları; Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz, katarakt oluşumu, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, diyabet, iskemi ve reperfüzyon hasarı, Parkinson, romatoid artrit ve sepsis olarak sayılabilir.⁸¹

Reaktif türevlerin doğrudan proteinler (primer modifikasyon reaksiyonları), şekerler ve lipitlerle reaksiyona girmesi sonucunda oluşan ürünler, tekrar proteinler ile reaksiyona girerek sekonder modifikasyon reaksiyonlarına yol açmaktadır. Reaktif türevler ya peptit bağları ile ya da amino asit yan zincirleri ile reaksiyona girer. Bu reaksiyonlar, redoks reaksiyonlarına giren demir ve bakır gibi metal katyonlardan etkilenir. Oksidatif modifikasyona uğramış proteinler ya düşük molekül ağırlıklı ürünlere ayrılır ya da çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı ürünleri oluşturur.⁸¹

Protein oksidasyonu esas olarak HO \cdot ile başlar. Diğer taraftan oksidasyon sürecinde O $_2$ ile birlikte, O $_2^{\cdot-}$ ve süperoksit radikalinin protonlanmış formu olan hidroperoksil (HO $_2^{\cdot}$)' in varlığı da gereklidir. Adı geçen bu reaktif oksijen türevleri amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyonu yolu ile protein fragmentasyonuna neden olur.^{81,82}

Reaktif oksijen türlerinin proteinlerle etkileşimi sonucunda, histidin, prolin, arjinin ve lizin gibi çok sayıda amino asit bakiyesinde ve/veya proteinlerin peptit omurgasında oluşan oksidatif hasara bağlı olarak protein karbonil ürünleri meydana gelir. Protein karbonil oluşum düzeylerinin saptanması protein oksidasyonunu belirlemede duyarlı ve genel olarak kabul görmüş bir yöntemdir.^{77,80,81,83,84,85} (Şekil 7)



Şekil 7. Protein karbonil oluşumuna yol açan primer modifikasyon reaksiyonları⁸²

Polipeptit omurgasındaki α -karbon atomundan $\text{OH}\cdot$ radikali ile α -hidrojen atomunun çıkarılması sonucunda amino asit kalıntısı karbon merkezli radikal haline dönüşür (Şekil 7, Reaksiyon c). Bu reaksiyona yol açan $\cdot\text{OH}$, suyun radyolizinden (x ve γ ışınlarıyla) veya H_2O_2 'nin metal katalizli yıkımından açığa çıkar (reaksiyon a ve b). Oluşan karbon merkezli radikal moleküler oksijen ile hızlı bir şekilde reaksiyona girerek (reaksiyon d) daha sonra alkil-peroksidi verecek olan alkilperoksil radikal ara ürününü oluşturur. Alkilperoksit, alkoksil radikali (reaksiyon h) üzerinden hidroksi protein türevini verir (reaksiyon j). Reaksiyon basamaklarının pek çoğunda Fe^{++} ve Cu^+ varlığında $\text{HO}_2\cdot$ ile etkileşim önem taşır (reaksiyon e,g,i). Bu metabolik yolda oluşan alkil, alkilperoksil, ve alkoksil radikal ara ürünleri aynı veya farklı protein molekülündeki R yan zincirleri ile, yan reaksiyonlar ile etkileşerek yeni karbon merkezli radikallerin oluşumuna yol açar. Oluşan bu yeni karbon merkezli radikaller ile yukarıdaki reaksiyonlar tekrarlanır. Oksijen yokluğunda reaksiyon d gerçekleşmez. Oluşan karbon merkezli radikal diğer bir karbon merkezli radikal ile etkileşerek protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna yol açar.

Alkoksil radikalinin oluşumu (Şekil 7, Reaksiyon h ve g) peptit bağının diamiit veya α amidasyon metabolik yolları ile ayrılmasına neden olur.

Serbest radikallerin nükleik asitler ve DNA'ya etkileri

DNA, okside edici radikaller tarafından kolaylıkla hasara uğratılabilmektedir.⁸⁶ $\text{HO}\cdot$, DNA sarmalında, deoksiriboz ve bazlarla reaksiyona girebilmektedir. $\text{O}_2^-\cdot$ ve H_2O_2 de bir metalin katalizlediği reaksiyonla $\text{HO}\cdot$ oluşturarak çift sarmaldaki kırıkları arttırmaktadır.⁸⁷ Proteinlerde olduğu gibi, hızlı zincir reaksiyonları olma ihtimali çok azdır. Hasarın önemli olabilmesi için yere özel ve yüksek yoğunlukta radikal atakları

olmalıdır. Serbest radikaller nükleer DNA ile reaksiyona girerler ve somatik mutasyonlar (baz değişimleri, delesyon, iplik kırılmaları) oluşturabilirler.^{87,88}

Reaktif oksijen türleri DNA'da timin glikol, 5-hidroksimetilurasil, 5,6-dihidrotimin, 5,6-dihidroksisitozin, 5,6-dihidroksiurasil, alloksan, 8-hidroksiadenin, 8-hidroksiguanin, 2-hidroksiadenin v.b. 20' den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşmasına yol açar.⁸⁹ Bu hasara uğrayan bazlar arasında guanin oldukça duyarlıdır ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirteçidir.⁸⁹

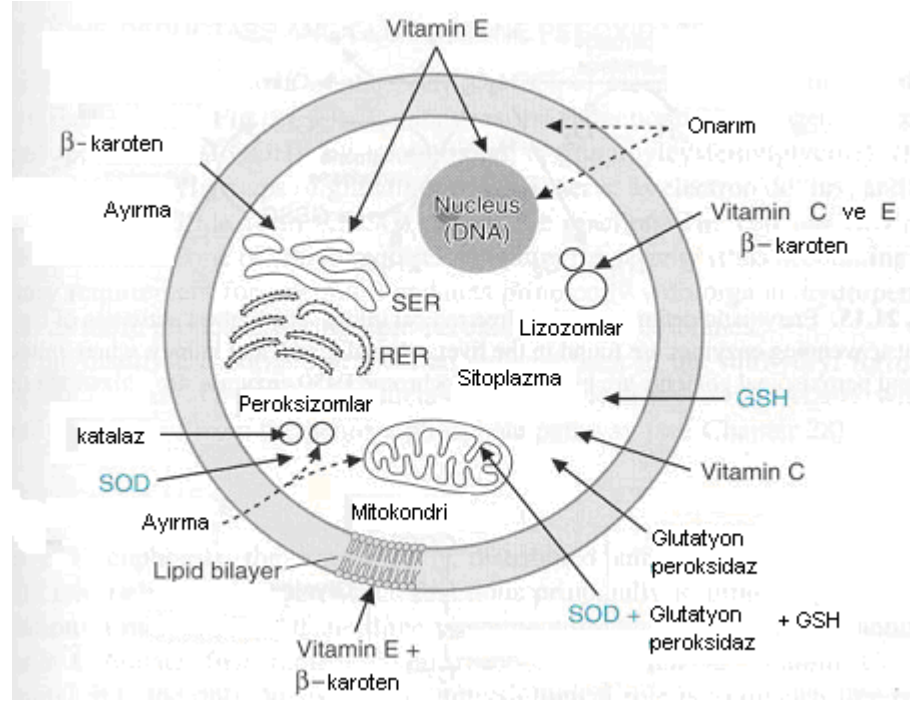
Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle polisakkarit depolimerizasyon ürünleri, metil glioksal, glioksal gibi çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar çeşitli patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar.

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı, çeşitli deri ve göz hastalıkları, kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir. Ancak bu hallerde serbest radikal artışının sebep mi yoksa sonuç mu olduğu tam olarak bilinmemektedir.

2.2.4. SERBEST RADİKALLERE KARŞI HÜCRESEL SAVUNMA (ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ)

Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "**antioksidan savunma sistemleri**" veya kısaca "**antioksidanlar**" olarak bilinirler.(Şekil 8)



Şekil 8. Antioksidan savunma sistemleri

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler. (1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme **toplayıcı etkidir**. Antioksidan enzimler, trakeobronşiyal mukus ve küçük moleküller bu tip etki gösterirler. (2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme **bastırıcı etkidir**. Vitaminler, flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler. (3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki **zincir kırıcı etkidir**. Hemogloblin, seruloplazmin ve mineraller zincir kırıcı etki gösterirler. (4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarın onarılması **onarıcı etkidir**.

Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı olabilirler.

Endojen antioksidanlar

Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

Enzim olan endojen antioksidanlar:

- Süperoksit dismutaz (SOD)
- Glutasyon peroksidaz (GSH-Px)
- Glutasyon S-Transferazlar (GST)
- Katalaz (CAT)
- Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi
- Hidroperoksidaz

Enzim olmayan endojen antioksidanlar:

- Melatonin
- Seruloplazmin
- Transferrin
- Miyogloblin
- Hemogloblin
- Ferritin
- Bilirubin
- Glutasyon
- Sistein
- Metiyonin
- Ürik asit
- Laktoferrin
- Albümin

Eksojen antioksidanlar:

Vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Vitamin yapısındaki eksojen antioksidanlar:

- α -tokoferol (vitamin E)
- β -karoten
- Askorbik asit (vitamin C)
- Folik asit (folat)

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar: 1) Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten). 2) NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestetikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diphenyline idonium). 3) Rekombinant süperoksit dismutaz. 4) Trolox-C (vitamin E analogu). 5) Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GSH-Px aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein). 6) Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin). 7) Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin). 8) Nötrofil adezyon inhibitörleri. 9) Sitokinler (TNF ve IL-1). 10) Barbitüratlar. 11) Demir şelatörleri.

2.3. NİTRİK OKSİT

Endotel kaynaklı relaksan faktör 'Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)' olarak da bilinen nitrik oksit (NO), birçok organ sisteminde mevcuttur.^{90,91} Nitrik oksit, ekspiryum havasında 5–10 ppb (milyarda bir birim) oranında saptanmıştır. Akciğer fizyolojisi ve patolojisinde major rol oynamaktadır. Nitrik oksit, membranları kolayca geçebilme özelliği olan oldukça lipofilik bir moleküldür; nitrik oksit sentezleyen enzimlerin (NOS) katalize ettiği bir dizi reaksiyon sonucunda L-arginin, L-sitrullin ve NO'ya dönüşür.⁹² Bu reaksiyon için ortamda oksijen ve bazı diğer kofaktörlerin [nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH), flavin adenin dinükleotid (FAD), flavin mononükleotid (FMN), tetrahidrobiopterin ve kalmodulin] bulunması gerekir.^{92,93} NO sentezleyen enzimin 3 farklı izoformu vardır. Bu

izoenzimlere özgü genler kromozom 7 (endotelial NOS-eNOS), 12 (nöral NOS-nNOS) ve 17 (indüklenebilen NOS-iNOS) üzerinde bulunmuştur.^{94,95} Nitrik oksit sentezleyen enzim-I (nNOS) ve NOS-III (eNOS) sürekli, ancak az miktarda ve kalsiyuma bağımlı olarak (enzim aktivasyonu için hücre içi kalsiyumun artması gerekir) salınır (Tablo 6). Nöral dokularda NOS-I, vasküler endotelde NOS-III bulunur. Solunum yolu epitelinde ve çeşitli diğer hücrelerde ise NOS-II ya da iNOS bulunur ve bunlar kalsiyuma bağımlı değildir, özgül sitokinlerin indüklemesi sonrasında fazla miktarda salgılanır. İnterferon- γ , IL-1b, TNF- α , endotoksin veya ekzotoksinlerce indüklenmesi sonucunda NOS-I ve NOS-III'ten (ikisi birlikte, constitutive NOS-cNOS olarak adlandırılmaktadır) 1000 kat daha fazla NO sentezleyebilmektedir. Glukokortikosteroidler bu indüksiyonu ve NO sentezini inhibe eder.^{94,95}

