

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA APELİN,
CHEMERİN, LEPTİN, RESİSTİN VE VASPİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Eren KIRDAR ÖZTÜRK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

İkinci Tez Danışmanı
Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU

BALIKESİR - 2019

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA APELİN,
CHEMERİN, LEPTİN, RESİSTİN VE VASPİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Eren KIRDAR ÖZTÜRK

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi-Başkan

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi-Üye

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
Balıkesir Üniversitesi-Üye

Doç. Dr. Tuncay KÜME
Dokuz Eylül Üniversitesi-Üye

Doç. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi-Üye

Bu araştırma, Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2017-062 no'lu proje ile desteklenmiştir.

BALIKESİR – 2019



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan

“OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
APELİN, CHEMERİN, LEPTİN, RESİSTİN ve VASPİN DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ”

başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12 / 07 / 2019

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Özlem YAVUZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Başkan

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULARI
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Tuncay KÜME
Dokuz Eylül Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri komisyonu tarafından imzalanarak
.23. / .07. /2019 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim (05/07/2019).

Eren KIRDAR ÖZTÜRK



Bilge'ye ve Kağan'a...



TEŐEKKÜR

Tezimin y¼r¼t¼lmesinde bana rehberlik eden ve her t¼rl¼ desteklerini esirgemeyen danıŐman hocam Sayın Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI'na, ikinci danıŐman hocam Sayın Doç. Dr. Nurhan SARİOĞLU'na, tezimin y¼r¼t¼lmesinde bilimsel katkılarında dolayđ Sayın Prof. Dr. Özlem YAVUZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Özg¼r BAYKAN'a, Dr. Mehmet KÖSE'ye, ArŐ. Gör. Dr. Merve AKİŐ'a, Dr. Halil İbrahim ÖZKAN'a, Diyetisyen Hayrettin KARA'ya, Bet¼l KÖPR¼'ye, BAUN Araştırma Hastanesi Uyku Servisi'ndeki Polisomnografi Teknisyenleri Hakan YILDIZ ve Elif GÖMBAYAZ'a; bu araştırmaya sağladığı desteklerden dolayđ Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinat¼rl¼đ¼'ne, her zaman ve her koŐulda yanımda olan, yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili eŐime, anneme, babama, abime, annelerini sabırla bekleyen evlatlarım Bilge'ye ve Kağan'a teŐekk¼r ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. Solunumun Tanımlanması, Solunum Sistemi Mekanizması	8
2.2. Uykunun Tanımı ve Mekanizması	8
2.3. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması	9
2.4. Uykuda Solunum Bozuklukları	9
2.5. Uyku Apnesi	10
2.5.1. Uyku Apnesi Sendromu Çeşitleri	11
2.5.2. Uyku Apnesi Sendromunda Tanı Yöntemleri	12
2.6. Kullanılan Parametreler	13
2.6.1. Apelin Hormonu	13
2.6.2. Chemerin Hormonu	15
2.6.3. Leptin Hormonu	19
2.6.4. Resistin Hormonu	21
2.6.5. Vaspin Hormonu	21
2.6.6. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	25
3.2. Etik Açıklamalar	25
3.3. Araştırmada Örneklem	25
3.4. Kan Örneklerinin Toplanması	26
3.5. Kullanılan Gereçler	26
3.6. Kan Analizleri	34
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi	36
4. BULGULAR	38
4.1. Demografik ve Laboratuvar Parametreleri	38
4.2. Apelin Grubuna Ait Veriler	41

4.3. Chemerin Grubuna Ait Veriler	42
4.4. Leptin Grubuna Ait Veriler	43
4.5. Resistin Grubuna Ait Veriler	44
4.6. Vaspin Grubuna Ait Veriler	45
4.7. AGEs Grubuna Ait Veriler	46
4.8. BMI'nın Sitokinlerle Karşılaştırılması	47
4.8.1. BMI-Vaspin İlişkisi	47
4.8.2. BMI-Leptin İlişkisi	48
4.9. Korelasyon Analizleri	49
4.10. Bazı Değişkenlerin Regresyon Analizi	51
4.11. AHI Gruplarında Kontrol-Hafif-Orta OSA-Ağır OSA Üçlü Grup Karşılaştırmaları	52
4.11.1. Normal Dağılan Grup Verileri	52
4.11.2. Normal Dağılmayan Grup Verileri	53
4.12. Sitokinlerin Birbirleriyle Karşılaştırmaları	56
4.12.1. Resistin-Chemerin İlişkisi	56
4.12.2. Resistin-Leptin İlişkisi	57
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	78
EK-2. ETİK KURUL ONAY	79
EK-3. İZİNLER (Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu: Hasta Gönüllü Grubu)	81
EK-4. İZİNLER (Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu: Sağlıklı Gönüllü Grubu)	84

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda

Apelin, Chemerin, Leptin, Resistin ve Vaspin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı; Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSA) tanısı konulan bireylerde apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin ve ileri glikasyon son-ürünlerinin (Advanced Glycation End-products, AGEs) düzeylerinin tespit edilerek, bunların OSA patolojisiyle olan ilişkisini belirlemek ve bu parametrelerden biyobelirteç olarak faydalanmaktır. Bu amaçla, 54 OSA tanılı hasta ve 34 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Bireylerden elde edilen serum örneklerinde apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin ve AGEs düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Çalışma sonuçlarına göre; apelin düzeyi bakımından hasta (median 1,82) ve kontrol grubunda (median 1,76); anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,625$). Chemerin düzeyi ise hasta grubunda (0,023) kontrole göre (0,008) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,012$). AGEs düzeyi de hasta grubunda ($2051,7\pm 431,6$) kontrole göre ($1837,3\pm 469,9$) anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). Leptin için hasta ve kontrol grubunda ortanca değerleri 4,22 ve 3,44 olarak bulundu, anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,176$). Resistin için ortalama \pm sd değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $4,65\pm 2$ ve $5,12\pm 1,88$ olarak bulundu, anlamlı fark saptanmadı ($p=0,279$). Vaspin için ortanca değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0,277 ve 0,268 olarak tespit edildi, anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,107$).

Çalışma sonuçlarına göre; chemerin ve AGEs'te anlamlı sonuçlar elde edilirken apelin, leptin, resistin ve vaspin için istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Sonuç olarak chemerin ve AGEs'in OSA patolojisinden etkilendiği gözlenmiştir. OSA'nın teşhis ve tedavisinde bu iki parametrenin kullanılabilmesi için araştırmaların artarak devam etmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin.

ABSTRACT

The Evaluation of Apelin, Chemerin, Leptin, Resistin and Vaspin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

The aim of this study was to determine the levels of apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin and advanced glycation end-products (AGEs) in individuals who diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) and to determine their relationship with OSA's pathology and to benefit from these parameters as biomarkers. For this purpose, 54 patients with OSA and 34 healthy controls were included in the study and the blood samples taken from them. The levels of chemerin, leptin, resistin, vaspin and AGEs were determined in the sera by ELISA method. According to the results of this study; there was no statistically significant difference between the OSA patients and the control groups for the apelin values ($p = 0.625$). The median values (0,023; 0,535) for the chemerin were found to be significant ($p = 0,012$). The mean \pm SD values for AGEs in patient group (2051.7 ± 431.6) was also significantly higher compared to control group (1837.3 ± 469.9) ($p = 0.036$). However, the median values for leptin (4.22; 3.44) there was no significant difference between groups ($p = 0.17$). There was no significant difference between the groups in the mean \pm sd values for the resistin as 4.65 ± 2 and 5.12 ± 1.88 , respectively. The median values for vaspin were determined as (0,277; 0,268) for the patient and control and there was no statistically significant difference ($p = 0,107$).

According to the results of the study; significant results were obtained in chemerin and AGEs, but no statistically significant differences were found in apelin, leptin, resistin and vaspin. As a result, it was observed that chemerin and AGEs were affected by OSA pathology. In order to use these two parameters in the diagnosis and treatment of OSA, there search in this are a need to be increased and continued.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGEs:	İleri glikasyon son ürünleri
AHI:	Apne-hipopne indeksi
BA#:	Bazofil sayısı
BA%:	Bazofil yüzdesi
BMI:	Vücut kitle indeksi
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diabetes mellitus
EEG:	Elektroensefalogram
eGFR:	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
EKG:	Elektronik kardiyografi
ELISA:	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EO#:	Eozinofil sayısı
EO%:	Eozinofil yüzdesi
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
Fer:	Ferritin
FT3:	Triiodotironin
FT4:	Serbest tiroksin
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HbA1c (SI):	Hemoglobin A1c (Uluslararası Birim Sistemi)
HCT:	Hematokrit
HDL-K:	Yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol
HGB:	Hemoglobin
HIV:	Human Immunodeficiency Virus (İnsan immün yetmezlik virusu)
HOMA-IR:	İnsülin direnci
LDL-K:	Düşük dansiteli lipoprotein-kolesterol
LETO:	Long-Evans Tokushima Otsuka
LY#:	Lenfosit sayısı
LY%:	Lenfosit yüzdesi
MCH:	Ortalama eritrosit hemoglobini
MCHC:	Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu
MCV:	Ortalama eritrosit hacmi
MO#:	Monosit sayısı

MO%:	Monosit oranı
MPV:	Ortalama platelet hacmi
NE#:	Nötrofil sayısı
NE%:	Nötrofil yüzdesi
ng:	Nanogram
NGT:	Normal glukoz toleransı
NK:	Naturel Killer
nm:	Nanometre
ODI:	Oksijen desaturasyon indeksi
OLETF:	Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty
OSA:	Obstructive Sleep Apnea (Obstrüktif uyku apnesi)
PCT:	Kan trombosit hücrelerinin diğer hücelere göre yüzdelik oranı
PDW:	Kandaki diğer hücelerin yoğunluk ve boyutlarına göre trombositlerin dağılımı
pg:	Pikogram
PLT:	Trombosit, platelet
PSG:	Polisomnografi
RBC:	Alyuvar, eritrosit
RDW:	Eritrosit dağılım genişliği
sd:	Standart deviasyon
Sedim:	Kanın hücre ve diğer maddelerle sıvı kısmı arasındaki yoğunluk farkı
T1DM:	Tip-1 Diabetes mellitus
T2DM:	Tip-2 Diabetes mellitus
TG:	Trigliserid
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TZD:	Thiazolidinedione
UIBC:	Unsaturated Iron Binding Capacity (Kandaki Doymamış Demir Bağlama Kapasitesi)
VLDL-K:	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein-Kolesterol
WBC:	Akyuvar, lökosit.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.1. Yağ Hücrelerine Etki Eden Bazı Hormonlar ve Yağ Hücrelerinden Salgılanan Maddeler	7
Şekil 1.2. Resistin ve Leptinin Yağ Hücrelerinden Salgılandıktan Sonra Etki Yerleri ve Tip-2 Diyabet İlişkisi	7
Şekil 2.1. Apelinin Moleküler Yapısı.....	14
Şekil 2.2. Yaralanma, İnflamasyon, Enfeksiyon Yoluyla Oluşan Çoklu Serin Proteazdan Oluşan Chemerin Aktivasyonu	16
Şekil 2.3. Chemerin ve CMKLR1'in Yağ Dokusundaki Rollerini.....	18
Şekil 3.1. Nefelometri Çalışma Şeması.....	28
Şekil 3.2. Mikro Kuyucukların Kaplanması	31
Şekil 3.3. Birinci İnkübasyon.....	32
Şekil 3.4. İkinci İnkübasyon.....	32
Şekil 3.5. Üçüncü İnkübasyon.....	32
Şekil 3.6. Etkilenmiş Substrat.....	33
Şekil 4.1. Apelinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	41
Şekil 4.2. Chemerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	42
Şekil 4.3. Leptinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	43
Şekil 4.4. Resistinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	44
Şekil 4.5. Vaspinin Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	45
Şekil 4.6. AGEs'in Hasta ve Kontrol Grubunda Dağılımı	46
Şekil 4.7. BMI-Vaspin Korelasyonu	47
Şekil 4.8. BMI-Leptin Korelasyonu	48
Şekil 4.9. Resistin-Chemerin Korelasyonu.....	56
Şekil 4.10. Resistin-Leptin Korelasyonu	57

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Uyku Bozuklukları Sınıflaması (American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders- ICSD-3, 2014)	9
Tablo 4.1. Normal Dağılan Parametreler İçin Demografik Veriler	38
Tablo 4.2. Normal Dağılmayan Parametreler İçin Demografik Veriler	39
Tablo 4.3. Anlamlı Spearman Korelasyon Analizleri.....	49
Tablo 4.4. Bazı Değişkenlerin Regresyon Analizi.....	51
Tablo 4.5. Normal Dağılımlı AHI Grupları.....	52
Tablo 4.6. Normal Dağılmayan AHI Grupları	53



1. GİRİŞ

Uyku, bazı etkiler nedeniyle geçici ve periyodik olarak organizmanın çevresiyle olan iletişiminin kesilmesidir. Uyku ile bağlantılı olan solunum bozuklukları, uyku esnasında patolojik olarak nitelendirebilecek değişikliklere göre artış gösteren ve sözkonusu hastalarda morbidite ile mortalitenin artmasına neden olan klinik durumlardır. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA), uyku esnasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve genel olarak kan oksijen saturasyonunda azalma ile oluşur (İtil, 2015). OSA oluşumunda obezite, genetik etmenler, alkol kullanımı, yaş, sedatif ilaçlar, anatomik etmenler, horlama, cinsiyet, boyun çevresi, sigara ve bazı hastalıklar etkili olabilir.

İnsanlarda uyku sırasında üst solunum yollarında (ÜSY) tekrar tekrar oluşan tıkanıklıklardan dolayı oksijen desatürasyonu ve uyanma dönemleri olarak tanımlanan OSA, erişkin yaşlarda uyku bozuklukları içinde yoğun olarak gözlemlenen ve uykusuzluğa (insomnia) sebep olan sağlık problemidir (Young ve ark., 2002).

OSA tedavi edilmez ise metabolizma problemlerine ve birçok hastalık mekanizmasının ortaya çıkmasına neden olduğu yapılan araştırmalarla ispatlanmıştır. Bu hastalık, kısa dönemde yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmakta ve uzun dönemde de kalp-damar ve sinir sistemi rahatsızlıklarına sebep olmaktadır. (Chokroverty, 2000). OSA'da görülen ve uykuda solunumun en az 10 saniye durması nedeniyle meydana gelen apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırıp serbest oksijen radikallerinin salınımına ve bağlı olarak vasküler olaylara neden olmaktadır (Lavie, 2003). Ayrıca oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonuna yol açtığını gösteren araştırmalar mevcuttur (Yokoe ve ark., 2003). Hipoksiyle ilgili yapılan bir çalışma; hipoksinin adiposit üzerindeki insülin sinyal mekanizmasını azalttığını göstermiştir (Regazzetti ve ark., 2009). Yapılan bu çalışmalar, insülin direnci ve kronik hipokseminin uyku apne sendromuna neden olabileceğini düşündürmektedir (Spiegel ve ark., 1999).

İnsülin direncinin gelişmesinden genetik nedenler, obezite ve fiziksel inaktivite gibi faktörler sorumludur. Obez bireylerde insülin direnci orta derecededir ve glukozu hassiyet azalmıştır. Obezite ile insülin direnci arasında yüksek bir korelasyon vardır. Obez bireylerde insülin direnci gelişmişse bu durum çok faktörlü ve birden fazla genin ilgili olduğu hastalığı düşündürmektedir. (Ergün, 2003; Shuldiner ve ark., 2001).

Obezite, yağ dokusunun aşırı artışıdır. Son yıllardaki çalışmalar beyaz yağ dokusunun adipokinler olarak tanımlanan bir grup biyoaktif polipeptidi ürettiğini, onları sekrete ederek endokrin bir organ olarak çalıştığını göstermiştir. Adipokinlerin insülin direnci, inflamasyon, hipertansiyon, kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar gibi obezite ile ilişkili hastalıkların gelişiminde önemli bir yeri olduğu tespit edilmiştir (Motor ve ark., 2014).

İnsülin direnci, diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili olduğundan ciddi bir halk sağlığı problemidir (Reaven ve ark., 2004; Shamseddeen ve ark., 2001). Vücut yağ indeksini direkt olarak ölçmek zordur. Günümüzde bu iş için ‘Vücut Kitle İndeksi’ (BMI) kullanılmaktadır. BMI, ‘kişinin vücut ağırlığı/boyunun karesi’ işlemiyle hesaplanır. Beslenme alışkanlıklarının değişmesi ve yaşam şartlarının kalitesinin artması ile obezite ve obeziteye ilişkin hastalıklarda artış görülmektedir. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (2010) ön çalışma raporuna göre; Türkiye’de obezite oranı erkek bireylerde % 20,5, kadın bireylerde % 41, toplam olarak ise % 30,3’tür (Motor ve ark., 2014).

Yağ dokusunun esas görevi, enerji depolamaktır. Bu görev, glukozdan yağ asidi sentezlenerek ya da lipoproteinler ile taşınan yağlar depolanarak olur (Jacobive ark., 2012). Yağda eriyen vitaminlerin depolanması ve fiziksel koruma sağlanması da yağ dokusunun diğer görevlerindedir. Yağ dokusu adiposit, fibroblast, lökosit ve makrofaj hücrelerden oluşur. Vücutta beyaz yağ dokusu ve kahverengi yağ dokusu olmak üzere iki çeşit yağ dokusu vardır. Son yıllardaki çalışmalar beyaz yağ dokusunun biyoaktif polipeptidler olan adipokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ gibi davrandığını göstermiştir (Motor ve ark., 2014; Nadir ve Oğuz, 2009).

Adipositlerden ve adipositler arasındaki bağ dokusu hücrelerinden salgılanan proteinlerin (adipokinler); otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu tespit edilmiştir (Gimble, 2003). Adipoz doku enerji deposu olmakla beraber endokrin bir organ olarak işlev görür (Liu ve ark., 2013; Wozniak ve ark., 2009).

Adipoz dokuyla ilgili olarak birçok fonksiyon tanımlanmıştır. Fiziksel koruma, enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogenezis fonksiyonlarına ek olarak; günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden sentezlenen adipositokinler adı verilen proteinler sayesinde otokrin, parakrin etkileri olduğu da bulunmuştur (Gimble, 2003). Adipoz doku sadece enerji kaynağı değildir, birçok sitokin ve yağ dokusu kaynaklı peptidleri salgılama yeteneği olan aktif bir organdır. Bu nedenle yeni metabolik özelliklerin varlığı araştırılabilir (Çekmez ve ark., 2014).

Bağ dokusunun özel bir tipi olan adipoz doku, organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipoz doku sadece yağ depolayan adipositlerden oluşan bir depo değildir, bu doku salgıladığı adipokin adı verilen hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci etkiler.

Yağ doku, birçok adipokini üretip dolaşıma katar. Bu adipokinlere son yıllarda ilave olarak apelin hormonu eklenmiş olup, bu hormonun lokal ve sistemik etkileri sayesinde enerji metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, insülin duyarlılığı ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu etkilerin hangi mekanizmalar üzerinden nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Peptidin fizyolojik görevine ait literatür sınırlıdır. Söz konusu fizyolojik mekanizmaların araştırılması gerekmektedir (Sandal ve Tekin, 2013).

Adipoz doku, endokrin organ gibi görev yapmaktadır. Apelin, adipokin ailesine yeni katılmış peptid yapıda bir hormondur. Birçok fizyolojik rol üstlenen apelin, G-protein kenetli orfan apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır.

Apelin, yağ dokusundan insülinin etkisi ile sentezlenir, obezite ilişkili hiperinsülinizm ve insülin dirençli vakalarda yüksek düzeyde plazma apelin seviyesi bulunmaktadır (Hosoya ve ark., 2000). Akut intravenöz olarak apelin enjekte edilen farelerde glukoz kullanımı iskelet kasında artmaktza iken kan şekeri ise düşmektedir.

Apelinin bu yönüyle insülin rezistansının kontrolünde etkili olduğu düşünülmektedir (Çekmez ve ark., 2014; Dray ve ark., 2008).

Tatemoto ve ark. (1998) tarafından sığır mide öz suyundan izole edilmiştir. Adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir. Apelin çalışmaları, başlangıçta kardiyovasküler sistem üzerine yoğunlaşmış ise de daha sonra yapılan çalışmalarda apelinin, gıda alımının düzenlenmesinde (Sunter ve ark., 2003), sıvı metabolizmasının regülasyonunda (Taheri ve ark., 2002), deneysel ağrı modellerinde (Lu ve ark., 2012), kemik metabolizmasında (Tang ve ark., 2007) ve insan adipositlerinden oluşan oksidatif stresin önlenmesi gibi süreçlerde rol oynadığı bildirilmiştir.

Obez ve hiperinsülinemik insan ve farelerde artan yeni bir adipokindir. Plazma apelin seviyeleri ve BMI arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Farelerde insülin sekresyonunu inhibe eder, apelinin glukoz homeostasisinin düzenlenmesinde de görevli olduğu tahmin edilmektedir. Ancak insülin sekresyonu üzerine apelinin inhibitör etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Akçılar ve Turgut, 2015).

Dört farklı obez fare modelinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sadece hiperinsülinemi olan modellerde apelin düzeyinde anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışma ile insüline bağımlı farelerde düşük insülin düzeylerinin adipositlerden apelin salgılanmasındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Boucher ve ark., 2005).

Chemerin; yağ dokusundan salınan adipokinler arasında son keşfedilenlerdendir (Naqpal ve ark., 1997; Zabel ve ark., 2005). Ayrıca karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer, over, hipofiz gibi çok sayıda dokudan eksprese edilir (Wittamer ve ark., 2003).

Beyaz yağ dokusu chemerin sinyalizasyonu için bir kaynak - hedeftir. Chemerinin, salgılanan bir protein olup adipogenesis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici role sahip olabileceği düşünülmektedir (Goralski ve McCarthy, 2007).

Vaspin, serin proteaz inhibitör ailesinin üyesi olup son yıllarda keşfedilen, visseral yağ dokusundan salınan bir adipokindir. Vaspin, ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize olup Tip 2 Diabetes Mellitus'lu (T2DM) hayvan modelleri olan Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) kobaylarından izole edilmiştir (Kawano ve ark., 1992; Lago ve ark., 2007). Vaspinin serin ailesine ait olabileceği düşünülmektedir. Vaspin ekspresyonu, diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azalırken ve serum vaspin seviyeleri insülin veya piaglitazone tedavisiyle normale dönmektedir (Youn ve ark., 2008).

Bazı çalışmalarda serum vaspin düzeyinin, diyabetin kötüleşmesiyle ve kilo kaybı ile uyumlu olarak azaldığı, insülin ve piaglitazon tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir. Obez farelerde vaspin uygulamasının, glukoz tolerans ve insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir (Çekmez ve ark., 2014; Hida ve ark., 2005).

Vaspin hormonunun, obez bireylerde artış gösteren leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonunu baskıladığı; yine obez bireylerde azalan adiponektin ekspresyonunu ise stimule ettiği yönünde çalışmalar vardır (Hida ve ark., 2005; Rabe ve ark., 2008; Trayhurn ve Wood, 2004). Bu yöndeki çalışmalar doğrultusunda vaspin hormonunun, obezite ve metabolik sendromla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (Hida ve ark., 2005).

Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptinin plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı belirtilmiştir (Hogard ve ark., 1997; Sinha, 1997;).

Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere 2 formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar ile obez bireylerin serum leptin formunun büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir (Brabant ve ark., 2000; Sinha ve ark., 1996). Bu nedenle de obez kişilerde serbest leptin formu artışının tespit edilmesi; obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliği değil, leptin rezistansı olduğu hipotezini destekleyen kanıtlardan biri olarak görülmektedir (Aslan ve ark., 2004).

İnsülin, hücrelerde lipogenezi hızlandırır, diğerleri ise lipolizi aktive ederler. Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfi ile yağ hücresinin merkezi sinir sistemini

etkileyen bir periferik sinyal olarak leptini oluşturduğu bulunmuştur (Şekil 1.1.), (Ergün, 2003).

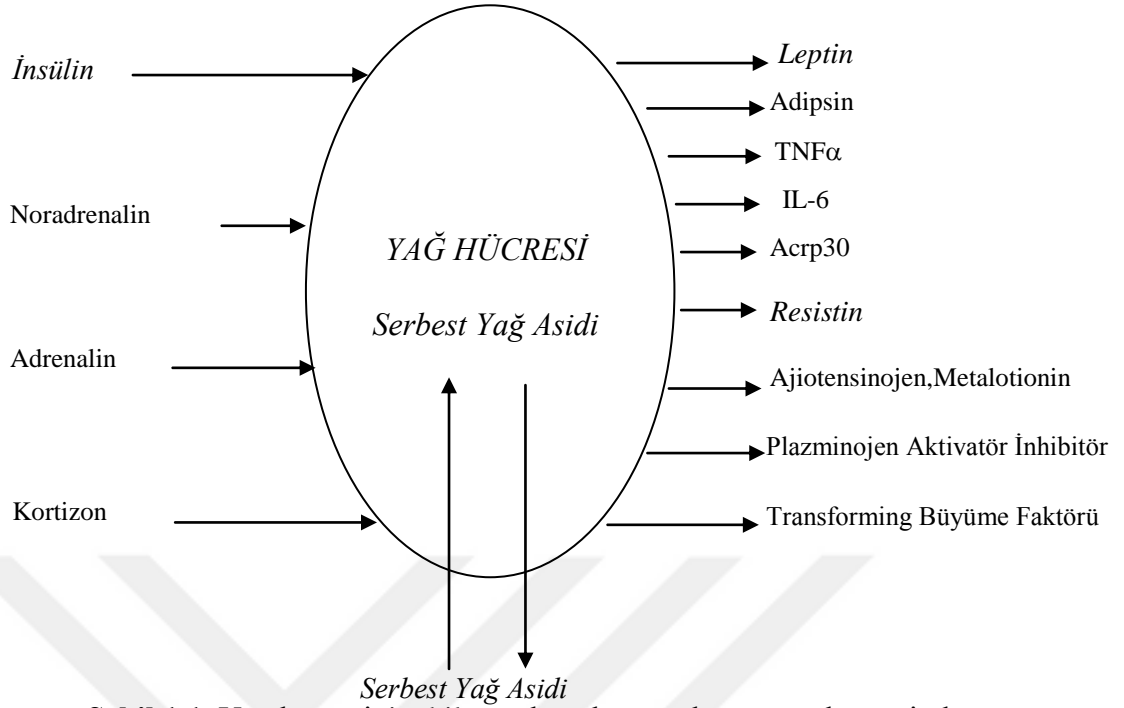
Resistin, antidiyabetik ilaç thiazolidinedion'ların (TZD) mekanizması araştırılırken keşfedilmiştir. TZD'lerin yağ hücresinde nükleer reseptörlerle birleşmek ve insülin hassasiyetini düzenlemek gibi fonksiyonları vardır (Ergün, 2003).

Resistin, ilk olarak 2001 yılında yağ dokusuna ait spesifik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Hayvan deneylerinde resistin ile obezite, metabolik sendrom ve T2DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Steppan ve ark., 2001).

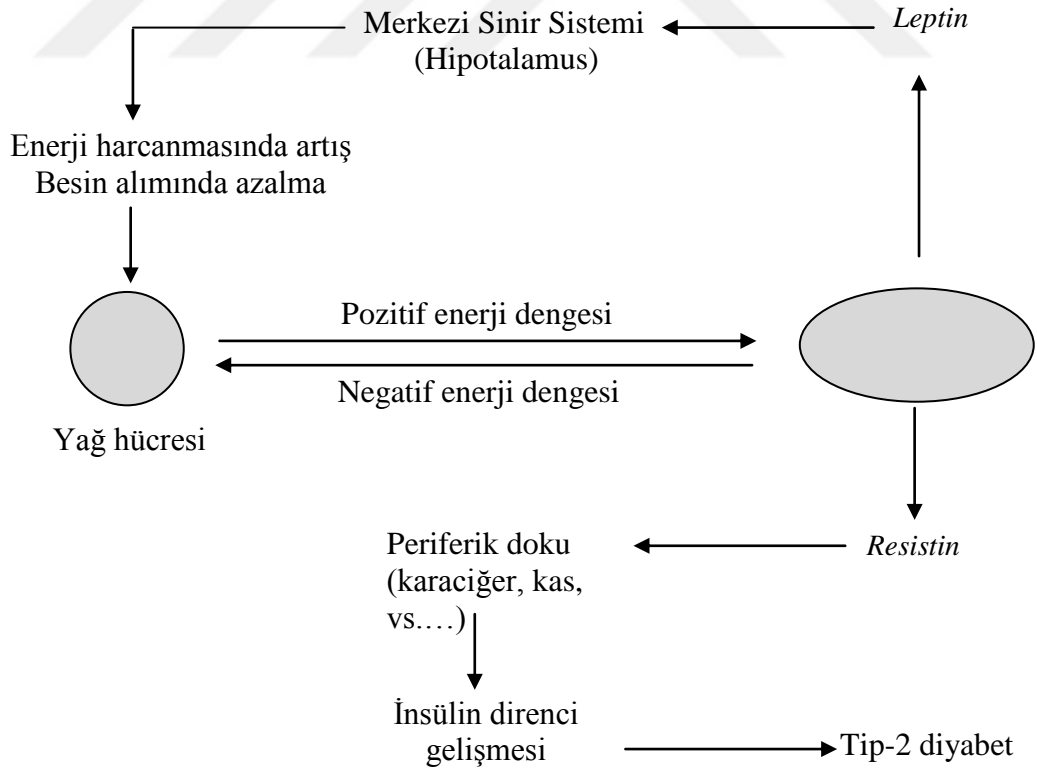
Resistin, glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar; hücrelerin glukoz alınımına ve insüline duyarlılığını azaltıp insülin direnci gelişmesine neden olur. Obezite ve T2DM ile bağlantılı bir hormon olup, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak bilinmektedir (Şekil 1.2.), (Ergün, 2003).

İleri glikasyon son ürünleri (AGEs), hücrenin yaşlanma süreci için risk molekülleridir. Vücudumuzdaki yapı taşları (protein, lipit ve nükleik asitler), fruktoz, galaktoz ve glukoz gibi monosakkaritlerle glikasyona uğrarlar ve AGEs'nin oluşumu ile sonlanır (İleri Glikasyon Son Ürünleri, Synevo, 21.Mart.2019).

Bu çalışmada apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin ve AGEs parametrelerinin OSA teşhisi konulan hastalardaki değerlerinin, kontrol grubundaki parametre değerleri ile karşılaştırılarak OSA teşhisinde kullanılma potansiyellerinin araştırılması amaçlanmıştır.



Şekil 1.1. Yağ hücrelerini etkileyen bazı hormonlar ve yağ hücrelerinden salgılanan maddeler (Ergün, 2003).



Şekil 1.2. Resistin ve leptinin yağ hücrelerinden salgılandıktan sonra etki yerleri ve Tip-2 diyabet ilişkisi (Ergün, 2003).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Solunumun Tanımlanması, Solunum Sistemi Mekanizması

Solunum, dokulara oksijen sağlayan ve dokulardan karbondioksitin uzaklaştırılmasını sağlayan bedensel bir mekanizmadır. Solunum, soluk alma (inspiryum) ve soluk verme (ekspiryum) fonksiyonlarından oluşur. Solunum sisteminin 4 ana fonksiyonu vardır (Vagas ve Akgül, 20.Mart.2019):

- a) Atmosfer ve alveoller arasında havanın giriş çıkışı anlamına gelen akciğer ventilasyonu,
- b) Alveoller ve kan arasında oksijen ve karbondioksitin difüzyonu,
- c) Kan, vücut sıvıları ve dokular arasında oksijen ve karbondioksitin taşınması,
- d) Ventilasyonun düzenlenmesidir.

2.2. Uykunun Tanımı ve Mekanizması

Uyku, zihinsel ve fiziksel sağlığımızı her gün yenilememiz için önemli olan ve yaşamımızın üçte birini kapsayan en önemli fiziksel ihtiyaçlardan biridir (Tagluk ve Sezgin, 2011). Uykunun amacı, restoratif (yenileyici) teoriler ve evrimsel (uyumcul) teoriler olmak üzere iki şekilde açıklanabilmektedir. Restoratif teoriler uykuda yenilenme ve onarım süreçleri olduğunu, evrimsel teoriler ise uykunun zaman içerisinde edinilmiş canlı kalmayı sağlayan uyumsal süreçler olduğunu ileri sürer (İtil, 2011). Deneklerin uykusuz bırakılarak yapıldığı çalışmalarda, kas gücü ve bedensel fonksiyonlarda ciddi bir kayıp olmadığı fakat beyin fonksiyonlarında ve bilişsel işlevlerde önemli azalmalar olduğu saptanmıştır. Ayrıca beynin elektriksel aktivitesinde de önemli bozulmalar izlenmiştir. Çalışmaların sonucunda, uykunun beden dinlenme ihtiyacı için değil, beynin uyanık durumdayken normal fonksiyon gösterebilmesi için önemli olduğu saptanmıştır (Uludağ, 20.Ekim.2018).

2.3. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması

Uyku ile ilgili hastalıklar, toplumda yaygın olarak görülmekte ve kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bunun yanında kardiyovasküler, nörolojik, psikiyatrik ve metabolik hastalıkların ortaya çıkma riskini artırarak kişinin sağlığında bozulmaya neden olmaktadır. Uyku ile ilgili hastalıklar içerisinde en önemli olanlardan biri, uykuda solunum bozukluklarıdır. Tedavi edilmez ise uykuda ölümlere kadar varan ağır sonuçlara varabilir. Bu nedenle, hastanın uyku ile ilgili problemlerinin araştırılması ve doğru tanının konularak tedavi edilmesi hayati önem taşımaktadır.

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması, 2014 yılında ana kategoriler halinde şu şekilde tanımlanmıştır:

Tablo 2.1. Uyku bozuklukları sınıflaması (Sateia, 2014).

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku hastalıkları

2.4. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları arasında en sık görülen, uyku apnesi sendromudur ve tanısında altın standart inceleme yöntemi olarak polisomnografi (PSG) kullanılmaktadır. Fakat yöntemin birçok dezavantajı vardır. Bunlar arasında; PSG kaydı için uyku laboratuvarlarına ve yetişmiş teknik elemanlara gereksinim olması, tam kapasiteli uyku laboratuvarlarının az olması nedeniyle uzun bekleme listelerinin oluşması, kayıtların gece boyunca ve en az 6 saat süreyle yapılması nedeniyle teknik personelin ve cihazların tüm gece boyunca çalışmasının gerekmesi, bu yüzden de testlerin pahalı olması sayılabilir. Ayrıca hastanın kendi yatağı dışında hastane odasında uyumasının gerekmesi, bunun yanında test için birçok parametreye

bakılması, bu nedenle de hastaya birçok sensörün takılması hastanın rahat uyuyamamasına neden olabilmekte ve test tekrarlanabilmektedir. PSG işlemi uzun bir zaman dilimine yayılmaktadır. Bu dezavantajlarından dolayı, uyku apne sendromunun tanısında PSG dışında başka yöntemler araştırılmıştır.

Literatürde solunum parametreleri, nazal akış sinyalleri, EEG sinyalleri ve EKG'den elde edilen özelliklere göre uyku apne tespitine yönelik yapılan çalışmalar vardır.

Yukarıda sözü edilen apne tespitini PSG' ye göre daha az parametreyle ve mümkünse hastanın kendi evinde yapmayı öneren çalışmaların hiçbiri, tam manası ile başarılı olamamıştır. Ayrıca, geliştirilen cihazları hastanın kendi kendine uygulaması güçtür. Birçoğu hastayla elektriksel bağlantılar içermekte, rahatsızlık vermekte ve hastanın hareketlerini sınırlamaktadır.

2.5. Uyku Apnesi

Uykuda solunum bozuklukları içerisinde en sık rastlanan uyku apne sendromu, her yaşta kadın ve erkekte yaygın olarak görülmektedir. Ülkemizdeki yaygınlığı %0,9-1,9 arasında bulunmuştur (Özkurt, 2012). 65 yaş ve üstü dönemde, hastalığın yaygınlığının arttığı tahmin edilmektedir (Köktürk ve Ulukavak Çiftçi, 2002). ABD'de, 30-65 yaş grubunda 12 milyon kişinin uyku apne sendromu hastası olduğu ve bunların da yaklaşık %25' nin orta veya ağır dereceli olduğu tahmin edilmektedir (Menzaghi ve ark., 2002).

Uyku apnesinin en sık belirtisi, horlamadır. Horlama, uykudaki gürültülü solunumdur. Gürültünün şiddetine göre horlayan kişiyle aynı yatağı paylaşanı, aynı evde kalanları, hatta komşuları rahatsız eden bu durum uyku sırasında boğazdaki daralmadan kaynaklanmaktadır. Boğazda bademcikler, küçük dil, damak yapısı gibi darlık oluşturan nedenler dışında aşırı kiloluluk, alkol alımı, yorgunluk, uykusuzluk gibi durumlar da horlamayı artırır. Horlama, horlayan kişi için sorun değilse de horlamayı işiten, bu sebeple rahat uyuyamayan eşin, aile bireylerinin, arkadaşların uyarıları sonucu polikliniğe başvuru ile sonuçlanır. Horlama yaşla birlikte artar, orta yaş ve üzerinde toplumun yaklaşık yarısında görülmektedir. Horlamada rol oynayan boğazdaki daralma daha da belirginleştğinde havayolu tamamen tıkanır, nefes

kesilir. Gürültülü horlamalar arasında nefes, dolayısıyla horlama yaklaşık 10 saniye üzerinde durup ardından tekrar nefes alma ve gürültülü horlama başlarsa ve bu durum, uykuda sık tekrarlırsa 'tıkayıcı (obstrüktif) uyku apne sendromu' olarak adlandırılır (Uyku bozuklukları, Türk Nöroloji Derneği, 20.Mart.2019).

2.5.1. Uyku Apnesi Sendromu Çeşitleri

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSA)

OSA, uykuda iken üst hava yolundaki tıkanıklıklardan dolayı tekrarlayan solunumsal bozukluklar (apne, hipopne) sonucu gelişen, vücuttaki çoğu sistemi etkileyen bir sağlık problemidir.

Hastalık, uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı ile hipoksemi, uyanma reaksiyonları (arousal: elektrofizyolojik olarak 3 saniyeden fazla bir sürede elektroensefalogram (EEG) dalga frekansında ani artışla saptanan, uyanma reaksiyonu) sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı formunda oluşmaktadır. Sonuçta uyku bozukluğuna ve kardiyovasküler sorunlara sebep olmaktadır. Ciddi obez olan kişilerde uyku apne sendromu sıklıkla görülmektedir. Sebebi ise üst havayolundaki yumuşak dokunun artması ve uyku sırasında üst havayolunda kollaps olmasıdır. Genetik ve çevresel etkenlerin yüz yapısı; üst hava yolundaki yumuşak dokular, vücut yağ dağılımı, üst hava yolunun nörolojik kontrolü, solunumun merkezi düzenlenişi gibi süreçleri ve OSA'ın gelişimini belirlediği söylenebilir.

OSA, tüm olguların %90-95'ini oluşturmaktadır. Bu nedenle uyku apne sendromu denildiğinde 'obstrüktif uyku apne sendromu' anlaşılmaktadır. OSA'da solunum çabası sürerken ağız ve burunda hava akımı yoktur.

OSA'da karakteristik PSG bulguları aşağıdaki gibidir (İtil, 2011):

- Yüzeysel uykuda artma, derin uyku ve REM süresinde azalma görülür.
- Apneler ve hipopneler sık tekrarlar.
- Oksijen desatürasyonları sık tekrarlar.
- Apne sırasında paradoksal göğüs ve karın hareketleri görülür.

- Apne sırasında kalp ritmi genellikle yavaşlar ve apneden sonra hızlanır; aritmiler görülebilir.

OSA'ya obeziteye bağlı bazı metabolik hastalıklar (T2DM, yağlı karaciğer sendromu, dislipidemi), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, felç), merkezi sinir sistemi hastalıkları (demans) gibi etkenlerin sebep olması (Blüher ve Mantzoros, 2015; Demirci ve Gün, 2017; LeRoith ve ark. 2008; Van Gaal ve ark. 2006), yağ hücrelerinin biyolojisini anlama ile obezlerdeki adipoz dokuda ve diğer metabolik faaliyetlerde oluşan değişimlerin anlaşılmasına yönelik araştırmaların artmasına neden olmuştur.

Santral Uyku Apnesi Sendromu

Uyku sırasında 10 saniye veya daha fazla sürede ağız ve burundaki hava akımı durur, beraberinde solunum çabası da yoktur (Demir, 2011). Obstrüktif uyku apnesinin tersine, santral uyku apnesinde solunum çabası yoktur. Gündüz saatlerinde uyku hali, dinlendirici olmayan uyku, uykuya dalmakta ve sürdürmekte zorluk, arada sırada horlama ve boğulma hissiyle uyanma santral uyku apne sendromunun başlıca semptomlarıdır.

Mikst Uyku Apnesi Sendromu

İlk olarak ağız ve burundaki hava akımının durması ile beraber karın ve göğüs solunumunun da durması şeklinde gerçekleşir. Daha sonra hava akımının durmasıyla beraber, karın ve göğüs solunum eforunun yeniden başlamasıdır. Kısaca, başlangıçta santral tipte olan apnenin, daha sonra obstrüktif apne halini almasıdır (İtil, 2011).

2.5.2. Uyku Apnesi Sendromunda Tanı Yöntemleri

Uyku apne sendromunun tanısında kullanılan yöntemler; klinik tanı, radyolojik tanı, endoskopik tanı ve PSG'dir (Fırat, 2011). Klinik tanının amacı, klinisyenin hastanın şikayetlerini dinlemesi ve fiziki muayene yaparak hastalık hakkında öngörü oluşmasına yardımcı olmaktır. Radyolojik tanıda, sefalometri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, floroskopi ve akustik refleksiyon gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Endoskopik tanı ise, dinamik havayolu

değişikliklerini inceleyerek havayolunun tıkanığı seviyeyi belirler ve üst solunum yolunun değerlendirilmesini sağlar.

2.6. Kullanılan Parametreler

2.6.1. Apelin Hormonu

Adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan proteinlerin (adipokinler) otokrin, parakrin ve endokrin etkileri vardır (Gimble,2003). Adipoz dokunun yalnız bir enerji deposu olmadığı, aksine aktif bir endokrin organ olarak çalıştığı gerçeği yaygın olarak kabul edilmektedir (Liu ve ark. 2013; Wozniak ve ark., 2009).

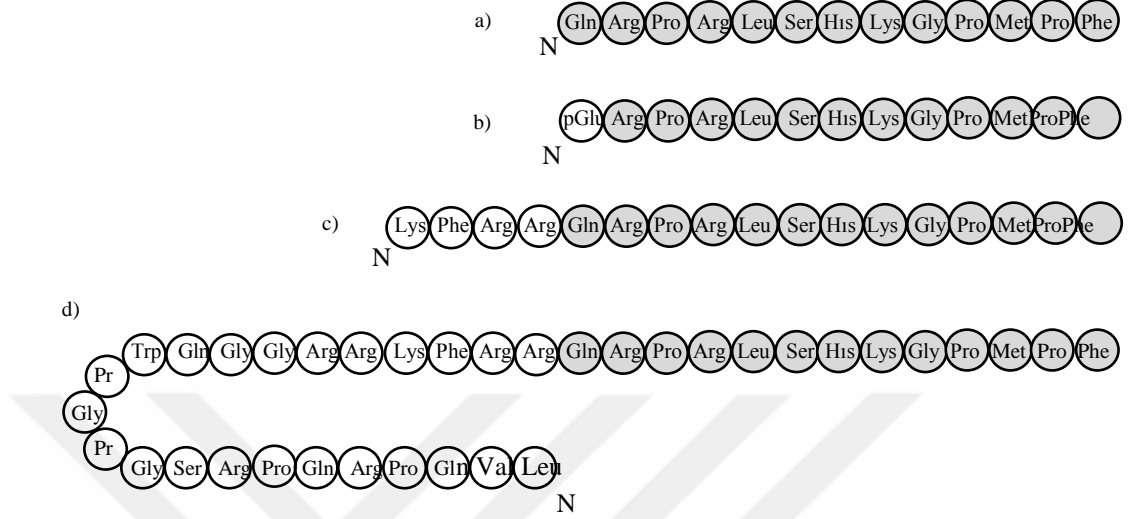
Tatemoto ve ark. (1998) tarafından sığır mide öz suyundan izole edilen apelin, adipoz doku ailesi için tanımlanmış yeni bir üyedir, G-protein kenetli (APJ) reseptörünün endojen bir ligandıdır ve etkilerini APJ'ye bağlanarak göstermektedir.

Yapılan çalışmalar, apelinin kardiyovasküler fonksiyonlar (Katugampola ve Davenport, 2003), ön hipofiz fonksiyonları ve sıvı homeostazisinin düzenlenmesinde rolünün olduğunu (Reaux ve ark., 2001), ayrıca apoptozun baskılanmasında görev aldığını (Tang ve ark., 2007) ve HIV (insan immün yetmezlik virüsü) enfeksiyonunda da bir koreseptör olarak çalıştığını (Cayabyab ve ark., 2000) göstermiştir.

Apelin 'ters farmakoloji' ile tespit edilmiş bir adipokindir. 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, 1998 yılında da bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (Beltowski, 2006). 77 aminoasitlik bir prepro-apelinden köken alır ve farklı kısımlarından parçalanarak değişik sayıda aminoasitlere sahip parçalar oluşturur (Şekil 2.1.), (Sandal ve Tekin, 2013).

Apelin reseptörünün aktivasyonu sağlayan apelin formları en az 12 C uç kalıntısı içerir (Medhurst ve ark., 2003; Tatemoto ve ark., 2001). Son 12 C uç, aminoasit formu en kısa aktif sıradır. Bundan daha kısa peptidler (apelin-11, apelin-10) ise inaktiftir (Naqpal ve ark, 1997). Apelinin büyük aktivitesi ve reseptöre bağlanmasında preproapelinin C ucu büyük önem taşımaktadır. Apelin formlarının

büyük uç kısmı ise, peptidin reseptöre bağlanmasında anahtar görevdedir (Naqpal ve ark, 1997).



