

2018

YÜKSEK LİSANS TEZİ

B. KÖPRÜ

T.C.

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**



**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
GALEKTİN-3, SIRT-1, TİYOREDOKSİN VE NİTRİK
OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Betül KÖPRÜ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

BALIKESİR - 2018

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA GALEKTİN-3,
SIRT-1, TİYOREDOKSİN, NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Betül KÖPRÜ

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Doç. Dr. Murat ÖRMEN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI

BALIKESİR - 2018



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan
"OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA GALEKTİN 3, SIRTİ,
TİYOREDOKSİN VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ"
başlıklı tez çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 26/09/2018

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
Başkan

Doç. Dr. Murat ÖRMEN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Üye

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi, sınav jüri komisyonu tarafından imzalanarak
25.10.2018 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Şükrü Metin PANCARCI
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından ve 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 bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim (26 /09/ 2018).

Betül K.

Betül KÖPRÜ



TEŐEKKÜR

Bu araştırmanın gerçekleşmesi için gerekli ortam ve desteği sağlamaları ve öğrenim dönemime önemli katkıda bulunmaları nedeniyle baŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. Adnan Adil HİŞMİOğULLARI'na, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren Prof. Dr. Özlem YAVUZ'a, çalıŐmalarımızda bize yardımlarını eksik etmeyen Doç. Dr. Nurhan SARIOğLU ve Doç Dr. Mesut SAÇKES ve Doç. Dr. Őahver Ege HİŞMİOğULLARI' na eğitimim süresince her zaman karŐılıklı saygı ve sevgiye dayalı iliŐkilerle çalıŐtıęım arkadaŐım Halil İbrahim ÖZKAN'a, yüksek lisans çalıŐmalarım boyunca her konuda yardım eden Mehmet Ali BİBERCİ, Hayrettin KARA, Gülden TURHAN ve Eren KIRDAR ÖZTÜRK'e teŐekkür ederim.

Hayatımın her anında kendimi huzurlu ve güvende hissetmemi sağlayan, hayatımı kendi hayatlarının önünde tutan canım annem, babam ve kardeŐime sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi.....	3
2.2. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması.....	4
2.3. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	5
2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS).....	5
2.4.1. OUAS Tanımı	5
2.4.2. OUAS Epidemiyolojisi.....	7
2.4.3. OUAS Tarihçesi	7
2.4.4. OUAS Fizyopatolojisi	9
2.4.5. Tanı Yöntemleri	10
2.5. Parametreler	10
2.5.1. Nitrik Oksit (NO)	10
2.5.2. Galektin-3 (GAL-3).....	13
2.5.3. Tiyoredoksin (TRX).....	16
2.5.4. Sirtuin-1 (SIRT-1)	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Denek Seçimi	21
3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hemolizat Hazırlanması	21
3.3. Kan Analizlerinin Yapılması	22
3.4. Eritrosit GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO Düzeylerinin Ölçümü	22
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	22
4. BULGULAR	24
4.1. Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri	24
4.2. Hemoglobin Grubuna Ait Veriler	25
4.3. GAL-3 Grubuna Ait Veriler	26

4.4. SIRT-1 Grubuna Ait Veriler	26
4.5. NO Grubuna Ait Veriler	27
4.6. TRX Grubuna Ait Veriler	27
4.7. Apne Hipopne İndeksi (AHİ) ve Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ) Verileri.	28
4.8. GAL-3 ve Hemoglobin Arasındaki İlişki.....	29
4.9. SIRT-1 ve Hemoglobin Arasındaki İlişki.....	30
4.10. NO ve Hemoglobin Arasındaki İlişki.....	31
4.11. TRX ve Hemoglobin Arasındaki İlişki.....	32
4.12. AHİ ve ODİ İle Parametrelerin Ölçümlerinin Korelasyon Katsayıları.....	33
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR	42
EK-1. ETİK KURUL ONAYI.....	56
EK-2. ÖZGEÇMİŞ.....	58

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Galektin-3, SIRT-1, Tiyoredoksin, Nitrik Oksit Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tanısı alan bireylerde, biyolojik biyobelirteç olarak kullanılacak parametrelerin bilinmesine ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Bu bağlamda çalışmamın amacı; OUAS tanılı alan bireylerde galektin-3 (GAL-3), sirtuin-1 (SIRT-1), tiyoredoksin (TRX), nitrik oksit (NO) düzeylerini tespit ederek bunların OUAS patolojisiyle olan ilişkisini belirlemektir.

Çalışmamız; yaşları 25 - 70 arasında değişen, hasta grubunda OUAS tanısı konulmuş 44 kişi, kontrol grubunda da sağlıklı 46 kişinin katılımıyla yapılmıştır. OUAS'lu bireylerden alınan kan örneklerinden hemolizat elde edildi ve GAL-3, SIRT-1, TRX, NO düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; OUAS'lu hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki sonuçlar karşılaştırıldığında GAL-3 ($p=0,00001$; $p<0,05$) değerini alarak, SIRT-1 ($p=0,03730$; $p<0,05$), hemoglobin (HGB) ise ($0,034$; $p<0,05$) değeriyle, NO ($p=0,014$; $p<0,05$) ve TRX ($p=0,00001$; $p<0,05$) değerleriyle hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup GAL-3, SIRT-1, TRX, HGB ve NO'in OUAS patolojisinden etkilendiği gözlenmiştir. Sonuç olarak; OUAS teşhis ve tedavisinde yer alması için bu çalışmaların yeni verilerle desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, galektin-3, hemoglobin, SIRT-1, nitrik oksit, tiyoredoksin.

ABSTRACT

The Evaluation of the Levels of Galectin-3, SIRT-1, Thioredoxin, Nitric Oxide in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

The parameters need to be improved in order to use as biomarkers in the individuals who diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). The attempt was to determine the levels of galectin-3 (GAL-3), sirtuin-1 (SIRT-1), thioredoxin (TRX), nitric oxide (NO) in the individuals who diagnosed with OSAS and investigating their relationship in OSAS's pathology.

The current study was conducted by participation of 90 individuals. The experimental group consisted of 44 individuals who diagnosed OSAS and there were 46 healthy individuals in the control group. The hemolysate obtained by the blood samples of individuals with OSAS and the levels of GAL-3, SIRT-1, TRX, NO were determined by ELISA method.

The results of our study revealed that there were statistical significance between the groups (the control group and the group of patients with OSAS) concerning the values of GAL-3 ($p=0,00001$; $p<0,05$); SIRT-1 ($p=0,03730$; $p<0,05$); haemoglobin (HGB) ($0,034$; $p<0,05$); NO ($p=0,014$; $p<0,05$) and TRX ($p=0,00001$; $p<0,05$).

In the current study, the statistically significant results were obtained and it was seen that GAL-3, SIRT-1, TRX, HGB and NO were influenced by OSAS's pathology. In conclusion, these data should be supported by the future studies for considering them in OSAS's diagnosis and treatment.

Key Words: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, galectin-3, haemoglobin, SIRT-1, nitric oxide, thioredoxin.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin Trifosfat
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
CPT1b	: Karnitin Palmitoil Transferaz 1b
EEG	: Elektroensefalografi
eNOS veya NOS-3	: Endotelyal NOS
FAD	: Flavın Adenin Dinükleotid
GAL-3	: Galektin-3
G6PD	: Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz
HCT	: Hematokrit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
IL-6	: Interlökin-6
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
iNOS veya NOS-2	: İndüklenebilir NOS
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCAD	: Orta zincirli açıl CoA dehidrogenaz
MDA	: Malondialdehid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit fosfat
N-CoR	: Nükleer Reseptörü Baskılayıcısı
nNOS veya NOS-1	: Nöronal nitrik oksit sentaz
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
ODI	: Oksijen Desatürasyon İndeksi

OSAS	: Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PSG	: Polisomnografi
PDK-4	: Pirüvat Dehidrojenaz Kinaz-4
RBC	: Eritrosit (Red Blood Cell)
RDI	: Solunum Bozukluğu İndeksi (Respiratory Distress Index)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
REM	: Rapid Eye Movement
SIRT-1	: Sirtuin-1
TRX	: Tiyoredoksin
TrxR	: Tiyoredoksin Redüktaz
TUAS	: Tıkalıcı Uyku Apne Sendromu
TNF-A	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. NO Sentezi	12
Şekil 2.2. Galektin-3'ün Yapısı.....	14
Şekil 2.3. Galektin-3'ün Hücre İçi ve Hücre Dışı Fonksiyon Şematik Gösterimi...15	
Şekil 2.4. TRX'in Genel Yapısı	17
Şekil 2.5. İnsan SIRT-1'i.....	18
Şekil 2.6. SIRT-1 ve SIRT-2'nin Hücre Döngüsündeki Rolü.....	19
Şekil 3.1. Bir Gram Hemoglobindeki Madde Miktarını Hesaplamak İçin Kullanılan Formül.....	22
Şekil 4.1. Hemoglobin ve GAL-3 Arasındaki Negatif Yönlü Doğrusal İlişkiyi Gösteren Serpilme Grafiği.....	28
Şekil 4.2. Hemoglobin ve SIRT-1 Arasındaki Negatif Yönlü Doğrusal İlişkiyi Gösteren Serpilme Grafiği.....	29
Şekil 4.3. Hemoglobin ve NO Arasındaki Doğrusal İlişkiyi Gösteren Serpilme Grafiği.....	30
Şekil 4.4. Hemoglobin ve TRX Arasındaki Negatif Yönlü Doğrusal İlişkiyi Gösteren Serpilme Grafiği.....	31

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2 1. Uyku bozuklukları sınıflaması.....	5
Tablo 2.2. Nitrik Oksit Sentaz İzoenzim Çeşitleri	12
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Kontrol Grubunun Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri.....	25
Tablo 4.2. Hemoglobin Grubunun t-Testi Sonuçları.....	25
Tablo 4.3. Galektin-3 Grubunun t-Testi Sonuçları.....	26
Tablo 4.4. SIRT-1 Grubunun t-Testi Sonuçları.....	26
Tablo 4.5. NO Grubunun t-Testi Sonuçları.....	27
Tablo 4.6. TRX Grubunun t-Testi Sonuçları.....	27
Tablo 4.7. Hafif - Orta ve Ağır Grupların AHİ ve ODİ değerlerine ait Ölçümlerin Karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.8. Hemoglobin ve GAL-3 arasındaki Pearson Korelasyonu Değerleri....	28
Tablo 4.9. Hemoglobin ve SIRT-1 arasındaki Pearson Korelasyonu Değerleri....	29
Tablo 4.10. Hemoglobin ve NO arasındaki Pearson Korelasyonu Değerleri.....	30
Tablo 4.11. Hemoglobin ve TRX arasındaki Pearson Korelasyonu Değerleri.....	31

1. GİRİŞ

Uyku sırasında, üst solunum yollarında (ÜSY) yineleyen tıkanıklıklar nedeniyle oksijen desatürasyonu ve uyanma dönemleri olarak tanımlanan Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS), erişkin dönemdeki uyku bozuklukları içinde en sık görülen ve uykusuzluğa (insomnia) neden olan önemli bir sağlık sorunudur (Young ve ark., 2002).

OUAS tedavi edilmediğinde, metabolizma sorunlarına ve birçok hastalık mekanizmasının ortaya çıkmasına yol açtığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu hastalık, kısa dönemde yaşam kalitesinin bozulmasına yol açarken, uzun dönemde ise kalp-damar ve sinir sistemi rahatsızlıklarına neden olmaktadır (Chokroverty, 2000). OUAS'da görülen ve uykuda solunumun en az 10 saniye durması sonucu oluşan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır (Lavie, 2003). Ayrıca oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonuna yol açtığına dair ciddi veriler bulunmaktadır (Yokoe ve ark., 2003). Hipoksiyle ilgili yapılan bir çalışmada; hipoksinin adiposit üzerindeki insülin sinyal mekanizmasını azalttığı gösterilmiştir (Regazzetti ve ark., 2009). Yapılan bu çalışmalar, insülin direnci ve kronik hipokseminin uyku apne sendromuna yol açabileceğini akla getirmektedir (Spiegel ve ark., 1999).