Tablo 6. Nitrik oksit sentezleyen enzimler

NOS izoformu	Salınım	Kaynak	Regülasyon	NO miktarı	Kromozom
Tip 1 (nNOS)	Sürekli	Nöron	Kalsiyum	Düşük (picomol)	12
Tip 2 (iNOS)	İndüklendiğinde	Makrofaj, damar düz kası, damar endoteli, hava yolu epiteli, immun hücreler, myokard	Sitokin, endotoksin, oksidanlar	Yüksek (nanomol)	17
Tip 3 (eNOS)	Sürekli	Vasküler endotel hücresi, trombosit, nötrofil	Kalsiyum	Düşük (picomol)	7

2.3.1. NO SALINIMINA YOL AÇAN FAKTÖRLER

Kimyasal

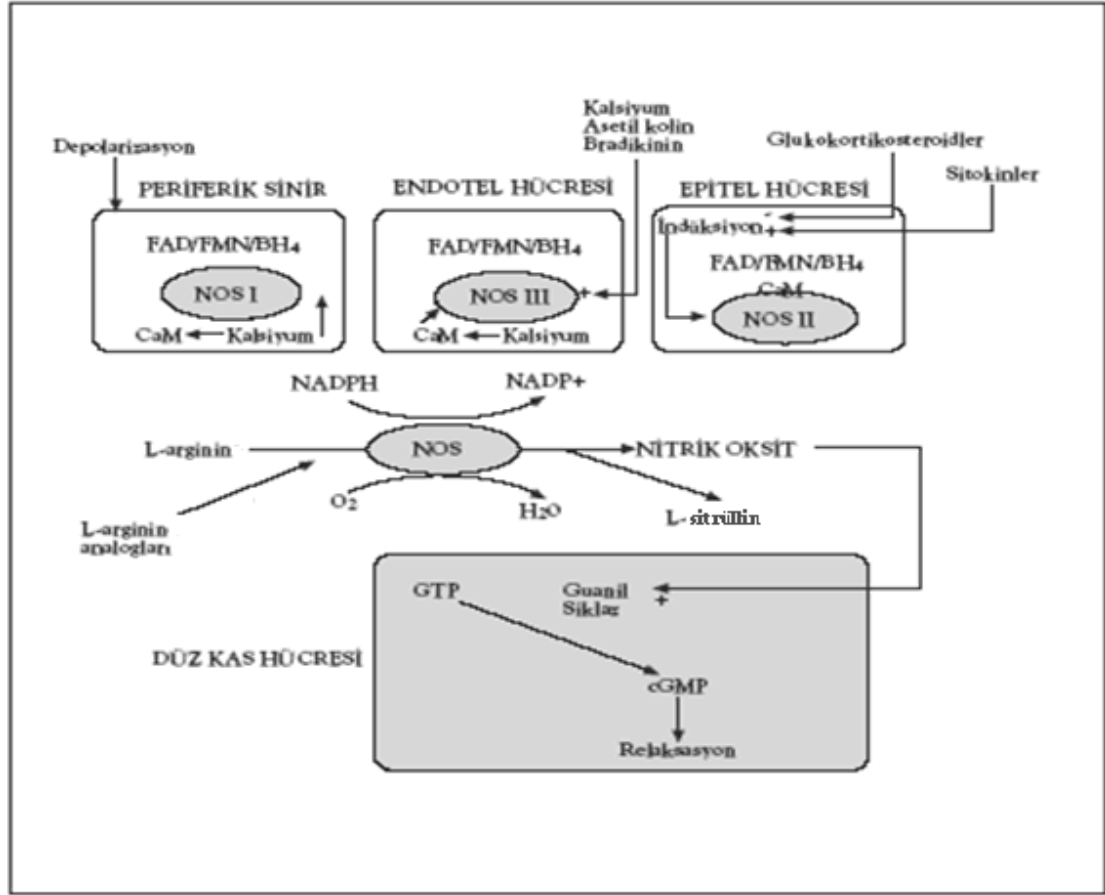
- Nörotransmitterler (Asetilkolin ve Noradrenalin)
- Trombositlerden salınan maddeler (Serotonin, ATP)
- Koagülasyon sırasında oluşan maddeler (Trombin)
- Damar duvarındaki otokoidler (Histamin,Bradikinin ve endotelin)

Fiziksel

- Arter duvarında kan akımının oluşturduğu pulsatil stres ve shear stres lokal olarak NO salınımına neden olur.

2.3.2. NO KAYNAKLARI VE SENTEZİ

NOS, NADPH, oksijen, flavoproteinler (FAD, FMN), kalmodulin (CaM) ve tetrahidrobiopterinin (BH4) varlığında L-arginini, sitrullin ve NO'ya dönüştürür. NOS-I ve NOS-III nöronal ve endotelial hücrelerde yer alır ve enzim aktivasyonu için intraselüler kalsiyum artışına gereksinim duyar. NOS-II kalsiyuma bağımlı değildir. Bütün NOS enzimleri arginin analoglarınca inhibe edilir. Nitrik oksit, guanil siklazı aktive eder ve hücre içinde cGMP düzeyini artırır ve bu ise düz kaslarda gevşemeyle sonuçlanır.(Şekil 9)



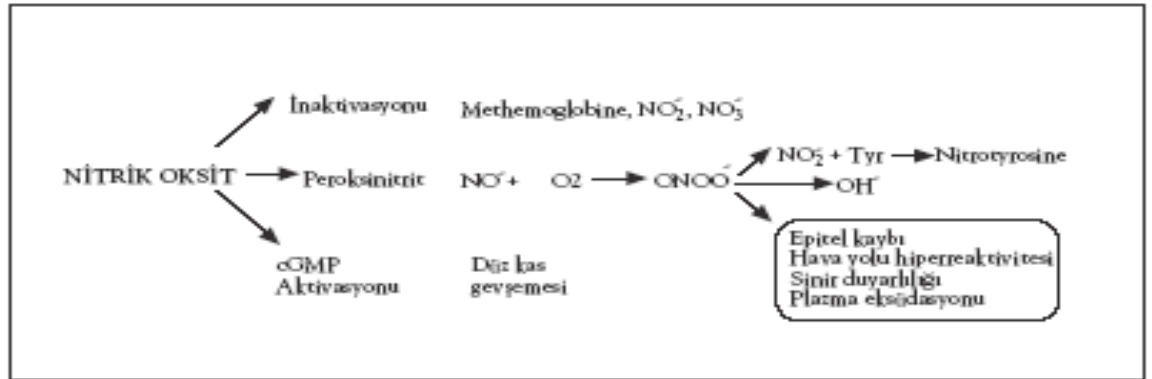
Şekil 9. NO kaynakları ve sentezi

Nitrik oksit bir kez sentezlendikten sonra hızla hedef dokulara yayılır ve hücre içinde guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kas kasılmasını sağlayan "siklik guanozin monofosfat" (cGMP) miktarını artırır.^{96,97} Oluşan bu biyokimyasal olaylar, düz kas kasılması ile vasküler tonus ve kan akışının düzenlenmesinde önemli rol oynar. Nitrik oksit aynı zamanda trombositler içindeki çözülebilir guanilat siklaz aktivitesini de artırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu azaltır. Ayrıca mikroorganizmaların mitokondrial proteine bağlı demir bileşikleriyle reaksiyona girip DNA sentezini bozarak yıkılmalarına yol açar ve savunma sisteminde rol oynar.

Nitrik oksitin yarılanma ömrü çok kısadır ve solüsyonlarda hızla okside olarak nitrit (NO_2) ve nitrata (NO_3) dönüşür. İnsan vücudunda NO, hemoglobine bağlandığında inaktive olur (Şekil 10). Bu bağlanma, oksijene göre 3000 kat daha hızlı olmaktadır.⁹⁷ Bu kadar hızlı inaktive olması belki de nitrik oksidin etkilerini lokalize kılan en önemli faktördür. Nitrik oksit aynı zamanda süperoksit serbest radikali tarafından da inaktive edilmektedir. Böylece süperoksit dismutaz gibi süperoksidi ortadan kaldıran enzimler NO'nun ömrünü uzatabilir. Nitrik oksidin süperoksitle reaksiyonu sonunda ONOO^- oluşur ki bu, oldukça güçlü doku hasarına yol açan bir maddedir, sitotoksik ve oksidatif özellikleri mevcuttur ve nitrik oksitin inflamatuvar etkilerinden sorumludur. Peroksinitrit dokularda çok hızlı yıkıldığı için tayin edilemez, bu nedenle tirozin ile oksidasyonu sonucu oluşan 3-NT, ONOO^- seviyelerinin belirlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Akciğerdeki zararlı etkilerden çoğunlukla NO metabolitleri sorumludur.

2.3.3. NİTRİK OKSİT YIKIMI

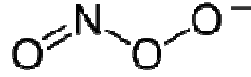
Nitrik oksit oluştuktan sonra: (1) Methemoglobine, NO_2^- ve NO_3^- a dönüşerek inaktive olur; (2) O_2^- leri ile birleşerek ONOO^- e dönüşür. ONOO^- , HO^- ve tirozinle (Tyr) birleşerek nitrotirozini oluştururlar. (Şekil 10)



Şekil 10. Nitrik oksitin yıkımı

2.3.4. PEROKSİNİTRİT OLUŞUMU

NO ile süperoksit hızlı bir reaksiyon sonucu peroksinitriti oluştururlar. Bu reaksiyonun hızı, süperoksitin SOD ile olan reaksiyon hızından yaklaşık 3 kez daha fazladır. Cu-Zn SOD'un intraselüler konsantrasyonu (2-40 M) süperoksitin intraselüler konsantrasyonundan (10-100 pM) yaklaşık 1 milyon kez fazla olduğundan normal koşullarda çok az peroksinitrit oluşabilir.⁹⁸ İn vivo koşullarda NO'nun fizyolojik konsantrasyonu yaklaşık 10-100 nM kadardır ve SOD konsantrasyonundan çok düşüktür. İnflamasyon gibi birçok patolojik olayda hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artarak NO ve süperoksitin simultane olarak salıverilmesine yol açar. Makrofajlar ve nötrofiller stimüle edildiklerinde NO ve süperoksiti salıvererek peroksinitrit oluşumuna neden olabildikleri gibi, NO ve süperoksit farklı hücrelerden de salıverilip ONOO⁻ oluşturabilirler. Şekil 11'de peroksinitritin kimyasal bağ yapısı görülmektedir.



Şekil 11. Peroksinitrit

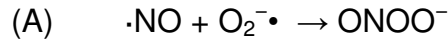
Kuvvetli bir oksidan ajan olan peroksinitrit, diğer reaktif oksijen bileşiklerine parçalanmakta ve proteinlerin tirozil kalıntılarına nitro grubu (-NO₂) ekleyerek nitrotirozin oluşumuna neden olmaktadır. Tirozin nitrozlanmasının proteinlerin in vivo fonksiyonu üzerine olan etkileri hakkında yeterli bilgi olmamakla birlikte peroksinitrit ve parçalanma ürünleri; membran lipidlerinin peroksidasyonuna sebep olmakta ve vasküler geçirgenlikte artışa ve böylece endotel hasarına yol açarak insanda LDL peroksidasyonunu başlatmaktadır. Vasküler relaksasyondaki endotel kaynaklı eksikliğin, peroksinitrit oluşumuna dayanan nitrik oksit inaktivasyonu ile birlikte olduğu gösterilmiştir.⁹⁹

Peroksinitrit oluşumunu içeren değişik yollar, biyolojik sistemlerde kararlı bir nitrotirozin ürünü oluşturmaktadır.¹⁰⁰ Nitrotirozinasyonun; miyokardiyal disfonksiyon, respiratuvar distres sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı, akciğer hasarı, astım, aterosklerotik plaklar, romatoid artritler, kronik böbrek yetmezliği, septik şok vb. çok sayıda inflamatuvar hastalığın patolojisinde rolü bulunmaktadır.^{101,102} Biyolojik örneklerdeki (doku, plazma ve idrar) nitrotirozinin gösterilmesi, bu nedenle, peroksinitrit veya ilişkili azot merkezli oksidanların varlığına işaret etmektedir.