Şekil 2.1. Apelinin moleküler yapısı. a) Apelin-13, b) p[Glu] Apelin-13, c) Apelin-17, d) Apelin-36 (Gri renkli aminoasit dizisi bütün aminoasit formları için ortak, beyaz renkli dizi ise apelin formlarına göre değişiklik göstermektedir (Sandal ve Tekin, 2013).

Apelinin etkileri, formlarına bağlı olarak değişir; 16 ve 17 aminoasitten oluşan apelin, 36 aminoasit içeren apelin formundan daha güçlü bir biyolojik aktiviteye sahiptir. Apelinin aşağıdaki sistemler üzerine etkileri bulunmaktadır (Naqpal ve ark, 1997):

1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri,
2. Sıvı elektrolit dengesi üzerine etkileri,
3. Sindirim sistemi üzerine etkileri,
4. Besin alımı üzerine etkileri,
5. Üreme sistemi üzerine etkileri,
6. Solunum sistemi üzerine etkileri.

Adipoz doku, sadece bir enerji dokusu değildir. Aynı zamanda organ görevi de görür. Ayrıca yağ doku birçok adipokini üretip dolaşıma katar. Bu adipokinlere son yıllarda ilave olan apelin hormonu, lokal ve sistemik etkileri sebebiyle enerji metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, insülin duyarlılığı ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkiye sahiptir. Bu etkilerin hangi mekanizmalar üzerinden nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Peptidin fizyolojik görevine ait literatür sınırlıdır. Sözkonusu fizyolojik mekanizmaların araştırılması gerekmektedir (Sandal ve Tekin, 2013).

2.6.2. Chemerin Hormonu

Yağ dokusundan salınan adipokinler arasında son keşfedilenlerdendir. G-proteini ile birleşerek CMKLR1 reseptörü (Chem R23 veya DEZ olarak da bilinen) için bir ligand oluşturur (Naqpal ve ark., 1997; Zabel ve ark., 2005). Yağ dokusu, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer, over, hipofiz gibi çok sayıda dokudan eksprese edilir. CMKLR1 ise öncelikle nötrofiller, aktive makrofajlar ve dendritik hücreler gibi immün sistem hücrelerinde bulunmuştur (Wittamer ve ark., 2003).

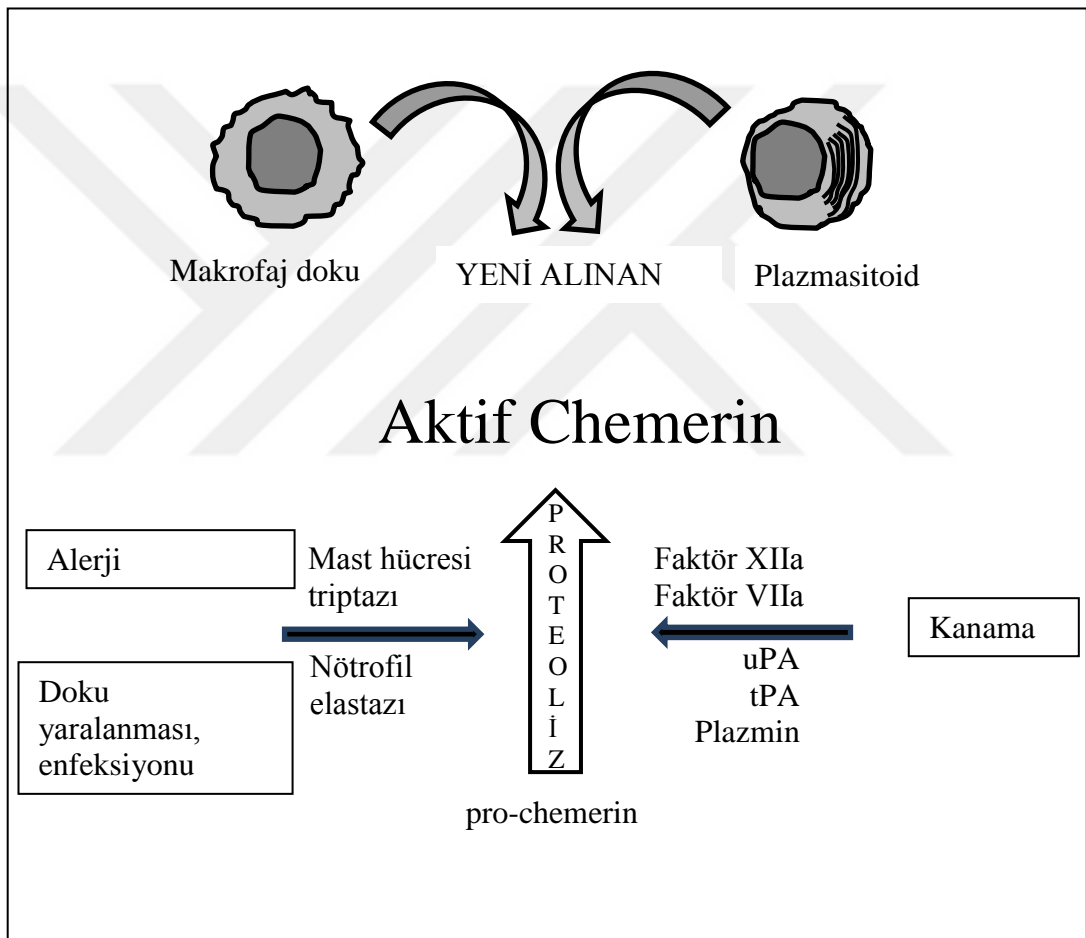
18 kDa'luk tam uzunlukta inaktif bir pro-protein olan prochemerin olarak salınır. Ekstrasellüler olarak C-terminal ucundan, koagülasyon ve fibrinolitik kaskada ait plazmin, faktör XII a ve C1s ile aktive nötrofil granüllerinden salınan nötrofil elastaz ve cathepsin-G ve mast hücrelerinden salınan serin proteazların etkisi ile 16 kDa' luk aktive kısa formu olan chemerine dönüştürülür (Meder ve ark., 2003; Wittamer ve ark., 2005; Zabel ve ark., 2005).

Chemerinin serin proteazlarınca aktif formuna dönüştürülmesi Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.

Tam uzunluktaki chemerin, kısaltılmış formuna göre düşük biyoaktiviteye sahiptir. Yağ dokusunda hangi formunun bulunduğu açık değildir fakat chemerini aktive eden proteaz olan C1s ve cathepsin G, yağ dokusundan eksprese edilmektedir. (Kershaw ve Flier, 2004; Wittamer ve ark. 2005; Zabel ve ark., 2005). Bu bilgiler sonucunda, chemerinin obez kobaylarda proteolitik ayrılma ile bioaktif forma dönüşeceği, zayıf kobaylarda inaktif form olan uzun formda kaldığı düşünülmektedir. Ayrıca bu biyoaktif regülasyonun, yağlanma ve inflamasyon gibi

ileri basamaklar için başlatıcı bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir (Goralsky ve McCarthy, 2007).

Çalışma sonuçları insanlardaki chemerin düzeyinin plazmada 3.0 nM, serumda 4.4 nM iken; kobaylarda plazmada 0,6 nM, serumda 0,5 nM olarak tespit edilmiştir. Beyaz yağ dokusu chemerin sinyalizasyonu için bir kaynak ve hedeftir. Bir adipokin olan chemerin salgılanan bir proteindir, adipogenesis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici rolü olduğu düşünülmektedir (Goralsky ve McCarthy, 2007).



Şekil 2.2. Yaralanma, inflammasyon, enfeksiyon yoluyla oluşan çoklu serin proteazdan meydana gelen chemerin aktivasyonu. Chemerinin serin proteazlarıyla aktif formuna dönüştürülmesi (Baytekin, 2009).

Goralski ve ark. nın (2007) çalışmasında; kobay chemerin mRNA'sı beyaz yağ dokusu, karaciğer ve plasentada yüksek seviyede, overde orta seviyede eksprese edildiği bulunmuştur. Chemerinin mRNA düzeyleri, diğer dokularda

karaciğerdekinden %5 daha az tespit edilmiştir. CMKLR1 mRNA ekspresyonu beyaz yağ dokusunda en yüksek iken karaciğer, kalp ve plasenta ise orta düzeyde gösterilmiş, diğer dokularda da çok düşük düzeyde gösterilmiştir. Yine bu çalışmada chemerin ve CMKLR'in epididim, perirenal, mezenterik, inguinal bölge beyaz yağ dokusu depolarında benzer düzeyde eksprese edildiği belirlenmiştir.

Karşılaştırmalı olarak kahverengi yağ dokusunda düşük seviyelerde chemerin ve CMKLR1 eksprese edilmesinin tespiti; chemerin ve CMKLR1'in primer fonksiyonlarının, kahverengi yağ dokusunun ısı regülasyonunun tersine, beyaz yağ dokusunda enerji depolanmasının olduğunu düşündürmektedir (Goralsky ve ark., 2007).

Bozaoğlu ve ark. nın (2007) chemerinin adipogenezisteki rolü üzerine yapılan çalışmasında; fibroblastların yağ hücresine farklılaşması esnasında, chemerin gen ekspresyonunu gözlemlemişlerdir. Chemerin gen ekspresyonunun farklılaşmamış fibroblastlara kıyasla farklılaşmış yağ hücrelerinde, yaklaşık 20 kat artış gösterdiğini saptamışlardır. Aksine CMKLR1 gen ekspresyonunun ise farklılaşma sırasında yaklaşık 10 kat kadar azaldığı gösterilmiş ve chemerinin CMKLR1 gen ekspresyonu üzerine negatif feedback etki gösteriyor olabileceği sonucuna varılmıştır (Bozaoğlu ve Bolton, 2007). Takahashi ve ark. (2008) beyaz yağ dokusunun chemerinin majör kaynaklarından biri olduğunu tespit etmişlerdir.

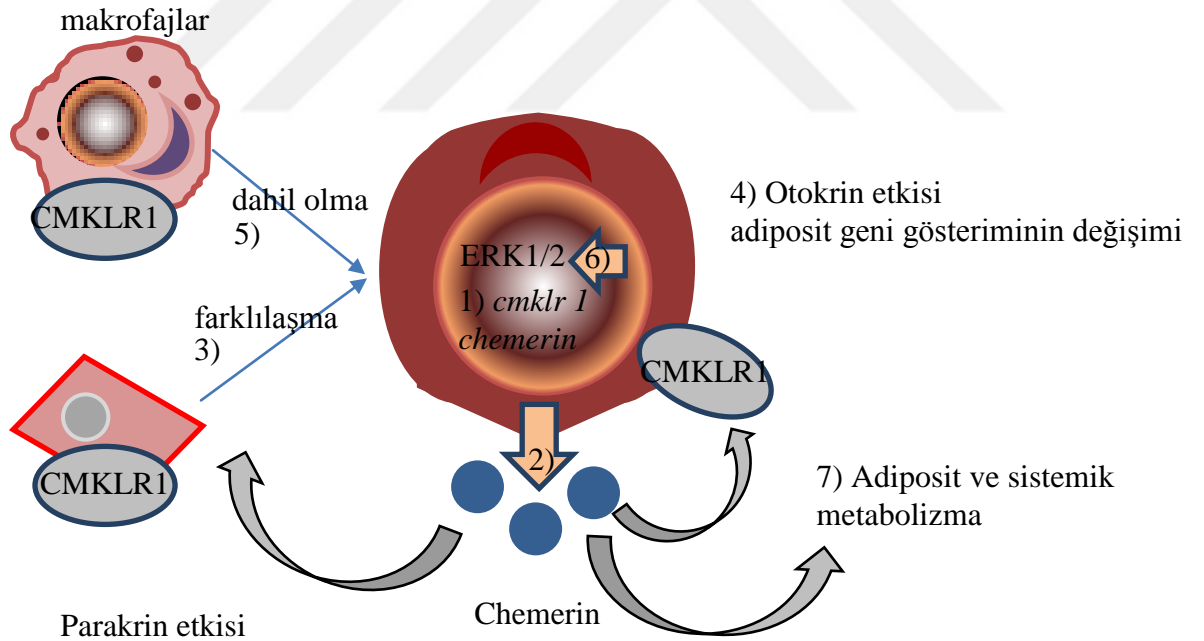
Chemerinin inflamasyon veya doku hasarında antijen sunan hücreler için kemotaksik olarak görev yaparak immün cevapta potansiyel bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Chemerinin CMKLR1 eksprese eden dendritik hücreler ve makrofajların kemotaksisi stimüle ettiği ve bu hücrelerin inflamasyon bölgesine yönlendirilmesinde sorumlu olduğu düşünülmektedir (Wittamer ve ark., 2003; Zabel ve ark., 2005.).

Kobay makrofajlarının CMKLR1'i eksprese etmesi, bu hücrelerin beyaz yağ dokusunda toplanması, chemerinin obezitenin gelişmesine katkıda bulunan inflamatuvar cevapta rolünün olabileceğini düşündürmüştür (Goralsky ve ark., 2007).

Chemerinin sinyal yolları tespit edilemese bile CMKLR1 aktivasyonunun hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu ve p42 (ERK 2), p44 (ERK 1) MAPK

fosforilasyonunu artırdığı belirlenmiştir (Wittamer ve ark., 2005). Bu etki, adipogenez ve lipoliz kimyasal tepkimesi için gerekli olan ERK 1/2 sinyalizasyonu ile bağlantılı olarak yağ hücresi fonksiyonu ile ilişkili olabilir (Prusty ve ark., 2002). Bundan faydalanarak Goralskive ark. (2007) çalışmalarında; ERK1/2 fosforilasyonunu yağ hücresinin chemerinle ilişkisini tanımlamak için kullanmışlardır. Yapılan çalışma ile yağ hücresine uygulanan kobay chemerininin (0,2 nM), ERK 1/2 fosforilasyonunu 4-5 kat artırdığı tespit edilmiştir. Chemerin ve CMKLR1'in yağ dokusundaki rolleri, Şekil 2.3.'te gösterilmiştir (Goralski ve ark., 2007).

Cathelicidin/sistatin protein ailesine ait olduğu düşünülmektedir (Parolini ve ark., 2007; Vermi ve ark., 2005). Artmış chemerin üretimi, over kanseri asit sıvısında ve romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında bulunmuştur (Wittamer ve ark., 2003).



Şekil 2.3. Chemerin ve CMKLR1'in yağ dokusundaki rolleri (Goralski ve ark., 2007).

Psoriasis ve Sistemik Lupus Eritematosus'tan (SLE) elde edilen cilt biyopsi örneklerinde de prochemerin bulunmuştur (Vermi ve ark., 2005). Bu sonuçlar

chemerinin inflamasyonda, otoimmün hastalıklarda ve tümör dokularında lökosit toplanmasında aracı rol üstlendiğini göstermiştir. Chemerinin sekonder lenfoid organlardaki myeloid DC ve plasmositlerin kemotaksisinde rol oynadığı tespit edilmiştir (Parolini ve ark., 2007).

Kan basıncının düzenlenmesinde anahtar organ olan böbrekten yüksek seviyede eksprese edilmesi, normal glukoz toleranslı olgularda plazma chemerinin seviyelerinin kan basıncı ile güçlü ilişkisi olduğunun bulunması, chemerinin kan basıncı düzenlenmesinde de görevi olabileceğini düşündürmektedir. (Bozaoğlu ve ark., 2007).

Chemerinin bir adipokin olduğu, yağ hücresinin farklılaşmasını düzenlediği, serumdaki seviyesinin BMI-serum trigliserid düzeyi-kan basıncı ile ilişkili olduğu, ERK1/2'yi stimüle ettiği tespit edilmiştir (Takahashi ve ark., 2008). Bunların sonucu olarak chemerinin metabolik sendromun patogeneğinde rol alabileceği düşünülmektedir. Takahashi ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada chemerinin otokrin/parakrin faktör olduğunu ve insülin sinyalizasyonunu artırmak suretiyle insülin bağımlı glukoz alımını stimüle ettiğini göstermişlerdir.

2.6.3. Leptin Hormonu

Zhang ve ark. (1994) tarafından keşfedilmiştir. Adı Yunancada leptos (ince) kelimesinden gelmektedir. Sitokinlere benzeyen ve 167 aminoasit içeren protein yapısında bir hormondur (Ladeiras-Lopes ve ark., 2008). Molekül ağırlığı 16 kDA'dur. Vücutta birçok alanda işlevi vardır (Pelleymounter ve ark., 1995; Zhang ve ark., 1994).

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan ob/ob geninde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak bulunmuştur (Campfield, 1995; Friedman, 1997). Vücutta başlıca adipoz dokudan sentezlenmekte olup bir miktar plesenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafında salgılandığı bulunmuştur (Hoggard ve ark., 1997; Sinha, 1997).

Kanda 2 formda bulunur; serbest ve proteine bağlı. Aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar obezlerde serum

leptinin genelinin serbest formda olduğunu göstermektedir (Brabant ve ark., 2000; Sinha ve ark., 1996).

Ob geni, 3 egzon ve 2 introndan oluşur, yapısında glukokortikoid yanıt elemanı ile birkaç cAMP yanıt elemanı bulunur. Yağ dokusundaki Ob mRNA 'nın turnover hızı çok yüksektir (yarı ömrü yaklaşık 2 saattir) (Gong ve ark., 1996). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakika sürmektedir ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanmaktadır. Serum seviyeleri kadın bireylerde erkek bireylere göre daha yüksek tespit edilmiştir (Boden ve ark., 1996). Bu durum kadınlardaki yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanabilmektedir. (Ostlund ve ark., 1996).

Leptin seviyesinin esas belirleyicisi, vücut yağ kitlesi ve BMI olsa da (Frederich ve ark., 1995; Ma ve ark., 1996), birçok faktör leptinin regülasyonunda rol almaktadır. İnsülin (Cusin ve ark., 1995), glukokortikoidler (Sliker ve ark., 1996) ve prolaktin (Gualillo ve ark., 1999) leptin sentezini stimüle eder, tiroid hormonları (Escobar ve ark., 1997), büyüme hormonu (Flowkorski, 1996), somatostatin (Donahoo ve ark., 1997), serbest yağ asitleri (Rentsch ve Chiesi, 1996), uzun süre soğuğa maruz kalma (Trayhurn ve ark., 1995) ve katekolaminler (Boden ve ark., 1996) leptin üzerinde inhibitör etki gösterir.

Vücuttaki başlıca görevi, beyin (özellikle hipotalamus) üzerine 'negatif feedback' etki göstererek gıda alınımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişimini önlemektir (Pelleymounter ve ark., 1995). Ayrıca metabolizmanın düzenlenmesi (Kamohara ve ark.,1997), cinsel gelişim (Magni ve ark., 1999), üreme (Chehab ve ark., 1996), hematopoez (Bennet ve ark., 1996), immünite (Lord ve ark., 1998), gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi (Bado ve ark., 1998), sempatik sinir sistemi aktivasyonu (Pelleymounter ve ark., 1995), anjiyogenez (Bouloumie ve ark., 1998) ve osteogeneziste (Iwaniec ve ark., 1998) görevi olduğu tespit edilmiştir.

Leptin vücut yağ depoları ve santral sinir sistemi arasında bir koordinatör gibi davranıp obezite gelişimini önler, yara iyileşmesi, hematopoez, üreme, termogenez, immün sistem, gastrointestinal fonksiyonların ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesi, kemik gelişimi gibi birçok yönden de görevi olan bir hormondur.

2.6.4. Resistin Hormonu

İlk defa 2001 yılında yağ dokusuna özgü bir hormon olarak belirtilmiştir. Hayvan deneylerinde resistin ile obezite, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet arasında, hiperglisemi ve hiperinsülineminin resistin salgısını arttırması sebebiyle orantılı bir ilişki vardır (Steppan ve ark., 2001).

Birçok çalışmada diyabetik ve obez bireylerde resistin ve insülin direnci, hiperglisemi, hiperinsülinemi ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur (Fujinami ve ark., 2004; Silha ve ark., 2003). Fakat Tip 2 diyabet ve insülin dirençli bireylerde yapılan farklı bir çalışma ile resistinin insülin direnç indeksi olan HOMA-IR ve BMI arasında bir ilişki bulunamamıştır. (Yang ve ark., 2003).

Resistin, T2DM'lu bireylerde ve diyabeti olmayan bireylerde C-reaktif protein ile bağlantılı bulunmuş, aterosklerozun kantitatif indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile de ilişkili bulunmuştur (Reilly ve ark., 2005). Ayrıca infeksiyonlarda, yoğun bakım hastalarında yararlı birer biyomarker olduğunda düşünülmektedir (Koch ve ark., 2009; Sundén-Cullberg ve ark., 1997).

Cekmez ve ark. (2011) bebekler ile yapılan çalışmalardan resistinin önemli bir akut faz reaktanı olduğunu tespit etmişlerdir.

2.6.5. Vaspin Hormonu

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesidir. Son yıllarda keşfedilmiş ve visseral yağ dokusundan salınan bir adipositokindir. İlk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize T2DM'lu hayvan modelleri olan OLETF kobaylarından izole edilmiştir (Kawano ve ark., 1992; Lago ve ark., 2007). Serin ailesi, antiproteaz inhibitör etkiye sahip proteinlerdir (Gettins, 2002; Silverman ve ark., 2001). Vaspinin inhibisyon aktivitesi bilinmemektedir.

Vaspinin etkisi diğer sistemlerde iyileştirici ve koruyucu etkisi olan alfa-1 antitripsin ile nötrofil elastaz arasındaki etkiye benzerdir. Alfa-1 antitripsin karaciğerden salınan akut faz proteindir ve inflamasyon esnasında konsantrasyonu artarak hedef organlarda doku hasarına neden olan nötrofil elastazı inhibe eder (Gettins, 2002). Ancak Hida ve ark. (2005) yaptıkları çalışmalarda vaspinin yaygın

proteazlardan olan tripsin, elastaz, ürokinaz, faktör Xa, kollajenaz ve dipeptidil peptidaz üzerine inhibitör aktivitesinin olmadığını belirlemişlerdir.

Esas olarak yağ hücrelerini etkilemektedir. Human vaspin uygulamasının beyaz yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasını içeren çeşitli dokulardaki gen ekspresyon profili üzerine etkileri, henüz hedef proteazlarının bilinmemesine rağmen beyaz yağ dokusunun, vaspin için majör hedef organ olduğunu göstermektedir (Hida ve ark., 2005).