Günümüzde hastalıkların tanı ve tedavisinde biyomarkır olarak kullanılan birçok bileşik bulunmaktadır. Bunlardan biri de nitrik oksittir (NO). NO, hücrede önemli bir fizyolojik role sahiptir. Uyku apnesi ile NO arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların birinde ekshale nitrik oksit (eNO) seviyesinin, solunum yolu inflammasyonunda basit, invazif olmayan ve tekrarlanabilir bir marker olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Barnes ve Kharitonov, 1996). Bir diğer parametre de galektin-3 (GAL-3)'tür. Galektinler, hastalık mekanizmaları ve hücre içi yollarda önemli ve karmaşık bir rolü olan protein gruplarıdır (Almkvist ve Karlsson, 2004; Yang ve ark., 2008). Yapılan çalışmalar, galektinlerin immun sistem ve

inflammasiyona yanıt, tümör gelişimi ve ilerlemesi, sinir dejenerasyonu, ateroskleroz ve diyabet dahil olmak üzere, birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle galektinler, terapötik hedef olarak kullanılabilir ve inflammatuvar hastalıklar, kanser ve diğer bazı hastalıklar için tedavi edici ajan olarak görülebilirler (Yang ve ark., 2008). Bunun yanı sıra, kanser ve diğer hastalık durumlarında fazla sentezlenen antioksidan enzimlerden tiyoredoksin redüktazlar (TRXr) bulunmaktadır (Lu ve ark., 2013). TRXr'ler, oksidatif stresin bir biyomarkır ve antioksidan savunmasında güçlü disülfid bağına sahip bir proteindir. Yapılan bir çalışmada, OUAS şiddetini değerlendirmede tiyoredoksin (TRX) çalışılmış ve sonuçlar, plazma TRX seviyesinin OUAS şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (Guo ve ark., 2013). Sirtuinler de GAL-3 ve TRX gibi apoptosis, enerji metabolizması ve strese yanıt gibi sayısız biyolojik fonsiyonlara katılırlar (Bagul ve Benarjee, 2013; Chen ve ark., 2013). Örneğin; memeli sirtuin-1'i (SIRT-1) protein deasetilasyonunda NAD⁺ hidroliziyle eşleşerek hücrel enerji ve redoks durumu ile birçok iletişim ve hayatta kalma yolları arasında bağlantının kurulmasında görevlidir (Hao ve Haase, 2010).

Prevelansı yüksek olan uyku apnesi için yeni, tanısı daha az zaman alan, daha ucuz ve yaygın tanı ve tedavi yöntemi olarak kullanılabilir parametrelerin bilinmesi ve geliştirilmesi açısından ayrı bir önem arz etmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada OUAS'nun GAL-3, SIRT-1, TRX, NO düzeyleri ile ilişkisinin değerlendirilmesini amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi

Bazı bilimsel çalışmalar yapılmadan önce uyku; enerji depo edilen, tam bir zihinsel ve fiziki durağanlık hali olarak kabul görse de aslında uyku, organizmayı ruhsal ve bedensel olarak dinlendiren hafıza, öğrenme, organların fizyolojik onarımını ve yenilenmesini sağlayan önemli bir ihtiyaçtır (Aserinsky ve Kleitman, 1953; Lavie, 1983).

İnsan uykusu, 2 ana gruba ayrılarak incelenmiştir; bunlar, hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) denilen REM ve bu göz hareketlerinin olmadığı NREM'dir. REM uykusu, uykunun %20-25'ini oluşturur. NREM uykusu ise uykunun %75-80'ini oluşturur (Roehrs, 2000).

Uykunun büyük bir çoğunluğunu (%75-80) NREM oluşturmakta ve 4 evreye ayrılmaktadır (Kurt ve Enç, 2013):

1. Evre: Uyanıklıktan uykuya geçiş olan bu evre, gece uykusunun %5'ini oluşturmakta, 0,5 - 7 dakika süren bu dönemde kişi, rahatlıkla uyandırılabilir. Bu evrede, solunum ve metabolizma yavaşlamaya başlarken vücut ısısı düşmekte, nabız yavaşlamakta ve periferik kas aktivitesi devam etmektedir.

2. Evre: Uykunun başladığı gece uykusunun %40-%50'sini oluşturan derin uyku evresidir. Bu evrede, göz küresi hareketleri genellikle kaybolur, kas tonusu azalır, nabız ve solunum sayısı azalmaya devam eder; elektroenselelografide (EEG) 12-14 Hz'lik uyku iğcikleri, k kompleksi görülür.

3. Evre: Derin uyku olarak da bilinen bu evre; vücudun dinlenmesini, hücre yenilenmesini, büyüme hormonunun salgılanmasını sağlarken, nabız ve solunum hızı düzenli ve oldukça yavaş olup buna karşın beyin dalgaları düzensizdir.

4. Evre: Yavaş dalga uykusu olarak da adlandırılan bu evrede, uyku oldukça derinleşmiş olup kan basıncı, nabız, solunum hızı, oksijen tüketimi normalin altına inmiş, kaslar gevşemiş, vücut dinlenmeye geçmiş ve EEG’de delta frekansı net görülmeye başlamıştır.

Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin bitişine kadar devam eden zamana ‘bir uyku siklusu’ denilmektedir. Bu sikluslar, 90 - 120 dakika süreli olup gece boyunca 4 - 6 kez tekrarlanmaktadır. Gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır (Matwiyoff ve Lee-Chiong, 2010). Uyku evrelerinin dağılımının yaşa göre farklılıklar göstermesine karşın, REM süresi yaşa bağlı değişkenlik göstermez. Erişkinlere göre çocuklar, toplam uyku süresi içinde daha yüksek orana sahip olup, yaşlılar ise çocuklardan toplam uyku süresi içinde daha yüksek orana sahip süreler boyunca yavaş dalga uykusu uyurlar (Köktürk, 1999). Bebekler, sağlıklı olarak dünyaya geldiklerinde, 24 saatin 16 saatini uykuda geçirmekte ve uykusunun %50’si REM evresinden oluşmaktadır. Yaş ilerledikçe REM uykusu azalır ve %25 seviyelerinde sabitlenir; 20 - 35 yaşları arasında derin uyku artarken 35 yaşından sonra derin uykuda azalma meydana gelmektedir. Yaşlılarda ise gece uykusunun süresi azalırken ve gün içerisinde uyuklama durumlarında artış görülmektedir. Daha ileriki yaşlarda REM evresi %20 seviyelerine düşmekte ve erkelerde bu durum daha belirgin olarak görülmektedir (Tural, 31 Ocak 2017).

2.2. Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması

Uyku bozuklukları, ilk kez 1979 yılında sınıflandırılmıştır; 1991 yılında ICSD (International Classification of Sleep Disorders) tarafından 4 ana grupta ele alınan uyku bozuklukları, detaylı olarak incelenmiş olup 2005 yılında da tekrar ele alınarak ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması (ICSD-2, International Classification of Sleep Disorders, Version 2)’ olarak yayınlanmıştır. Bu yayında, uyku bozuklukları ile ilgili 85 hastalık istelenip 8 bölümde ele alınmıştır.

Tablo 2.1. Uyku bozuklukları sınıflaması
(American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders- ICSD-3, 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 hastalıklar

2.3. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku sırasında solunumda meydana gelen patolojik düzeydeki değişiklikler, 'uykuda solunum bozuklukları' olarak tanımlanır. Uykuda solunum bozuklukları içerisinde, her yaştaki kadın ve erkekte yaygın olarak görülen hastalık, uyku esnasında oluşan ve solunumun en az 10 saniye durmasıyla görülen 'uyku apne sendromu'dur ve bu hastalık Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D), 30 - 65 yaş grubunda 12 milyon kişide görülürken, ülkemizde ise yaygınlığının %0,9 - 1,9 arasında olduğu bilinmektedir (Özkurt, 2012; Köktürk, 2002).

2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

2.4.1. OUAS Tanımı

OUAS, Amerika Uyku Tıp Akademisi'ne göre; 'uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyon durumları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendrom' olarak tanımlanmakta ve en sık karşılaşılan apne türü olarak kabul görmektedir (International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual, 2005). Çocuklarda OUAS ise uyku sırasında normal ventilasyon ve normal uyku dönemleri ile bölünen, uzamış kısmi üst hava yolu obstrüksiyonu ve/veya aralıklı komple obstrüksiyonla karakterize, uyku sırasında meydana gelen bir solunum hastalığıdır.

Çocuklarda OUAS tanısı koyabilmek için erişkinlerden farklı olarak, sadece Apne/Hipopne indeksinin (AHİ) 1'den büyük olması yeterli görülmektedir (American Academy of Pediatrics, 2002).

Diğer tanımlar;

Apne: Oral ve nazal hava akımının kesilmesiyle uykuda solunumun en az 10 saniye durması olarak tanımlanır (American Sleep Disorders Association, 1997). Obstrüktif, santral ve miks olmak üzere 3 çeşidi vardır. Obstrüktif apnede, solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımı görülmez. Santral apnede, uyku sırasında solunum çabası ve hava akımı yoktur. Miks apnede ise başlangıçta santral tipte olan apne, obstrüktif apne halinde devam eder (Bery ve Foster, 2000). Apneler, çoğunlukla (%90 - 95) obstrüktif tiptedir (Aydın ve ark., 2005).

Hipopne: Uyku esnasında hava akımının en az 10 saniye süre ile %50 oranında azalması ve bu sırada oksijen saturasyonunda %3 oranında düşme veya arousal gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (American Sleep Disorders Association, 1997).

Arousal: Apne ve hipopnenin sonunda görülen arousal, uyku esnasında daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanır (Aydın ve ark., 2005). Arousal, oksijen desaturasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böldüğü için uyku verimliliğini azaltır ve gündüz aşırı uyku haline neden olur (Gleeson ve ark., 1990).

Apne/Hipopne İndeksi (AHİ): Uykudaki apne ve hipopne sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen değeri ifade eder. Aynı zamanda bu ifade 'Solunum Sıkıntısı İndeksi' (Respiratory Distress Index, RDI) olarak da adlandırılmaktadır (Çiftçi Ulukavak, 2005).

Desaturasyon İndeksi (DI): Uykuda bir saatte meydana gelen oksijen desaturasyon sayısıdır (Yilmazer, 2011).

Minimal Oksijen Saturasyonu (MOS): Gece boyunca izlenen en düşük oksijen saturasyonudur (Sarı, 2008).

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen srenin kayıt sresinin tamamına oranıdır.

Total Uyku Sresi (Total Sleep Time = TST): Bir polisomnografi (PSG) kaydı süresince uyku süresince geçen zamanıdır.

2.4.2. OUAS Epidemiyolojisi

Ülkemizde 1 milyonun üzerinde OUAS'lu hasta olup, bu veriler de bize OUAS'nun ne derece sık olduğu hakkında bilgi vermektedir (Sarı, 2008). OUAS insidansına bakıldığında; çalışmalar daha çok AHI değeriyle açıklamaktadır (Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, 2012). $AHI > 5$ ve gündüz uykululuk hali temel alındığında, prevalansın erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu bilinmektedir (Göçmen ve Karadağ, 2007). Yapılan alışmalarda; Türk toplumunda Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu (TUAS) prevalansı %0,9 - 1,9 olarak bulunmuştur (Köktürk, 2008). Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu'na göre (2012); 65 ve daha üstü yaşlarda OUAS prevalansının arttığı tahmin edilmekte olup, yine 65 yaş üstü yaşlılarda huzurevinde yapılan bir çalışmada OUAS prevalansının %62 olduğu bildirilmiştir.

OUAS hastaların risk faktörlerine bakıldığında, en belirgin risk faktörü obezite ve erkek cinsiyeti olarak görülür (Köktürk, 2009). Bunların yanında; boyun çevresinin erkeklerde kadınlardan büyük olması, sigara, alkol, yüz yapısı ve ailesel genetik faktörler de diğer riskler arasında sayılabilir (Barış, 2003, Davies ve ark., 1992).

2.4.3. OUAS Tarihçesi

Uyku, sadece insanlar için değil, başka birçok canlı grubunun da hayatında önemli yer tutan bir fizyolojik olaydır. Hal böyle olunca, insanlığın düşünce tarihinde de uyku ve uykuyla ilgili konular çok önemli bir yer tutmuş olup tarih boyunca da uykunun doğası anlaşılmaya çalışılmıştır.

Ondokuzuncu yüzyılda TUAS'nun özelliklerini inceleyip günümüzdeki ile birebir rtsecek biçimde ayrıntısıyla tanımlayan yazar, Charles Dickens'tir (Barış, 2003). Uyku hastalıklarının ayırt edilmesinde ve özellikle OUAS tanısında çok

önemli bir yeri olan polisomnografi, 1965 yılında ilk kez Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (Tilkian, 1976).

Avrupa'da, 1960'lı yıllarda uyku ile ilgili çalışmalar esnasında, Türkiye'den de Prof. Dr. Esat EŞKAZAN Lyon'da, Prof. Dr. Ayhan ARGUNER de Montpellier'de, bu çalışmalara katılan ilk isimler olmuşlardır (Kaynak, 2011). Tarihi anekdotlar, hastalığın çok önceden tanındığını gösterse de ilk kez tarafsız kriterlere bağlı olarak yapılan araştırmalar sonucu hastalığın tanımlanması, 1973 yılında Guilleminault tarafından yapılmıştır (Jack, 1994).