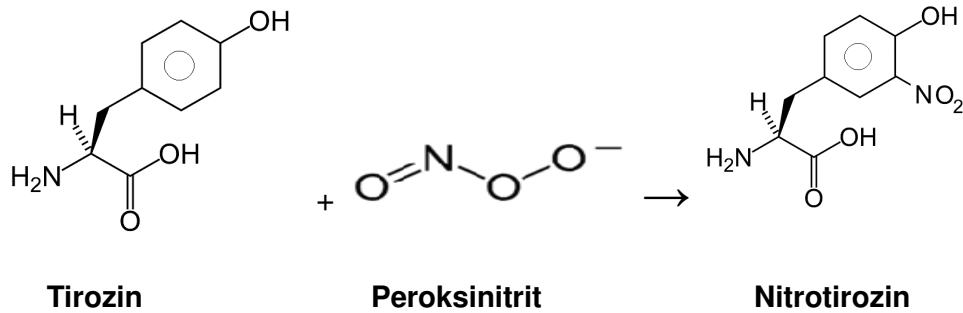
2.3.5. NİTROTIROZİN OLUŞUMU

NT oluşumu protein oksidasyonuna yol açan bir başka moleküler mekanizmadır. ONOO⁻, NO' nun O₂^{-•} ile in vivo reaksiyonu sonucunda oluşan sitotoksik bir türevdir.^{104,105,106,107}

NT oluşumu reaksiyon (A) ve (B)'de görülmektedir.



(B)



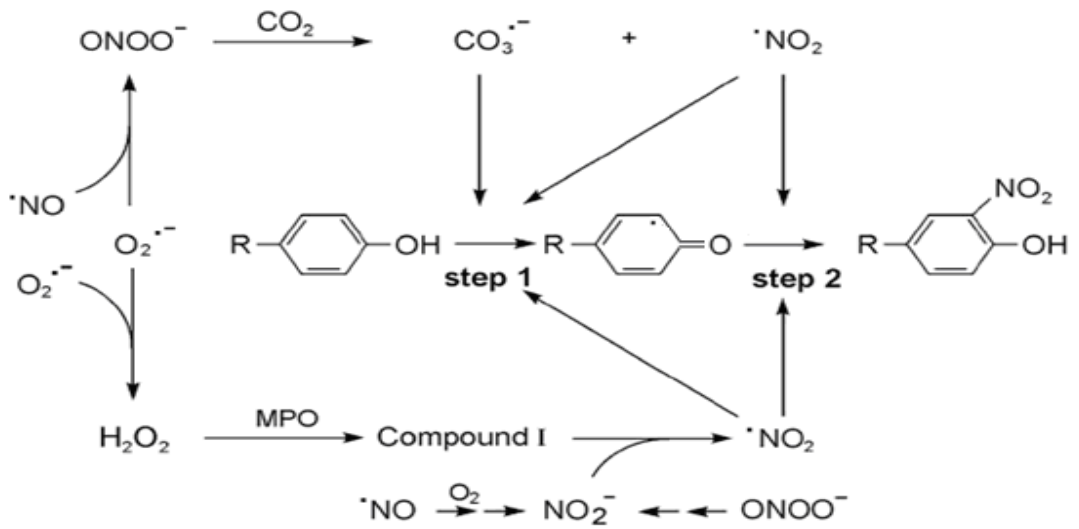
Şekil 12. Nitrotirozin oluşum reaksiyonu

Bu reaksiyonun (A) hız sabiti $1.9 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ sn}^{-1}$ 'dir.¹⁰⁷ Süperoksit ve nitrik oksit radikallerinin peroksinitrite göre nispeten daha dayanıklı olmalarına karşılık, peroksinitrit daha reaktif bir türevdir. Normal koşullarda,

süperoksit dismutaz, oluşan tüm süperoksit radikallerini dismutasyona uğratmaya yetecek düzeydedir fakat, süperoksit düzeyleri çok artmışsa ya da fazla miktarda NO radikali meydana gelmişse peroksinitrit oluşur.¹⁰⁷

Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının hem ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır.^{104,105,106} ONOO⁻'in proteinler üzerine atağının ana ürünü tirozinin orto pozisyonunda nitrolanmasıdır, bu da NT oluşumuna yol açar.

Tirozinin biyolojik nitrasyonu büyük ölçüde serbest radikal kaymasına bağlıdır. İn vivo olarak çalışan ve peroksinitrit ve hemoperoksidaz katalizli nitrasyonu içeren iki anahtar nitrasyon yolağı vardır. Tirozin nitrasyonu iki basamaklı bir işlemdir. Birinci basamağı tirozinin aromatik halkasının tirozil radikaline dönüştüğü (Tyr•) oksidasyon basamağı; ikinci basamağı, 3NO₂-Tyr nin oluştuğu NO₂ radikalinin ilave edildiği basamaktır. Her iki basamak arasındaki temel farklılık oksidasyon basamağında tek elektron oksidasyon prosesi ile Tyr• oluşturulduğu oksidasyon basamağıdır.^{108,109} (Şekil 13)



Şekil 13. Tirozin nitrasyon yolağı

Peroksinitrit ($pK_a=6.8$) pH 7.4' te kısmen protonlanarak peroksinitröz aside ($ONOOH$) dönüşür. Bu bileşik homoliz sonrası %30 oranında ^+OH ve $^+NO_2$ oluşturur. Hidroksil radikali güçlü bir oksitleyici ajandır, tirozin ile hızla ($1,2 \times 10^{10} M^{-1} s^{-1}$) reaksiyona girer ve $Tyr\cdot$ oluşturur (fakat %5 gibi düşük bir oranda) çünkü $HO\cdot$ çoğu tirozin halkasına eklenerek 3,4 dihidroksi fenil alanin (DOPA) gibi hidroksillenmiş ürünleri oluşturur. Peroksinitritin kendiliğinden tirozin nitrasyonu yapması minor bir yol olmasına rağmen biyolojik sıvılarda 1-2 mM konsantrasyonlarda mevcut olan CO_2 ile reaksiyon hızlanarak peroksinitrit bağlı nitrasyon işlemi katalizlenmiş olur. Peroksinitrit CO_2 ile nitroso-peroksikarboksilat ($ONOOCO_2^-$) oluşturmak üzere hızla reaksiyona girer, bu ürün daha sonra %35 $CO_3^-\cdot$ ve *NO_2 ürünlerini vermek üzere homoliz olur. Hidroksil radikali için gözlenenin tersine $CO_3^-\cdot$ tirozini tirozil radikale oksitlemede oldukça etkilidir. Bundan dolayı CO_2 ile reaksiyon, $ONOO^-$ yu daha etkili bir nitrasyon yolağına doğru yönlendirir.

MPO, eozinofil peroksidaz gibi hem peroksidazlar, H_2O_2 ve NO_2 varlığında serbest ve proteine bağlı tirozinin nitrasyonunu katalizleme yeteneğindedirler. Hidrojen peroksitle reaksiyon sonrası hem aktif bölgesinden bölünür ve bileşik 1 ($MPO.Fe^{4+}$)i vermek üzere oksitlenir. Bileşik 1 ($MPO.Fe^{4+}$) güçlü bir oksidandır ve 3- NO_2 -Tyr oluşumu ile sonuçlanan birinci adımı gerçekleştirebilir. Ayrıca bileşik 1 NO_2^- yi $NO_2\cdot$ ' ne oksitler ki bu da $Tyr\cdot$ e eklenerek 3- NO_2 -Tyr oluşturur. En önemlisi biyolojik sistemlerde H_2O_2 , $O_2^-\cdot$, NO_2^- ve $NO\cdot$ radikalinden büyük bir miktarda oluşmaktadır.^{110,111}

3- NO_2 -Tyr asıl olarak transmembranda ya da apolipoprotein-A1 (Apo A1), apolipoprotein-B (Apo B) ve sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} ATPaz (SERCA) gibi çeşitli proteinlerin hidrofobik domenlerinde bulunmasına rağmen, tirozin nitrasyonunun mekanizmaları tipik olarak sulu fazlarda çalışılmaktadır. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalarda, lipozomlara dahil

edilen N-t-BOC-L-tirozin tersiyer bütül ester (BTBE) gibi tirozinin hidrofobik analoglarını kullanarak hidrofobik fazlarda tirozin nitrasyonuna ışık tutulmuştur. Poliansatüre yağ asitli lipid fazları, muhtemelen tirozini Tyr• e oksitleyen lipid türevi radikallerin olduğu lipid peroksidasyonuna duyarlıdır. Hidrofobik fazlarda yoğun olan NO₂• gibi oksidanlar, lipide zengin ortamlarda Tyr• ile reaksiyona eğilimlidir.¹¹²

3-NO₂-Tyr için bir başka alternatif yolak, Tyr• ile NO• nin, 3-nitrozotirozin ve tirozin iminoksil radikali aracılığıyla 3-NO₂-Tyr'i oluşturmasıdır. 3-NO₂-Tyr' e giden bu yol, nitrotirozinin 2 elektron-oksidasyonuna gereksinim duyar. Protein tirozin nitrasyonu, belli bir derecede selektivite gösterir ve tirozin içeren tüm proteinler ya da tek bir protein içindeki tüm tirozin kalıtları eşit oranda modifiye olmaz. Protein ve ortama bağlı faktörler, tirozin nitrasyon işlemindeki bölge ve protein spesifitesini kontrol eder.¹¹³

NT, ONOO⁻ 'nun in vivo spesifik bir belirteçidir.^{114,115} ONOO⁻ ; DNA'yı, enzimleri, proteinleri, lipidleri ve tiyol gruplarını okside edebilmesinden dolayı yüksek toksisiteye sahiptir.^{115,116,117} Tirozinin geri dönüşümsüz olarak nitrasyonu, tirozinin fosforillenmiş ve fosforillenmemiş formlarının birbirine dönüşümünü engelleyerek, enzim aktivitesinin düzenlenmesini ve sinyal iletim mekanizmalarının regülasyonunu etkiler.¹¹⁸

NT'nin, ONOO⁻ oksidasyonunun stabil son ürünü olmasına bağlı olarak, NT konsantrasyonu NO bağımlı in vivo hasarın tespitinde kullanışlı bir belirteçidir.¹¹⁷ Bugünkü bilgilere göre, ONOO⁻ tek başına nitrik oksitten ve süperoksit radikalinden daha güçlü bir oksidan ve sitotoksik mediatördür.¹¹⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA VE KONTROL GRUPLARININ TANIMI VE ÖZELLİKLERİ

3.1.1. Hasta Grubu

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Uyku Bozuklukları Merkezi'nde horlama, tanıklı apne ve gün boyu aşırı uyku hallerinden birisi olan 76 erkek ve 33 kadın hasta değerlendirmeye alındı. Hastalara full-polisomnografi uygulandı. Uyku etkinliği %60'ın altında olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara kulak-burun-boğaz muayenesi yapıldı. Nazal obstrüksiyonu olan veya anatomik çene bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların solunum testleri ve fiziksel muayeneleri yapıldı.

Obstrüktif uyku apne sendromunun tanısı ve şiddeti için standart tanı yöntemi olan polisomnografi ile gece yakınmalarının tespiti sağlanmıştır. (16 kanallı, Embla, Flaga). Elektroensefalografi (Elektrot pozisyonları C3-A2, C4-A1, O2-A1), elektrookülografi, elektromyografi (EMG-submentalis ve EMG-bacak hareketleri), ağız burun bölgesindeki hava akımı, göğüs ve karın bölgesi solunum hareketleri, trakeal mikrofon kullanılarak horlama şiddetinin ölçümü, vücut pozisyonu, oksijen satürasyonu gibi tüm parametreler kaydedilmiş ve Somnologica 3.2 programı ile değerlendirilmiştir.