Youn ve ark. (2008) yaptığı deneysel çalışma ile vaspin mRNA ekspresyonunun 6 haftalık zayıf Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) kobaylarında ve obez OLETF kobaylarının cilt altı yağ dokusu, kahverengi yağ dokusu ve diğer dokularında bulunmadığını tespit etmişlerdir. Vaspin serum düzeylerinin 30 haftalık OLETF kobaylarında LETO kobaylarına kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Serum vaspin düzeyleri OLETF kobaylarında şiddetli hipergliseminin geliştiği 50. haftada azaldığı ancak insülin ve pioglitazone tedavilerinin uygulanmasıyla artış gösterdiği belirlenmiştir. Sonuç olarak, vaspin ekspresyonunun diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı ve serum vaspin seviyelerinin insülin veya pioglitazone tedavisiyle normale döndüğü ifade edilmiştir (Youn ve ark., 2008). Bu gözlemler, vaspinin beyaz yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılaştırıcı etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma ile visseral vaspin ekspresyonu beden kütle indeksiyle, beden yağ yüzdesiyle, 2 saatlik oral glukoz tolerans testi sonrası plazma glukozu ile korelasyon içinde bulunduğunu belirlemişlerdir. Zayıf bireylerde kilo fazlası olan ve obez bireylere kıyasla anlamlı derecede düşük serum vaspin düzeylerinin olduğu belirtilmiştir (Youn ve ark., 2008).

Vaspin, obez bireylerde artış gösteren leptin, resistin ve TNF- α ekspresyonu ile baskılanırken; obez bireylerde azalan adiponektin ekspresyonunu ise stimüle etmektedir (Frederich ve ark., 1995; Ma ve ark., 1996; Sundén-Cullberg ve ark., 2007). Bu yöndeki çalışmalar doğrultusunda, vaspinin obezite ve metabolik sendromla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Ye ve Goldsmith, 2001).

Vaspin, obez kobaylara uygulanmış ve insülin duyarlılığı ile glukoz toleransını artırdığı görülmüştür (Youn ve ark., 2008).

Vaspindeki artışın obezite ve insülin direncindeki artış için defansif bir görev aldığı düşünülmektedir (Hida ve ark., 2005; Klötting ve ark., 2006).

2.6.6. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGEs)

Vücuttaki yapı taşları monosakkaritlerle glikasyona uğrarlar. Glikasyon, geri dönüşümsüz bir süreçtir, spontan (non-enzimatik) olarak gerçekleşip ve ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) 'nin oluşumu ile sonlanır (İleri Glikasyon Son Ürünleri, Synevo, 21.Mart.2019)

İlk olarak endojen olarak oluşan AGEs'ler ile ekzojen olarak absorbe edilen AGEs'ler ayırt edilmelidir. Endojen oluşum, kan şekerinin uzun süreli yüksek seyretmesi (kronik hiperglisemi) sonucu gerçekleşir. Oksidatif stres ve inflamasyon endojen AGEs formasyonunu arttırmaktadır (İleri Glikasyon Son Ürünleri, Synevo, 21.Mart.2019).

Organizmada AGEs'ler, endojen olarak oluşmaz, dışarıdan gıdalarla alınıp absorbe edilirler. Et, salam-sosis, pastırma ve peynirler AGEs içermektedir. Yağda kızartma ile uzun süreli yüksek ısıda pişirme işlemleri AGEs miktarını arttırmaktadır. Doymuş yağ asidi içeren gıdaların, AGEs açısından zengin oldukları tespit edilmiştir (İleri Glikasyon Son Ürünleri, Synevo, 21.Mart.2019).

HbA1c, endojen olarak oluşan glikasyon ürünlerindedir, hemoglobin molekülünün glikasyonunu gösterir. HbA1c geriye dönük 8-10 haftalık kan glukoz düzeyini gösterdiğinden diyabet tanısı koymak için ve diyabetli bireylerde hastalığın seyrini görmek için kullanılır. Toplam glikasyon ürünlerinin tespitinde AGEs'lerden yararlanır. Çünkü AGEs düzeyinin ölçümü dışarıdan alınarak absorbe edilen glikasyon ürünleri ile endojen olarak glikasyona uğrayan tüm protein ve nükleik asitlerin glikasyon ürünlerini göstermektedir. AGEs'ler glukoz, fruktoz ve galaktoz ile oluşan glikasyon ürünlerinin hepsini gösterir (İleri Glikasyon Son Ürünleri, Synevo, 21.Mart.2019).

Glikasyon süreci ve sonunda oluşan ileri glikasyon ürünleri, birçok hastalığın ve hastalık komplikasyonlarının oluşmasının esas nedenidir. Örneğin Tip 2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, osteoporoz, artrit gibi. Glikasyon süreci düzenleyici enzimler ile membran sistemlerinin işlevselliğini bozar ve AGEs'ler metabolik süreçleri

etkiler. AGEs'ler inflamatuvar hücrelerdeki AGEs reseptörlerine [RAGE] bağlanır, böylece NFκB düzeyi artarak sistemik inflamasyon ve oksidatif stres oluşur. İnsülin direncinin artması hipergliseminin artmasına ve yukarıdaki kısır döngünün indüklenmesine yol açar.

Serum AGEs düzeyinin düşmesi ise hipergliseminin düzelmesini ve oksidatif stres ile kronik inflamasyonun azalmasına neden olur. Beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi ile bu durum sağlanır. AGEs düzeyinin bilinmesi beslenme düzenlenmesine ilişkin hastanın motive edilmesini de sağlayacaktır. Yüksek glisemik indekse sahip gıdalar ile buğday ve tahıl ürünlerinin tüketilmeside kan glukoz düzeyinin artmasına neden olur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Balıkesir Üniversitesi Sağlık, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Alerji Polikliniği'ne 16.12.2016 - 26.09.2017 tarihleri arasında başvuran ve araştırma kriterlerine uygun olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin kan örneklerinin analizleri,yine Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya Laboratuvarı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.2. Etik Açıklamalar

Bu araştırma için Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 22.03.2017 tarih ve 2017/23 no'lu kararı ile onay alınmıştır (EK-2.). Çalışma hakkında hasta bireylere ve kontrol grubu bireylere sözlü olarak bilgi verilmiş olup kendilerine yazılı olarak 'gönüllü katılım onam belgesi' verilmiş ve olurları alınmıştır.

3.3. Araştırmada Örneklem

Bu araştırmada, OSA tanısı konulan 54 kadın ve erkek birey hasta grubu, 34 sağlıklı gönüllü kadın ve erkek birey dekontrol grubu olarak değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışma grupları standart ve önceden belirlenmiş kriterler, klinik incelemeler, medikal kayıtlar uygulanan tedavi ve kan testleri dikkate alınarak belirlenmiştir. Bireylerin hasta grubuna dahil edilme kriterleri şunlardır:

- a) Uykuda horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk gibi yakınmaları olmak,
- b) PSG yapılmasına engel mental ve ruhsal problemi olmamak,

c) PSG’de Apne-Hipopne İndeksi (AHI) değerinin 5’in üstünde olması ile uyku apne teşhisi konmuş olmak,

d) Kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olmamak.

Kontrol grubu kriterleri ise uykuda horlama, tanıklı apne, gündüz uykuluk gibi yakınmaları olmayan, rutin check-up amaçlı olarak hastaneye başvurulmuş olmasıdır.

3.4. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışmadaki hasta ve kontrol grubu bireylerinden, 16.12.2016-26.09.2017 tarihleri arasında 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alınmıştır.

Jelli kuru tüplere alınan kan örnekleri yarım saat bekletildikten sonra 4.000 rpm’de +4 °C’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Bir miktar serum ile biyokimya-hormon-seroloji testleri çalışılmıştır. Bir miktar serum örnekleri de Eppendorf tüplere konulmuş ve toplu olarak aynı günde Eliza testleri çalışmak amacıyla analiz yapılmaya kadar –40 °C’de derin dondurucuda saklanmıştır.

EDTA’lı tüplere alınan örneklerin hemogram cihazında ve HbA1c cihazında tetkikleri yapılmıştır. Sitratlü tüpe alınan örnekler ile de Sedim cihazında çalışılmıştır.

3.5. Kullanılan Gereçler

a) Biyokimya (Beckman Coulter AU680 model otoanalizör): Otoanalizör, numune ve reaktifleri belirlenmiş oranlarda karıştırıp, belirlenmiş süre ve ısıda inkübe edip, belirlenmiş sürelerde optik okumalarını yapıp ilgili analiz sonucunu hesaplayarak kullanıcıya sunan cihazdır. Yani otomatik bir spektrofotometre olarakta söylenilebilir. Kullanıcı, cihaza gerekli reaktifleri ve numuneleri yerleştirir, cihazın bilgi işlemcisine her bir testin numune, reaktif hacimleri, inkübasyon süresi, reaksiyon tipi, sonuç hesaplaması için gerekli faktör veya standart bilgileri girer (Mehmetoğlu, 2007).

b) Hormon (Beckman Coulter Unicel DXI 600 Access): Cihaz, kemilüminesans immüno-enzimatik (sandwich) yöntem ile çalışmaktadır. Antijen-antikör etkileşimine dayanmaktadır. Bu yöntemde bilinen antijen varlığında örnek

numune içindeki özgül antikor veya bilinen antikor varlığında örnek numune içindeki özgül antijen niceliksel olarak tespit edilebilir (Altınışık, 2004).

c) HbA1c (TOSOH Bioscience G-7): Kolon kromatografi yöntemi ile çalışmaktadır. Özel bir boruya bir ya da birkaç çeşit adsorbans konur (Alüminyum hidroksit, agar, selüloz gibi). Sonra ayrılacak olan maddelerin karışımı kolonun üstünden dökülür. Her adsorban bir maddeyi tutarak uzaklaştırır (Mehmetoğlu, 2007).

d) Hematoloji (Beckman Coulter LH-750): Hemogloblin ve hematokrit ölçümleri ile lökosit, eritrosit ve trombosit sayımları, lökosit formülü ve eritrosit indeksleri kan sayım cihazı adı verilen kompleks otomatik cihazlarla yapılabilmektedir (Mehmetoğlu, 2007).

e) Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR) (SISTAT ESR-40-100): Kan testi, SISTAT ESR-40-100 model otomatik sedimentasyon cihazına uyumlu numune tüpleri ile çalışılmıştır.

Sedimentasyon hızı, belirli zaman biriminde eritrositlerin yer çekimi etkisiyle mm. olarak çöktüğü mesafedir. Hücrelerin dansitesi plazmanın dansitesine göre fazla olduğu için tabana doğru çökerler ve çökme olayı iki zıt kuvvetin etkisi sonucu meydana gelir.

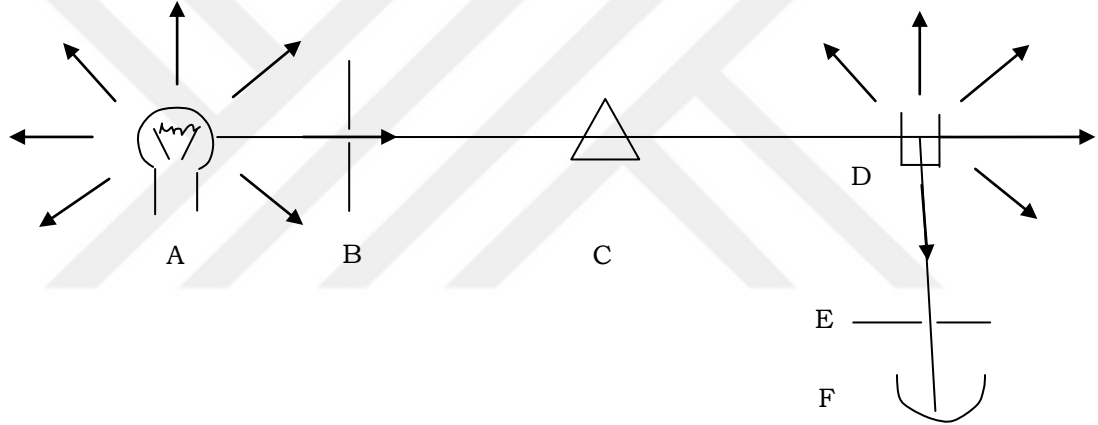
- Eritrositleri aşağı doğru çeken yer çekimi kuvveti,
- Eritrositlerin dibe çökmesine engel olan plazma viskozitesi ve aynı yükte yüklü olan eritrositlerin birbirini itmesi

Zamanla tüplerde açığa çıkan plazma seviyesi, sıfır çizgisi ile çöken eritrosit seviyesi arasındaki mesafe 30. dakika, 1. saat ve 2. saat sonunda mm olarak okunur (Mehmetoğlu, 2007).

Sedim: 1 saat

f) Nefelometre (Siemens BN2System): Türbidimetri gibi bulanıklığın ölçümü esasına dayalı bir yöntemdir. Ancak türbidimetriden temel farkı; ortamdaki partiküllerce, geliş eksenine göre 90° açıyla yerleştirilmiş olan fotosele doğru

saptırılan ışınların ölçülmesidir. Çeşitli açılarda saçılan ışınları ölçen, farklı tipte nefelometreler vardır. Fotoselin bu özel yerleşiminden dolayı spektrofotometreler bu amaçla kullanılamaz. Özel nefelometreler kullanılır. Türbidimetriden diğer önemli bir farkı da partikül sayısı arttıkça türbidimetride %T azalırken nefelometride artar. Kullanılan dalga boyuna bağımlılığı daha yüksektir. Çünkü dalga boyu küçüldükçe, ışınların saçılma derecesi artar. Partikül büyüklüğündeki değişkenlerde daha fazla etkili olur. Bu yüzden nefelometrik ölçümler, türbidimetrik ölçümlerden daha değerlidir. Yöntemin hassasiyetini artırmak için ışık kaynağı olarak Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) kullanan cihazlar geliştirilmiştir. Kullanım amacı ve kullanımda karşılaşılan problemler, türbidimetridekine benzer (Şekil 3.1.), (Mehmetoğlu, 2007).



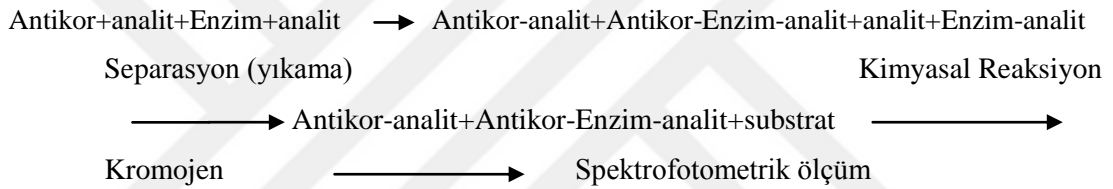
Şekil 3.1. Nefelometri çalışma şeması. A-Işık kaynağı, B-Giriş yarıklı levhası, C-Monokromatör, D-Küvet, E-Çıkış yarıklı levhası, F-Dedektör (fotosel) ve galvanometre (miliampermetre) (Mehmetoğlu, 2007).

g) ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) test kiti kullanılarak ‘Thermo Scientific- Varioscan Flash Multimod Reader’ marka ELISA okuyucu ile sonlandırılmıştır.

ELISA yöntemi, antijen-antikor ilişkisi esas alınarak antikora bağlı olan enzim aktivitesinin araştırılması esasına dayanır. Enzimle işaretlenmiş olan antijen ya da antikorun serbest antijen ya da antikorla tepkimeye girmesi sonucunda oluşan antijen-antikor kompleksinin, enzime spesifik bir substrat varlığında ortaya konulması prensibine uygulanır.

Bu metodun ELISA yanında, EIA (enzyme immunoassay) ve EMIT (Enzyme-multiplied immunoassay technique) gibi isimleri de vardır.

Tekniğin prensibi, antijen ve antikor arasındaki reaksiyona dayanır. İşaretli antijen ve işaretli antijen antikor ile reaksiyona girmek için yarışır. İşaretsiz antijen tayin edilmek istenen maddedir. İşaretli antijenin hazırlanmasında işaretleyici olarak enzim kullanılır. Bu nedenle bu metoda 'enzim immunoassay' denilir. İşaretleyici enzim olarak genelde alkalin fosfataz ve horseradish peroksidaz (HRP) kullanılır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra seperasyon (ayırma) işlemi yapılır, ortama substrat ilave edilir, spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi ölçülür. Enzim aktivitesi ile tayin edilmek istenen madde arasındaki ilişkiden ise analit konsantrasyonu tayin edilir.



Dört çeşit ELISA yöntemi vardır (ELISA Yöntemi, TarBiyotek, 21.Mart.2018):

1. Direkt ELISA
2. İndirekt ELISA
3. Sandwich ELISA (Non-kompetitif ELISA)
4. Kompetitif ELISA

Bu tezde araştırılan parametrelerin ana prensipleri, aşağıda belirtilmiştir:

a) Apelin Testinin Prensibi

Bu ELISA kitlerinde, kompetatif ELISA yöntemi kullanılır. Bu kit için geliştirilen mikropilaka, insan apelin hormonuna özel bir antijenle kaplanmıştır. Reaksiyon esnasında, numune ya da standart çözeltisi içindeki insan apelin hormonu,

Ab bulgusuna bağlanmış olan biyotin ile desteklenen katı fazdaki insan apelin hormonunun sabit bir miktarı ile rekabet eder. Aşırı konjugant ve serbest numune ya da standart çözeltisi mikrolakada yıkanır ve HRP ile birleşen avidin, her bir mikrolaka kuyucuğuna ilave edilir ve inkübe edilir. Sonra bir TMB substrat çözeltisi her bir kuyucuğa ilave edilir. Enzim substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilavesi ile sonlandırılır ve renk değişimi, spektrofotometrik olarak $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$. dalga boyu aralığında ölçülür. Ardından numunelerdeki insan apelin konsantrasyonu, numunenin optik hassasiyet (OD) değeri standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplanır (Human APELIN ELISA Kit, Elabscience, User Manual, Catalog No: E-EI-H0456 (96T), Elabscience, www.elabscience.com).

b) Chemerin Testinin Prensibi

Bu ELISA kitlerinde, Sandwich ELISA yöntemi kullanılır. Bu kit için geliştirilen mikrolaka, insan chemerin hormonuna özel bir antikorla kaplanmıştır. Standart çözeltisi ya da numuneler, mikrolaka kuyucuklarına eklenmiştir ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. İnsan chemerin hormonu için antikora bağlanan biyotin ve avidin–HRP çifti, arka arkaya her bir mikrolakaya eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat çözeltisi her bir kuyucuğa ilave edilir. Reaksiyon esnasında, numune ya da standart çözeltisi içindeki insan apelin hormonu, Ab bulgusuna bağlanmış olan biyotin ile desteklenen katı fazdaki insan apelin hormonunun sabit bir miktarı ile rekabet eder. Aşırı konjugant ve serbest numune ya da standart çözeltisi mikrolakada yıkanır ve bayır turpu peroksidadı ile birleşen avidin, her bir mikrolaka kuyucuğuna ilave edilir ve inkübe edilir. Sonra bir TMB substrat çözeltisi her bir kuyucuğa ilave edilir. Enzim substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlanır, renk değişimi ise spektrofotometrik olarak $450 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$. dalga boyu aralığında ölçülür. Ardından numunelerdeki insan apelin konsantrasyonu, numunenin optik hassasiyet (OD) değeri standart eğri ile karşılaştırılarak hesaplanır (Human CHEMERIN ELISA Kit, Elabscience, User Manual, Catalog No: E-EI-H0698 (96T), Elabscience, www.elabscience.com).

c) Leptin Testinin Prensibi

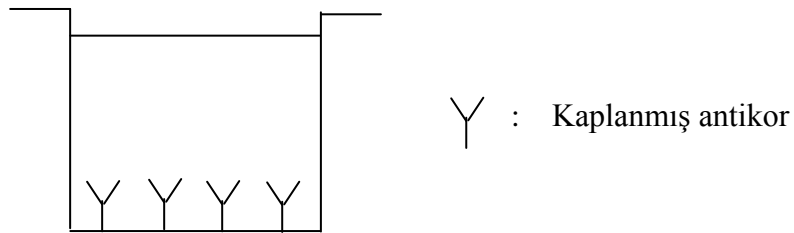
DRG Leptin Sandwich ELISA, serum ya da plazma içindeki leptinin yapay ortamda ölçülmesi için bağışıklıkla ilgili deney enzimidir.

Bu test, Sandwich prensibinin esas alındığı katı fazlı enzim bağlantılı bağışıklık deneyidir. Kuyucuklar, bir leptin molekülü üzerinde bir birim antijenin konumu yönünde yerleşen monoklonal antikorla kaplanır. Hastadan alınan leptin endojeni, özel bir biyotinilasyon işleminden geçerek leptinin tersi işlev gören monoklonal antikorla kaplanan kuyucuklarda inkube edilir. Böylelikle sandwich kompleksine bir şekil verilmiştir. İnkübasyondan sonra bağlı olmayan malzeme yıkanır ve bir streptavidin peroksidazenzim kompleksi, bağlı leptinin ortaya çıkartılması için ilave edilir. Substrat çözeltisi ilave edilerek geliştirilmiş renk yoğunluğu hasta numunesindeki leptin konsantrasyonu ile orantılıdır.

Reaksiyon, enzim durdurma çözeltisi eklenerek durdurulur. Mikrotiter plaka okuyucu ile 450 ± 10 nm'de her bir kuyucuk için absorbans hesaplanır (Leptin Sandwich ELISA, Instruction for Use, DRG International GmbH,2017).

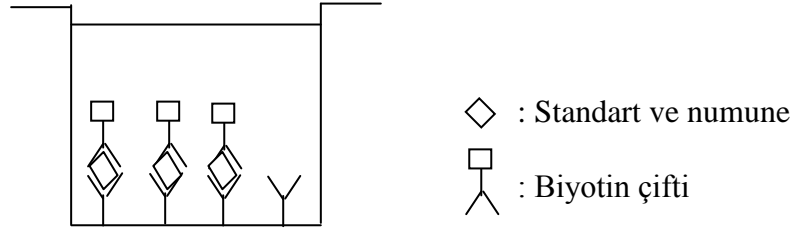
d) Resistin Testinin Prensibi

Sandwich ELISA Yöntemi şeklinde çalışmaktadır. Resistin hormonunun sayısal olarak belirlenmesi için bir enzime bağlanmış immunosorbent deneyidir. Bir antikor kaplı anti-insan resistin hormonu, mikro kuyucuklar üzerine absorbe edilir.



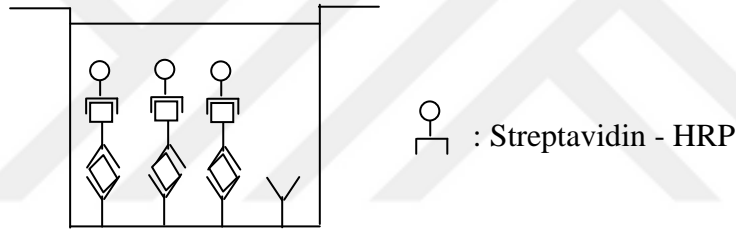
Şekil 3.2. Mikro kuyucukların kaplanması (Human Platinum Resistin ELISA, Affymetrix eBioscience Inc., 2016).

Standart ya da numunede verilen insan resistin hormonu, mikro kuyucuklara absorbe edilen antikorlara bağlanır. Bir biyotin (vitamin H veya kristalli B-kompleks vitamini, $C_{10}H_{16}O_3N_2S$) ile birleştirilmiş anti-insan resistin antikoruna birleştirilir ve ilk antikor tarafından yakalanan insan resistin hormonuna bağlanır.