Ülkemizde uyku apnesi ile ilgili ilk yayın; Barış ve ark. (2003) tarafından Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde yapılmıştır. Türkiye'de ilk uyku merkezleri ise 1985 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde açılmıştır (Kaynak, 2011). Yine bu üniversitelerden GATA, Orta Doğu Teknik, İstanbul Teknik, Başkent ve Hacettepe Üniversiteleri; horlama ve OUAS arasındaki ilişkilerin incelenmesi, uyku EEG sinyallerinin spektral analizi, OUAS'nun kestirimine yönelik PSG tabanlı algoritmalar geliştirilmesi ve fizyolojik olarak yorumlanması üzerine olan çalışmaları günümüzde de yürütmektedirler (Eroğul, 2008).

Teknolojinin her geçen gün hızla geliştiği günümüzde, ileri görüntüleme sistemleri, ölçme ve algılama sistemlerindeki gelişmeler, uyku araştırmalarının gelişiminde büyük bir katkıya sahiptir (Eroğul, 2008). Uyku ile ilgili mühendislik alanında yapılan çalışmaların temelini oluşturan, PSG cihazı hastaya ait fizyolojik sinyalleri eş zamanlı olarak kaydetmektedir; 90'lı yıllardakine benzer olarak yapılan bu kayıt işlemi, sayısal sistemlerin gelişmesi ile birlikte yerini sayısal (dijital) kaydedicilere bırakmıştır. Bu sayede, benzer sistemlerin donanımsal karmaşasından kaynaklanan hataların önüne geçilmiştir.

Günümüzde OUAS'ın cerrahi tedavisinde; radyofrekans, pil ve implant uygulamaları, uygun vak'alarda doğru uygulama yapıldığında yan etkilerinin çok az olması nedeniyle kullanılmaktadır (Sarı, 2008).

Şu an birçok üniversite kliniklerinde ve araştırma hastanelerinde uyku merkezleri kurulmuş ve araştırmalar yapılmakta olup yapılan çalışmalar sonucu teşhis ve tedavi yöntemleri giderek artmaktadır.

2.4.4. OUAS Fizyopatolojisi

Burun deliklerinden trakeaya kadar uzanan bir yapıya sahip olan ÜSY'nun normal bir şekilde işlevini görebilmesi için üst hava yolunun açık olması gerekmektedir. Bu yolun çeşitli nedenlerle kapanması sonucunda ise patolojik durumlar meydana gelmektedir.

Anatomik olarak küçük ya da kapanmaya yatkın olan farenksin uyku başlangıcı ile yapısı değişmektedir (Fogel ve ark., 2004). Farenksteki dengeyi bozan ve obstrüksiyona neden olan 3 temel fizyopatolojik faktör vardır: Bunlardan ilki, larenks bölgesindeki kasların tonusunun azalması veya kaybolmasıdır (Köktürk, 1998; Papilla ve Acioğlu, 2005). ÜSY'daki kasları kontrol eden motor nöronların uyarılmasındaki azalma sonucu, uyku sırasında bu kas aktivitesinin ortadan kalkar ve larenks bölgesindeki kas tonusu azalır (Richter ve Spyer, 2001). Dengeyi bozan ikinci faktör, inspirasyon sırasında oluşan vakum (Bernoulli Fenomeni) etkisidir (Köktürk, 1998; Papilla ve Acioğlu, 2005). Bu prensibe göre; bir akışkan aktıkça, akımın etrafında bir negatif basınç oluşur ve akım hızı arttıkça da negatif basınç da artar. Kişi daha hızlı nefes aldıkça, mukozal membranların birbirine bakan yüzündeki negatif basınç artar ve kollaps kuvveti de artar. Bu olay, kâğıt pipetten sıvı emmeye benzetecek olursak pipetten sıvıyı yavaş emdiğinde ağza sıvı gelir, hızlı ve sert emince ise pipet kollabe olur ve akım oluşmaz (Karataylı Özgürsoy, 2007). Son ve önemli faktör ise ÜSY'daki anatomik değişikliklerdir (Köktürk, 1998; Papilla ve Acioğlu, 2005). Normalde boğazın şekli ovaldir ve uzun ekseni her iki yana doğrudur, oysa horlayan ve OUAS' lı kimselerde uyanıklıkta dahi lumen ya yuvarlak hal almıştır ya da uzun ekseni önden arkaya doğru uzanan oval bir şekildedir (Ryan, 2005; McNicholas ve Ryan 2006). Bu kişilerde, yan duvarlar daha ortaya kaymıştır ve bu farklılıklar en çok damağın arkasında belirgin hale gelmiştir. OUAS hastalarında boğaz yapılarındaki bu farklılıkların olması, uyku sonucunda soluk yolunun tıkanmasını artırmaktadır (Ryan, 2005).

Sonuç olarak temel neden, özellikle küçük faringeal lumen ve transmural basınç olarak görülse de ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu geliştiği, tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır.

2.4.5. Tanı Yöntemleri

OUAS tanısında altın standart olan PSG'nin yeri tartışmasız kabul edilse de uyku bozuklukları ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yapabilecek laboratuvar sayısı oldukça sınırlı olduğundan uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması için kesin tanı koydurmasa da PSG öncesinde diğer tanı yöntemlerinden faydalanmak gerekmektedir.

Hastalığın en erken belirtisi horlama olup uykuda huzursuzca hareket etme, yatakta dönme, özellikle boyun ve döş bölgesinde aşırı terleme de görülebilir ve bunlar muhtemelen soluk alma çabasına bağlı olarak oluşmaktadır. OUAS'lu bireylerde sıklıkla gastro-özofageal reflü şikâyeti görülür ve bu durum üst havayolunun tıkanmalarına bağlı soluk alma çabaları sırasında karın içi basıncının artmasına bağlanmaktadır (Bassiri ve Guilleminault, 2000).

Tanı esnasında dikkat edilmesi gereken diğer durumlar vücut ağırlığındaki değişimler, boyun çevresi kalınlığı, burun tıkanıklıkları, visseral yağ dokusunda artış, hipotiroidizm belirtileri, akromegali belirtileri, kullanılan ilaçlar, bireyin damar hastalığının olup olmaması, alkol kullanımı gibi durumlar göz önüne alınmalıdır. Bu hastalık ve kimyasal maddeler OUAS'nun tanısında hastalıkla ilişki kurmak için oldukça önem taşımaktadır.

2.5. Parametreler

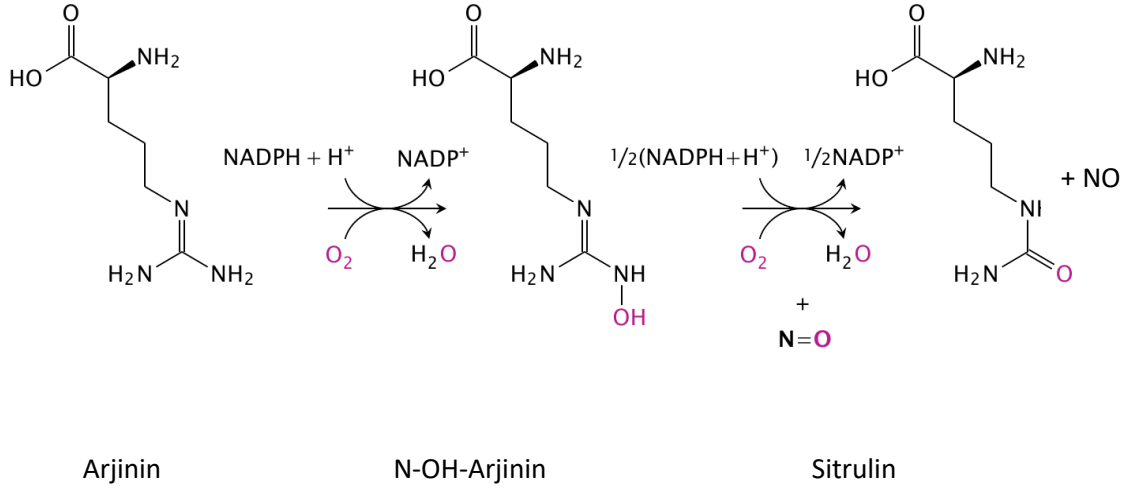
2.5.1. Nitrik Oksit (NO)

NO, nitrojen ve oksijen atomlarından oluşan, yağda çözünebilen ve hücre sel zarlarından geçebilen, molekül ağırlığı da yaklaşık 30 kD olup, en önemlisi de serbest radikal özelliği taşıyan renksiz bir gazdır (Coulter ve ark., 2008). Birkaç saniyelik kısa ömrü ile son derece reaktif ve membranlar arasında kolaylıkla diffüze olabilen bir yapıya sahiptir (Stryer, 1995). Bu kısa sürede, zikzak şekilde hareketlerle 150 - 300 µm uzaklığa difüzyonla rahatlıkla ulaşabilmektedir. Bundan dolayı 4 - 5 µm

çapında olan hücreleri yaklaşık 2 - 20 milisaniye içinde terk ederek komşu hücrelere hızlıca ulaşabilir (Kılınç ve Kılınç, 2003). NO'nun son derece reaktif ve membranlar arasında kolaylıkla diffüze olabilen yapıya sahip olması, onun radikal molekül olarak nitelendirilmesine yol açmıştır (Olson ve Garban, 2008). Kimyası ve diffüze edilebilir davranışından dolayı sinyal reseptörlerine bağlanamadığı bilinmektedir (Beligni ve Lamattina, 2001).

NO, lipofilik özellikte olup, yüksek konsantrasyonlardaki NO oksijensiz ortamda oldukça stabildir ve suda çözünür özellik gösterir. Düşük konsantrasyonlarda ise ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini korur (Fidancı, 2011). NO, nitrosonyum katyonu (NO^+), nitroksil anyonu (NO^-) ve nitroksil radikali ($\text{NO}\cdot$) gibi kendi içinde değişik yapılarda bulunabilir. Bu özellik, NO'ye geçici olarak ideal bir parakrin (komşu hücreler arasında) ve otokrin (tek bir hücre içinde) sinyal molekülü yapar (Stryer, 1995). Aynı zamanda NO'nun üzerinde yük taşıması ve eşlenmemiş elektron bulundurması, onu önemli bir mesajcı da yapar. Yüksüz olduğu için hücreden hücreye hiçbir bariyerle karşılaşmadan kolaylıkla geçer ve eşlenmemiş elektrona sahip olması nedeniyle de hızlı bir şekilde reaksiyona girer (Fidancı, 2011).

NO sentezi için vücutta kullanılan öncül molekül, arjinin amino asitidir. NO'nun arjininden sentezi, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi sayesinde, iki aşamada gerçekleşir. Tepkimenin ilk kısmında, arjininin guanido nitrojeni (N-) hidrosillenerek N-hidroksi arjinin (N-OH-Arjinin) oluşur. Oluşan bu ara ürün, stabildir ve istenirse tepkime ortamından rahatlıkla izole edilebilmektedir. Enzime sıkı bağlı olan ara ürün, ikinci kısımda sitrulin ve NO'ya dönüşmektedir (Ateş, 2014).



Şekil 2.1. NO sentezi (Knowles ve Moncada, 1994).

NO oluşumunu sağlayan NOS enziminin ikisi yapısal (cNOS; bunun da iki alttipi vardır, eNOS ve nNOS), biri uyarılabilen (iNOS) olmak üzere, 3 izoformu bilinmektedir (Panda ve ark., 2002).

Tablo 2.2. Nitrik oksit sentaz izoenzim çeşitleri (Nathan ve Xie, 1994).