Hasta grubundaki bireylere herhangi bir tedavi (CPAP vb) uygulanmamıştır.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol Grubu, aynı merkeze benzer şikayetlerle gelen ancak AHİ değeri 5'in altında olan herhangi bir hastalığı bulunmayan, özellikle cinsiyet ve yaş bakımından hasta grubuna benzer 12'i erkek 12'si kadın olmak üzere toplam 24 bireyden oluşturuldu.

Her iki grup için de çeşitli kriterleri içeren anket uygulandı. Rutin biyokimya testleri uygulandı, kan ve sabah idrar örnekleri alındı. Tablo 7'de hasta ve kontrol gruplarının başlıca özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının başlıca özellikleri

Değişken	Hasta Grubu (n=109)	Kontrol Grubu (n=24)	P
Yaş (SS)*	49.72 (11.70)	47.29 (7.19)	0.195
Cinsiyet			
Kadın (%)	33 (30.3)	12 (50.0)	
Erkek (%)	76 (69.7)	12 (50.0)	
Vücut Kütle İndeksi (VKİ) (SS)*	31.86 (5.20)	29.03 (4.98)	0.016
Bel kalınlığı (cm) (SS)*			
Kadın	107.48 (9.14)	99.50 (16.52)	0.045
Erkek	106.72 (12.27)	98.67 (7.69)	0.031
Boyun kalınlığı (cm) (SS)*			
Kadın	36.76 (2.36)	37.42 (4.68)	0.648
Erkek	41.43 (3.24)	40.92 (2.47)	0.598
Sistolik Kan Basıncı (mmHg) (SS)*	121.74 (17.10)	120.42 (18.29)	0.735
Diastolik Kan Basıncı (mmHg) (SS)*	78.81 (12.00)	78.33 (12.04)	0.747
Sigara İçme Durumu			
İçen (%)	33 (30.3)	9 (37.5)	
İçmeyen (%)	43 (39.4)	8 (33.3)	
Bırakmış (%)	33 (30.3)	7 (29.2)	

*SS=Standart sapma

Tablo 8'de hasta ve kontrollere polisomnografi öncesi yapılan Epworth uykululuk ölçeği sonuçları ve apne ile ilgili parametrelerin değerleri yer almaktadır.

Tablo 8. Epworth uykululuk ölçeği sonuçları ve apne ile ilgili parametrelerin değerleri

Değişken	Hasta Grubu (n=109)	Kontrol Grubu (n=24)	P
AHI	34.98 (25.82)	2.99 (1.40)	0,0001
Santral Apne İndeksi	11,66 (35.18)	1.04 (1.71)	0,002
Obstrüktif Apne	59.69 (94.84)	0.42 (0.88)	0,0001
Total Apne	84.90 (127.87)	1,46 (2.06)	0,0001
Hipopne	128,84 (110.17)	21.04 (13.82)	0,0001
Desatürasyon	252.91 (177.99)	60.85 (84.64)	0.0001
En düşük desatürasyon	76.04 (14.51)	86.92 (9.38)	0.001
Ortalama satürasyon	90.37 (4.84)	89.45 (18.81)	0.815
Epworth	10.07 (5.47)	7.83 (4.00)	0.026

Tablo 9'da hasta ve kontrol grubuna ait rutin biyokimya testlerinin değerleri yer almaktadır.

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının rutin biyokimya testleri

Parametre	Ortalama (Standart Sapma)		p Değeri
	Hasta Grubu (n=109)	Kontrol Grubu (n=24)	
Glukoz (mg/dL)	96.58 (24.81)	87.13 (10.17)	0.004
Total Kolesterol (mg/dL)	198.47 (31.01)	191.43 (39.63)	0.439
HDL	42.81 (9.21)	44.45 (8.62)	0.443
Trigliserit	165.82 (104.35)	132.23 (54.78)	0.146
LDL	122.67 (27.35)	121.24 (31.41)	0.829
Üre	33.56 (9.75)	34.10 (17.99)	0.846
Total Protein	7.16 (0.42)	7.09 (0.49)	0.473
Albumin	4.13 (0.29)	4.09 (0.37)	0.581
Kreatinin	0.98 (0.21)	0.94 (0.30)	0.482
Bilirubin	0.78 (0.37)	0.68 (0.42)	0.284
AST	23.12 (9.09)	21.04 (7.21)	0.296
ALT	28.16 (17.88)	25.46 (13.52)	0.488
LDH	351.03 (138.73)	308.09 (143.94)	0.184

p > 0.05 Anlamsız

p < 0.05 Anlamlı

3.2. DENEYSEL PROSEDÜR

3.2.1. NİTROTİROZİN MİKTAR TAYİNİ

Nitrotirozin miktarı ölçüm kiti (Oxis International Inc. CA, USA) kompetitif ELISA'dır. Bilinmeyen protein nitrotirozin örneği ve nitratlanmış BSA standartları, nitratlanmış BSA preabsorbe edilmiş EIA plate'ine eklenir. Kısa inkübasyonun ardından anti-nitrotirozin antikoru eklenir. Bilinmeyen örnekteki protein nitrotirozin içeriği, önceden belirlenen nitratlanmış BSA standartlarıyla hazırlanan standart eğrisiyle karşılaştırılarak tayin edilir.

Kullanılan Kimyasallar:

Seyreltme Tamponu (Fosfat Tamponu)

Nitrotirozin Antikor

Streptavidin Peroksidaz

Yıkama Tamponu

Durdurma çözeltisi

Tetrametilbenzidin (TMB) Substrat

Örneklerin Hazırlanışı:

Serum örnekleri 1/10 oranında seyreltme tamponu ile seyreltildi. Hazırlanan örneklerden 100'er µL plate'ye koyularak 1 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Kuyucuklar dört defa yıkama tamponu ile yıkandıktan sonra 100 µL nitrotirozin antikor ilavesiyle 1 saat inkübasyona bırakıldı. Kuyucukların yıkanmasının ardından 100 µL Streptavidin peroksidaz eklenerek 1 saat oda ısısında inkübasyona bırakıldı. Tekrar yıkama tamponu ile yıkanan kuyucuklara 100 µL TMB substrat eklendi ve

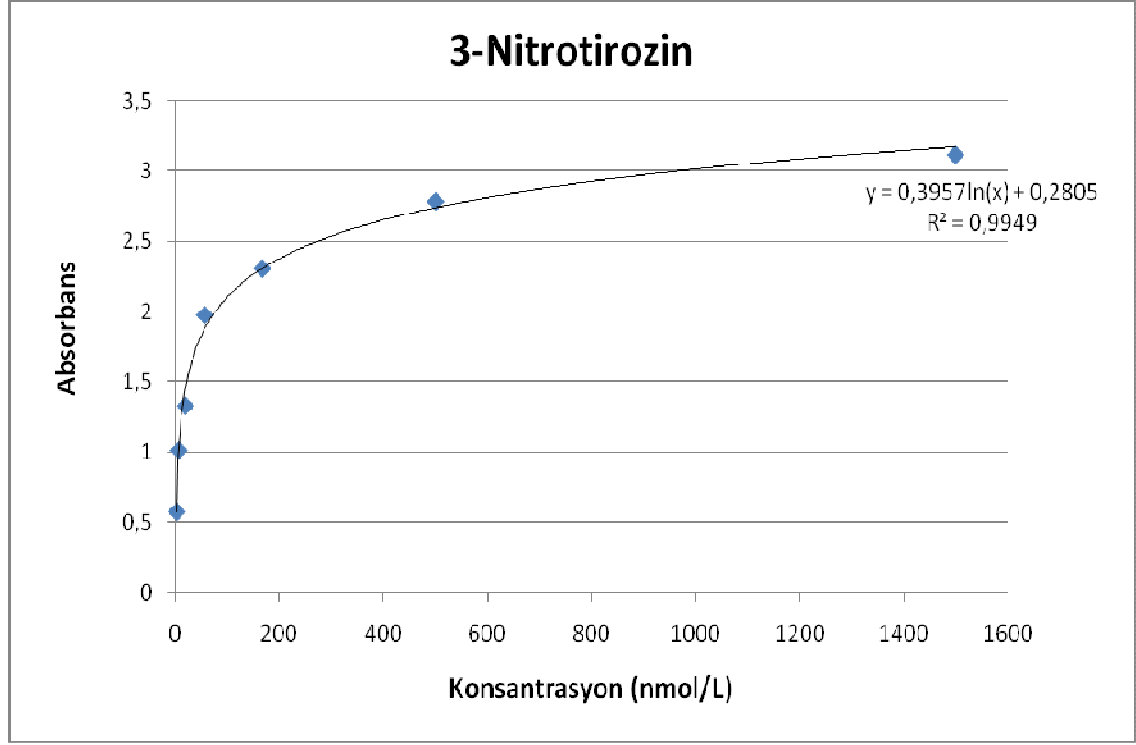
oluşan sarı renkli ürünler oda ısısında karanlıkta 30 dakika inkübasyona bırakıldı. 100 µL durdurma çözeltisi eklenerek karıştırıldı. Plate reader (Molecular Devices, Versa Max tunable microplate reader) da 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

Standartların Hazırlanışı:

Tablo 10'da verilen konsantrasyonlarda deiyonize su ile hazırlanan nitrotirozin standartları platelere uygunlandıktan sonra örneklerle aynı işlemlere tabi tutularak 450 nm de okuma yapıldı. Konsantrasyonlara karşı elde edilen absorbans değerlerinden kalibrasyon grafiği çizildi.(Grafik 1)

Tablo 10. Nitrotirozin standart çözeltilerinin konsantrasyon ve absorbans değerleri

Konsantrasyon (nmol/L)	Absorbans
1500	3,117
500	2,785
166,7	2,306
55,6	1,974
18,5	1,33
6,2	1,015
2,1	0,5741



Grafik 1. Nitrotirozin kalibrasyon grafiği

3.2.2. TOTAL NİTRİK OKSİT (NİTRİT + NİTRAT) MİKTAR TAYİNİ

Nitritin ve vanadyum klorür (VCl_3) ile nitrite redüklenmiş nitratin Griess reajanı ile verdiği renk reaksiyonunun incelenmesi yoluyla total NO düzeylerinin saptanması esasına dayanır.

Kullanılan Çözeltiler :

Etanol

%2 Sülfonilamit (SULF)

%0,1 Naftiletilendiamit (NEDD)

Griess reajanı (1:1, v/v, %2 SULF:%0,1 NEDD)

Doymuş VCl_3

Örneklerin Hazırlanışı:

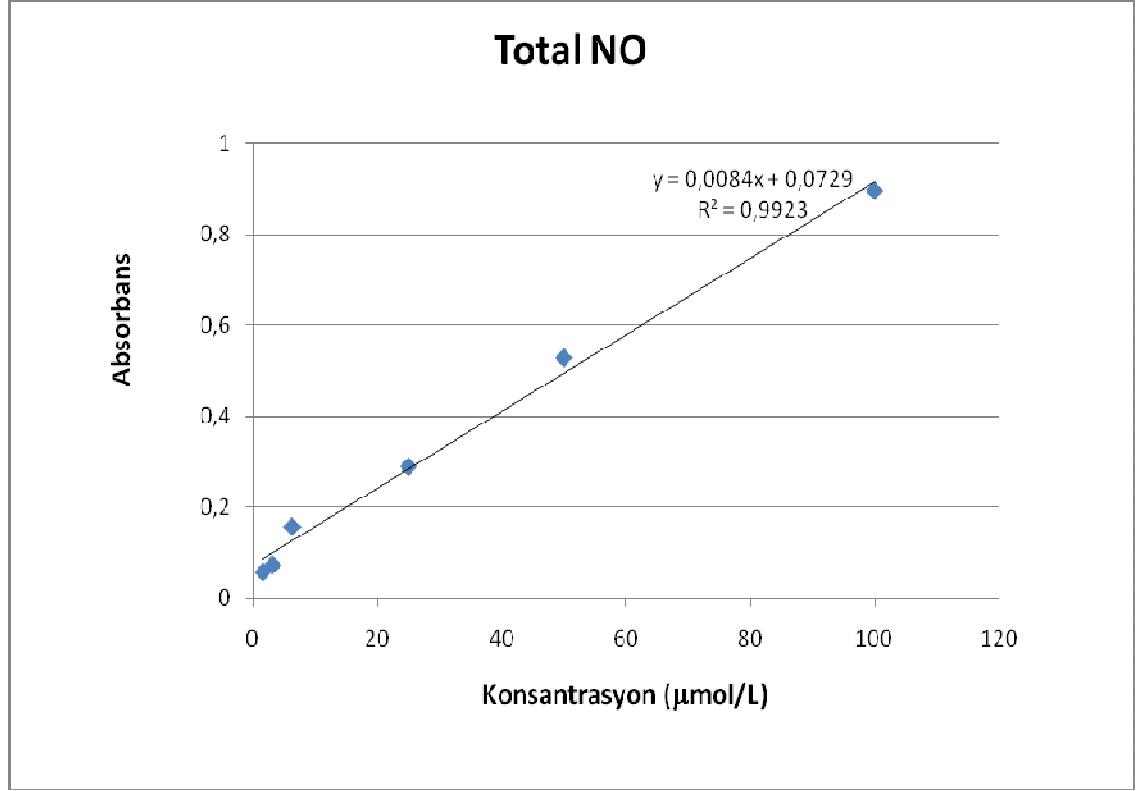
100 µL serum üzerine 100 µL etanol ilave edildikten sonra 15.000 g de 30 dakika santrifüj edildi, süpernatan ayrıldı. Plate kuyucuklarına 50 µL süpernatan alındıktan sonra 50 µL VCl₃ ilave edilerek serumdaki nitratın da nitrite indirgenmesi sağlandı. Ardından nitrit ile renk reaksiyonu verecek Griess çözeltisinden 50 µL ilave edildi. Plate, plate karıştırıcısında 37°C de 45 dakika inkübasyona bırakıldı. Plate readerda 540 nm dalga boyunda okuma yapıldı.

Standartların Hazırlanışı:

Tablo 11'de verilen konsantrasyonlardaki standartlardan 50'şer µL plate lere uygunlandıktan sonra örnekle aynı işlemlere tabi tutularak 540 nm de okuma yapıldı. Konsantrasyonlara karşı elde edilen absorbans değerlerinden kalibrasyon grafiği çizildi.(Grafik 2)

Tablo 11. Total NO standart çözeltilerinin konsantrasyon ve absorbans değerleri

Konsantrasyon (nmol/L)	Absorbans
100	0,897
50	0,529
25	0,29
6.25	0,158
3.125	0,074
1.5625	0,058



Grafik 2. Total Nitrik Oksit kalibrasyon grafiği

3.3. KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışma sonucu elde edilen veriler ortalama (standart sapma) olarak ifade edilmiştir. Parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması, student-t testi ve Mann-Whitney U (küçük gruplar için) testi kullanılarak yapılmıştır. Parametreler arasındaki korelasyonların incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 8.0 Paket Programı ile yapılmıştır (SPSS Inc., USA).

4. BULGULAR

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, Obstruktif Uyku Apnesi olan hastaların Nitrotirozin düzeylerinde yükselme, total nitrikoksit düzeylerinde düşme olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$). Tablo 12’de hasta ve kontrol gruplarında ölçtüğümüz parametrelerin ortalama değerleri ile standart sapmaları yer almaktadır.

Tablo 12. Hasta ve kontrol gruplarında parametrelerin ortalama değerleri

Parametreler	Ortalama (SS)		P
	Total Apne (n=109)	Kontrol (n=24)	
3-Nitrotirozin (nmol/L)	14.12 (10.14)	10.70 (5.82)	0.196
Total Nitrik Oksit (μ Mol/L)	32.77 (16.05)	39.71 (16.29)	0.059

Apne hastalarının çoğunda metabolik sendrom (MS) kriterlerinin gözlenmesi nedeniyle ve son çalışmalarda metabolik sendromun da ayrı bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi nedeniyle hasta grubunu metabolik sendromlu ve sendromsuz olarak ayrı ayrı da inceledik. Çalışmamızda 81 apne hastasının metabolik sendromlu olduğu gözlemlendi. Ölçülen parametreler açısından değerlendirildiğinde, metabolik sendromsuz apne hastaların nitrotirozin düzeylerinin metabolik sendromlu apne hastalarınınkinden istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeylerde hafif yüksek olduğu gözlemlendi. Metabolik sendromsuz apne hastaların total NO düzeyleri kontrollere göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.06$). (Tablo 13)

Tablo 13. MS li ve MS'siz Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin karşılaştırılması

Parametreler	Ortalama (SS)		
	Sadece Apne (n=28)	MS+Apne (n=81)	Kontrol (n=24)
3-Nitrotirozin (nmol/L)	15.52 (10.54)	13.60 (10.03)	10.70 (5.82)
Total Nitrik Oksit (μ Mol/L)	31.06 (16.18)	33.40 (16.06)	39.71 (16.29)

Hasta grupları AHI değerlerine göre ağır, orta ve hafif olmak üzere üç farklı apne grubu halinde incelendi. Bu gruplar da metabolik sendromlu ve metabolik sendromsuz hastalar olmak üzere iki farklı şekilde değerlendirilmeye alındı. Ölçülen parametreler açısından değerlendirildiğinde, MS'li ve MS'siz ağır ve hafif apne hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek nitrotirozin düzeyleri gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gözlenmemiştir ($p < 0.05$). Bununla birlikte MS'siz hafif apneli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük total NO düzeyleri gözlenmiştir ($p < 0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14. Hasta Gruplarının AHI değerlerine göre karşılaştırılması

	3-Nitrotirozin (nmol/L)				Total NO (μ Mol/L)			
	n	MS'li	n	MS'siz	n	MS'li	n	MS'siz
Ağır Apne	28	15.59 (13.37)	21	14.57(10.37)	23	38.06 (14.23)	25	33,03 (17.11)
Orta Apne	24	11.02 (7.39)	9	11.77 (5.34)	11	30.76 (15.40)	23	34.64 (15.33)
Hafif Apne	19	15.61 (8.44)	8	19.42 (12.53)	9	28.77 (15.86)*	18	27.82 (21.28)
Kontrol	----		24	10.70 (5.82)	----		24	39.71 (16.29)

* $p=0.035$ Kontrollerle karşılaştırıldığında

Hasta ve kontrollerde parametreler üzerine cinsiyetin etkisi incelendiğinde, kadın hastaların total NO değerleri kadın kontrollerin total NO değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.02$). (Tablo 15)

Tablo 15. Hasta ve kontrollerde parametreler üzerinde cisiyetin etkisi

		Kadın		Erkek	
		n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)
Apne	3-NT (nmol/L)	25	13.67 (7.40)	61	14.30 (11.12)
	Total NO (μMol/L)	31	28.36 (13.41)*	72	34.66 (16.79)
Kontrol	3-NT (nmol/L)	7	8.71 (4.93)	9	12.26 (6.25)
	Total NO (μMol/L)	12	42.04 (19.91)	12	37.38 (12.10)

* $p=0.013$ Kadın kontrollerle karşılaştırıldığında

Hasta ve kontrol gruplarına ait parametre değerleri yaşa göre kıyaslandığında, 40 yaş altı apnelilerin total NO değerleri, 40 yaş altı kontrollerinkinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.03$). (Tablo 16)

Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin yaşa göre karşılaştırılması

		Yaş \leq 40		Yaş = 41-65		Yaş \geq 65	
		Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)	
Apne	3-NT (nmol/L)	19	14.22 (10.74)	52	14.60 (11.21)	15	12.32 (3.79)
	Total NO (μMol/L)	23	30.80(16.72)*	65	34.36 (14.94)	15	28.88 (19.56)
Kontrol	3-NT (nmol/L)	5	9.84 (5.37)	11	11.09 (6.22)	0	----
	Total NO (μMol/L)	6	48.14 (16.69)	18	36.90 (15.61)	0	----

* $p=0.023$ 40 yaş altı kontrollerle karşılaştırıldığında

Parametreler hasta ve kontrollerde ayrı ayrı vücut kütle indeksine göre değerlendirildiğinde, vücut kütle indeksi 26'nın altında olan hasta ve kontrollerin 3-NT değerleri, 26 ve üstü olanlarınkinden belirgin derecede düşük bulunmuştur. Ancak vücut kütle indeksi 26'nın altında olan hasta ve kontrol sayısının azlığı nedeni ile anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ölçülen parametreler vücut kütle indekslerine göre hasta ve kontrol 3-NT ve Total NO değerleri olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.(Tablo 17)

Tablo 17. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin vücut kütle indeksine göre karşılaştırılması

		VKİ ≤ 26		VKİ > 26	
		n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)
Apne	3-NT (nmol/L)	8	10.65 (4.33)	78	14.47 (10.51)
	Total NO (µMol/L)	12	31.41 (15.57)	91	32.95 (16.19)
Kontrol	3-NT (nmol/L)	4	8.26 (3.46)	12	11.55 (6.63)
	Total NO (µMol/L)	6	48.54 (19.61)	18	37.52 (14.55)

Hasta ve kontroller sigara içme durumuna göre değerlendirildiğinde, sigara içmeyen apnelilerin ve içmeyi bırakan kontrollerin total NO düzeylerinin sigara içmeyen kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir (p<0.05).(Tablo 18)

Tablo 18. Hasta ve kontrol gruplarında parametre değerlerinin sigara içme durumuna göre karşılaştırılması

		İçen		İçmeyen		Bırakmış	
		Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)	n	Ortalama (SS)	
Apne	3-NT (nmol/L)	23	16.1 (13.34)	33	13.71 (8.68)	30	13.10 (8.91)
	Total NO (µMol/L)	30	33.55 (15.23)	41	32.45 (15.33)*	19	32.44 (18.07)
Kontrol	3-NT (nmol/L)	8	13.38 (6.53)	3	6.28 (3.84)	5	9.08 (3.56)
	Total NO (µMol/L)	9	39.40 (13.20)	8	48.90 (17.80)	7	29.61 (13.56)**

*p=0.009 Sigara içmeyen kontrollerle karşılaştırıldığında

**p=0.036 Sigara içmeyen kontrollerle karşılaştırıldığında

Korelasyonlar

Apne grubunda, nitrotirozin ile trigliserit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon ($r=0.435$, $p=0.0001$) ve nitrotirozin ile HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon ($r=-0.238$, $p=0.033$) gözlemlendi. Nitrotirozin ile trigliserit değerleri arasındaki pozitif korelasyon ve nitrotirozin ile HDL değerleri arasındaki pozitif korelasyon VKİ değeri 26'nın üzerindeki hastalarda belirgindir ($r=0.429$, $p=0.0001$ ve $r=-0.286$, $p=0.013$, sırası ile). Apne grubunda, HDL ile trigliserit arasında da negatif bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=-0.342$, $p=0.0001$).

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendrom (OUAS) 'lu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, sistemik ve/veya pulmoner hipertansiyon, myokard infarktüsü, kardiyak aritmi, inme gibi hastalıkların prevalansındaki artış, bu hastalıkların etiolojisinde OUAS'nun bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştü ve son yıllarda araştırmalar bu konu üzerinde yoğunlaşmıştır. Araştırmalardan elde edilen bulgular, ventilatuvar fonksiyonlardaki değişikliklerin ve beraberinde gelişen uyku bozukluğunun, oksidatif stres, inflamasyon, artmış sempatik aktivasyon, vasküler endotelial disfonksiyon, metabolik disfonksiyon ve artmış platelet agregasyonu gibi bir seri reaksiyonlar zincirini başlattığını öne sürmektedir. Özellikle OUAS olan kişilerde endotelial fonksiyon bozukluğunda, oksijen serbest radikallerinin salınımının ve salınan bu radikallerin sitokin sentezi ve immün sistemdeki farklı regüle edilebilir etkilerinin, OUAS beraberinde gelişen kardiyovasküler bozukluklara iştirak ettikleri, hızlandırdıkları veya bu hastalıkların daha komplike hale gelmesinin altında yatan mekanizmalar olabileceği düşünülmektedir.