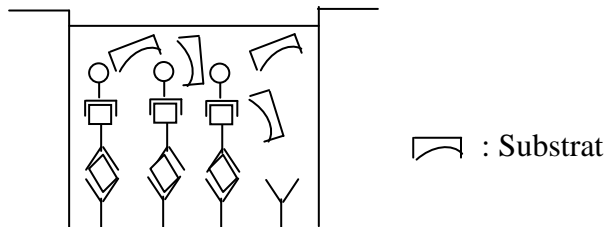
Şekil 3.3. Birinci inkübasyon (Human Platinum Resistin ELISA, Affymetrix eBioscience Inc., 2016).

Aşağıdaki serbest biyotin ile birleştirilmiş anti-insan resistin antikoru inkübasyonu, yıkama adımı esnasında ortamdaki kaldırılır.



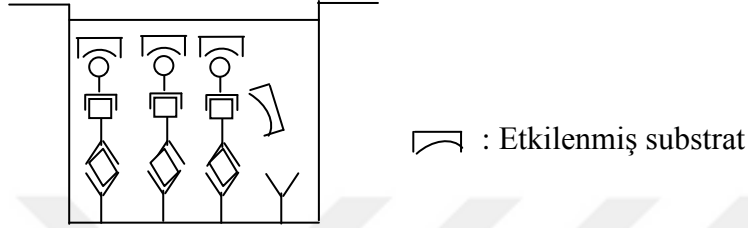
Şekil 3.4. İkinci inkübasyon (Human Platinum Resistin ELISA, Affymetrix eBioscience Inc., 2016).

Aşağıdaki serbest streptavidin-HRP inkübasyonu, bir yıkama adımı esnasında ortamdaki kaldırılır ve HRP ile aktive olan substrat çözeltisi kuyucuklara eklenir.



Şekil 3.5. Üçüncü inkübasyon (Human Platinum Resistin ELISA, Affymetrix eBioscience Inc., 2016).

Renklendirilmiş bir ürün, numune ya da standartta verilen insan resistin hormonuna oranlanarak şekillendirilir. Reaksiyon asit ilave edilerek tamamlanır ve soğurma miktarı 450 nm olarak ölçülür. Standart bir eğri; 7 adet insan resistin standart seyreltilmiş maddesinden ve belirlenmiş olan insan resistin numunesi konsantrasyonundan hazırlanır (Human Platinum Resistin ELISA, Affymetrix eBioscience Inc., 2016).



Şekil 3.6. Etkilenmiş substrat (Human Platinum Resistin ELISA, Affymetrix eBioscience Inc., 2016).

e) Vaspın Testinin Prensibi

Bu ELISA kitlerinde, Sandwich ELISA yöntemi kullanılır. Bu kit için geliştirilen mikropłaka, insan vaspın hormonuna spesifik bir antikorla kaplanmıştır. Standart çözeltisi ya da numuneler, mikropłaka ELISA kuyucuklarına eklenmiştir ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. İnsan vaspın hormonu için antikora bağlanan biyotin ve avidin – HRP çifti, arka arkaya her bir mikropłakaya eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Substrat çözeltisi her bir kuyucuğa ilave edilir. Yalnızca insan vaspın hormonu içeren bu kuyucuklar, biyotinlenmiş antikor ve avidin - HRP çifti mavi renk ortaya çıkarır.

Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırılır ve renk sarıya döner. Optik hassasiyet (OD), spektrofotometrik olarak 450 nm \pm 2 nm. aralığında ölçülür. OD değeri, insan vaspın konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerin OD değerleri standart eğrileriyle kıyaslanarak numunelerdeki insan vaspın konsantrasyonu hesaplanabilir [Human VASPİN (Visceral Adipose Specific Serine Protease Inhibitor) ELISA Kit, User Manual, Catalog No: E-EL-H1762 (96T), Elabscience, www.elabscience.com].

f) AGEs Testinin Prensipleri

Serum, plazma ve diğerk biyolojik akışkanlardaki AGEs konsantrasyonlarının yapay ortamda nicel olarak belirlenmesi için uygulanır. Yöntem olarak Kompetitif-ELISA'yı kullanır. Bu kitte geliştirilen mikrotiter plakasına, AGEs'e özel bir antijenle ön kaplama yapılmıştır. Reaksiyon esnasında örnek ya da standart AGEs, özel biyotinlendirilmiş bulgudaki konumu için katı faz desteğindeki AGEs'in kısıtlı miktarı ile yarış halindedir. Fazla eşlenik ve serbest örnek ya da standart numuneler, plakada yıkanılır ve avidin çifti, HRP enzimine (bileşimlerin oksitlenmesini peroksitle katalizleyen enzim) dikkatlice eklenir ve inkübe edilir. Substrat enzimi reaksiyonu; işlem durdurucu eklenerek tamamlanır ve renk değişimi spektrofotometrik olarak 450 nm±2 nm dalgaboyu olarak ölçülür. Örneklerdeki AGEs konsantrasyonu, standart eğrilerde tanımlanan OD değerleriyle kıyaslanarak hesaplanır [AGEs (Advanced Glycation End Products) ELISA Kit, User Manual, Catalog No: E-EL-0102 (96T), Elabscience, www.elabscience.com].

3.6. Kan Analizleri

a) Biyokimya: Aşağıdaki parametreler, Beckman Coulter AU 680 model otoanalizator cihazına uyumlu kitler ile çalışılmıştır.

- Glukoz : (mg/dL)
- Kolesterol : (mg/dL)
- Trigliserid : (mg/dL)
- HDL-Kolesterol : (mg/dL)
- LDL : (mg/dL)
- VLDL : (mg/dL)
- Total Protein : (dL)
- Üre : (mg/dL)
- Kreatinin : (mg/dL)
- eGFr : (mL/dk/1,73 m²)
- Ürik asit : (mg/dL)
- Demir : (mg/dL)
- UIBC : (µg/dL)

b) Hormon: Parametreler, kemilüminesans immünoenzimatik (sandwich) yöntem ile Beckman Coulter Unicel DXI 600 Access marka immün analiz cihazına uyumlu kitler ile çalışılmıştır.

- FT3 : (pg/mL)
- FT4 : (ng/mL)
- TSH : (μ IU/mL)
- Ferritin : (ng/mL)
- İnsülin : (uIU/mL)
- Homa-IR
- Total Ige : (IU/mL)

c) HbA1c: HbA1c ve HbA1c(SI) testleri, TOSOH BioScience G-7 cihazına uyumlu kitler ile çalışılmıştır.

- HbA1c : (%)
- HbA1c(SI) : (mmol/mol Hb)

d) Hematoloji: Aşağıdaki parametreler, Beckman Coulter LH-750 kan sayım cihazına uyumlu kitler ile çalışılmıştır.

- WBC : ($10^{-3}/\mu$ L)
- RBC : ($10^{-6}/\mu$ L)
- HGB : (g/dL)
- MCV : (fL)
- MCH : (Pg)
- MCHC : (g/dL)
- MPV : (fL)
- PCT : (%)
- PDW : %
- RDW (%)
- PLT : ($10^{-3}/\mu$ L)
- MO% : (%)
- MO# : ($10^{-3}/\mu$ L)
- NE% : (%)

- NE# : ($10^{-3}/\mu\text{L}$)

- EO% : (%)

- EO# : ($10^{-3}/\mu\text{L}$)

- LY% : (%)

- LY# : ($10^{-3}/\mu\text{L}$)

- BA% : (%)

- BA# : ($10^{-3}/\mu\text{L}$)

e) Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESR):

30. dakika., 1. saat ve 2. Saat sonuçları milimetre olarak okunur.

f) Nefelometre:

CRP: mg/L

g) ELISA:

Serum apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspin ve AGEs düzeyleri 'ng/ml' olarak tanımlandı.

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Yürütülen bu çalışmada, uyku apnesi tanısı konulmuş olan 54 gönüllü ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 34 gönüllü ile analizler yapılmıştır. Hasta sonuçları SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile değerlendirmeye alınmıştır.

Demografik ve laboratuvar verilerinde; yaş, resistin ve AGEs parametreleri normal dağıldığı için Student's t-test ile değerlendirilmeye alınırken BMI, apelin, chemerin, vaspin ve leptin parametreleri normal dağılmadığından Mann Whitney U-testi ile değerlendirmeye alınmıştır.

Normal dağılan parametreler için demografik veriler tablosu Student's t test ile değerlendirmeye alınmıştır. Normal dağılmayan parametreler için demografik veriler tablosu Mann Whitney U-testi ile değerlendirmeye alınmıştır.

Üçlü grup karşılaştırmaları için normal dağılım gösteren parametrelerde Oneway Anova, normal dağılım göstermeyenlerde ise Kruskal-Wallis analizi yapıldı. Anlamlılık tespit edilen parametreler, Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlamlılık sınırı için $p < 0,017$ olarak belirlendi. Ardından Oneway Anova analizinde anlamlılığı tespit edilen parametreler, ikili gruplar şeklinde Student's t-testi analizine tabi tutularak nihai anlamlılık tespit edildi.

BMI'nın sitokinler ile karşılaştırılması, Spearman Korelasyon Analizi ile gerçekleştirildi. BMI, leptin, HbA1c için lojistik regresyon analizinden yararlanılmıştır.



4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Laboratuvar Parametreleri

OSA tanısı konmuş 54 hasta ve 34 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Bireylerin yaş, antropometrik ölçüm değerleri ve laboratuvar parametreleri, Tablo 4.1. ve Tablo 4.2.'de gösterilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması $48,57 \pm 11,32$; kontrol grubunun yaş ortalaması $44,03 \pm 11$ olarak saptanmıştır. Hasta grubundaki 54 hastanın 38'i erkek, 16'sı kadın bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubundaki 34 bireyin 18'i erkek, 16'sı kadın bireylerden oluşmaktadır. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.1.Normal dağılan parametreler için demografik veriler.

	Kontrol (n:34)		Hasta(n:54)		p değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
Yaş	44,03	11,01	48,57	11,32	0,067
Cins	18/16		38/16		0,098
Resistin	5,12	1,88	4,65	2,00	0,279
AGEs	2051,69	431,59	1837,28	469,87	0,036
Kolesterol	177,71	46,03	204,50	47,64	0,011
eGFr	101,90	11,44	88,88	16,53	<0,001
Demir	84,62	38,09	87,78	36,84	0,7
UIBC	269,18	62,30	262,81	72,78	0,674
FT3	3,83	0,49	3,76	0,37	0,517
RBC	4,85	0,53	5,20	0,53	0,004
HGB	13,53	1,55	14,27	1,72	0,042
HCT	41,20	4,37	43,47	4,60	0,024
MCHC	32,78	0,79	32,78	0,95	0,972
PDW	16,52	0,52	16,59	0,65	0,577
PLT	262,00	63,16	263,70	63,23	0,902
NE%	56,84	6,79	56,26	6,73	0,694
NE#	3,99	1,07	4,43	1,19	0,084
LY%	33,47	5,82	33,29	6,48	0,894
LY#	2,34	0,62	2,60	0,70	0,08

Tablo 4.1.'e göre yeşil renkli hücreler, anlamlı fark elde edilen parametreleri göstermektedir. Gruplar karşılaştırıldığında kolesterol, eGFr, RBC, HGB, HCT için anlamlı bir fark elde edildiği görülmüştür. Demir, UIBC, FT3, MCHC, PDW, PLT, NE%, NE#, LY%, LY# parametreleri arasında anlamlılık tespit edilmemiştir.

Tablo 4.2. Normal dağılmayan parametreler için demografik veriler.

	Kontrol (n:34)			Hasta(n:54)			P değeri
	Medyan	Min.	Max.	Medyan	Min.	Max.	
BMI	23,1	19,0	39,3	30,9	23,5	47,2	<0,001
AHI				15,4	5	90,5	
ODI				66,5	7	516	
Apelin	1,76	0,66	4,46	1,82	0,73	4,75	0,625
Chemerin	0,008	0,006	0,535	0,023	0,02	0,369	0,012
Vaspin	0,268	0,003	0,754	0,277	0,027	1,199	0,107
Leptin	3,44	0,25	11,83	4,22	0,78	34,89	0,176
HbA1c	5,3	4,9	5,9	5,7	5,0	9,8	<0,001
HbA1cSI	34	30	41	39	3,3	84	<0,001
Glukoz	89	73	124	101	76	194	<0,001
Trigliserid	117,5	42	482	152	44	377	0,002
HDL-kolesterol	45	17	78	46	31	90	0,554
LDL	104,4	64,6	166,0	129,3	41	206	0,053
VLDL	23,5	8,4	96,4	30,4	10,8	172,4	0,001
TProt	7,4	6,8	8,1	7,3	6,4	8,5	0,329
Üre	24	14	43	27	15	69	0,006
Kreatinin	0,8	0,6	1,1	0,9	0,7	1,6	0,012
Ürik asit	4,6	3,1	8,6	5,7	4,3	9,5	<0,001
TSH	2,15	0,31	6,33	1,59	0,59	19,36	0,017
Fer	24,7	4,3	83,7	46,2	2,5	295,4	0,002
İnsülin	7,13	2,54	20,48	12,59	3,53	60,12	<0,001
HOMA-IR	1,6	0,5	5,26	3,12	0,76	21,08	<0,001
TOTALIGE	27,6	4,2	480,1	45,2	0,45	2456,47	0,001
WBC	6,65	4,4	11,3	7,35	5	12,7	0,017
MCV	84,25	65,6	98,8	85,2	58,2	94,6	0,827
MCH	28,1	20,3	32,5	28,4	17,7	31,7	0,712
MPV	9,05	7,4	11,5	8,6	6,8	12,2	0,121
PCT	0,226	0,166	0,323	0,221	0,131	0,458	0,526
RDW	13,3	12,20	17,4	13,65	11,9	18,6	0,415
Sedim	6,5	1	29	8	1	61	0,597
FT4	0,88	0,6	1,18	0,83	0,6	10,1	0,265

Tablo 4.2.'ye göre yeşil renkli hücreler, anlamlı fark elde edilen parametreleri göstermektedir. Gruplar karşılaştırıldığında; BMI, chemerin, HbA1c, glukoz, trigliserid, VLDL, üre, kreatinin, ürik asit, TSH, ferritin, insülin, HOMA-IR, total IgE, WBC, MO#, EO%, EO# parametreleri arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Apelin, vaspin, leptin, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, total protein, MCV, MCH, MPV, PCT, RDW, MO%, sedim, FT4 parametreleri arasında anlamlılık bulunmamıştır.

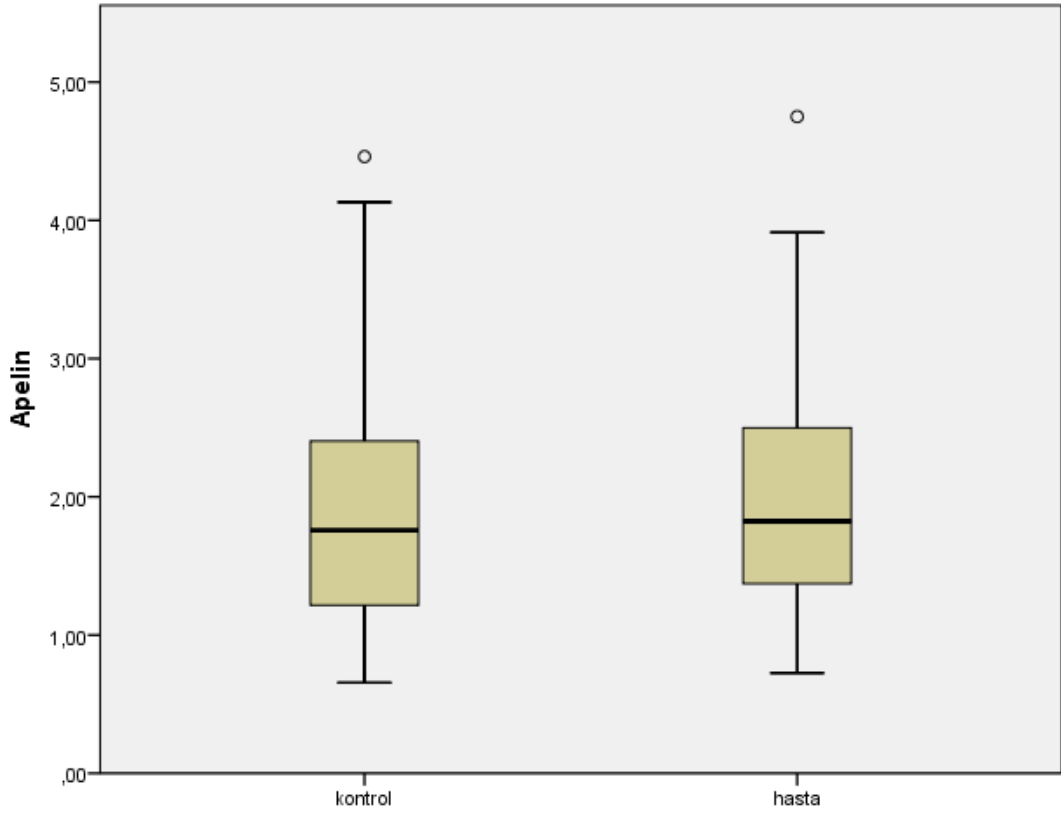
Çalışmaya katılan bireylerden, hasta grubunun ortalama BMI (kg/m^2) değerleri 30,9; ortalama apelin değeri 1,82 ng/ml, ortalama chemerin değeri 0,023 ng/ml; ortalama leptin değeri 4,22 ng/ml; ortalama resistin değeri 4,65 ng/ml; ortalama vaspin değeri 0,277 ng/ml; ortalama AGEs değeri 1837,28 ng/ml'dir.

Çalışmaya katılan bireylerden kontrol grubunun ortalama BMI (kg/m^2) 23,1; ortalama apelin değerleri 1,76 ng/ml; ortalama chemerin değeri 0,008 ng/ml; ortalama leptin değeri 3,44 ng/ml; ortalama resistin değeri 5,12 ng/ml; ortalama vaspin değeri 0,268 ng/ml; ortalama AGEs değeri 2051,69 ng/ml'dir.

Hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında BMI düzeyi; hasta grubunda (30,9), kontrol grubuna göre (23,1) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Chemerin düzeyleri de kontrole göre hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,012$). AGEs düzeyi ise hasta grubunda anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,036$). Apelin, leptin, resistin ve vaspin düzeyleri bakımından gruplar arasından anlamlı farklılık tespit edilmedi.

4.2. Apelin Grubuna Ait Veriler

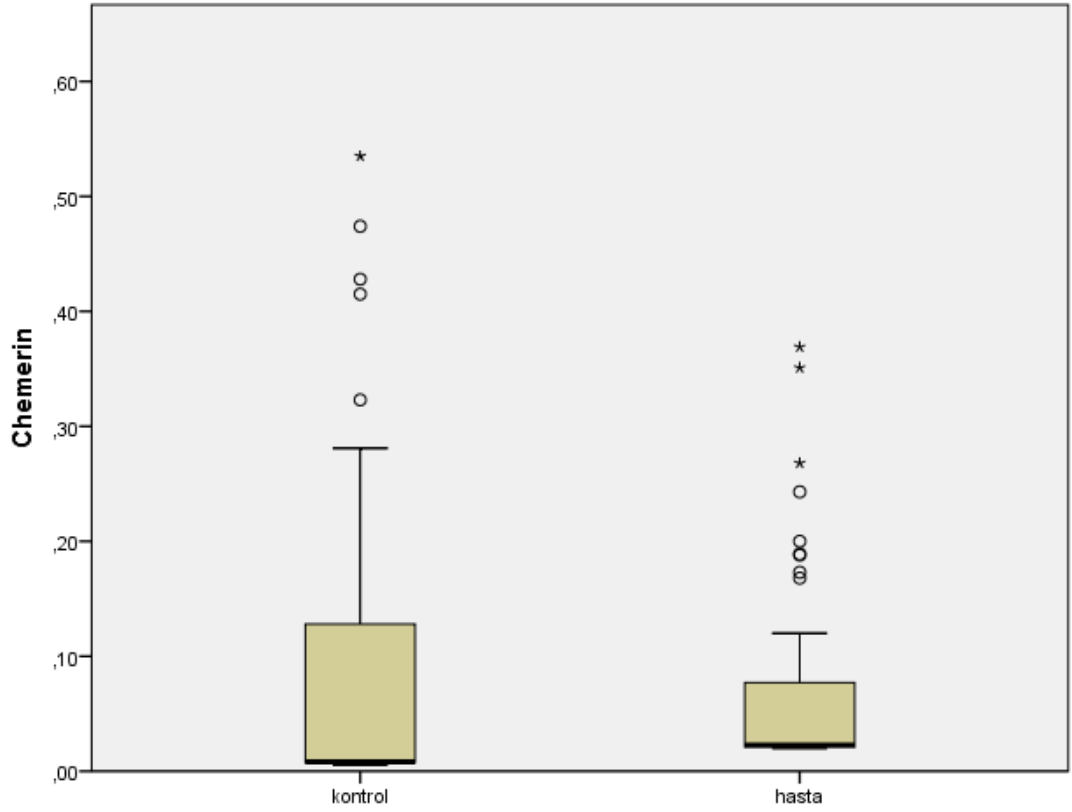
Hasta grubunun apelin ortanca (min.-max.) değeri 1,82 (0,73-4,75) ng/ml iken kontrol grubunda apelinin ortanca (min.-max.) değeri 1,76 (0,66-4,46) ng/ml olarak bulunmuştur. Hasta grubunun apelin değerinin, kontrol grubunun apelin değerinden yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. ($p=0,625$).



Şekil 4.1. Apelinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.

4.3. Chemerin Grubuna Ait Veriler

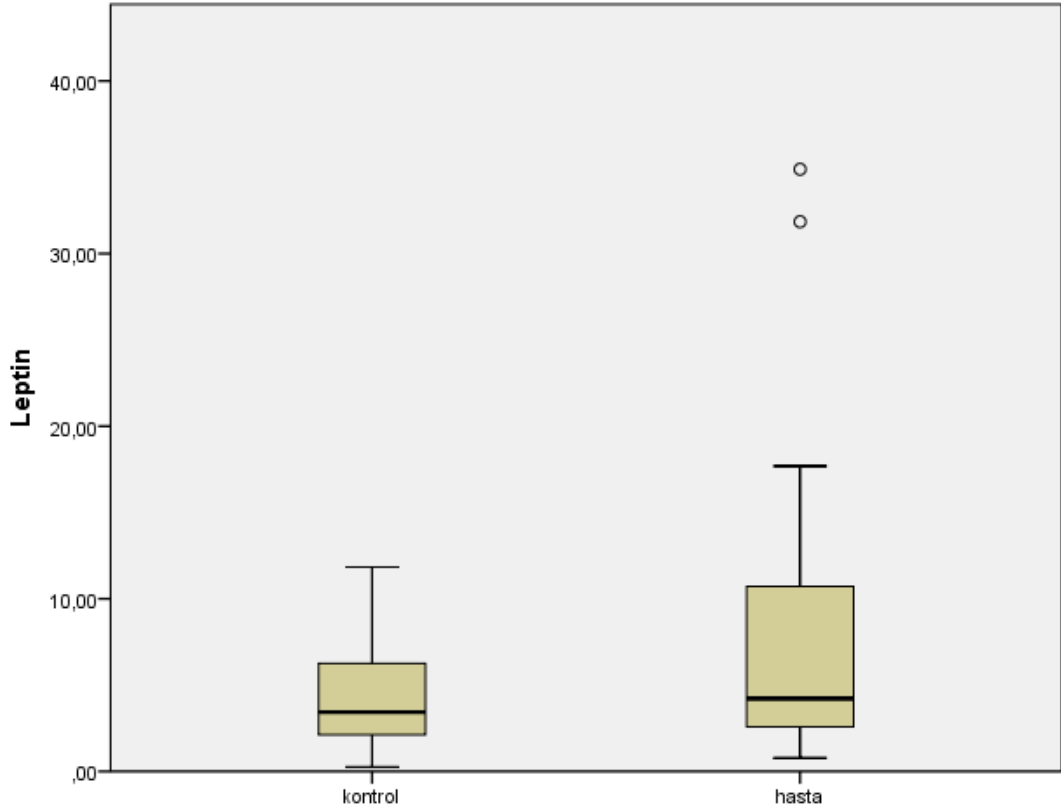
Hasta grubunun ortanca (min.-max.) chemerin değeri 0,023 (0,020-0,369) ng/ml olarak belirlendi. Kontrol grubunda ise ortanca (min.-max.) chemerin değeri 0,008 (0,006-0,535) ng/ml olarak bulunmuştur. Hasta grubunun chemerin değerinin, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (p=0,012).