NO üretilmesinde görev alan 3 farklı NOS izoenzim tipi vardır.
1-) Nöronal NOS (nNOS veya NOS-1)
2-) İndüklenebilir NOS (iNOS veya NOS-2)
3-) Endotelial NOS (eNOS veya NOS-3)

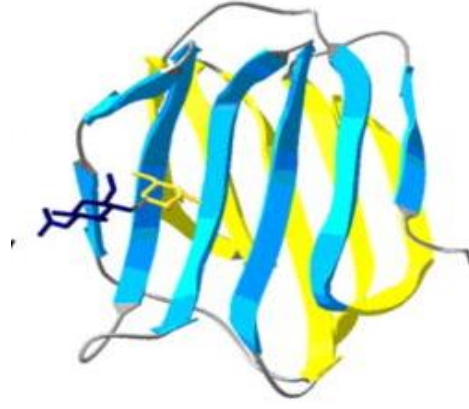
NOS-3; endotel hücrelerde, kardiyak miyositlerde ve trombositlerde bulunur. NOS-1; merkezi ve periferik nöronlarda sentezlenirken, NOS-2 başlıca hepatositler ve makrofajlar olmak üzere, sitokinlerle indüklenebilen hücrelerde, endotel hücrelerde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde ve makrofajlarda sentezlenir (Schmitt ve Dirsch, 2009). NOS-1 ve NOS-3 intraselüler Ca^{+2} /kalmodulin tarafından kontrol edilen ana enzimlerdir; NOS-2 ise Ca^{+2} 'dan bağımsız, gen transkripsiyonu seviyesinde indüklenebilir (Chen ve ark., 2008). NOS-3 ve NOS-1'in sentez süreleri kısa ve sentezlenen NO miktarı düşüktür. Bunun sebebi, hücre içi Ca^{+2}

yoğunluğunun azalmasıyla yapısal enzimlerin inaktif duruma geçmesidir. NOS-2 enziminin ise dimerik formu CaM molekülüne, Ca^{+2} 'dan etkilenmeden, geri dönüşümsüz bağlandığı için bir kez eksprese olduktan sonra substrat ve diğer ko-faktörlerce sınırlanana kadar NO sentezlemeye devam eder. Aktivitesi uzun sürer ve fazla miktarda NO üretilebilir (Alderton ve ark., 2001).

NO'nun 2 farklı yoldan sentezi mümkündür: Birincisi enzimatik yol, ikincisi ise NOS'dan bağımsız yoldur. Enzimatik yolda L-arjinin NOS yardımıyla NO'ya dönüşür. NOS, L-arjinini öncelikle L-hidroksiarjinine ardından ise NO ve sitriline çevirmektedir. NO sentezinde diğer bir yol da NOS'tan bağımsız yoldur. Bu yolda bir enzime gerek duyulmadan nitrit, NO'ya dönüşmektedir. Fakat bu dönüşüm için ortamın asidik olması gerekmektedir. Dokuların hipoksik kaldığı durumlarda asidoz gelişmesi ile nitritten NO sentezi olması ikinci yola örnek verilebilir (Weitzberg ve Lundberg, 2013). Görevini tamamlayan NO, sonrasında nitrat ve nitrite yıkılmaktadır. Sentez için ise nikotinamid adenin dinükleotit monofosfat (NADPH), kalmodulin, oksijen ve 4 ko-faktöre (hem, flavin mononükleotit, flavin adenin dinükleotit ve tetrahidrobiopterin) ihtiyaç vardır (Morris ve Billiar, 1994). NO oluştuktan sonra, methemoglobine, nitrite (NO_2^-) veya nitrate (NO_3^-) dönüşerek inaktive olabilir. Süperoksit anyonları (O_2^-) ile birleşerek peroksinitrite ($ONOO^-$) dönüşebilir. Peroksinitrit, hidroksil radikalleri (OH^-) ve tirozinle (Tyr) birleşerek nitrotirozini oluştururlar ve OH^- ve $ONOO^-$ astım patogeneğinde rol alan moleküllerdir. Guanil siklaz aktivasyonu ile cGMP'yi artırarak düz kas gevşemesine neden olabilmektedir (Özkan ve Yüksekol, 2003).

2.5.2. Galektin-3 (GAL-3)

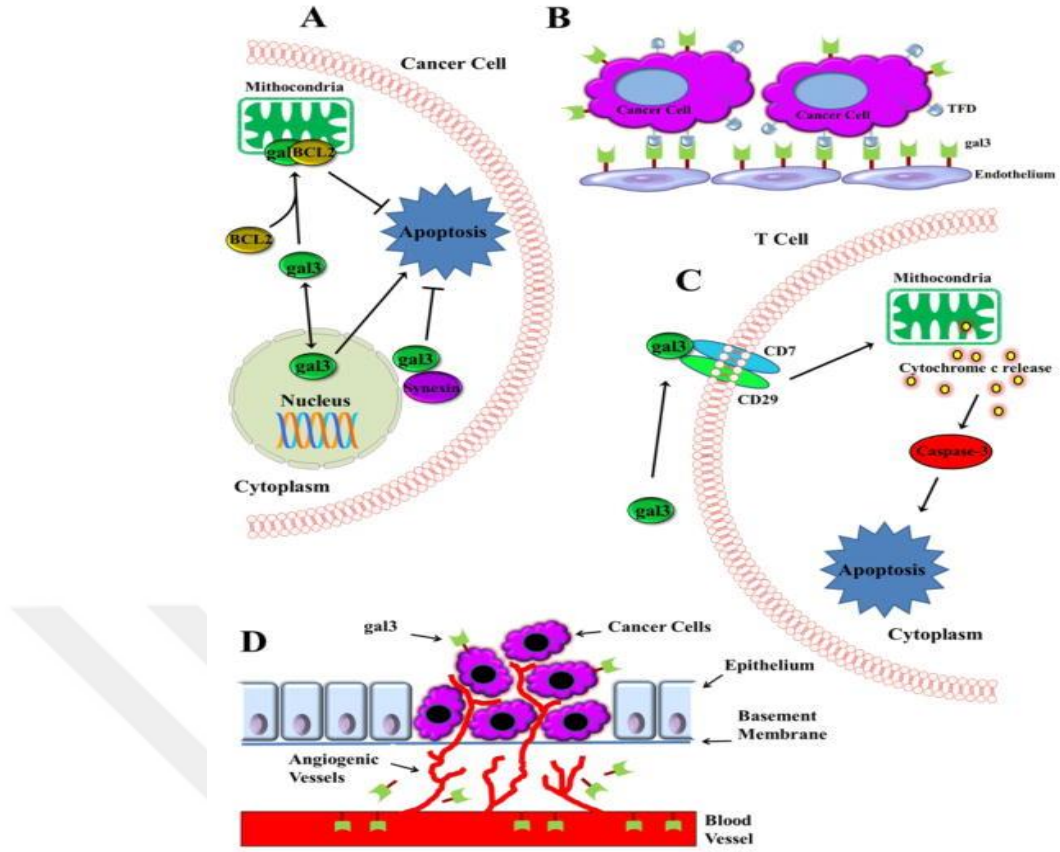
Galektinler, β -galaktozid rezidülerini paylaşma affinitesi olan ve karbonhidrat bağlama bölgeleri birbirine benzeyen laktoz bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Bugüne kadar galektin ailesine ait 15 farklı galektin türü tanımlanmıştır (Lumachi ve Basso, 2002).



Şekil 2.2. Galektin-3 yapısı (Ahmed ve ark., 2011).

Galektinler, hastalık mekanizmaları ve intrasellüler yollarda önemli aynı zamanda kompleks bir rolü olan protein grubudur (Almkvist ve Karlsson, 2004; Yang ve ark., 2008). Bunlar, hücre dışında hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks glikanlarına bağlanarak hücreyel süreçlerde, sitozol ve nükleusta sitoplazmik ve nükleer proteinlerle beraber protein-protein etkileşimleri sayesinde intrasellüler sinyal yolları gibi hücreyel süreçleri etkileyebilirler. Yapılan çalışmalar; galektinlerin immun ve inflammatuvar yanıt, tümör gelişimi ve ilerlemesi, sinir dejenerasyonu, ateroskleroz, diyabet ve yara onarımı dahil olmak üzere, birçok fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu nedenle, galektinler terapötik hedef olarak kullanılabilir ve inflammatuvar hastalıklar, kanser ve diğer bazı hastalıklar için tedavi edici ajan olabilirler (Yang ve ark., 2008).

Galektin-3 ise, β galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesi olup, karbonhidrat bağlayıcı protein ve aynı zamanda IgE bağlayıcı protein olarak isimlendirilir (Sano ve ark., 2003). Prolin ve glisinden zengin özel bir amino terminal bölgesi içeren bu lektin, 30-35 kDa molekül ağırlığındadır (Sano ve ark., 2000). Hücre yüzeyindeki ve ekstrasellüler matriksteki proteinlere ve lipidlere bağlı farklı karbonhidratları tanıyıp bağlanabilir (Liu ve ark., 2002). N-asetil laktozamine bağlanma affinitesi yüksektir (Kus ve ark., 2005). Pentamerik yapısı nedeniyle hücre-hücre ve hücre ekstrasellüler matriks etkileşimlerinde etkin bir rol üstlenir. İntrasellüler alanda bulunan galectin-3, küçük çekirdeksel ribonükleoproteinler olan splisozomların yapısına katılır ve pre-mRNA uç-birleştirmesinde rol alır (Hsu ve Liu, 2004; Rabinovich, 2002).



Şekil 2.3. Galektin-3'ün hücre içi ve hücre dışı fonksiyon şematik gösterimi. Nükleer ve sitoplazmik galectin 3 (A), Galektin-3'ün tümör-endothelial hücre etkileşimi (B), Galektin-3 ile T-hücrelerinin apoptozu (C), Galektin-3 ile tümör hücresi anjiyogenezini (D), (Ahmed ve ark., 2011).

GAL-3, endoplazmik retikulum ya da Golgi ağı üzerinden ilerleyen klasik salgı yolundan bağımsız bir şekilde ve henüz tam olarak aydınlatılmamış yeni bir mekanizma tarafından hücrelerden salgılanmaktadır (Krześlak ve Lipińska, 2004). Sentezi tam olarak aydınlatılmasa da diğer proteinlerdeki gibi ribozomlarda gerçekleştiği söylenmektedir. Herhangi bir sinyal peptidi içermez ve hücre dışına ekzositoz yolu ile gönderilir. GAL-3, hücre dışına çıktığında, hücre yüzeyinde ya da ekstrasellüler matrikste yer alan glukokonjugatlara bağlanır (Göçer, 2016). Buradaki karbonhidratlara çapraz bağlanma özelliği ile bağlanır, membran sinyalini oluşturur ve çeşitli hücreler olayları başlatır (Hsu ve Liu, 2004; Rabinovich, 2002). İnsanlarda 14.kromozomda bulunan, 6 ekzon ve 5 introndan meydana gelen tek bir gen

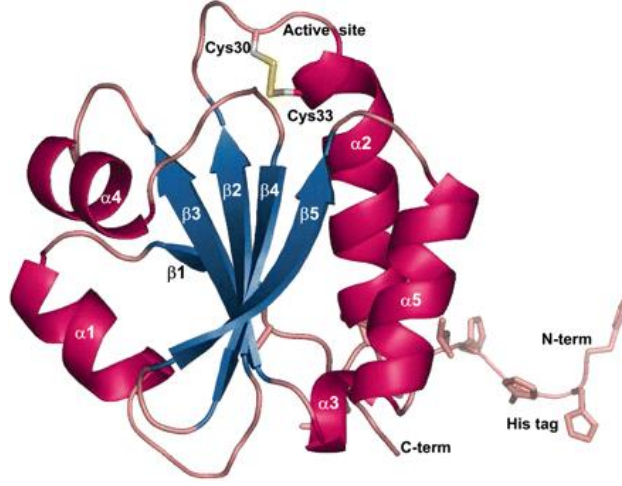
(LGALS3) tarafından kodlanır (Kus ve ark., 2005). İlk olarak 1982 yılında, 'Mac2-proteini' adıyla keşfedildikten sonra üzerinde yoğun olarak çalışılmaya başlanmıştır (Kus ve ark., 2005).

GAL-3'ün bazofil, mast hücreleri, eozinofil, nötrofil ve makrofajlara dönüşebilen periferik kan monositlerinden eksprese edildiği bildirilmiştir. GAL-3, sitozolde ve hücre yüzeyinde bulunur (Sato ve Hughes, 1996). Nükleoprotein kompleksinin bir bileşeni olarak nükleusa geçiş yaptığı da görülmüştür. Burada mRNA uçlarının yapıştırılmasında hücre büyümesinin düzenlenmesinde ve apoptozda rol oynadığı belirtilmektedir (Yang ve ark., 1996).

Galektinler; inflammasyon, immunolojik cevap ve kanserde önemli düzenleyici rollere sahiptir. GAL-3, çeşitli bağışıklık hücrelerinde büyüme ve farklılaşmayı etkilemektedir. Fibrojenesis, belli başlı hücre hasarı ve inflammasyon tiplerinin doğal bir sonucu olup GAL-3'ün ise en ilgi çeken ve en iyi karakterize edilmiş etkileri artmış fibrozis olayındaki rolüdür. GAL-3, burada fibrojenizden sorumlu olan fibroblastların aktivasyonundan sorumludur. İnflammasyon ve fibrozis arasındaki bu galektin-3 bağımlı bağlantı, tanı ve tedavide kullanılabilir. GAL-3, hasar bölgesinde ekstrasellüler boşluğa sekrete olmaktadır. Bu da dinlenme halindeki fibroblastları matriks üreten fibroblastlar olacak şekilde aktive etmektedir (De Boer ve ark., 2009; Henderson ve Sethi, 2009; Hsu ve ark., 1999).