İskemik veya hipoksik dokulardaki kan dolaşımının düzenlenmesi amacıyla meydana gelen reoksijenasyon (reperfüzyon) farklı mekanizmalarla serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan serbest radikaller mevcut nitrik oksit (NO) düzeyini etkilemek suretiyle de bu zararlı etkileri artırabilmektedir. Oksidatif stresteki artma ve nitrik oksit düzeylerindeki azalma, apnede sıklıkla gözlenen kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki artışa neden olabilen major mekanizmalar olarak ortaya çıkmaktadır. Nitrik oksit güçlü bir damar gevşetici, hücre içi sinyal molekülü olmasının yanı sıra bir serbest radikaldir ve düzeyleri hipoksi ve H/R' den etkilenmektedir. Kısa süreli hipoksi veya iskemiyeye maruziyette NO düzeylerinin arttığı, kronik

maruziyette ise NO düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Nitrik oksit, süperoksit radikaliyle reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna neden olabilmektedir. Peroksinitrit (ONOO^-) kendisi bir radikal olmamakla birlikte, son derece toksik bir metabolittir ve dekompozisyon ürünleri olan hidroksil radikali ile nitrojendioksit radikali de potent toksik radikallerdir. Peroksinitrit, lipit ve proteinlerle reaksiyona girerek vasküler fonksiyonları bozabilen bir maddedir.

Bazal şartlarda $\text{O}_2^- \cdot$ ve $\text{NO} \cdot$ nun, dolayısıyla da bunların reaksiyon ürünü olan ONOO^- nun konsantrasyonu çok düşüktür. Ancak bazı patolojik olayların neden olduğu stimülasyon $\text{O}_2^- \cdot$ ve $\cdot\text{NO}$ miktarlarını artırdığından, bu durumlarda peroksinitrit (ONOO^-) oluşumu da artmaktadır. Peroksinitritin ya da dekompozisyon ürünlerinin gerek fizyolojik, gerek patolojik bir çok olayda önemli olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{1,11,13,28} Peroksinitrit oluşumu oksidatif protein hasarının hem ortaya çıkışına, hem de ilerlemesine sebep olmaktadır.^{1,11,13} ONOO^- ' in proteinler üzerine atağının ana ürünü tirozinin *orto* pozisyonunda nitrolanmasıdır, bu da 3-nitrotirozin (3-NT) oluşumuna yol açar.

Çalışmamızda, OUAS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3-NT düzeylerinde artma ve total NO düzeylerinde azalma gözlemledik. Proteinlerin oksidatif hasara diğer biyomoleküllere nazaran daha dayanıklı olduğu ve hastalarda nitrotirozin düzeylerinin geniş bir referans aralığına sahip olduğu göz önüne alınırsa, sonuçlarımıza göre OUAS hastalarında oksidatif protein hasarının oksidatif stresin bir göstergesi olabileceği söylenebilir. Yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında bulunan yüksek 3-NT düzeylerinin CPAP tedavisi sonrasında düşürüldüğü gösterilmiştir.¹²⁰

Bir başka çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde hafif, orta ve ağır apnede kontrollere göre yükselmiş ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan nitrotirozin düzeyleri elde edilmiştir.¹²¹

Svatikova ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, uykudan öncesi ve uyanma sonrası ölçülen nitrotirozin düzeylerinde hasta ve kontroller arasında bir fark bulunamamıştır.¹²² Bununla birlikte, Barreiro ve arkadaşları, OUAS hastaları ve kontroller arasında nitratlanmış protein düzeylerinde belirgin bir yükselme göstermişlerdir.¹²³

Benzer şekilde, süperoksit tarafından ONOO^- oluşturmak suretiyle nitrik oksitin tüketilmesi nedeni ile OUAS hastalarında total NO düzeylerinde azalma gözledik. OUAS hastaları ile yapılan benzer bir çalışmada NOS blokajına bağlı muhtemel bir NO azalmasından bahsedilmektedir.¹²⁴ Bir başka çalışmada, OUAS hastalarında NO düzeylerindeki düşmenin CPAP tedavisi sonrasında tekrar arttığı gösterilmiştir.¹²⁵

Metabolik Sendrom, kalp hastalığı riskini arttıran bel çevresi kalınlığı, tansiyon yüksekliği, kan şekeri yüksekliği, trigliserid yüksekliği ve iyi kolesterol (HDL) düşüklüğü faktörlerinin en az 3 tanesinin bir arada olması şeklinde açıklanan bir durumdur. Yapılan son çalışmalarda apne obezite ile, cinsiyet ile (erkeklerde daha sık görülür), post-menopozal dönemdeki prevalans artışı ile, sistemik etkiler (diyabet, hipertansiyon gibi) ile ilişkileri nedeni ile metabolik sendromun semptomlarından biri olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromlu kişilerde göğüs ve karında yağ miktarının artması, soluk alıp vermeyi zorlaştırmakta ve solunan hava miktarı azalmaktadır. Normalde REM sırasında apne (nefes almada duraklama) oluşabilmektedir fakat obezlerde bunun süresi çok uzamaktadır. Sonuçta kan oksijen düzeyi azalmakta ve kardiyak aritmiler oluşabilmektedir. Ayrıca

REM'de kaslar da gevşemekte ve obezlerde dil geri kayarak horlamaya neden olmaktadır.¹²⁶¹²⁷ Çalışmamıza dahil edilen 109 OUAS hastasının 43'ünde metabolik sendrom kriterlerinin en az üçünün pozitif olduğu gözlemlendi. Hasta grubu MS'li ve MS'siz olarak parametreler açısından değerlendirildiğinde, total NO düzeylerinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken, MS'li grupta 3-NT düzeylerinde MS'siz gruba karşılaştırıldığında hafif yükselme olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, MS'li grubun 3-NT düzeyleri ile MS'siz grubun ya da kontrollerin 3-NT düzeyleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Konu ile ilgili yapılan başka bir çalışma bulunamadığı için sonuçlar karşılaştırılamamıştır.

Sağlıklı kontrollerle yapılan bir çalışmada, 3-NT düzeylerinin erkeklerde belirgin seviyede yüksek olduğu gözlenmiştir.¹²⁸ Bir başka çalışmada, yaşın 3-NT düzeyleri üzerine etkileri incelenmiş ve yaşlı kadınlarda genç kadınlara göre daha yüksek nitrotirozin düzeyleri saptanırken genç ve yaşlı erkeklerde belirgin bir fark saptanmamıştır.¹²⁹ Diyabetli hastalarla yapılan bir çalışmada, hasta-kontrol 3-NT düzeylerinde bir farklılık gözlenmezken, hem hasta hem de kontrollerde erkeklerde daha yüksek 3-NT düzeyleri gözlenmiştir.¹³⁰ Çalışmamızda hasta grubunda herhangi bir fark bulunmamakla birlikte, kontrol grubunda erkeklerde belirgin derecede yüksek 3-NT düzeyleri gözlenmiştir. Benzer şekilde, hasta grubunda nitrotirozin düzeylerinde yaşa bağlı bir değişiklik gözlenmezken, kontrol grubunda nitrotirozin düzeylerinde 41-65 yaş arası grupta 40 yaş altı gruba göre hafif yükselme gözlenmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, VKİ 26'nın üzerinde olan hasta ve kontrollerde, 26'nın altında olanlara göre daha yüksek nitrotirozin düzeyleri gözlenmiştir. Klinik olarak herhangi bir hastalığı olmayan bireylerle yapılan bir çalışmada, VKİ değeri 25'in üzerinde olan bireylerde

daha yüksek nitrotirozin düzeyleri gözlenmiştir.¹³¹ Bir başka çalışmada, kısa süre içerisinde hayat tarzı değiştirilen, spor ve diyet yaparak kilo veren obez bireylerde öncesine göre 3-NT düzeylerinde %25 civarında bir azalma gözlenmiştir.¹³²

Çalışmamızda, hasta ve kontrol grubunda sigara içenlerin 3-NT düzeyleri içmeyenlerin ve içmeyi bırakanların düzeylerinden yüksek bulunmuştur, ancak fark belirgin değildir. Louhelainen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, sigara içenlerin bırakmasının ardından geçen 3 ay içerisinde 3-NT düzeylerinde değişim olmadığı gözlenmiştir.¹³³ Sağlıklı Japonlarda yapılan bir çalışmada da 3-NT düzeyleri sigara içenlerde içmeyenlere göre hafif yüksek olarak bulunmuştur.¹²⁸

LDL-kolesterolün aterojenik etkilerine rağmen, HDL-kolesterolün (HDL) antiaterojenik olduğu bilinmektedir. HDL aynı zamanda antiinflamatuvar ve lipit oksidasyonunu inhibe edici etkiye sahip bir kolesterol türüdür. Bununla birlikte olgunlaşmamış ya da olgun HDL'nin yapısındaki Apo-A1 proteininin peroksinitrit ya da MPO ile tirozin yada metiyonin amino asitlerinin klorinasyonu ya da nitrasyonu proteinin dolayısı ile HDL'nin disfonksiyonuna neden olur. Böylece HDL, ABCA-1 (ATP-binding cassette transporter A1) aktivitesi ile makrofajlardan kolesterol çıkışını artırarak ateroskleroz gelişimini önleyici etkisini ya da LCAT (lecithin:cholesterol acyltransferase)' yi aktive etme yeteneğini kaybeder. Bununla birlikte, klorinasyonun HDL'nin aktivitesini kaybetmesinden asıl sorumlu olduğu belirtilmektedir.^{134,135,136,137} Çalışmamızdaki HDL ile 3-NT düzeyleri arasındaki negatif korelasyon, Apo A1 proteininin tirozin amino asitlerinin peroksinitrit ile nitrasyonuna bağlı HDL disfonksiyonunun bir sonucu olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte HDL disfonksiyonundaki asıl etkenin klorinasyon reaksiyonu olması, negatif

korelasyonun tamamen nitrasyon ile ilgili olduğu şeklinde yorum yapmayı güçleştirmektedir.

Çalışmamızda ayrıca, trigliserid düzeyleri ile 3-NT düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon gözlemledik. Korelasyon MS'li OUAS hastalarında gözlenmiştir. Korelasyonun MS'li apne hastalarında gözlenmesi, yüksek trigliserit düzeylerinin Metabolik Sendromun kriterlerinden biri olması nedeni ile normal karşılanmaktadır. Esposito ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da MS'li kişilerde benzer bir korelasyon gösterilmiştir. Trigliserit ile 3-NT arasındaki pozitif korelasyon, peroksinitritin protein nitrasyonunun yanı sıra trigliserit yapısındaki doymamış yağ asitleri üzerindeki lipid peroksidasyon reaksiyonlarını başlatabilmesi özelliği ile açıklanabilir.

6.SONUÇ

OUAS tedavi edilmediğinde, kardiyak aritmilere, iskemik kalp hastalıklarına, sistemik ve pulmoner hipertansiyona, serebrovasküler hastalıklara (inme) yol açabilen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir durumdur. OUAS'li hastalarda, tekrarlayan hipoksi / reoksijenasyonun bir sonucu olarak, oksidatif stresteki artma ve nitrik oksit düzeylerindeki azalma, bu morbidite ve mortalitedeki artışın başlıca sebebi olarak ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda OUAS'li hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında nitrotirozin düzeylerinde hafif yükselmeler ve total NO düzeylerinde düşmeler gözlenmiştir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklar için bir öncül hastalık ya da sendrom olarak değerlendirilen OUAS'de, CPAP tedavisinin uyku süresince tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyonu önlemek suretiyle reaktif oksijen ve nitrojen türlerin oluşumunu önleyeceği düşünülebilir. Ayrıca, tüm hastalara uygulanacak antioksidan ağırlıklı diyetin reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin zararlı etkilerinden korunmada yararlı olacağı kanısındayız.