Şekil 4.2. Chemerinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.

4.4. Leptin Grubuna Ait Veriler

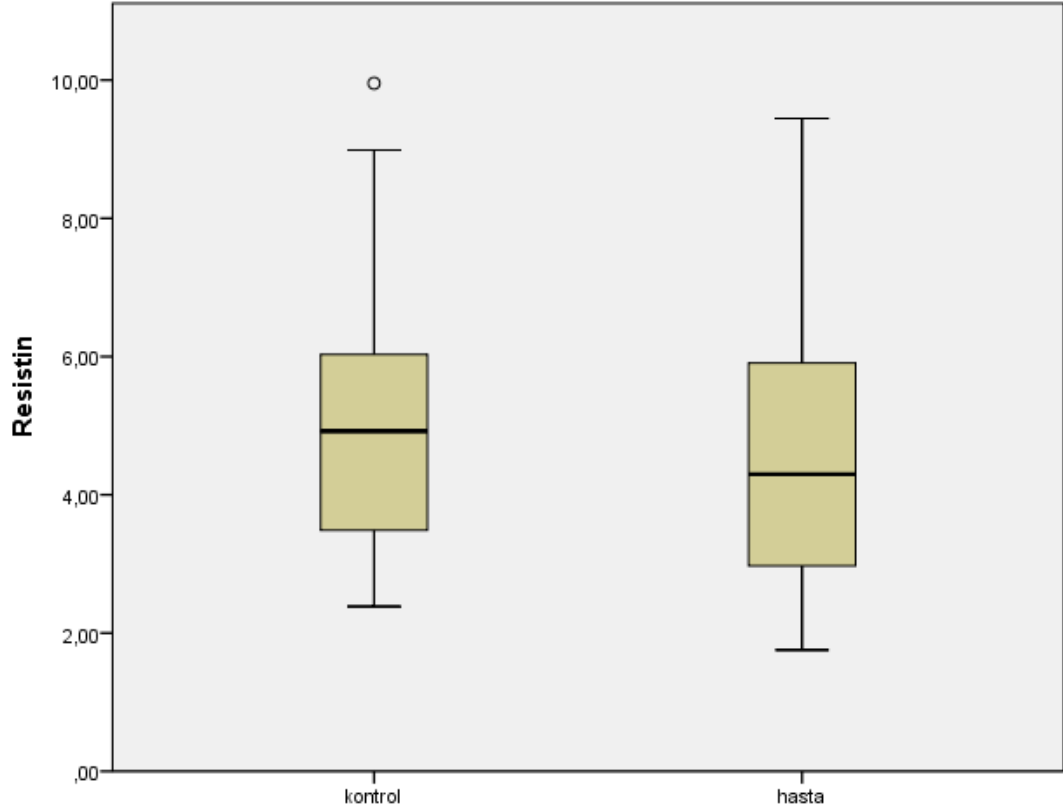
Hasta grubunda ortanca (min.-max.) leptin düzeyi 4,22 (0,78-34,89) ng/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubu ortanca (min.-max.) leptin düzeyi 3,44 (0,25-1,83) olarak bulundu. Hasta grubunun leptin değeri, kontrol grubunun leptin düzeyinden yüksek tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,176$).



Şekil 4.3. Leptinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.

4.5. Resistin Grubuna ait Veriler

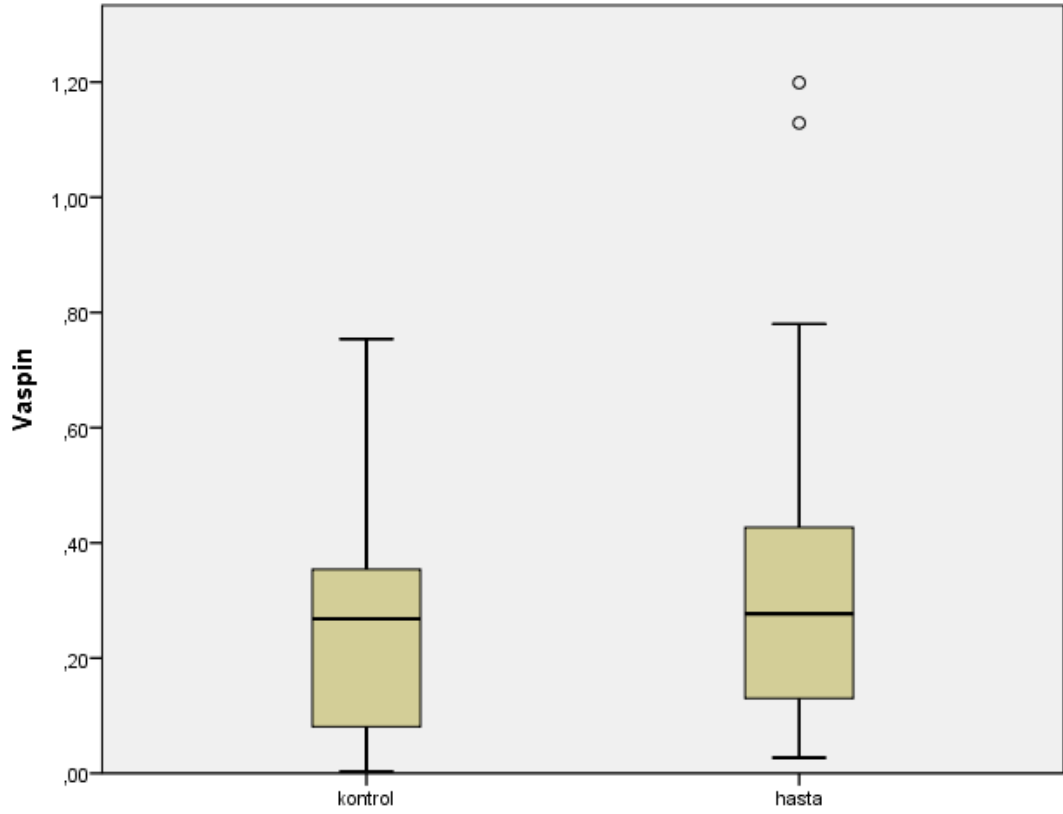
Hasta grubunda resistin ortalama±sd değeri $4,65 \pm 2$ ng/ml, kontrol grubunda resistin ortalama±sd değeri $5,12 \pm 1,88$ ng/ml olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,279$).



Şekil 4.4. Resistinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.

4.6. Vaspin Grubuna ait Veriler

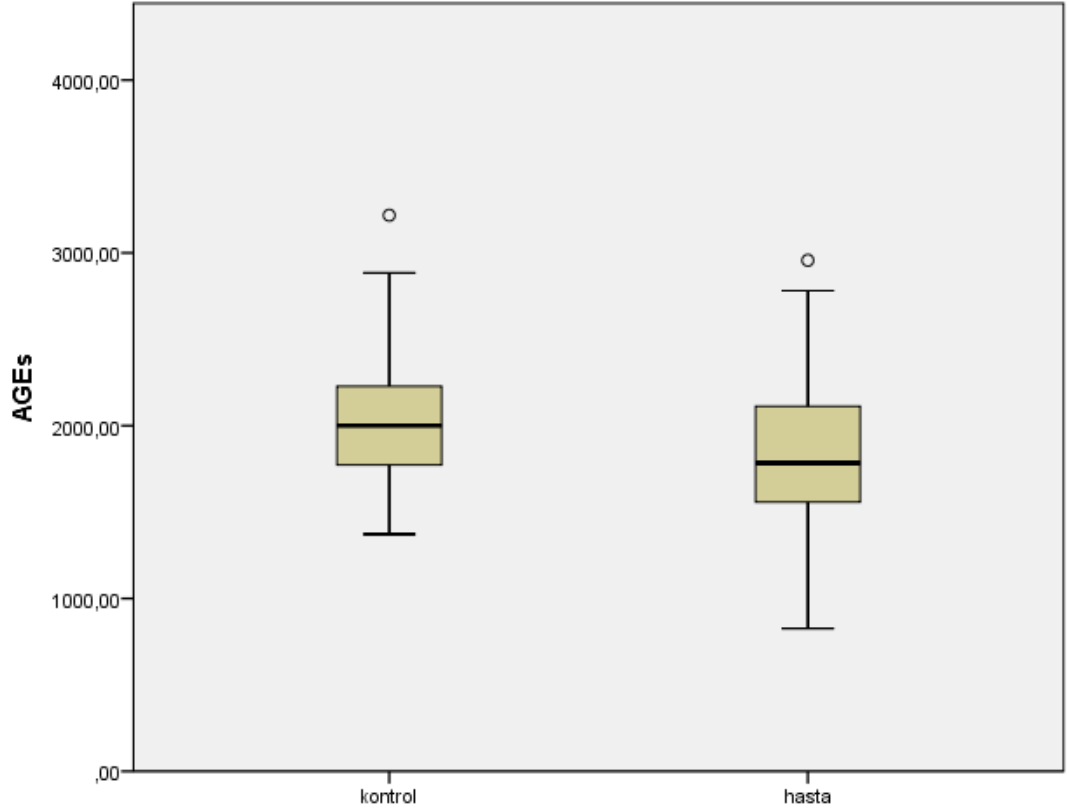
Hasta grubunda ortanca (min.-max.) vaspin düzeyi 0,277 (0,027-1,199) ng/ml olarak bulundu. Kontrol grubunda ortanca (min.-max.) vaspin düzeyi 0,268 (0,003-0,754) ng/ml olarak tespit edildi. Hasta grubunun vaspin değeri, kontrol grubunun vaspin değerinden yüksek olarak tespit edilmiştir. Ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamıştır ($p=0,107$).



Şekil 4.5. Vaspinin hasta ve kontrol grubunda dağılımı.

4.7. AGEs Grubuna ait Veriler

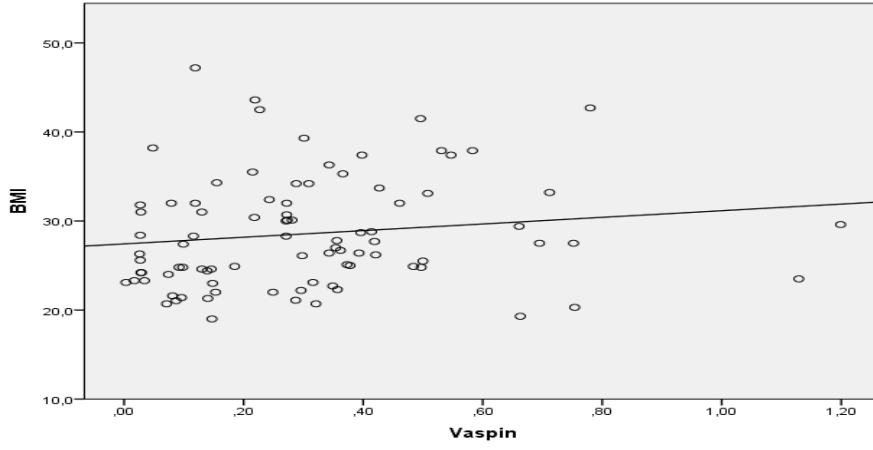
Kontrol grubu AGEs ortalama±sd değeri 2051,7±431,6 ng/ml iken, hasta grubu AGEs ortalama±sd değeri 1837,3±469,9 olarak gözlemlendi. Sonuçlar, hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,036).



Şekil 4.6. AGEs'in hasta ve kontrol grubunda dağılımı.

4.8. BMI'nın Sitokinlerle Karşılaştırılması

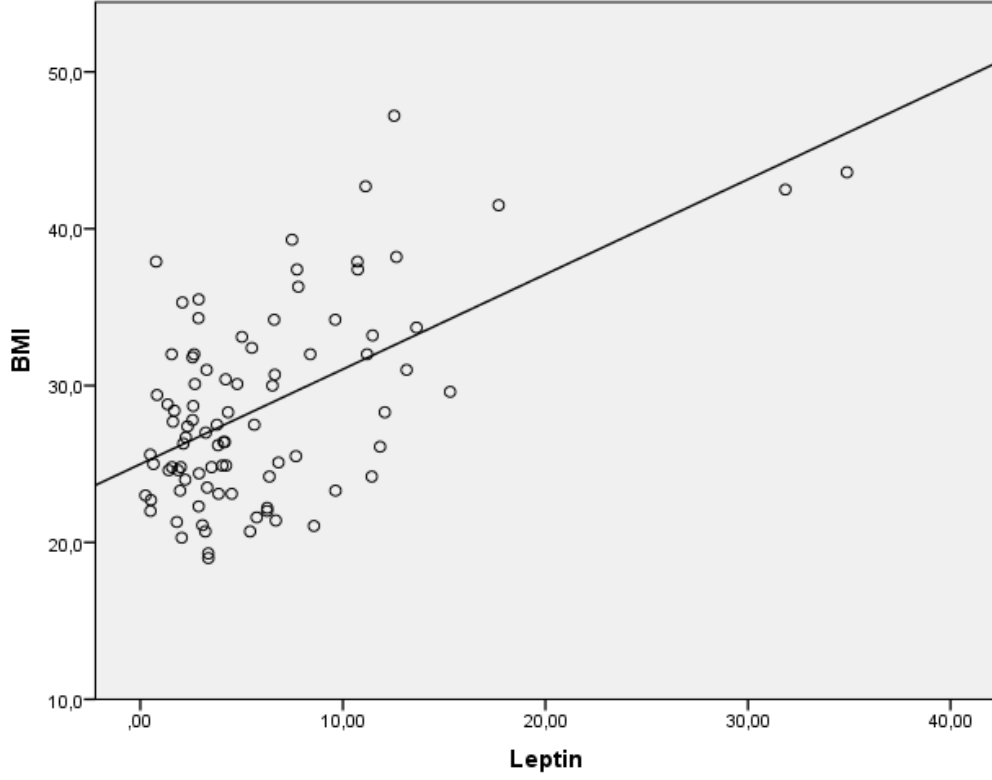
4.8.1. BMI-Vaspin İlişkisi



Şekil 4.7. BMI-vaspin korelasyonu.

Yapılan Spearman korelasyon analizinde; BMI ile vaspin arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edildi (rho:0,221).

4.8.2. BMI-Leptin İlişkisi



Şekil 4.8. BMI-leptin korelasyonu.

Yapılan Spearman korelasyon analizinde; BMI ile leptin arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi ($\rho:0,376$).

4.9. Korelasyon Analizleri

Tablo 4.3. Anlamalı Spearman korelasyon analizi.

	<i>rho</i>	<i>p</i>
BMI-Vaspin	0,221	0,038
BMI-Leptin	0,376	<0,001
AHI-ODI	0,961	<0,001
Chemerin-Resistin	-0,238	0,026
Leptin-Resistin	0,226	0,034
HbA1c-Leptin	0,228	0,032
HbA1c-İnsülin	0,463	<0,001
HbA1c-Glukoz	0,650	<0,001
Kolesterol-Resistin	-0,302	0,004
Kolesterol-İnsülin	0,296	0,005
Kolesterol-LDL	0,789	<0,001
Kolesterol-HDL	0,325	0,002
İnsülin-Leptin	0,422	<0,001
İnsülin-Glukoz	0,491	<0,001
LDL-Resistin	-0,406	<0,001
LDL-AGEs	0,227	0,035
Glukoz-Leptin	0,246	0,021

Tablodaki parametreleri incelediğimizde; BMI-vaspin arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki, BMI-leptin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki, chemerin-resistin arasında negatif yönde zayıf bir ilişki, leptin-resistin arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki, HbA1c-leptin arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki, HbA1c-insülin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki, kolesterol-resistin arasında negatif yönde orta düzeyde bir ilişki, kolesterol-insülin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki, kolesterol-LDL arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki, kolesterol-HDL arasında pozitif yönde orta düzeyli bir ilişki, insülin-leptin arasında pozitif yönde orta düzeyli bir ilişki, insülin-glukoz arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki, LDL-resistin arasında negatif yönde orta düzeyli bir ilişki, LDL-AGEs arasında

pozitif yönde zayıf bir ilişki, glukoz-leptin arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki görülmüştür.

Tablo 4.3.'teki korelasyon; $<0,25$ ise zayıf ilişki, $0,25-0,5$ arasında ise orta ilişki, $>0,5$ ise güçlü ilişki olarak değerlendirilmiştir.



4.10. Bazı Değişkenlerin Regresyon Analizi

Tablo 4.4. Bazı değişkenlerin regresyon analizi.

	p değeri	OR (Odds Ratio)	%95 Güven Aralığı	
BMI	<0,001	1,659	1,272	2,164
Leptin	0,980	1,003	0,781	1,288
HbA1c	0,066	12,050	0,850	170,896

Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş analizde; BMI'nın bireylerin hasta olma riskini 1,7 kat artırdığı tespit edildi. Leptin ve HbA1c'nin ise anlamlı derecede hastalık riskine neden olmadıkları görüldü.

4.11. AHI Gruplarında Kontrol, Hafif - Orta OSA, Ağır OSA Üçlü Grup Karşılaştırmaları

4.11.1. Normal Dağılan Grup Verileri

Tablo 4.5. Normal dağılımlı AHI grupları.

	Kontrol		Hafif OSAS & orta OSAS		Ağır OSAS		p değeri
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma	
NE	56,84	6,79	56,61	6,61	54,88	7,35	>0,005
AGEs	2051,7	431,6	1835,5	470,9	1844,0	488,8	>0,005
Demir	84,62	38,09	86,98	40,45	90,91	17,48	>0,005
eGFr	101,90	11,44	88,91	16,96	88,76	15,47	<0,001
FT3	3,83	,49	3,76	,38	3,78	,35	>0,005
HCT	41,20	4,37	43,70	4,20	42,60	6,07	>0,005
HGB	13,53	1,55	14,36	1,57	13,95	2,28	>0,005
LDL_	111,96	32,06	126,55	35,48	128,86	31,52	>0,005
LY	33,47	5,82	32,90	6,73	34,81	5,37	>0,005
LY#	2,34	,62	2,65	,74	2,42	,48	>0,005
MCHC	32,78	,79	32,81	,89	32,68	1,20	>0,005
Resistin	5,12	1,88	4,89	2,06	3,71	1,46	>0,005
TProt	7,38	,35	7,29	,43	7,32	,54	>0,005
UIBC	269,2	62,3	266,3	77,5	249,0	50,8	>0,005
WBC	7,02	1,56	8,08	1,76	7,05	1,13	<0,005
YAŞ	44,03	11,01	48,09	10,83	50,45	13,46	>0,005

Tablo 4.5.'e göre; yeşil renkli hücreler, anlamlılık bulunan parametreleri belirtmektedir. eGFR açısından kontrol grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p<0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,004$) göre daha yüksekti. WBC ise Hafif-Orta OSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek çıkmıştır ($p=0,017$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

4.11.2. Normal Dağılmayan Grup Verileri

Tablo 4.6. Normal Dağılmayan AHI grupları.

	kontrol			hafifOSAS&ortaOSAS			ağırOSAS			p değeri
	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	
AHI				8,8	5,0	28,8	49,1	30,2	90,5	<0,001
Apelin	1,76	,66	4,46	1,90	,91	4,75	1,61	,73	2,55	>0,005
BMI	23,1	19,0	39,3	31,0	23,5	43,6	30,4	24,8	47,2	<0,001
Chemerin	,008	,006	,535	,023	,020	,268	,049	,021	,369	>0,005
EO	1,45	,60	123,00	2,20	,70	10,50	1,70	,50	4,30	0,008
EO#	,10	,00	1,00	,20	,00	1,30	,10	,00	,30	0,004
Fer	24,7	4,3	83,7	44,6	2,5	295,4	49,0	13,1	105,4	0,003
FT4	,88	,60	1,18	,83	,60	10,10	,82	,68	,98	>0,005
Glukoz	89	73	124	100	76	194	102	87	130	<0,001
HbA1c	5,3	4,9	5,9	5,8	5,0	9,8	5,7	5,2	7,3	<0,001
HDL	45	17	78	45	31	90	46	37	55	>0,005
HOMA-IR	1,60	,50	5,26	3,21	,84	21,08	2,92	,76	12,49	<0,001
İnsülin	7,13	2,54	20,48	12,74	3,78	60,12	11,28	3,53	47,74	<0,001
Kolesterol	174	25	279	205	20	277	225	145	271	0,015
Kreatinin	,8	,6	1,1	1,0	,7	1,5	,9	,7	1,6	0,011
Leptin	3,44	,25	11,83	4,23	,78	34,89	4,21	1,61	31,85	>0,005
MCH	28,1	20,3	32,5	28,5	17,7	31,6	27,7	19,1	31,7	>0,005
MCV	84,3	65,6	98,8	85,6	58,2	94,6	84,6	62,7	94,0	>0,005
MO	7,0	4,5	14,4	7,4	4,5	11,7	8,0	5,5	11,7	>0,005
MO#	,5	,3	,9	,6	,3	8,5	,5	,4	,8	0,01
MPV	9,05	7,40	11,50	8,50	7,40	12,20	8,70	6,80	9,50	>0,005
NE#	3,85	2,50	6,30	4,30	2,40	8,40	3,90	2,40	5,60	>0,005
ODI				53	7	166	241	145	516	<0,001
PCT	,23	,17	,32	,22	,13	,46	,22	,15	,34	>0,005
PDW	16,5	15,7	17,6	16,5	15,8	19,7	16,7	16,0	17,3	>0,005
PLT	263	144	391	245	159	501	255	177	390	>0,005
RBC	4,75	3,60	6,14	5,26	4,33	7,45	5,30	4,02	5,87	0,002
RDW	13,3	12,2	17,4	13,6	12,4	18,6	13,9	11,9	15,9	>0,005
Sedim	6,5	1,0	29,0	8,0	2,0	51,0	9,0	1,0	61,0	>0,005
TOTAL-IgE	27,60	4,20	480,10	43,59	,45	2456,47	63,57	21,72	690,40	0,004
Trigliserid	118	42	482	142	44	377	181	81	370	0,01
TSH	2,15	,31	6,33	1,55	,67	9,30	2,09	,59	19,36	0,007
Vaspin	,27	,00	,75	,27	,03	1,13	,34	,09	1,20	>0,005
VLDL	23,5	8,4	96,4	28,4	10,8	172,4	36,2	16,2	74,0	>0,005

Tablo 4.6.'ya göre; yeşil renkli hücreler, anlamlılık bulunan parametreleri göstermektedir. BMI açısından kontrol grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA ve Ağır OSA gruplarına ($p<0,001$) göre daha düşüktü. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. AHI düzeyi Ağır OSA grubunda diğerlerine göre daha yüksek, ODI düzeyleri daha düşüktü ($p<0,001$).