2.5.3. Tiyoredoksin (TRX)

TRX, ilk olarak 1964 yılında *E.coli*'de keşfedilmiş ve ribonükleotid redüktaz için hidrojen vericisi olarak gösterilmiştir (Laurent ve ark., 1964). TRX'ler, 12 kDa'luk redoks tepkimelerinde düzenleyici olarak görev yapan proteinlerdir ve tüm ökaryotik ve prokaryotik organizmalarda bulunurlar (Schweizer ve ark., 2004). Aynı zamanda, birçok yerde bulunabilen ve nöroprotektif küçük bir proteindir. TRX, redoks aktif disülfid/ditiyol bağı sayesinde, multifonksiyonel bir proteindir ve aktif bölgesinde Cys-Gly-Pro-Cys bölümü taşır (Takagi ve ark, 1999). Klasik tiyoredoksin yapısında ise 5 merkezi β ipliklerinden dışarı kıvrılmış β -tabakalar düzlemi, bunları çevreleyen 4 adet α heliks bulunur (Holmgren ve Bjornstedt, 1995). Katalitik olarak iki redoks aktif sistein rezidüsünden biri, yapıya gömülü iken diğeri ise açıktadır (Andersen ve ark., 1997).



Şekil 2.4. TRX'in genel yapısı (Limacher ve ark., 2007).

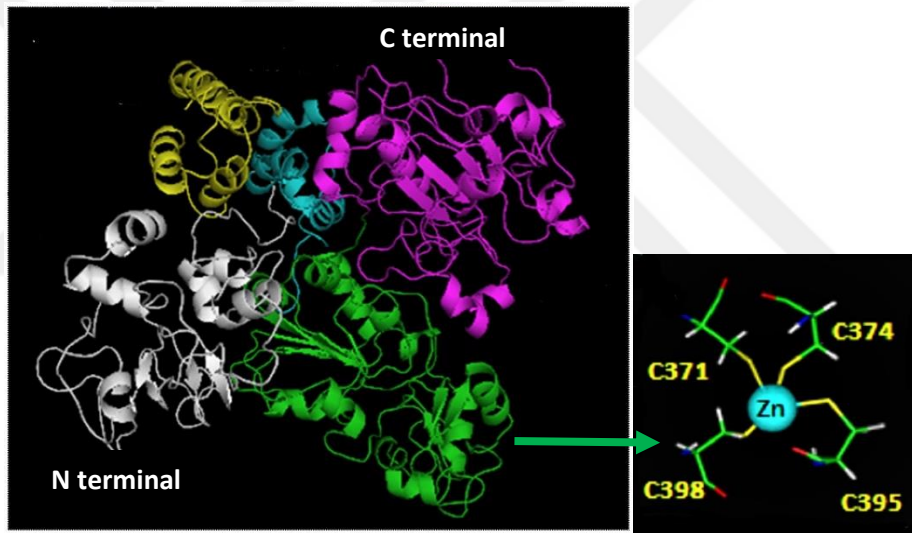
Memelilerde 3 çeşit tiyoredoksin redüktaz enzimi (TrxR) saptanmıştır: Birincisi, hücre sitoplazmasında bulunan TrxR1; ikincisi mitokondride bulunan TrxR2; üçüncüsü ise testislerde bulunan TrxR3'tür (Gaskaska ve ark., 1999; Holmgren ve Bjornstedt 1995; Lee ve ark., 1999; Sun ve ark., 2001). Memeli TRXr'leri, NADPH'ye bağlı bir reaksiyonda TRX için primer redüktazlar gibi davranan ve selenosistein içeren oksidoredüktazlar grubuna aittir (Lu ve ark., 2013).

TRXr, her alt biriminde bir redoks-aktif disülfid bağı ve sıkı bağlanmış flavin adenin dinükleotid (FAD) molekülü içeren aynı zamanda tiyoredoksinin indirgenmesini katalizleyen homodimerik bir enzimdir (Sandalova ve ark. 2001; Williams 1992). TRXr aktivitesi ise pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarının düzenleyici enzimi olan glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) tarafından üretilen NADPH ile düzenlenir (Ayene ve ark., 2002).

Peroksidazlar görevini yapamaz ve reaktif oksijen ara ürünlerini (ROS) aşırı üretilirse, TRX uyarılır ve TRX sadece ROS'ları temizlemede değil, iskemi sırasında sinyal transdüksiyonunda da önemli rol oynar (Schweizer ve ark., 2004). Oksidatif hasar, iskemide en çok zarar veren durumlardan biridir ve bu nedenle de eğer oksidatif stres azaltılabilirse oluşan hasar da azalacaktır. İskemi reperfüzyon işlemi sırasında TRXr, TRX, NADPH tarafından oluşturulan TRX sistemi bu oksidatif etkiden duyarlı proteinleri koruyabilir (Sin ve ark., 2005).

2.5.4. Sirtuin-1 (SIRT-1)

Sirtuinler, ilk olarak *Saccharomyces cerevisiae* mayasında keşfedilip tanımlanmış, daha sonra *Drasophila melanogaster* ve *caenorhabditis* mayalarında da çalışılmıştır (Klar ve ark., 1979). Sirtuinler, nikotinamid adenin dinükleotit bağımlı protein deasetilaz ailesinin bir grubudur (Pucci ve ark., 2013). Bu ailede 1'den 7'ye kadar 7 üye bulunmaktadır (Bagul ve ark., 2013; Chen ve ark., 2013). SIRT-1, SIRT-6, SIRT-7 çoğunlukla çekirdekte; SIRT-2 sitoplazmada; SIRT-3, SIRT-4, SIRT-5 daha çok mitokondride bulunmaktadır. SIRT-1, en dayanıklı deasetilaz aktivitesi gösterirken SIRT-5 ise zayıf deasetilaz etkisi gösterir. SIRT-2, SIRT-3, SIRT-4, SIRT-6 ise mono-ADP ribozil transferaz etkisiyle deasetilaz aktivitesi göstermektedir (Haigis ve ark., 2006; North ve ark., 2003; Shi ve ark., 2005).

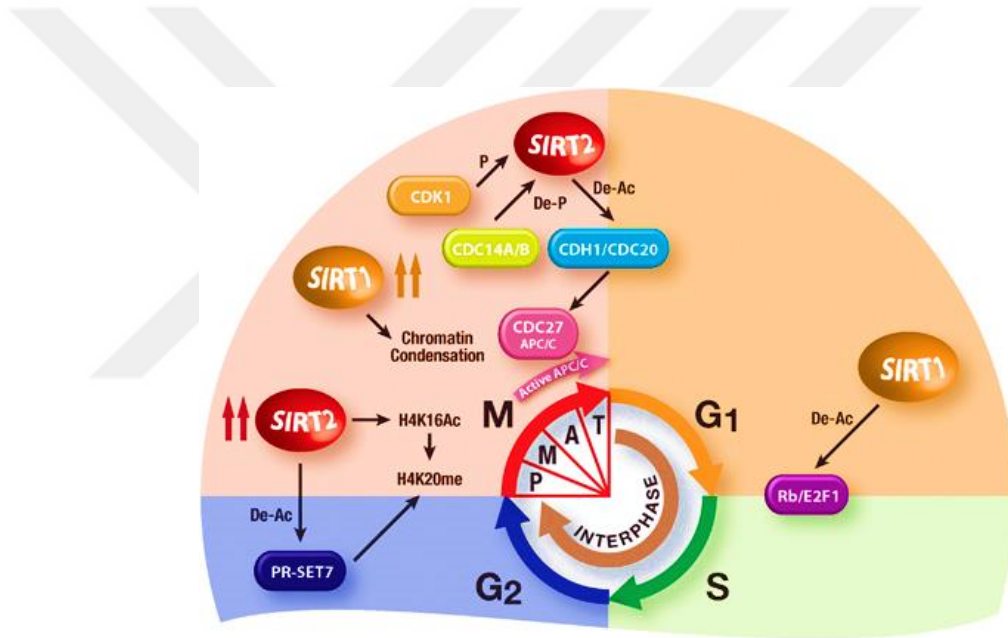


Şekil 2.5. İnsan SIRT-1'i.

Farklı yapısal/işlevsel bölgeler farklı renklerde gösterilmiştir: N-terminal bölgesi beyaz olarak, allosterik alan mavi, katalitik çekirdek yeşil, C-terminal bölge mor renktedir. Çinko bağlama bölgesi ise (sağda) 4 tetrahedral koordineli sistein grubunu gösterir (Autiero ve ark., 2009'dan uyarlanmıştır).

Sirtuinler; hücre büyümesi, apoptozis, enerji metabolizması ve strese yanıt gibi sayısız biyolojik fonksiyonlara katılırlar (Bagul ve Banerjee, 2013; Chen ve ark., 2013). Memeli SIRT-1'i, bu ailenin en yaygın olarak çalışılan üyesidir ve protein

deasetilasyonunda NAD⁺ hidroliziyle eşleşerek hücresel enerji ve redoks durumu ile birçok iletişim ve hayatta kalma yolları arasında bağlantının kurulmasında görevlidir (Hao ve Haase, 2010). Bunun yanında SIRT-1 insülin salgılanmasını artırır, glukoz toleransını azaltır ve vücut ağırlığında azalmaya sebep olur (Baur ve ark., 2006; Wang ve ark., 2011). Yapılan hayvan çalışmaları, karaciğerdeki SIRT-1 eksikliğinin hiperglisemi, oksitadif hasar ve insülin direncine yol açtığını göstermiştir (Lagouge ve ark., 2006). SIRT-1, enerji metabolizması ve insülin direncinin düzenlenmesinde önemlidir. Kan glukoz seviyesi, hipoglisemi ve hipergliseminin zararlı etkisini sınırlı bir durumdayken düzenler. Beta hücrelerinin yanıtı ve insülin duyarlılığı uykudan etkilenir (Tennen ve ark., 2012; Gertz ve ark., 2012).



Şekil 2.6. SIRT-1 ve SIRT-2'nin hücre döngüsündeki rolü.

SIRT-1 ve SIRT- 2, hücre döngüsü ile ilgilidir.

SIRT-1, mitoz sırasında kromatin yoğunlaşmasında önemli bir role sahiptir ve Rb/E2F1 yoluyla G1/S geçişini kontrol eder.

De-Ac, Deasetilasyon; P/De-P, Fosforilasyon/Defosforilasyon; P, M, A ve T, sırasıyla proses, metafaz, anafaz ve telofazı ifade eder (Bosch-Presegué ve Vaquero, 2014).

Gen ifadesinin düzenlenmesi SIRT ailesinin etki ettiği en önemli olayların başında gelmektedir (Frye, 2000). SIRT-1 hücre döngüsünde, DNA hasarına,

metabolizma, apoptozise ve otofajiye tepkide aktif olarak rol oynar. Genellikle transkripsiyonel baskıda, kromatin fonksiyonunun modülasyonunda, histonların deasetilasyonunda ve histonların ve DNA'nın metilasyonundaki değişiklikler üzerinde rol oynadığı görülmüştür (Bora, 2006).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Yapılan araştırma, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran ve yaşları 25-70 arasında değişen, deney grubunda da OUAS tanısı konulmuş 44 bireyin, kontrol grubunda ise sağlıklı 46 bireyin katılımıyla gerçekleşti. Bu araştırma için Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2017/18 nolu karar ile onay alındı. Araştırmaya katılan bireylere, çalışma hakkında sözlü bilgi verildikten sonra çalışmaya katıldıklarına razı olduklarını gösteren 'gönüllü katılım onam belgesi' verilerek 'olur formu' alındı. Biyokimyasal analizler ise Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri;

- 1) Uykuda horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk gibi yakınmaların olması,
- 2) Polisomnografi yapılmasına engel mental, ruhsal problemi olmaması,
- 3) Polisomnografide AHI'nin 5'in üstünde olması ile uyku apne tanısı almış olmak,
- 4) Kronik sistemik inflamatuvar hastalık olmaması,
- 5) Katılımcıların 25-70 yaş aralığında olması,

Uykuda horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk gibi yakınmaları olmayan rutin check-up amaçlı hastaneye başvuran bireyler kontrol grubuna alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Hemolizat Hazırlanması

İnsan kanı, antikoagülanlı hemogram tüplerine alınarak +4⁰C'de, 10 dakika 4.000 rpm'de santrifüj edildi. Plazma ve eritrosit tabakaları ayrılarak plazma kısmı atıldı. Elde edilen eritrositlere, kendi hacimlerinin 2 katı distile soğuk su katıldı ve

tüpler yavaşça ters düz edildi. Elde edilen hemolizatın hücre zarlarından ayrılması için +4⁰C’de, 45 dakika süreyle 13.500 rpm’de santrifüj edildi. Sonra ayrı bir kaba süpernatant alınarak dibe çöken hücre zarlarından uzaklaştırıldı. Analiz yapılıncaya kadar -40⁰C derin dondurucuda eritrositler saklandı (Ninfali ve ark., 1990).