7.ÖZET

OUAS, sık sık oksijen desatürasyonu ve uyku bölünmeleri ile sonuçlanan tekrarlayan üst hava yolu tıkanmaları ile karakterize edilmektedir. OUAS hastalarındaki hipoksi-reoksijenasyon episodları, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumu vasıtasıyla ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Oksidatif stresteki artış, herhangi bir kardiyovasküler risk faktörü olmasa bile OUAS hastalarında kardiyovasküler morbidite artışına neden olabilecek endotel disfonksiyonu yapabilir. Yapılan çalışmalar, OUAS de oksidatif stres artışını desteklemektedir. Oluşan serbest radikaller mevcut nitrik oksit (NO) düzeyini de etkilemek suretiyle bu zararlı etkileri artırabilmektedir. Nitrik oksit, süperoksit radikaliyle reaksiyona girerek, hücreler için toksik, lipid ve proteinlerle reaksiyona girerek vasküler fonksiyonları bozan peroksinitrit oluşumuna neden olabilmektedir. Nitrotirozin, peroksinitritin proteinlerin tirozin kalıntısı ile reaksiyona girerek oluşturduğu bir oksidasyon ürünüdür. Çalışmamızda, OUAS hastalarında nitrotirozin ve total NO düzeylerindeki değişimleri incelemeyi amaçladık. Toplam 109 OUAS hastası ve 24 sağlıklı kontrolde yapılan ölçümlerde, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hasta grubunda nitrotirozin düzeylerinde artma ve total NO düzeylerinde azalma gözledik. Çalışmamızda ayrıca, yaş, cinsiyet, obezite ve sigara içimi gibi faktörlerin parametreler üzerindeki etkilerini inceledik. Vücut kitle indeksi ve sigara içiminin parametreler üzerinde olumsuz etkilerini gözlemledik. Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak ve proteinlerin serbest radikal hasarına daha az duyarlı olduğunu göz önüne alarak, hafif yükselmiş nitrotirozin değerlerinin OUAS hastalarında oksidatif strese bağlı protein hasarının göstergesi olabileceğini öne sürebiliriz.

8.SUMMARY

OSAS is characterized by recurrent upper airway occlusion that is often resulting in oxygen desaturation and sleep division. Episodes of hypoxia-reoxygenation in OSAS patients, is preparing atherosclerosis through the formation of reactive oxygen and nitrogen species. The increase in oxidative stress, even if there is any cardiovascular risk factor in patients with OSAS, may cause endothelial dysfunction which may increase cardiovascular morbidity. The studies supports that OSA also increase the oxidative stress. Produced free radicals influenced through available nitric oxide (NO) level may increase these harmful effects. Nitric oxide, reacts with the superoxide radicals, contributes to the formation of peroxynitrite which is toxic to cells and reacts with lipid and protein disrupts the vascular function. Nitro tyrosine is an oxidation product which is formed by peroxynitrite that reacts with tyrosine residue of protein. In our study we aimed to examine the changes total NO levels in OSAS patients. In total 109 patients and 24 healthy controls in the measurements, although not statistically significant, there is an increase in nitro tyrosine levels and a decrease in total NO levels in patients compared with controls. In our study, we have also examined impact of the factors such as age, gender, obesity and smoking on the parameters. We observe a negative effect of body mass index and smoking on the parameters. Based on the results, we can discussed by considering that protein is less sensitive to free radical damage ,slightly elevated nitro tyrosine values due to oxidative stress in patients with OSAS could be indicator of protein damage.

9.KAYNAKLAR

1. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976;27:465–484
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N. England J. Med.* 1993; 328: 1230 – 1235
3. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest* 1993; 103:1147-51
4. Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. *Clinical overview of the Sleep Apnea Syndromes*. New York: Alan R. Liss, 1978; 1 –12.
5. Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38:427 – 434
6. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J.* 1994 Apr;7(4):786-805.
7. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet.* 1990 Aug 4;336(8710):261-4
8. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2000 Jul;16(1):128-33.
9. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Dec 15;164(12):2147-65
10. He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94:9-14.
11. Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.

12. Köktürk O, Çiftci Ulukavak T, Mollarecep E, Çiftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patient with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J* 2005; 46:801-809.
13. Köktürk O, Çiftci Ulukavak T, Mollarecep E, Çiftci B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine* 2006; 100:536-541.
14. Khayat R, Patt B, Hayes D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev* 2009;14:143–153
15. Uppu RM, Nossaman BD, Greco AJ, Fokin A, Murthy SN, Fonseca VA, Kadowitz PJ. Frontiers in Research Review: Gaseous Molecules and Radicals in Health and Disease. Cardiovascular Effects Of Peroxynitrite. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34, 933–937
16. Gjørup PH, Wessels J and Pedersen EB. Abnormally increased nitric oxide synthesis and increased endothelin-1 in plasma in patients with obstructive sleep apnoea. *The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*, 2008: 68; 375–385
17. Ferrer-Sueta G, Radi R. Chemical biology of peroxynitrite: kinetics, diffusion, and radicals. *ACS Chem Biol*. 2009; 20; 4(3):161-77.
18. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995;268: 699-722.
19. Tecder-Ünal M, Tufan H. Biyolojik Sistemlerde Peroksinitritin Rolü (The Role of Peroxynitrite in Biologic Systems). *T Klin Kardiyoloji* 2003;16: 110-18.
20. Davies MJ. The oxidative environment and protein damage. *Biochimica et Biophysica Acta* 1703 2005; 93– 109
21. American Academy of Sleep Medicine. ICSD–2 ± International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. Illinois: Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005

22. Alfazer S, Cuhadaroğlu C, Tulek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003;5(2):54-58.
23. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tbekloz ve Toraks* 1999; 47:250-254
24. avdar C, amsarı T, Reaktif oksijen partikülleri ve Antioksidan savunma, *Türk nefroloji ve transplantasyon dergisi*, 1997;3-4,92-95
25. Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984;7:110.
26. Shepard JW, Thawley SE. Localisation of upper airway collapse during sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1350-1355.
27. Aydın H., zgen F., Yetkin S., Stigil L., Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi* 2005; 21:21,29.
28. Numanoğlu N, Acıcan T, Ur . Uyku apnesi sendromu. In:Numanoğlu N(ed) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Antıp. Ankara:1997: 468-476.
29. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:279-289.
30. Barış İ, şahin A. Uykuya bağlı solunum bozuklukları. In: Barış İ (ed) *Solunum Hastalıklarında Temel Yaklaşım*. Kent Matbaa. Ankara. 1995: 53-370.
31. Barış İ, şahin A. Uyku testi. In:Barış İ. (ed) *Solunum Hastalıklarında Temel Yaklaşım* .Kent Matbaa. Ankara:1995: 505-507.
32. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes in Fishman's *Pulmonary Disease and Disorders*, A. Fishman Editor.; Mc Graw Hill Book: Newyork.p. 1998;1617-1637.
33. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344(8923):653-655.

34. TEZEL Z, AKIN İ, FIRAT H, ARDIÇ S, KAPLAN T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavisinde, Nazal Septum Deviasyonu Cerrahisinin Etkileri. The Effects of Nasal Septal Surgery on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. T Klin J E N T 2002; 2:127-132.
35. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls Eur Respir J. 1989;2:613-622.
36. Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne (OUAH) Sendromu Tanısı. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005; Ankara.
37. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med 1992; 13:399-416
38. Bailey DR. Dental management of sleep disorders. Dent Today 2002;11:88- 93.
39. Ivanhoe JR, Cibirka RM, Lefebvre CA, Parr GR. Dental considerations in upper airway sleep disorders: a review of the literature. J Prosthet Dent 1999; 82: 685-698
40. Meyer JB, Knudson RC. The sleep apnea syndrome. Part I: diagnosis. J Prosthet Dent 1989; 62: 675-679
41. Fırat H. Uyku apne sendromu tanısı in Toraks Derneği 2. kış Okulu 2003, Konya
42. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. Disease a month 1994;40:199-252.
43. Kırbaş G. Uyku Apne Sendromu Klinik ve Tanı Yöntemleri. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara.
44. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. Tuberkuloz ve Toraks 2000; 48(1):125-132.
45. Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne (OUAH) Sendromu Tanısı. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.

46. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest* 1999; 115: 863.
47. Roux FJ, Hilbert J. Continuous positive airway pressure: new generations. In *Clinics Chest med* 2003; 24 (2): 315 – 342.
48. Li HY, Chen NH, Shu YH, Wang PC. Changes in quality of life and respiratory disturbance after extended uvulopalatal flap surgery in patients with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:195-200.
49. Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C.; Free Radicals, Other Reactive Species And Disease. *Free Radicals In Biology And Medicine*. 2001 ; 14: 617-735.
50. Matsuo, M., Kaneko, T.; The Chemistry Of Reactive Oxygen Species And Related Free Radicals; *Free Radicals In Exercise And Aging*. RADÁK. 2000; Z., 1-31.
51. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya:1995; 1-15
52. Fridovich I. Oxidative Stres. *Encyclopedia of Life Sciences*. Nature Publishing Group, 2001.
53. Nordberg J, Arner ESJ. Reactive Oxygen Species, Antioxidants and The Mammalian Thioredoxin System. *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287-1317
54. Defeng Wu, Ph.D., and Arthur I. Cederbaum, Ph.D, Alcohol, oxidative stres and Free Radical Damage , *Alcohol Research & Health*, 2003;12: 277-284,
55. John J. Haddad, Oxygen homeostasis, thiol equilibrium and redox regulation of Signalling transcription factors in the alveolar epithelium, *Cellular Signalling*, 2002; 3: 799–810.

56. Fukai T, Folz RJ, Landmesser U, Harrison DG.. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. *Cardiovascular Research*, 2002; 55: 239-249.
57. Singh RP, Sharad S, Kapur S.. Free radicals and oxidative stress neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants. *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*, 2004; 5 (3) 218-225.
58. Beckman KB, Ames BN.. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*, 1998; 78 (2) 547-579.
59. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J.. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2007; 39, 44-84.
60. Wainwright C.L., Miller A.M., Wadsworth R.M., Inflammation as a Key Event in the Development of Neointima Following Vascular Balloon Injury, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2001; 28, 891-5
61. Welt FG, Rogers C., Inflammation and Restenosis in the Stent Era, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002; 22, 1796-76,
62. Leeuwenburgh C., Heinecke J.W.: Oxidative stress and antioxidants in exercise. *Current Medicinal Chemistry* 2001; 8:829-838.
63. Julio F. Turrens, Mitochondrial formation of reactive oxygen species, *J Physiol* 2003; 335-344.
64. Rubinstein I., Nasal Inflammation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Laryngoscope* 1995; 105:175-177
65. Gutteridge J.M.C., Halliwell B.: Oxidative Stress; Antioxidants In Nutrition, Health And Disease. 1994; 90-102.
66. Essi Lakari, Expression of oxidant and antioxidant enzymes in human lung and interstitial lung diseases, Oulu University Press, 2002; 17:1-86
67. Wolfram Doehner, Stefan D. Anker* Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol in chronic heart failure *Heart Metab.* 2003; 19:32–39.

68. Lusinskas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leucocyte recruitment. *Annu. Rev. Med.* 1996;47:413-421
69. Christine C Winterbourn, PhD, Margret CM Vissers, PhD, and Anthony J Kettle, PhD, Myeloperoxidase, *Current Opinion in Hematology*, 2000; 53-58.
70. Roland Stocker ve John F. Keaney JR., Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis *Physiol Rev* 2004;1381–1478.
71. Finck BN, Johnson RW, Tumor necrosis factor alpha regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin. *Microse Res Tech.* 2000;50:209-215.
72. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 1990; 21(7):1086-1090.
73. Siesjö BK. Basic mechanism of traumatic brain damage. *Ann Emerg Med* 1993; 22:959-969.
74. Uzun K., Vural H., Öztürk T., Özer F., İmecik İ.: Diagnostic value of lipid peroxidation in lung cancer. *Eastern Journal Of Medicine*, 2000; 5(2):48-51.
75. Zieba M, Suwalski M, Kwiatkowska S, Piasecka G, Grzelewska-Rzymowska, Stolarek R, Nowak D: Comparison of hydrogen peroxide generation and the content of lipid peroxidation products in lung cancer tissue and pulmonary parenchyma. *Respiratory Medicine*, 2000;94: 800-805.
76. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk L: Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress (Review). *Progress in Lipid Research*, 2004; 43:200-227.
77. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
78. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 307-326.
79. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1151-1163.

80. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9: 169-176.
81. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207-218.
82. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313-20316.
83. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23-38.
84. Levine RL. Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 790-796.
85. Requena JR, Levine RL, Stadtman ER. Recent advances in the analysis of oxidized proteins. *Amino Acids* 2003; 25: 221-226.
86. Chesemann KH, Slater TF: An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bulletin* 1993; 49: 481-493,
87. Freemann BA, Crapo JD: Biology of disease (Free radicals and tissue injury) *Lab Investigation* 1993; 47: 412-426.
88. Cross CE: Oxygen radicals and human disease. *Ann Int Medicine* 1993; 107:526 545.
89. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Radic Res*, 1998; 29: 551-63.
90. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524 26.
91. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB* 1992;6:3051-64.

92. Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-11.
93. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunohistochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol.*1993;9:371-7.
94. Marsden PA, Heng HHQ, Scherer SW et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1993;268: 478-88.
95. Guilinger RA, Paradis IL, Dauber JH et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:2037-43.
96. Özkan M, Dweik R. Nitric Oxide and Airway Reactivity. *Clin Pulm Med* 2001;8:199-206.
97. Chartrain NA, Geller DA, Koty PP et al. Molecular cloning, structure, and chromosomal localization of the human inducible nitric oxide synthase gene. *J Biol Chem* 1994;269: 6765-72.
98. Demiryurek AT, Cakici I, Kanzik I. Peroxynitrite: A putative cytotoxin. *Pharmacol Toxicol* 1998;82:113-7.
99. Pereira IR, Bertolami MC, Faludi AA, Campos MF, Ferderbar S, Lima ES, Aldrighi JM, Abdalla DS. Lipid peroxidation and nitric oxide inactivation in postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol.* 2003;80(4):406-23.
100. Van der Vliet A, Eiserich JP, Cross CE. Nitric oxide: a proinflammatory mediator in lung disease? *Respir Res.*2000;1 (2):67-72.
101. Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT, Myles C, Zhu S, Goodman RB, Hudson LD, Matalon S, Martin TR. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163 (2): 503-10.

102. Chang L-Y, Crapo JD. Inhibition of airway inflammation and hyper-reactivity by an antioxidant mimetic. *Free Radic Biol Med*. 2002;33 (3): 379-86.
104. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319: 428-436.
105. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324: 1-18.
106. Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 191-208.
107. Koppenol WH. The basic chemistry of nitrogen monoxide and peroxynitrite. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 385-391
108. Bartsaghi S, Ferrer-Sueta G, Peluffo G, Valez V, Zhang H, Kalyanaraman B, et al. Protein tyrosine nitration in hydrophilic and hydrophobic environments. *Amino Acids* 2007; 32:501–15.
109. Radi R. Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4003–8.
110. Eiserich JP, Hristova M, Cross CE, Jones AD, Freeman BA, Halliwell B, et al. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. *Nature* 1998; 391:393–7
111. Brennan ML, Wu W, Fu X, Shen Z, Song W, Frost H, et al. A tale of two controversies: defining both the role of peroxidases in nitrotyrosine formation in vivo using eosinophil peroxidase and myeloperoxidase-deficient mice, and the nature of peroxidase-generated reactive nitrogen species. *J Biol Chem* 2002; 277:17415–27.
112. Bartsaghi S, Valez V, Trujillo M, Peluffo G, Romero N, Zhang H, et al. Mechanistic studies of peroxynitrite-mediated tyrosine nitration in membranes using the hydrophobic probe N-t-BOC-L-tyrosine tertbutyl ester. *Biochemistry* 2006; 45:6813–25.
113. Gunther MR, Hsi LC, Curtis JF, Gierse JK, Marnett LJ, Eling TE, et al. Nitric oxide trapping of the tyrosyl radical of prostaglandin H synthase-2 leads to

- tyrosine iminoxyl radical and nitrotyrosine formation. *J Biol Chem* 1997; 272:17086–90.
114. Gow AJ, Duran D, Malcolm S, Ischiropoulos H. Effect of peroxynitrite-induced protein modifications on tyrosine phosphorylation and degradation. *FEBS Lett* 1996; 385: 63-66.
 115. Ischiropoulos H, Al-Mehdi AB. Peroxynitrite-mediated oxidative protein modification. *FEBS Lett* 1995; 364: 279-282.
 116. Halliwell B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo. *FEBS Lett* 1997; 411: 157-160.
 117. Ter Steege JCA, Koster-Kamphuis L, van Straaten EA, Forget PP, Buurman WA. Nitrotyrosine in plasma of celiac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 953-963.
 118. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 20313-20316.
 119. Szabo C. The pathophysiological role of peroxynitrite in shock, inflammation, and ischemia-reperfusion injury. *Shock* 1996; 6: 79-88.
 120. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Endothelium in Obstructive Sleep Apnea Inflammation, Oxidative Stress, and Repair Capacity of the Vascular. *Circulation*. 2008;117:2270-2278.
 121. Tomiyama H, Okazaki R., Inoue D, Ochiai H, Shiina K, Takata Y, Hashimoto H, Yamashina A, Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men. *Osteoporos Int* 2008; 19:1185–1192.
 122. Svatikova A, Wolk R, Maria E, Bybee KA, Singh RJ, Somers VK. Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp.Physiol* 2004;287:284-287.

123. Barreiro E, Nowinski A, Gea J, et al. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 2007 62: 1095-1101.
124. Gjørup PH, Wessels J and Pedersen EB. Abnormally increased nitric oxide synthesis and increased endothelin-1 in plasma in patients with obstructive sleep apnoea. *Scand J Clin Lab Invest*, 2008: 68; 375–385.
125. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax* 2006;61:491–495.
126. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SI. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Role of the Metabolic Syndrome and Its Components. *J Clin Sleep Med* 2008: 4; 261-72.
127. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005: 9; 211–224.
128. Sakano N, Takahashi N, Wang D, Sauriasari R, Takemoto K, Kanbara S, Sato Y, Takigwa T, Takaki J, Ogino K, Plasma 3-nitrotyrosine, urinary 8-isoprostane and 8-OHdG among healthy Japanese people. *Free Radical Research*, 2009; 43(2):183-192.
129. Zhu C, Xu F, Wang X, Shibata M, Uchiyama Y, Blomgren K, Hagberg H, Different apoptotic mechanisms are activated in male and female brains after neonatal hypoxia–ischaemia. *Journal of Neurochemistry*, 2006, 96, 1016–1027.
130. Wang XL, Rainwater DL, Leone A, Mahaney MC, Effects of diabetes on plasma nitrotyrosine levels. *Diabetes UK. Diabetic Medicine*, 2004, 21: 577–580.
131. Annemarie E. Silver, Stacy D. Beske, Demetra D. Christou, Anthony J. Donato, Kerrie L. Moreau, Iratxe Eskurza, Phillip E. Gates and Douglas R. Seals, Overweight and Obese Humans Demonstrate Increased Vascular Endothelial NAD(P)H Oxidase-p47 phox Expression and Evidence of Endothelial Oxidative Stress. *Circulation* 2007; 115; 627-637

132. Rector RS, Turk JR, Sun GY, Guilford BL, Toedebusch BW, McClanahan MW, Thomas TR, Short-term lifestyle modification alters circulating biomarkers of endothelial health in sedentary, overweight adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006; 31(5):512-7.
133. Louhelainen N, Ryttilä P, Haahtela T, Kinnula V, Djukanović R, Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. *BMC Pulmonary Medicine* 2009, 9:25
134. Parastatidis I, Thomson L, Fries M, Moore E, Fu X, Stanley L, Hazen, Heijnen FG, Dennehy MK, Liebler DC, Rader DJ, Ischiropoulos H, Increased Protein Nitration Burden in the Atherosclerotic Lesions and Plasma of Apolipoprotein A-I Deficient Mice. *Circ. Res.* 2007; 101; 368-376.
135. Baohai S, Michael N Oda, Oram JF, Jay W, Myeloperoxidase: An Oxidative Pathway for Generating Dysfunctional High-Density Lipoprotein. *Chem. Res. Toxicol.*,2009; 30:1-6.
136. Hermo R, Mier C, Mazzotta M, Tsuji M, Kimura S, Gugliucci A, Circulating levels of nitrated apolipoprotein A-I are increased in type 2 diabetic patients. *Clinical Chemical Laboratory Medicine.* 2005; 43, 601–606.
137. Baohai S, Bergt C, Fu X, Green P, Voss J, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW, Tyrosine 192 in Apolipoprotein A-I Is the Major Site of Nitration and Chlorination by Myeloperoxidase, but Only Chlorination Markedly Impairs ABCA1-dependent Cholesterol Transport. *J Biol Chem.* 2005; 280(7): 5983–5993.

10.ÖZGEÇMİŞ

Ad: Eser
Soyad: Çakmak
Doğum tarihi: 17 Nisan 1980
Doğum Yeri: Nevşehir
Medenî Hâli: Bekâr
Adres: 6.Sokak 71/2 Bahçelievler/ANKARA
Telefon: Gsm: 0 532 748 53 67 İş: 0 312 322 88 41
E-posta: esercakmak2@hotmail.com

EĞİTİM

1999-2003 • Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
1991-1998 • Ankara Atatürk Anadolu Lisesi
1986-1991 • Gülşehir Atatürk İlkokulu

DENEYİM

2005-... • Gülşehir Eczanesi - Ankara
İşletmecisi ve Mes'ul Müdürü
• Çakmak Ecza Deposu - Ankara
Yönetim Kurulu Üyesi
2003-2005 • Çakmak Ecza Deposu - Ankara
Kurucu Mes'ul Müdürü

YABANCI DİL

İngilizce • İleri düzey (Advanced)
Almanca • Başlangıç Düzeyi

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yanlarında çalıőmaktan onur ve keyif duyduğum Gazi Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Görevlilerine;

Sabır, hoşgörü ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam Doç.Dr.Sevgi AKAYDIN' a

Tez döneminin ilk günlerinden itibaren her zaman yakınlık, destek ve yardımını gördüğüm Arő.Gör.Emel ÇALIŐKAN CAN' a

En içten duygularıyla teşekkürlerimi sunarım.

Ecz.Eser ÇAKMAK



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği



KARAR TARİHİ : 26.06.2009
KARAR NO : 03

KARAR

Göğüs Hastalıkları Kliniğine ait “ Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Peroksinitrit Düzeylerinin İncelenmesi” konulu çalışma incelenmiş olup Etik Kurul tarafından uygun görülmüştür.

Doç.Dr. Öner ODABAŞ
Baştabip

Prof.Dr. Namık DELİBAŞ
2. Biyokimya Kl. Şefi

Doç.Dr. Sibel ÖRSEL
Psikiyatri Kl. Şef Yrd.

Doç.Dr. Sema HÜCUMENOĞLU
2. Patoloji Kl. Şef Yrd.

Doç. Dr. Müge ÜNAL
Farmakolog

Doç.Dr. Tuncay DELİBAŞI
Endokrinoloji Kl. Şefi

Doç.Dr. Hakan KULAÇOĞLU
4. Genel Cerrahi Kl. Şefi

Uz.Dr. S.Dinçer YETİŞ
Çocuk Sağlığı ve Hast. Uzmanı

Ecz. Ö.Lütfi SUIÇMEZ
Bazeczacı

Eğitim Koordinatörlüğü

Adres: İrfan Baştuğ Cad. Dışkapı Altındağ/ANKARA Telefon: 0 312 596 20 26 pbx Fax: 0 312 318 66 90 www.diskapieah.gov.tr