EO% açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,008$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. MO# açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,010$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. RBC açısından Hafif – Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,002$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. EO# açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,004$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Ferritin açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,003$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. IgE açısından kontrol grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,006$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,004$) göre daha düşüktü. TSH açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,007$) göre daha düşüktü. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

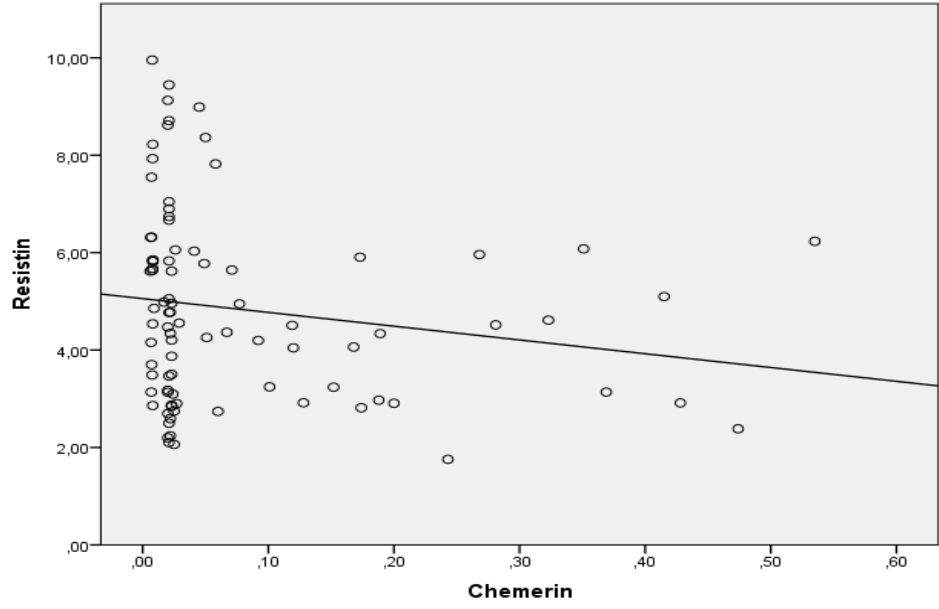
Glukoz açısından kontrol grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p<0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,003$) göre daha düşüktü. HbA1c açısından kontrol grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p<0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,004$) göre daha düşüktü. HOMA-IR açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p<0,001$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. İnsülin açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p<0,001$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Kolesterol açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,015$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Trigliserit açısından kontrol grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,006$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,010$) göre daha düşük olmuştur.

Kreatinin açısından Hafif-Orta OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,011$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Üre açısından Ağır OSA grubu, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,001$) göre daha yüksekti. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ürik asit açısından kontrol grubunun, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,010$) göre daha düşük olduğu görülmüştür.

4.12. Sitokinlerin Birbirleriyle Karşılaştırılmaları

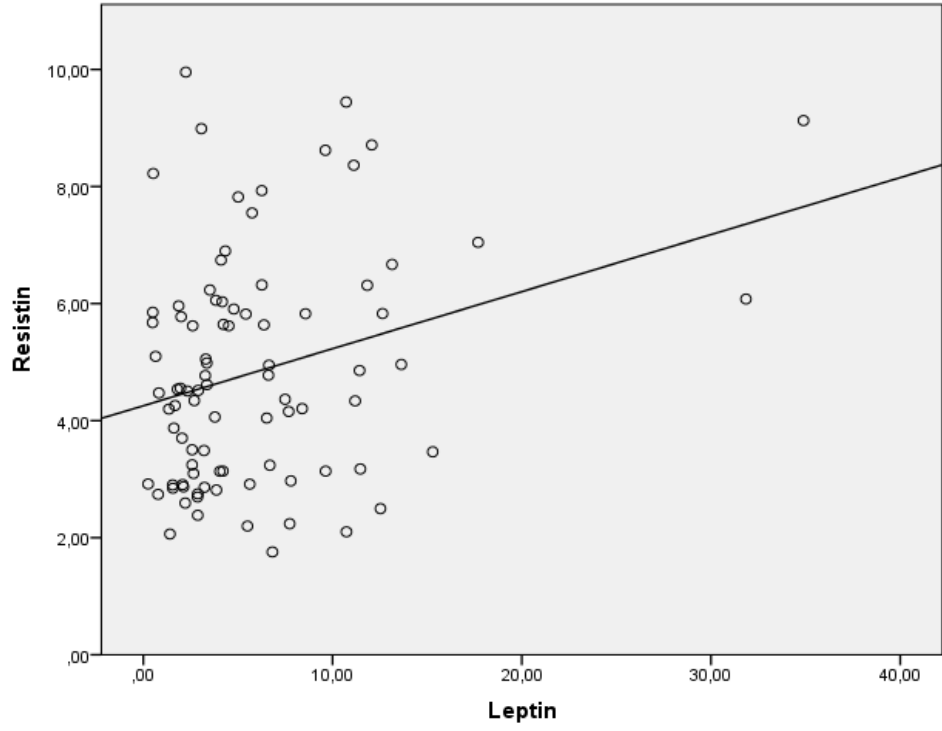
4.12.1. Resistin-Chemerin İlişkisi



Şekil 4.9. Resistin-Chemerin korelasyonu.

Yapılan Spearman korelasyon analizinde resistin-chemerin arasında negatif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edildi ($\rho=-0,238$).

4.12.2. Resistin-Leptin İlişkisi



Şekil 4.10. Resistin-leptin korelasyonu.

Yapılan Spearman korelasyon analizinde resistin ile leptin arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edildi ($p= 0,226$).

5. TARTIŞMA

Uykuda solunum bozukluğu, toplumda sıkça görülen bir sağlık problemidir. Bu grupta OSA en sık görülenidir. Hastalığın tanısında PSG ‘altın standart’ yöntemi olarak çoğunlukla kullanılmaktadır. Fakat bu yöntem, pahalı ve zaman alıcıdır; tecrübeli personel ve özel ekipman gerektirmektedir. Bu yüzden OSA’ın teşhisinde bazı özel parametrelerden yararlanılarak laboratuvar ortamında tetkikler yapılarak çalışılmalıdır.

OSA’lı hastaların genel profilleri incelendiğinde, genellikle obeziteye yatkın oldukları görülmektedir. Obez hastaların insülin dirençlerinin yüksek olduğu gözönüne alınırsa, metabolizmada obezite ve insülin direncini etkileyen hormonlardan, yani bazı adipokinlerden teşhis amaçlı yararlanılabilir.

Bu tez çalışmasında apelin, chemerin, leptin, resistin ve vaspin adipokinleri, OSA teşhisi açısından araştırılmıştır.

Tatemoto ve ark. (1998) tarafından sığır mide öz suyundan izole edilmiş apelin, adipoz doku ailesi için tanımlanmış üyedir. Yağ doku, pasif enerji deposu ve aktif metabolik bir endokrin organ olarak işlev görür. Apelin, adipokin ailesine yeni katılmış peptid yapıda bir hormondur.

Yağ doku, birçok adipokini üretilip dolaşıma katar. Bu adipokinlere son yıllarda ilave olarak apelin hormonu eklenmiş olup, bu hormonun lokal ve sistemik etkileri sayesinde enerji metabolizması, kardiyovasküler fonksiyonlar, insülin duyarlılığı ve vasküler cevaplar üzerinde birçok etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Sandal ve Tekin, 2013).

Apelin, yağ dokusundan insülin etkisi ile sentezlenip, obezite bağlantılı hiperinsülinizm ve insülin direnci olan vakalarda, yüksek düzeyde plazma apelin seviyesi bulunmuştur (Hosoya ve ark., 2000). Akut intra venöz olarak apelin enjekte edilen farelerde, glukoz kullanımı iskelet kasında artmakta ve kan şekeri güçlü bir

şekilde azalmaktadır. Apelin bu özelliği ile insülin rezistansının yönetiminde ümit verici bir hedeftir (Cekmez ve ark., 2014; Dray ve ark., 2008).

Apelin çalışmaları, başlangıçta kardiyovasküler sistem üzerine yoğunlaşmış ise de daha sonra yapılan çalışmalarda apelinin, gıda alımının düzenlenmesi (Sunter ve ark., 2003), sıvı metabolizmanın regülasyonu (Taheri ve ark., 2002), deneysel ağrı modelleri (Lu ve ark., 2012) ve kemik metabolizması (Tang ve ark., 2007) gibi süreçlerde rol oynadığı bildirilmiştir.

Apelin, obez ve hiperinsülinemik insan ve farelerde artan yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Plazma apelin seviyeleri ile BMI arasında pozitif bir korelasyon bulunduğu bildirilmiştir. Apelin, farelerde insülin sekresyonunu inhibe eder ve apelinin glukoz homeostasisinin düzenlenmesinde önemli bir görevi olabileceği düşünülmektedir. Ancak insülin sekresyonu üzerine apelinin inhibitör etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (Akcılar ve Turgut, 2015).

Dört farklı obez fare modelinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; sadece hiperinsülinemi olan modellerde, apelin seviyesinde anlamlı bir artış olduğu ve insüline bağımlı farelerde düşük insülin seviyelerinin, adipositlerden apelin salgılanmasındaki azalma ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (Boucher ve ark., 2005).

Zirlik ve ark. (2011) çalışmalarında; hastaların plazma apelin seviyelerinin, CPAP terapisi altında azaldığını fakat hastalar ve gönüllüler arasında önemli bir fark olmadığını tespit etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda; hasta ve kontrol gruplarına ait apelin değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda apelin düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir.

Beyaz yağ dokusu, chemerin sinyalizasyonu için bir kaynak ve hedefdir. Chemerin, salgılanan bir protein olup adipogenesis ve adiposit fonksiyonlarında düzenleyici role sahip olabileceği düşünülen bir adipokindir. Hücreden hücreye farklı etki gösterir (Goralski ve ark., 2007). Yağ hücrelerinde insüline bağlı glukoz alımını artırır (Takahashi ve ark., 2008). Kas hücrelerinde insülin rezistansına neden olur (Sell ve ark., 2009).

Xu ve ark. (2017) chemerin seviyesini, PSG sonrası kontrol grubuna göre şiddetli OSA'lı olan hastalarda, önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır. Chemerin plazma seviyelerinin uyku öncesi değerlerine göre, uyku sonrasında daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu seviyelerin BMI ve AHI değerlerini içeren antropometrik ölçümlerle de ilişkili olduğunu göstermişleridir. Sonuç olarak da chemerin seviyesinin OSA ile artış gösterdiğini ve aynı zamanda obezite ile bağlantılı olduğunu vurgulamışlardır.

Feng ve ark. (2012) çalışmalarında, serum chemerin seviyelerinin OSA'lı hastalarda önemli ölçüde artış gösterdiğini bulmuşlardır. Şiddetli OSA teşhisi konulan hastalarda serum chemerin seviyeleri, Hafif-Orta Şiddetli OSA'lı hastalarda kıyaslandığında oldukça yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda; hasta ve kontrol gruplarının chemerin değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda chemerin düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Chemerin-resistin arasında negatif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda serum vaspin düzeyinin, diyabetin kötüleşmesiyle ve kilo kaybı ile uyumlu olarak azaldığı, insülin ve piaglitazone tedavisi ile normale döndüğü görülmüştür. Obez farelerde vaspin uygulamasının, glukoz toleransı ve insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir (Çekmez ve ark., 2014; Hida ve ark., 2005). Vaspin hormonunun, obez bireylerde artan leptin ve resistini baskıladığı ve yine obez bireylerde azalan adiponektin ekspresyonunu stimüle ettiği gözlenmiştir (Hida ve ark., 2005; Rabe ve ark., 2008; Trayhurn ve Wood, 2004). Bu yöndeki çalışmalardan yola çıkarak bağlantılı olarak vaspin hormonunun, obezite ve metabolik sendromla ilişkisinin olabileceği düşünülmektedir (Hida ve ark., 2005).

Leptin, deri altı yağ dokusu başta olmak üzere pek çok dokudan sentezlenerek salgılanır. En önemli fonksiyonu vücuttaki yağ seviyesini sabit tutmaktır. İskelet kasındaki, karaciğerdeki ve pankreasın beta hücrelerindeki hücre içi lipid miktarını insülin hassasiyetini artırarak düşürür (Nadir ve Oğuz, 2009).

Leptin kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere 2 formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmekte. Yapılan çalışmalar ile obezlerde serum seviyesindeki leptinin büyük bir bölümünün serbest

formda olduğu görülmüştür (Brabant ve ark., 2000; Sinha ve ark., 1996). Bu sebeple obez bireylerde serbest leptin formu artışının gözlenmesi; obezite gelişiminde asıl sorunun leptin eksikliğinden değil, leptin rezistansından olduğu hipotezini desteklemektedir (Aslan ve ark., 2004). Yağ hücresinden salgılanan leptinin keşfi ile yağ hücresinin merkezi sinir sistemini etkileyen periferik sinyal olarak leptini oluşturduğu bulunmuştur (Şekil 1.1.), (Ergün, 2003).

Wysocka ve ark. (2009); obez bireylerde olduğu gibi BMI seviyesi 25.0-29.0 arasında olan; AHI indeksi 5'in altında ve üstünde olan bireyleri içeren çalışmalarında Leptin konsantrasyonunda bir fark gözlemlenmişler, aşırı kilolu alt gruplarda ve Leptin-BMI arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir.

Ursavas ve ark. (2010), Leptin ve BMI arasında önemli derecede olumlu yönde bir korelasyon bulmuşlardır.

Zirlik ve ark. (2011), CPAP terapisi altında yapmış oldukları çalışmada terapiden en az iki saat önce Leptin plazma seviyelerinin BMI ve AHI ile pozitif olarak ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ilk defa OSA teşhisi konulan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında Leptin plazma seviyelerinde bir fark gözlenmemiştir.

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları leptin değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda leptin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Leptin ve BMI arasında ise istatistik olarak anlamlı derecede pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon gözlenmiştir. Leptin ile resistin arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. Leptin ve HbA1c arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edilmiştir. Leptin ve insülin arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki tespit edilmiştir. Leptin ve glukoz arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki tespit edilmiştir.

Resistin, ilk olarak 2001 yılında yağ dokusuna ait spesifik bir hormon olarak tanımlanmıştır. Hayvan deneylerinde resistin ve obezite, metabolik sendrom ile T2DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Steppan ve ark., 2001). Resistin, glukoz toleransını ve insülinin etkisini bozar; hücrelerin glukoz alınımına ve insüline duyarlılığı azaltarak insülin direnci gelişimine neden olur. Obezite ve Tip 2 diyabet

ile bağlantılı hormondur, periferik sinyal molekülü olan yeni bir polipeptid olarak tanınmaktadır (Şekil 1.2.), (Ergün, 2003).

Wysocka ve ark. (2009), obez bireylerde olduğu gibi BMI seviyesi 25.0-29.0 arasında olan, AHI indeksi 5'in altında ve üstünde olan bireyleri içeren çalışmalarında, resistin seviyelerinde bir azalma gözlemlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında resistin düzeyi, kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. Resistin ile chemerin arasında negatif yönde zayıf bir ilişki görülmüştür. Resistin ve leptin arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki bulunmuştur. Resistin ve kolesterol arasında negatif yönde orta düzeyli bir ilişki bulunmuştur. Resistin ve LDL arasında negatif yönde orta düzeyli bir ilişki tespit edilmiştir.

Ursavas ve ark.'nın (2010) yapmış oldukları çalışmada kontrol grubuna kıyasla OSA grubunda leptin, adiponektin ve resistin seviyelerinde önemli bir fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmada leptin, adiponektin, resistin ve herhangi bir polisomnografik parametreler arasında bir bağlantı görülmemiştir.

Serin proteaz inhibitör ailesinin bir üyesi olan vaspin, son yıllarda keşfedilen ve visseral yağ dokusundan salınan bir adipokindir. Vaspin, ilk olarak abdominal obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize olup, T2DM'lu hayvan modelleri olan OLETF kobaylarından izole edilmiştir (Kawano ve ark., 1992; Lago ve ark., 2007). Vaspin ekspresyonunun, diyabetin kötüleşmesi ve kilo kaybı ile azaldığı ve serum vaspin seviyelerinin insülin veya piagliptazone tedavisiyle normale döndüğü gösterilmiştir (Youn ve ark., 2008).

Xu ve ark. (2017), vaspin seviyesini PSG sonrası kontrol grubuna göre şiddetli OSA'lı olan hastalarda önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır. Vaspinin plazma seviyelerinin uyku öncesi değerlerine göre uyku sonrasında daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu seviyelerin BMI ve AHI değerlerini içeren antropometrik ölçümlerle de ilişkili olduğunu göstermişleridir. Sonuç olarakta Vaspin seviyesinin OSA ile artış gösterdiğini ve aynı zamanda obezite ile bağlantılı olduğunu vurgulamışlardır.

Bazı çalışmalarda serum vaspin düzeyinin, diyabetin kötüleşmesiyle ve kilo kaybı ile uyumlu olarak azaldığı, insülin ve piaglitazone tedavisi ile normale döndüğü görülmüştür. Obez farelerde vaspin uygulamasının, glukoz tolerans ve insülin duyarlılığını artırdığı belirlenmiştir (Cekmez ve ark., 2014; Hida ve ark., 2005).

Bizim çalışmamızda vaspin değerleri için hasta ve kontrol grupları karşılaştırdığımızda, vaspin düzeyi hasta grubunda yüksek tespit edildi. BMI ile vaspin arasında ise anlamlı derecede pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edilmiştir.

Araştırmacılar, AGE'lerin serum konsantrasyonu ile T1DM ve T2DM arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmektedirler. Diyabetin yanısıra oksidatif stres, obezite, hipertansiyon gibi birçok hastalık ve yaşlanma sürecinde AGE'lerin etkilerinden bahsedilmektedir. Sağlıklı bireyler üzerinde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de düşük AGE içerikli diyetin, diyabetli hastalara göre sağlıklı bireylerde daha az biyokimyasal belirteci etkilediği saptanmıştır (Yılmaz ve Karabudak, 2018).

Lam ve ark. (2012), diyabeti olmayan yetişkin erkeklerde AHI değerleri ile serum AGE seviyelerini ilişkili bulmuşlardır. Bu ilişkinin insülin hassasiyeti ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir. AHI ve AGEs seviyeleri arasındaki doğrudan ilişkiyi içeren bir hipotezi destekleyerek, AGEs seviyelerinin CPAP terapisi ile azaldığı tespit edilmiştir.

Tan ve ark. (2006) yapmış oldukları çalışmalarda; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, serum AGEs değerleri OSA'lı hastalarda artmıştır, fakat T2DM'lu hastaların serum AGEs değerleri daha az artış göstermiştir. OSA'lı hastalarda serum AGEs değerleri, gece saatlerindeki desatürasyon aralığı oksidatif gerilmenin biyokimyasal işaretleyicisi ile ilişkilidir, fakat açlık glukoz seviyesi ile bağlantısı yoktur. Sonuç olarak AGEs'in serum seviyeleri OSA'lı ama diabeti olmayan hastalarda artmıştır ve OSA şiddeti ile ilişkilidir. Artan AGE formasyonu, OSA ile bağlantılı olarak önemli ölçüde yüksek kardiyovasküler riske neden olur.

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında; AGEs düzeyi kontrol grubunda daha yüksek tespit edilmiştir. AGEs ile LDL arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, AHI değerleri için OSA; Hafif (RDI:5-15), Orta (RDI: 16-29), Ağır OSA (RDI>30) olarak 3 gruba ayrılmıştır. AHI grupları ile AGEs ve resistin arasında anlamlılık bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda, BMI açısından kontrol grubu; istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA ve Ağır OSA gruplarına ($p<0,001$) göre daha düşüktür. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

WBC düzeyi, Hafif-Orta OSA grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubundan daha yüksek olmuştur ($p=0,017$). Diğer gruplar arasında, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hafif-Orta OSA grubunda EO düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,008$) göre daha yüksek olmuştur. Diğer gruplar arasında, anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Hafif - Orta OSA grubunda EO# düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,004$) göre daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hafif-Orta OSA grubunda MO# düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,010$) göre daha yüksek elde edilmiştir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hafif-Orta OSA grubunda RBC düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,002$) göre daha yüksek tespit edilmiştir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kontrol grubunda glukoz düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,001$) ve ağır OSA grubuna ($p=0,003$) göre daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda HbA1c düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,004$) göre daha düşük olmuştur. Hafif- Orta OSA grubunda HOMA-IR düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p<0,001$) göre daha yüksek elde edilmiştir. Hafif-Orta OSA grubunda insülin düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p<0,001$) göre daha yüksek çıkmıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hafif-Orta OSA grubunda kolesterol düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,015$) göre daha yüksek elde edilmiştir. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kontrol grubunda trigliserid düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,006$) ve ağır OSA grubuna ($p=0,010$) göre daha düşük tespit edilmiştir.

Hafif-Orta OSA grubunda kreatinin düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,011$) göre daha yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Kontrol grubunda eGFR düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p<0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,004$) göre daha yüksek çıkmıştır. Ağır OSA grubunda üre düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,001$) göre daha yüksek bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır. Kontrol grubunda ürik asit düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,001$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,010$) göre daha düşük elde edilmiştir.

Kontrol grubunda IG düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde Hafif-Orta OSA grubuna ($p=0,006$) ve Ağır OSA grubuna ($p=0,004$) göre daha düşük elde edilmiştir. Hafif-Orta OSA grubunda TSH düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,007$) göre daha düşük olmuştur. Hafif-Orta OSA grubunda ferritin düzeyi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna ($p=0,003$) göre daha yüksek çıkmıştır. Diğer gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda, OSA'lı hastalarda ve kontrol gruplarında apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspın ve AGEs düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Çalışmamızın sonucuna göre; OSA'lı hasta grupları ve kontrol grupları arasında chemerin ve AGEs parametrelerinde anlamlılık gözlenirken apelin, leptin, resistin ve vaspın parametrelerinde anlamlılık bulunmamıştır.