3.3. Kan Analizlerinin Yapılması

Eritrosit GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO seviyelerinin ölçümleri, SunRed marka ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) test kiti kullanılarak ELISA okuyucu ile gerçekleştirildi.

3.4. Eritrosit GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO Düzeylerinin Ölçümü

Eritrosit GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO seviyelerinin ölçümünde SunRed ELISA kiti (Human TRX için Katalog No: 201-12-1453; Human NO için Katalog No: 201-12-51-1511; Human SIRT1 için Katalog No: 201-12-2558; Human Galectin 3 için Katalog No: BMS279-4) kullanılarak ELISA yöntemiyle ölçüldü. Kit prospektüsünde belirtilen protokole göre uygulama yapıldı. ELISA kitindeki 96“lık kuyucuklara standart, serum ve kontrol serumları eklenerek antijen-antikor kompleksi oluşması sağlandı. Aşamalar sırayla uygulandıktan sonra üzerine işaretli diğer antikor eklendi. İşaretli antikor üzerine substrat eklenerek enzimle reaksiyonun gerçekleşmesi sağlandı. Sonrasında ELISA okuyucuda 450 nm’de ölçümler gerçekleştirildi ve absorbanslar kaydedildi. HGB Daha sonra ölçümleri yapılan GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO’in hasta ve kontrol gruplarındaki değerleri, 1 gram hemoglobin (HGB) miktarı cinsinden aşağıdaki formüle göre hesaplamaları yapıldı:

$$\frac{\text{GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO (Hasta/Kontrol) Miktarı}}{\text{HGB Miktarı (Hasta/Kontrol)}} = \frac{\text{1 Gram HGB'deki Madde Miktarı}}{\text{HGB Miktarı (Hasta/Kontrol)}}$$

Şekil 3.1. 1 gram hemoglobindeki madde miktarını hesaplamak için kullanılan formül.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmadaki elde edilen verilerin analizi, NCSS 11 (National Council for the Social Studies) yazılımı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrolün karşılaştırmasında

bağımsız örneklem t-testi, parametreler arasındaki ilişkileri incelemeye Pearson korelasyon katsayısı, bireylerin yaş ve antropometrik ölçüm değerlerini belirlemede Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı.

Yürüttüğümüz bu çalışmada, uyku apnesi tanısı konmuş 44 gönüllü ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 46 gönüllü ile analizler gerçekleştirilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesi esnasında verilerde görülen uç değerler çıkartılarak test tekrarlanmıştır, elde edilen yeni sonuçlar teze dahil edildikten sonra sonuç ve tartışma tekrar düzenlenmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Bireylerin Yaş ve Antropometrik Ölçüm Değerleri

Uyku apnesi tanısı almış 44 hasta ile kontrol grubunu oluşturan 46 birey üzerinde yapılan bu çalışmada; bireylerin yaş ve antropometrik ölçüm değerleri, Tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Bu çalışmaya katılan 44 hastadan 14 tanesi kadın iken, 30 tanesi erkek bireylerden oluşmaktadır. Kontrol grubundaki 46 bireyin ise 20'si kadın, 26'sını erkek bireyler oluşturmaktadır.

Çalışmaya katılan bireylerden, kontrol grubunun ortalama yaşları 50,15±10,14 yıl; ortalama Beden Kitle İndeksi (BKİ) (kg/m^2) değerleri 27,62±3,11; ortalama GAL-3 değerleri 0,08±0,03 ng/g; ortalama HGB değerleri 12,99±2,46 g/dL; ortalama SIRT-1 değerleri 0,01±0,004 ng/g; ortalama NO değerleri 267,01±54,23 $\mu\text{mol/g}$; ortalama TRX değerleri 2613,92±443,13 ng/g; ortalama hematokrit (HCT) değerleri %39,53±7,1; RBC değerleri $4,70\pm 0,71 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ arasındadır.

Çalışmaya katılan bireylerden, hasta grubunun ortalama yaşları 53,86±12,05 yıl; ortalama BKİ (kg/m^2) değerleri 31,17±5,87; ortalama GAL-3 değeri 0,11±0,02 ng/g; ortalama HGB değerleri 14,27±1,81g/dL; ortalama SIRT-1 değerleri 0,02±0,027 ng/g; ortalama NO değerleri 294,8196±48,49 $\mu\text{mol/g}$; ortalama TRX değerleri 3048,40±401,43 ng/g; ortalama HCT değerleri %43,62±4,91; ortalama RBC değerleri $5,07\pm 0,55 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ arasındadır.

İstatistiksel hesaplamalar sonucunda, hasta grubu ile kontrol grubu arasında; BKİ, HGB, GAL-3, SIRT-1, TRX, NO, HCT ve RBC değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki ($p<0,05$) tespit edilirken yaş ve cinsiyet açılarından ise anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun yaş ve antropometrik ölçüm değerleri.

	HASTA	KONTROL	P Değeri
YAŞ (yıl)	53,86±12,05	50,15±10,14	0,066
BKİ (kg/m ²)	31,17±5,87	27,622±3,11	0,001
Cinsiyet (K/E)	14/30	20/26	0,254
HGB g/dL	14,27±1,81	12,99±2,46	0,034
GAL-3 ng/g	0,11±0,025	0,08±0,03	<0,001
SIRT-1 ng/g	0,02±0,027	0,01±0,004	0,037
NO µmol/g	294,81±48,49	267,02±54,23	0,014
TRX ng/g	3048,40±401,43	2613,92± 443,13	<0,001
HCT %	43,62±4,91	39,53±7,1	0,004
RBC 10 ⁶ /µL	5,07±0,55	4,70±0,71	0,012

4.2. Hemoglobin Grubuna Ait Veriler

Tablo 4.2. Hemoglobin grubunun t-testi sonuçları.

Eşit varyans testi ($\alpha=0,050$)		Bağımsız iki örneklem t-testi ($\alpha=0,050$)				
Değer	P	t	df	P (anlamlılık t-testi)	Standart hata farklılığı	
	(Anlamlılık)					
HGB	Eşit Varyans	0,097	-2,16	88	0,034	4,67

Hasta grubunun ortalama HGB değeri 14,27±1,81g/dL, kontrol grubunun ise 12,99±2,46 g/L olarak bulunmuştur. Hasta grubunun HGB değeri, kontrol grubundan yüksek tespit edilerek hasta ve kontrol grupları arasındaki HGB değerlerinde istatistiksel anlamlı ($p<0.05$) bir fark saptanmıştır.

4.3. GAL-3 Grubuna Ait Veriler

Tablo 4.3. GAL-3 grubunun t-testi sonuçları.

Eşit varyans testi ($\alpha=0,050$)		Bağımsız iki örneklem t-testi ($\alpha=0,050$)				
Değer		p (anamlılık)	t	df	P (anamlılık t-testi)	Standart hata farklılığı
GALEKTİN	Eşit Varyans	0,85	-4,82	88	<0,001	0,006

Hasta grubunun ortalama GAL-3 değeri $0,11\pm 0,025$ ng/g, kontrol grubunun ise $0,08\pm 0,03$ ng/g olarak bulunmuştur. Hasta grubunun GAL-3 değeri, kontrol grubundan yüksek tespit edilerek hasta ve kontrol grupları arasındaki GAL-3 değerlerinde istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) bir fark saptanmıştır.

4.4. SIRT-1 Grubuna Ait Veriler

Tablo 4.4. SIRT-1 grubunun t-test sonuçları.

Eşit varyans testi ($\alpha=0,050$)		Bağımsız iki örneklem t-testi ($\alpha=0,050$)				
Değer		p (anamlılık)	t	df	P (anamlılık t-testi)	Standart hata farklılığı
SIRT-1	Eşit Varyans	0,17	-2,11	88	0,037	0,004

Hasta grubunun ortalama SIRT-1 değeri $0,02\pm 0,027$ ng/g, kontrol grubunun ortalama SIRT-1 değeri ise $0,01\pm 0,004$ ng/g olarak bulunmuştur. Hasta grubunun SIRT-1 değeri, kontrol grubundan yüksek tespit edilerek hasta ve kontrol grupları arasındaki SIRT-1 değerlerinde, istatistiksel anlamlı ($p<0,05$) bir fark saptanmıştır.

4.5. NO Grubuna Ait Veriler

Tablo 4.5. NO grubunun t-testi sonuçları.

Eşit varyans testi ($\alpha=0,050$)		Bağımsız iki örneklem t-testi ($\alpha=0,050$)				
Değer		p (anamlılık)	t	df	P (anamlılık t-testi)	Standart hata farklılığı
NO	Eşit Varyans	0,06	1,65	88	0,014	60,91

Hasta grubu ortalama değeri $218,36 \pm 39,41 \mu\text{mol/g}$, kontrol grubu ortalama değeri $318,91 \pm 402,11 \mu\text{mol/g}$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun NO değeri, hasta grubundan daha yüksek tespit edilerek hasta ve kontrol grupları arasındaki SIRT-1 değerleri arasında, istatistiksel ($p < 0.05$) anlamda bir farka rastlanmıştır.

4.6. TRX Grubuna Ait Veriler

Tablo 4.6. TRX Grubunun t-testi sonuçları.

Eşit varyans testi ($\alpha=0,050$)		Bağımsız iki örneklem t-testi ($\alpha=0,050$)				
Değer		P (anamlılık)	t	df	P (anamlılık t-testi)	Standart hata farklılığı
TRX	Eşit olmayan Varyans	0,012	-1,47	73,74	<0,001	108,54

Hasta grubu ortalama değeri $3048,40 \pm 401,43 \text{ ng/g}$, kontrol grubu ortalama değeri $2613,92 \pm 443,13 \text{ ng/g}$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun TRX değeri, hasta grubundan daha yüksek tespit edilerek hasta ve kontrol grupları arasındaki TRX değerleri arasında, istatistiksel ($p < 0.05$) anlamda bir farka rastlanmıştır.

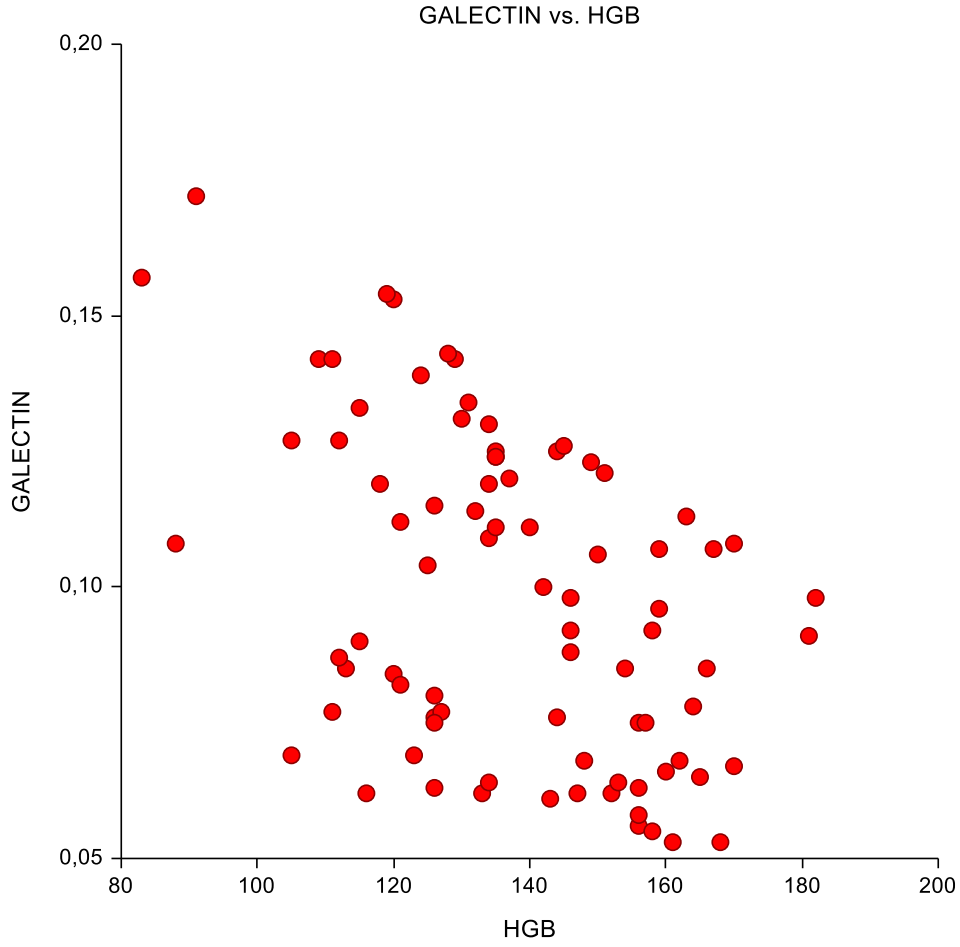
4.7. Apne Hipopne İndeksi (AHİ) ve Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ) Verileri

Tablo 4.7. Hafif - orta ve ağır grupların AHİ ve ODİ değerlerine ait ölçümlerin karşılaştırılması.

	N	Ort.	Std. Sap.	%95 Güven Aralığı		Min.	Max.	p.	
				Alt	Üst				
AHİ	Hafif+Orta	24	13,90417	6,883849	10,99737	16,81096	5,500	27,200	<,001
	Ağır	16	51,16250	21,197417	39,86719	62,45781	30,000	90,000	
	Total	40	28,80750	23,291039	21,35866	36,25634	5,500	90,000	
ODİ	Hafif+Orta	24	12,80000	6,839527	9,91192	15,68808	,900	24,700	<,001
	Ağır	16	49,61875	22,020815	37,88469	61,35281	26,100	89,800	
	Total	40	27,52750	23,404810	20,04228	35,01272	,900	89,800	

Yukarıdaki tabloda; ‘ölçümler’ bakımından ‘hafif - orta ve ağır grupların’ karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Burada ‘AHİ’ bakımından ‘gruplar’ arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p < 0,05$). ‘Ağır’ grubunda ‘AHİ’ düzeyi bakımından daha yüksek bir değer gözlenmiştir. Benzer şekilde, ‘ODİ’ bakımından da gruplarda istatistiksel anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$).

4.8. GAL-3 ve Hemoglobin Arasındaki İlişki



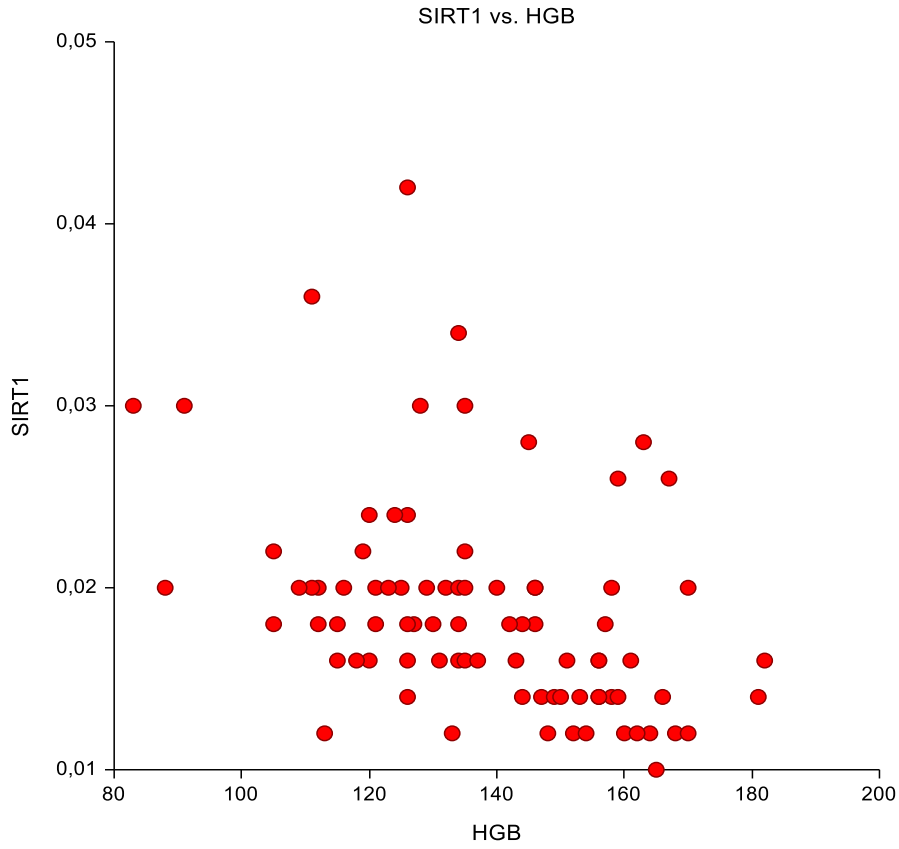
Şekil 4.1. Hemoglobin ve GAL-3 arasındaki negatif yönlü doğrusal ilişkiyi gösteren serpilme grafiği.

Tablo 4.8. Hemoglobin ve GAL-3 arasındaki Pearson korelasyonu değerleri.

GAL-3 - HGB	PEARSON KORELASYON	P-Değeri	Reject p(p<0,05)	H0
	-0,45	<0,001	Evet	

Pearson korelasyon analizine göre; GAL-3 ve HGB ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=0,45$; $p<0,05$)

4.9. SIRT-1 ve Hemoglobin Değerleri Arasındaki İlişki



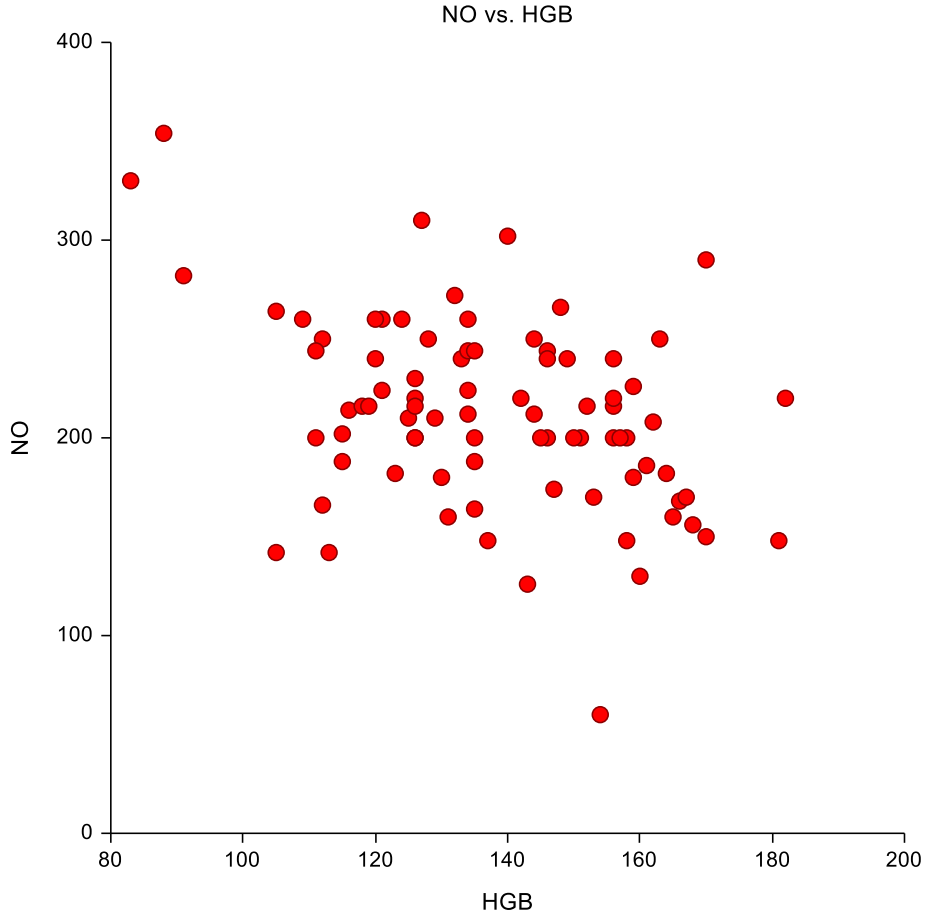
Şekil 4.2. Hemoglobin ve SIRT-1 arasındaki negatif yönlü doğrusal ilişkiyi gösteren serpilme grafiği.

Tablo 4.9. Hemoglobin ve SIRT-1 arasındaki Pearson korelasyonu değerleri.

SIRT-1 - HGB	PEARSON KORELASYON	P- Değeri	Reject p(p<0,05)	H0
	-0,40	<0,001	Hayır	

Pearson korelasyon analizine göre; SIRT-1 ile HGB ölçümleri arasında istatistiksel negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=0,40$; $p<0,05$).

4.10. NO ve Hemoglobin Değerleri Arasındaki İlişki



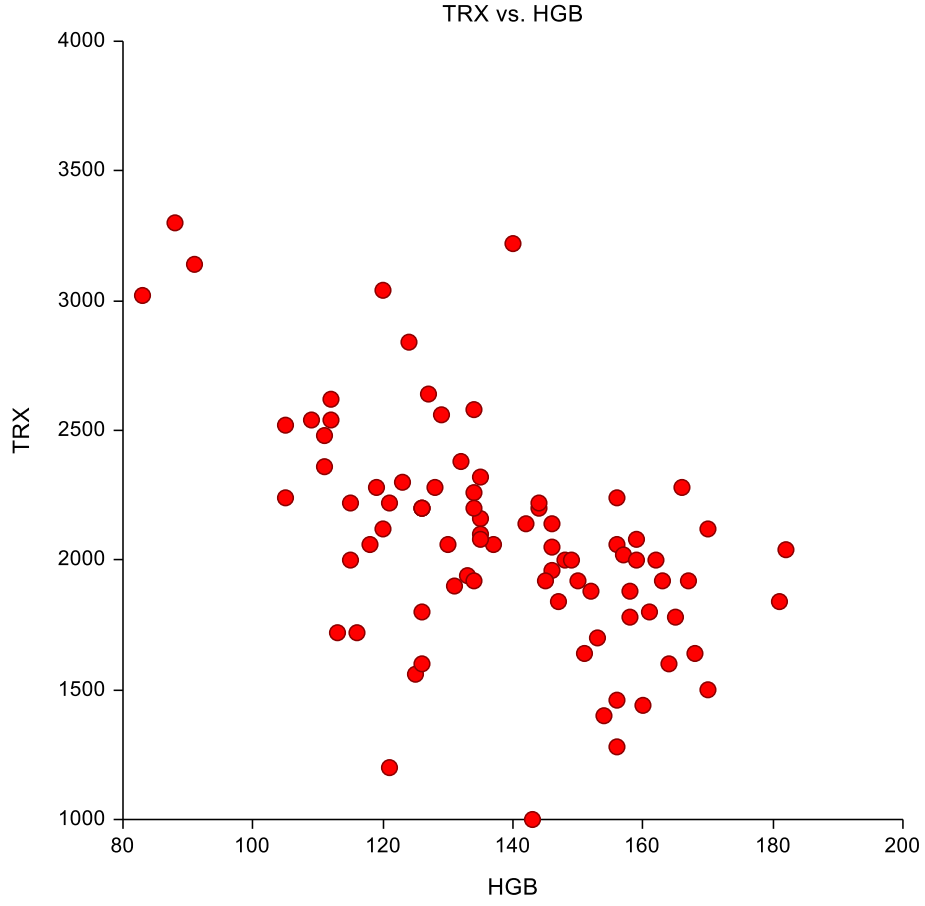
Şekil 4.3. Hemoglobin ve NO arasındaki negatif yönlü yönlü doğrusal ilişkiyi gösteren serpilme grafiği.

Tablo 4.10. Hemoglobin ve NO arasındaki Pearson korelasyonu değerleri.

NO-HGB	PEARSON KORELASYON	P- Değeri	Reject p(p<0,05)	H0
	-0,40	<0,001	Hayır	

Pearson korelasyon analizine göre; NO ile HGB ölçümleri arasında istatistiksel negatif yönde anlamlı korelasyon bulunmuştur ($r=0,40$; $p<0,05$).

4.11. TRX ve Hemoglobin Değerleri Arasındaki İlişki



Şekil 4.4. Hemoglobin ve TRX arasındaki negatif yönlü doğrusal ilişkiyi gösteren serpilme grafiği.

Tablo 4.11. Hemoglobin ve TRX arasındaki Pearson korelasyonu değerleri.

TRX - HGB	PEARSON KORELASYON	P- Değeri	Reject p(p<0,05)	H0
	-0,54	<0,001	Evet	

Pearson korelasyon analizine göre; hasta grubundaki TRX ile HGB ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r=0,54$; $p<0,05$).