Araştırma sonuçlarımız apelin, chemerin, leptin, resistin, vaspın ve AGEs parametrelerinin OSA ile ilişkisinin tespiti ve tedavisinde kullanılabilmesi için faydalı sonuçlar içermekle birlikte, bu konular üzerinde daha detaylı çalışmalar yapılması gerektiğine de işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

AGEs (Advanced Glycation End Products) ELISA Kit, User Manual, Catalog No: E-EL-0102 (96T), Elabscience, www.elabscience.com.

Akcılar R, Turgut S. Apelinin kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkileri. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2015, 13(3):151-160.

Aslan K, Serdar Z, Tokullugil HA. Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2004, 30(2):113-1189.

Baytekin Ö. Bozulmuş açlık glukozu, Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 Diabetes mellitus olgularında chemerin, vaspin ve hsCRP Düzeyleri. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2009.

Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, Moizo L, Lehy T, Guerre-Millo M, Le Marchand-Brustel Y, Lewin MJ. The stomach is a source of leptin. *Nature*, 1998, 394:790-793.

Beltowski J. Apelin and visfatin. Unique 'beneficial' adipokines upregulated in obesity? *Medical Science Monitor*, 2006, 12(6):Ra112-Ra119.

Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol*, 1996; 6:1170-1180.

Blüher M., Mantzoros CS. From Leptin other adipokines in health and diseases: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 2015, 64:131-145.

Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81:3419-3423.

Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpené C, Audiqier Y, Saulnier-Blache JS, Valet P. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 2005, 146(4):1764-1771.

Bouloumie A, Dresler HCA, Lafontan M. Leptin, the product of the Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*, 1998, 83:1059-1066.

Bozaoğlu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2007, 148:4687-4694.

Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*, 2000, 43:438-442.

Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995, 269:546–549.

Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, Messele T, Pollakis G, Goudsmit J, Fujino M, Sodroski J. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virology*, 2000, 74(24):11972-11976.

Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, Aydinöz S, Aydemir G, Karademir F, Ipcioglu OM, Sarici SÜ. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(2):113-117.

Cekmez F, Purtuloglu T, İpek MŞ, Berber M. New Adipokines and Cytokines. *J Clin Anal Med*, 2014, 5(3):256-259.

Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*, 1996, 12:318-320.

Chokroverty S, Sleep and Its Disorders. In: *Neurology Clinical Practice. The Neurological Disorders*. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. (Eds.), Vol. 2, 4th ed., Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann, 2004:1993-2054.

Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes*, 1995, 44:1467-1470.

Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buléon M. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*, 8(5):437-445.

Demir AU. Santral Uyku Apne Sendromu. *Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını*, 2011:177.

Demirci Ş, Gün C. Adipoz doku ve adipoz dokudan sentezlenen bazı proteinler. *MAKÜ Sağ Bil Enst Derg*, 2017, 5(2):155-179.

Donahoo WT, Jensen DR, Yost TJ, Eckel RH. Isoproterenol and somatostatin decrease plasma leptin in humans: a novel mechanism regulating leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 4139-4143.

ELISA Yöntemi. *TarBiyotek*. <http://tarbiyotek.blogspot.com/2015/08/enzyme-linked-immunosorbent-assay-elisa.html>. Erişim Tarihi: 21.Mart.2018.

Ergün A. Yağ Hüresinden Etkilenen Maddeler, Resistin ve İnsülin Direnci. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2003, 56:25-30.

Escobar-Morreale HF, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology*, 1997, 138:4485-4488.

Feng X, Li P, Zhou C, Jia X, Kang J. Elevated levels of serum chemerin in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Biomarkers*, 2012, 17:248–253.

Fırat H. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Yöntemleri ve Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *İçinde: Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*. Kaynak H, Ardıç S (Eds.), 2011:216.

Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol*, 1996, 45:769-773.

Frederich RC, Hamann A, Anderson S, Löllmann B, Lowell BB, Flier JS. Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med* 1995;1:1311- 1314.

Friedman JM. Role of leptin and its receptors in the control of body weight. *In: Blum WF, Kiess W, Rascher W (Eds.) Leptin-the voice of adipose tissue*. Johann Ambrosius Barth Verlag, Germany; 1997:3-22.

Fujinami A, Obayashi H, Ohta K, Ichimura T, Nishimura M, Matsui H, Kawahara Y, Yamazaki M, Ogata M, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T, Nakano K, Ohta M. Enzyme-linked immunosorbent assay for circulating human resistin: Resistin concentrations in normal subjects and patients with Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*, 2004, 339(1-2):57-63.

Gettins PG: Serin structure, mechanism, and function. *Chem Rev*, 2002, 102:4751-4804.

Gimble JM. Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 2003, 3(5):705-713.

Gong D W, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem*, 1996, 271: 3971-3974.

Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parle SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *J Biol Chem*, 2007, 282:28175-28188.

Greenberg AS, Shen WJ, Muliro K, Patel S, Souza SC, Roth RA, Kraemer FB. Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem*, 2001, 276:45456-45461.

Gualillo O, Lago F, García M, Menéndez C, Señaris R, Casanueva FF, Diéguez C. Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 1999, 140:5149-5153.

Hida K, Wada J, Eguchi H, Zhang M, Baba M, Seida A, Hashimoto I, Okada T, Yasuhara A, Nakatsuka A, Shikata K, Hourai S, Futami J, Watanabe E, Matsuki Y, Hiramatsu R, Akaqi S, Makino H, Kanwar YS. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: A unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:10610-10615.

Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, Williams LM, Trayhurn P, Mercer JG. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94:11073-11078.

Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem*, 2000, 275:21061-21067.

Human Apelin ELISA Kit, Elabscience, [https://www.elabscience.com/p-human_apln\(apelin\)_elisa_kit-17645.html](https://www.elabscience.com/p-human_apln(apelin)_elisa_kit-17645.html), User Manual, Catalog No: E-El-H0456 (96T).

Human Chemerin ELISA Kit, Elabscience, [https://www.elabscience.com/p-human_chem\(chemerin\)_elisa_kit-18399.html](https://www.elabscience.com/p-human_chem(chemerin)_elisa_kit-18399.html), User Manual, Catalog No: E-El-H0698 (96T).

Human Platinum Resistin ELISA, Product Information and Manual, Affymetrix eBioscience Inc, (www.ebioscience.com), 2016.

Human Vaspin (Visceral Adipose Specific Serine Protease Inhibitor) ELISA Kit, User Manual, Catalog No: E-EL-H1762 (96T), Elabscience, www.elabscience.com.

İleri Glikasyon Son Ürünleri, Synevo. <https://synevo.com.tr/tr/Ileri-Glikasyon-Son-Urunleri>. Erişim Tarihi: 21.Mart.2019.

İtil O. Uykuda Solunumun Kaydedilmesi ve Anormal Solunum Olaylarının Skorlanması. *İçinde: Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları*. Kaynak H, Ardiç S (Eds.), 2011:439-444.

İtil O. Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları Ders Kitabı, 2. Baskı, Türk TORAKS Derneği, Nobel Tıp Kitabevi, Sayı 13, Ekim 2015, (Bölüm 14: Uykuda Solunum Bozuklukları, 47- Uykü Apne Sendromu)

Iwaniec UT, Heaney RP, Cullen DM, Yee JA. Leptin increases the number of mineralized bone nodules *in vitro*. *J Bone Miner Res*, 1998, 13:2-12.

Jacobi D, Stanya KJ, Lee CH. Adipose tissue signaling by nuclear receptors in metabolic complication of obesity. *Adipocyte*, 2012; 1(1): 4-12.

Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 1997, 389:374-377.

Katugampola S, Davenport A. Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacoll Sci*, 2003; 24(1):30-35.

Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) strain. *Diabetes*, 1992, 41:1422-1428.

Kaynak H. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2. *Turkiye Klinikleri, J Int Med Sci*, 2007, 3(26):4-7.

Kershaw E, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89:2548-2556

Klötting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Vaspin gene expression in human adipose tissue association with obesity and Type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339:430-436.

Koch A, Gressner OA, Sanson E, Tacke F, Trautwein C. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care*, 2009, 13(3):R95.

Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2002, 50(4):527-535.

Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: The role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 90(5):374-380.

Lago F, Dieguez C, Gomez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2007, 18:313-325.

Lam JC, Tan KC, Lai AY, Lam DC, Ip MS. Increased serum levels of advanced glycation end-products is associated with severity of sleep disordered breathing but not insulin sensitivity in non-diabetic men with obstructive sleep apnoe. *Sleep Med*, 2012, 13:15–20.

Lavie L. Obstructive Sleep Apnea Syndrome - An Oxidative Stress Disorder. *Sleep Med Rev*, 2003, 7:35-51.

Leptin Sandwich ELISA, Instruction for Use, DRG International GmbH, (www.drg-diagnostic.de), 2017.

LeRoith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Lann D, Vijayakumar A, Yakar A. Obesity and Type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116 (Suppl 1):S4-S6.

Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) and obesity. *J Int Med Res*, 2008, 36:625-629

Liu Y, Song CY, Wu SS, Liang QH, Yuan LQ, Liao EY. Novel adipokines and bone metabolism. *Int J Endocrinol*, 2013:2013-895045.

Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, 1998, 394:897-901.

Lu SY, Yang YJ, Qin YJ, MoJR, Wang NB, Wang YJ, Chen Q. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides*, 2012, 33(1):132-138.

Ma Z, Gingerich RL, Santiago JV, Klein S, Smith CH, Landt M. Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clin Chem*, 1996, 42: 942-946.

Magni P, Vettor R, Pagano C, Calcagno A, Beretta E, Messi E, Zanisi M, Martini L, Motta M. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormonesecreting neurons. *Endocrinology*, 1999, 140:1581-1585.

Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsberg N, John H, Richter R, Schleuder D, Meyer M, Forssmann WG. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS Lett*, 2003, 555:495-499.

Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KW, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, Herrity NC, Murdock P, Darker JG. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*, 2003, 84(5):1162-1172.

Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya El Kitabı. 4.baskı, Ankara: Nobel Kitabevi, 2007.

Menzaghi C, Ercoline T, Di Paola R, Berg AH, Warram JH, Scherer PE, Trischitta V, Doria A. A haplotype at the adiponection locus is associated with obesity and other features of the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 2002, 51:2306-2312.

Motor S, Keskin MC, Dokuyucu R. Obezite ve adipokinler. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg*, 2014, 5(18):34-45.

Naqpal S, Patel S, Jacobe H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, Teng M, Duvic M, Chandraratna RA. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Investig Dermatol*, 1997, 109:91-95.

Nadir I, Oğuz D. Adipokinler. *Güncel Gastroenteroloji Derg*, 2009, 13:107-109.

Ostlund RE, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81:3909–3913.

Özkurt S, Polat B, Dursunoğlu N, Bozkurt Aİ. Symptom Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Male and Female Population in Denizli. *Turkiye Klinikleri Arch Lung*, 2012, 13(1):15-21.

Parolini S, Santoro A, Marcenaro E, Luini W, Massardi L, Facchetti F, Communi D, Parmentier M, Majorana A, Sironi M, Tabellini G, Moretta A, Sozzano S. The role of chemerin in the colocalization of NK and dendritic cell subsets into inflamed tissues. *Blood*, 2007, 109:3625-3632.

Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, Collins F. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995, 269:540-543.

Prusty D, Park BH, Davis KE, Farmer SR. Activation of MEK/ERK signaling promotes adipogenesis by enhancing peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) and C/EBPalpha gene expression during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. *J Biol Chem*, 2002, 277:46226-46232.

Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med*, 2008, 14:741-751.

Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, Corvol P, Palkovits M, Llorens-Cortes C. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*, 2001, 77:1085-1096.

Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res*, 2004, 59:207-223.

Regazetti C, Peraldi P, Gremeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, Bost F, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Giorgetti-Peraldi S. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes*, 2009, 58(1): 95-103.

Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*, 2005, 111(7):932-939.

Rentsch J, Chiesi M. Regulation of ob gene mRNA levels in cultured adipocytes. *FEBS Lett*, 1996, 379:55-59.

Sandal S, Tekin S. Adipöz dokudan salgılanan bir hormon: Apelin. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg, 2013, 1:55-62.

Sateia M. International Classification of Sleep Disorders. *In: The American College of Chest Physicians. Published by Elsevier Inc., 3rd ed., IL: Am Acad Sleep Med, 2014.*

Scriba D, Aprath-Husmann I, Blum WF, Hauner H. Catecholamines suppress leptin release from in vitro differentiated subcutaneous human adipocytes in primary culture via β 1- and β 2-adrenergic receptors. *Eur J Endocrinol*, 2000, 143:439-445.

Sell H, Launcikienė J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A, Arner P, Eckel J. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, 2009, 58:2731-2740.

Shamseddeen H, Getty JZ, Hamdallah IN, Ali MR. Epidemiology and economic impact of obesity and Type 2 diabetes. *Surg Clin North Am*, 2001, 91:1163-1172.

Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance - The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*, 2001, 345:1345-1346.

Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*, 2003, 149:331-335.

Silverman GA, Bird PI, Carrell RW, Church FC, Coughlin PB, Gettins PG, Irving JA, Lomas DA, Luke CJ, Moyer RW, Pemberton PA, Remold-O'Donnell E, Salvesen GS, Travis J, Whisstock JC. The serpins are an expanding superfamily of structurally similar but functionally diverse proteins. Evolution, mechanism of inhibition, novel functions, and a revised nomenclature. *J Biol Chem*, 2001, 276:33292-33296.

Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest*, 1996, 98:1277-1282.

Sinha MK. Human leptin: The hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*, 1997, 136:461-464.

Slieker LJ, Sloop KW, Surface PL, Kriauciunas A, LaQuier F, Manetta J, Bue-Valleskey J, Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem*, 1996, 271:5301-5304.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 1999, 354:1435-1439.

Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409:307-312.

Sundén-Cullberg J, Nyström T, Lee ML, Mullins GE, Tokics L, Andersson J, Norrby-Teglund A, Treutiger CJ. Pronounced elevation of resistin correlates with severity of disease in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2007, 35(6):1536-1542.

Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett*, 2003 353:1-4.

Tagluk ME, Sezgin N. A new approach for estimation of obstructive sleep apnea syndrome. *Expert Systems with Applications*, 2011, 38:5346-5351.

Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291:1208-1212.

Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, Iida K, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett*, 2008, 582:573-578.

Tan KC, Chow WS, Lam JC, Lam B, Bucala R, Betteridge J, Ip MS. Advanced glycation end-products in non-diabetic patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2006, 29:329-333.

Tang SY, Xie H, Yuan LQ, Luo XH, Huang J, Cui RR, Zhou RR, Wu XP, Liao HY. Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathway. *Peptides*, 2007, 28(3):708-718.

Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, Kawamata Y, Fukusumi S, Hinuma S, Kitada C, Kurokawa T, Onda H, Fujino M. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 25:471-476.

Tatemoto K, Takayam K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, Fujimiya M. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory Peptides*, 2001; 99(2-3):87-92.

Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J*, 1995, 311:729- 33.

Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: Inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 2004, 92:347-355.

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması - 2010, <http://ekutuphane.sagem.gov.tr/kitaplar>. Erişim tarihi: 20.Mart.2018.

Xu T, Lin Y, Sun S, Zhang Q. Changes in four plasma adipokines before and after sleep in OSAS patients. *Clin Respir J*, 2017, 11:968-974.

Uyku Bozuklukları. Türk Nöroloji Derneği,
<https://www.noroloji.org.tr/menu/98/uyku-bozukluklari>.
Erişim Tarihi: 20.Mart.2019.

Uludağ B. Normal Uyku ve Fizyolojisi. <http://www.burhanettinuludag.com.tr/Herkes/Normal%20uyku>. Erişim Tarihi: 22.Ekim.2018.

Ursavas A, Ozarda Ilcol Y, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Ann Thorac Med*, 2010, 5(3):161–165.

Vagas A, Akgül AG. Solunum Sistemi Fizyolojisi ve Çocuklardaki Farklar. <https://www.researchgate.net/publication/269983256>. Erişim Tarihi: 20.Mart.2019.

Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE, 2006. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*, 444: 875-880.

Vermi W, Riboldi E, Wittamer V, Gentili F, Luini W, Marrelli S, Vecchi A, Franssen JD, Communi D, Massardi L, Sironi M, Mantovani A, Parmentier M, Faccetti F, Sozzani S. ChemR23 in directing the migration of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to lymphoid organs and inflamed skin. *J Exp Med*, 2005, 201:509-515.

Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brezillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, Mantovani A, Sozzani S, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med*, 2003, 198:977-985.

Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart A, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: A link between innate and adaptive immunity. *J Immunol*, 2005, 175:487-493.

Wozniak S, Gee L, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: The new endocrine organ? A Review article. *Dig Dis Sci*, 2009, 54:1847-1856.

Wysocka E, Cofta S, Dziegielewska S, Gozdzik J, Torlinski L, Batura-Gabryel H. Adipocytokines in sleep apnea syndrome. *Eur J Med Res*, 2009, 14 (Suppl 4):255-258.

Yang J, Li M, Wu CY, Wang H, Xu QS, Deng JY. Reduced resistin levels in patients with Type 2 *diabetes mellitus*. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003, 83(17):1471-1474.

Yang D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J, Oppenheim JJ. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophil-derived neurotoxin in host defense. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22:181-215.

Ye S, Goldsmith E. Serins and other covalent protease inhibitors. *Curr Opin Struct Biol*, 2001, 11:740-745.

Yılmaz B, Karabudak E. Diyet kaynaklı ileri glikasyon son ürünleri ve sağlık üzerine etkileri. *ACU Sağlık Bil. Derg*, 2018, 9:349-356.

Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decrease by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*, 2003, 107:1129-1134.

Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Serum vaspin concentrations in human obesity and Type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008, 57:372-377.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165:1217-1239.

Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic and inflammatory cascades. *J Biol Chem*, 2005, 280:34661-34666.

Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood. *J Immunol*, 2005, 174:244-251.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372:425-432.

Zirlik S, Hauck T, Fuchs FS, Neurath MF, Konturek PC, Harsch IA. Leptin, obestatin and apelin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit*, 2011, 17:CR159-CR164.

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Eren KIRDAR ÖZTÜRK
Doğum tarihi	: 04.11.1979
Doğum yeri	: Kırklareli
Medeni hali	: Evli
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi Laboratuvarı, Çağış Kampüsü 10145 Balıkesir
Tel	: 0266.6121010-3700
Faks	:
E-mail	: erenkdrozturk@hotmail.com
EĞİTİM	
Lise	: Balıkesir Lisesi (1996)
Lisans	: Balıkesir Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü (1999-2003)
Yüksek Lisans	: Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü (OFMA-Biyoloji) 2005-2006 (Tezsiz)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
İngilizce	: Orta derecede

EK-2. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 23/03/2017-E.3704



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı



Sayı : 94025189-050.03-
Konu : Etik Kurul Karar Formu

Sayın Yrd.Doç.Dr. Nurhan SARIOĞLU

"Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apelin, Chemerin, Leptin, Rezistin ve Vaspin Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma hakkında Etik Kurulumuzun bilimsel ve etik yönden oluşturduğu görüş, ekteki karar formunda belirtilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır
Doç. Dr.Fuat EREL
Başkan

Ek:Karar Formu (1 adet)

Evrakı Doğrulamak İçin : <https://ebys.balikesir.edu.tr/enVision/Doğrula/6E30HFT>

Tıp Fakültesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Bahri Arslan

Tel:

Faks: 0266 6121459

E-Posta: etik_bautip@gmail.com

Elektronik ağı: http://www.balikesir.edu.tr/index.php/bayn/birim/tip_fakultesi

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİV. TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	Çağış Yerleşkesi, Uşak yolu üzeri, 10145 BALIKESİR
	TELEFON	0266 612 14 61/1122
	FAKS	0266 612 14 59
	E-POSTA	etik.bautip@gmail.com

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obstrüktif Uykü Apne Sendromlu Hastalarda Apelin, Chemerin, Leptin, Rezistin ve Vaspin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	
BASVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi	
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
Diğer:	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/23	Tarih: 22/03/2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	
Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gülten ERKEN	Fizyoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Elif AKSÖZ	Tıbbi Farmakoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Bahar SUNAY	Histoloji ve Embriyoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Eyüp AVCI	Kardiyoloji	Balıkesir Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı	Balıkesir KEAS Organize Sanayii	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Av. Mustafa Tuğrul MENÇE	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Ecz. Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	BAÜ Sağlık Uyg. ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR		BEST A.Ş.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının:

Unvanı, Adı Soyadı: Doç. Dr. Fuat EREL

İmza:

EK-3. İZİNLER

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu: Hasta Gönüllü Grubu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları A.D.’de yürütülen ‘**Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apelin, Chemerin, Leptin, Resistin ve Vaspin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Nurhan SARIOĞLU ile gün içerisinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No: 0 266 612 10 10)10

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde,

gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda apelin, chemerin, leptin, resistin ve vaspindüzeylerinin değerlendirilmesidir. Çalışmada kullanılacak yöntem şu şekildedir:

Uyku apne hastalığınızın olup olmadığını öğrenmek amacıyla başvurduunuz. Bunun için polisomnografi dediğimiz uyku testi yapılmaktadır. Bu test sonucunda apne hipopne indeksi 5 in üstünde çıktığı için Uyku Apne Sendromu tanısı aldınız ve hasta grubuna dahil edileceksiniz. Sizden rutin kan tetkikleri istenecektir. Kan verirken 5 cc kan (1 tüp) fazla vermeniz istenecek, alınacak bu örnekten elde edilen serum ile uyku apne hastalığının ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülen sitokin dediğimiz maddeler çalışılacaktır. Kan örneklerinizde apelin, chemerin, leptin, resistin ve vaspindüzeyleriniz ve bunların şikayetinizle ilişkisi araştırılacak, sonuçları hakkında size bilgi verilecektir.

Siz bu araştırmanın **hasta gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Ben (kendi el yazısı ile) Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Sözkonusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../.....

Açıklamaları Yapan Araştırıcının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):..../..../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK-4. İZİNLER

Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu: Sağlıklı Gönüllü Grubu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Göğüs hastalıkları A.D.’de yürütülen ‘**Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Apelin, Chemerin, Leptin, Rezistin ve Vaspin Düzeylerinin Değerlendirilmesi**’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkına sahiptir. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dr. Nurhan SARIOĞLU ile gün içerisinde erişime geçebilirsiniz (Telefon No: 0 266 612 10 10).

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde,

gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda apelin, chemerin, leptin, resistin ve vaspin düzeylerinin değerlendirilmesidir. Çalışmada kullanılacak yöntem şu şekildedir:

Uyku apne belirtileriniz olmadığı ve herhangi bir hastalığınız bulunmadığı için kontrol grubuna dahil edildiniz. Sizden rutin kan tetkikleri istenecektir. Kan verirken sizden 5 cc kan (1 tüp) fazla vermeniz istenecek, alınacak bu örnekten elde edilen serumdan uyku apne hastalığının ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülen sitokin dediğimiz maddeler çalışılacaktır. Kan örneklerinizde Apelin, Chemerin, Leptin, Resistin ve Vaspın düzeyleriniz ve bunların şikayetinizle ilişkisi araştırılacak, sonuçları hakkında size bilgi verilecektir.

Siz bu araştırmanın **sağlıklı gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum.Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkânı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.**Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Sözkonusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../.....

Açıklamaları Yapan Araştırıcının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....