4.12. AHİ ve ODİ ile parametrelerin ölçümlerinin ilişki (korelasyon) katsayıları

Tablo 4.12. AHİ ve ODİ ile diğer ölçümlerin ilişki (korelasyon) katsayıları.

		ODİ	AHİ
GAL-3 ng/g	r	-,062	-,088
	p.	,705	,589
SIRT-1 ng/g	r	,416**	,346*
	p.	,008	,029
HGB g/L	r	,083	,103
	p.	,613	,525
NO µmol/L	r	,288	,307
	p.	,080	,061
TRX ng/L	r	,029	,033
	p.	,859	,839

**p<0,01 ; *p<0,05 ; r: Pearson korelasyon katsayısı ; p: Anlamlılık düzeyi.

Yukarıdaki Tablo 4.12.'de; 'AHİ ve ODİ' ile diğer ölçümlerin ilişki (korelasyon) katsayıları verilmiştir. Buna göre; bireylerde ölçülen SIRT-1 ile 'AHİ ve ODİ' arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmiştir (p<0,05). GAL-3, HGB, NO ve TRX ile 'AHİ ve ODİ' arasında ise istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (p>0,05).

5. TARTIŞMA

OUAS; uyku kalitesini, günlük uyanıklık halini ve yaşam kalitesini etkileyen, uyku esnasında oksijen saturasyonunda düşme (%90'ın altı), huzursuz uyku, gürültülü horlama, gündüz aşırı uyuklama hali ile kendini gösteren bir klinik tablodur (Kaul ve ark., 2001; Troell RJ ve Terris, 2007). Bu klinik tabloda, hastalarda gelişen tekrarlayıcı hipoksi, ROS üretimini artırır ve bu durum metabolik moleküler ürünlerin artışına neden olarak hücresel ve doku hasarını geliştirir (Babior, 2000). Tüm bu olayların sonucunda ise OUAS'lu bireylerin biyokimyasal parametrelerinde değişiklik meydana gelmektedir. Örneğin; OUAS'da artan BKİ, karbonhidrat tüketimine eğilim, leptin seviyesinde azalma, ghrelin seviyesinde artış ile ilişkili olduğu Spiegel ve ark. (2004) tarafından bildirilmiştir. Yine 65 yaş altı OUAS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada; apne/hipopne indeksinin serum trigliserid düzeyleri ile ilişkisinin pozitif yönde, serum HDL düzeyleriyle ise negatif yönde bir ilişkisinin olduğu, yapılan çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır (Newman ve ark., 2001).

Eritrositlerin yapısında yer alan ve oksijen bağlama kapasitesi yüksek olan HGB, oksijeni akciğerden dokulara, CO₂ ve protonları dokulardan akciğere taşıyarak organ ve dokuların işlevlerini yapabilmeleri için hayati rol üstlenir (Thomson ve ark., 1991). Oksijenin yokluğunda ise anaerobik solunumun devam eder ve sonucunda ROS üretimi ile hücre hasarı meydana gelir (Chen ve ark., 2007). Bu sonuca benzer bir durum, OUAS'lu hastalarda oluşan tekrarlayıcı hipoksi ile meydana gelir (Babior, 2000).

Literatürde, uyku apnesi ve HGB ile ilgili çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte Demir'in (2016) yapmış olduğu bir çalışmada; kandaki HGB seviyesinin OUAS şiddeti ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma; kontrol *(RDI<5), hafif OUAS (RDI: 5 - 14,9), orta OUAS (RDI: 15-30) ve ağır OUAS (RDI: >30) OUAS olarak 4 gruba ayrılmıştır.

*RDI: Solunum Bozukluğu İndeksi (Respiratory Distress Index, RDI).

Gruplar arasında hemogram parametreleri karşılaştırıldığında; 'orta' ağırlıklı OUAS grubunda, kontrol grubuna göre HGB değerlerinde anlamlı artış olduğu ve 'ağır' ağırlıklı OUAS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında da HGB'de anlamlı bir artış olduğu izlenmiştir.

Bizim çalışmamızda, hasta ve kontrol grupları olarak 2 grup bulunmaktadır. Kontrol ve hasta grubundaki HGB değeri arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilerde de kontrol grubu ve OUAS'lu hastaları karşılaştırdığımızda; bu literatüre paralel sonuçlar olduğunu ve HGB değerinin anlamlı bir farka sahip olduğunu görmekteyiz. Ayrıca bizim çalışmamızda; hasta grubunun HGB değerinin ortalaması, kontrol grubundan yüksektir. Uyku apnesi olan bireylerin HGB değerinin kontrol grubundan daha yüksek ortalamaya sahip olması, bu hastaların oksijene gereksiniminin daha fazla olmasını dolayısıyla da HGB değerinde artışa neden olduğunu akla getirmektedir.

GAL-3, beta-galaktozid bağlayıcı lektin ailesinin bir üyesi olup, karbonhidrat ve aynı zamanda IgE bağlayıcı proteinler olan prolin ve glisinden zengin özel bir amino terminal bölgesi içeren bir proteindir (Sano ve ark., 2000; Sano ve ark., 2003). GAL-3; oksidatif stres, proliferasyon, kemotaksis, fagositoz, apoptoz, fibrojeniz ve anjiyogenezde rol oynayan önemli bir proteindir (DeRoo ve ark., 2015; Rubinstein ve ark., 2004).

Literatürde uyku apnesi ve GAL-3'ün bir arada olduğu çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, Pusuroglu ve ark. (2017) yapmış oldukları bir çalışmada; serum GAL-3 seviyesinin OUAS şiddeti ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre; ortalama GAL-3 konsantrasyonu, OUAS'lu bireylerde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur. Şiddetli OUAS'lu grup ile orta ve hafif OUAS'lu grup karşılaştırıldığında da anlamlı yüksek bir fark bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; kontrol ve hasta grubundaki GAL-3 değeri arasında, literatüre benzer şekilde istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca HGB ve GAL-3'ün korelasyonu verileri sonucuna göre de GAL-3 ile HGB arasında negatif yönlü, orta düzeyli bir ilişki vardır.

Bizim çalışmamızın sonuçları, daha önce Pusuroglu ve ark. (2017) serumda yapmış oldukları çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Ancak bizim çalışmamız, Pusuroğlu ve ark. (2017)'nin çalışmasından farklı olarak hücre içinde yapılmıştır. Buna rağmen, eritrosit ve plazmada benzer sonuçlar elde edilmesi, GAL-3'ün varlığının hücre dışında, hücre yüzeyi ve ekstraselüler matriks glikanlarına bağlanarak hücre sel süreçlerde, sitozol ve nükleusta stoplazmik ve nükleer proteinlerle beraber protein - protein etkileşimleri ile ilişkili olduğunu kanıtlamaktadır (Yang ve ark., 2008).

SIRT-1, protein deasetilasyonunda NAD⁺ hidroliziyle eşleşerek hücre sel enerji ve redoks durumu ile birçok iletişim ve hayatta kalma yolları arasında bağlantının kurulmasında görevli bir proteindir (Hao ve Haase, 2010). Yoğun antioksidatif ve anti-inflammatuvar etkisi vardır. Aşırı ROS ve yaşlanma gibi stres koşulları, endotelial disfonksiyona yol açan SIRT-1 ekspresyonunu/aktivitesini azaltır (Potente ve Dimmeler, 2008).

Litaratüre göre; şimdiye kadar OUAS'lu hastalarda SIRT-1'in rolleri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen, OUAS'da tekrarlayan apne ve hipoksi atakları sonucunda oluşan oksidatif stres durumu, bize bu çalışmayı diğerleriyle karşılaştırma fırsatı sunmaktadır.

OUAS'da tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır (Lavie, 2003). Lee ve Wei (2005) çalışmalarında; SIRT-1'in endotelial hücrelerde aktivasyonu artırdığını, oksidatif stresi azalttığını ve yaşlanmayı önleyebildiğini göstermiştir. Bir diğer çalışmada da strese duyarlı transkripsiyon faktörleri ve enzimlerin deasetilasyonu ile aktive olan SIRT-1'in hücre sel, doku ve tüm vücut düzeylerinde metabolik kontrolde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Schwer ve Verdin, 2008).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; kontrol ve hasta grubundaki SIRT-1 değerleri arasında, istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Buradaki anlamlı ilişkiye rağmen, SIRT-1 ile HGB arasındaki korelasyon hesaplamalarında negatif yönlü, anlamlı korelasyon değeri ile ilişki bulunmuştur.

Yaptığımız çalışma, literatürle benzerlik göstermesinin yanı sıra, çalışmamızda OUAS'da oluşan hipoksi, oksidatif stres ve inflammasyon süreçleri ile SIRT-1 değeri arasında ilişki olduğu, deneysel verilerle desteklenmiştir. SIRT-1'in yaşamsal olan bu süreçlerde aktif rol alması, hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılmasına olanak sağlaması amacıyla büyük önem taşımaktadır.

Ayrıca sirtuinler, metabolik işlevlerine ek olarak fizyolojik sinyalleri de modüle eder ve sirtuin aktivasyonu birçok hastalık modelinde fayda sağlar. Yakın gelecekte de dolaşım modülasyonu, çeşitli hastalıkların üstesinden gelmeye yardımcı olmak için kullanılacak yeni bir araç haline geleceği düşünülmektedir (Horio ve ark., 2011).

Oksidatif stres, uyku apnesinin tipik bir özelliğidir. TRX ise oksidatif stresin bir biyomarkırı ve antioksidan savunmasında güçlü disülfid bağına sahip bir proteindir. Guo ve ark. (2013) yapmış olduğu çalışmada; OUAS şiddetini değerlendirmede TRX'in mümkün olup olamayacağı değerlendirilmiş, sonuçlar plazma TRX seviyesinin OUAS şiddetiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de TRX'in OUAS'nun şiddetini belirlemede bir gösterge olarak kullanılabileceği görülmüş, ancak bu konuda çalışmaların yetersiz olduğu, bu nedenle de daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu söylenmektedir.

Endojen TRX ve peroksiredoksin sistemi, vücuttaki yüksek antioksidan kapasitesinden dolayı oksidatif stres hasarı ile mücadelede önemlidir (Wood ve ark., 2003). Oksidatif stres, hem ROS'ların üretilmesine, hem de antioksidan sistemlere katkıda bulunan çeşitli genlerin ekspresyonunu etkiler. Kim ve ark. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada; polimeraz zincir reaksiyon dizisi sistemi kullanarak TRX etkileşimli proteinin (Txnip) oksidatif stres ve glukoz tarafından indüklendiğini göstermişlerdir. Txnip'in mRNA'sının iskemik-reperfüzyon hasarı ile indüklendiği ve nöronların stoplazmasında yer aldığı görülmüştür.

Takahashi ve ark. (2008)'nin yapmış oldukları çalışmanın hipotezine göre; TRX seviyesi, OUAS'lu hastalarda yeni bir oksidatif stres belirteci olarak görülmüştür. Bu çalışmada; plazma TRX seviyesi, pozitif hava yolu basıncı terapisi öncesinde ve sonrasında ölçülmüş, TRX seviyesini OUAS'lu olanlarda, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. OUAS'lu tedavi edilmemiş 14 hastayı 1

ay sonra tekrar incelendiklerinde, TRX seviyesinde değişiklik olmadığını saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; 1 gram HGB'deki TRX'in hasta grubu ortalama değeri, kontrol grubu ortalama değerinden yüksek ve kontrol ile hasta grubundaki TRX değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında da istatistiksel anlamda ilişki görüldü. HGB ve TRX Pearson korelasyonu değerlerine göre ise TRX ile HGB arasında negatif yönlü, orta düzeyli ile anlamlı bir ilişki vardır.

Sonuç olarak çalışmamız; literatürde OUAS'lu hastalarda TRX düzeyi ile olan ilişkiyi araştıran bir çalışmadır. Elde ettiğimiz deney sonuçları, literatür ile benzerlik göstererek hasta grubuyla kontrol grubundaki TRX düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. OUAS'nun patogeneğinde TRX çok önemli belirteç olup, teşhis ve tedavilerin bu belirteçlere etkisini araştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

NO, birkaç saniyelik kısa ömrü ile son derece reaktif ve membranlar arasında kolaylıkla difüze olabilen bir yapıya sahiptir (Stryer, 1995). Kimyası ve difüze olabilir davranışından dolayı da sinyal reseptörlerine bağlanamadığı bilinmektedir (Beligni ve Lamattina, 2001).

Hipoksi, NO substratının miktarını azaltarak NO salınımını azaltabilir. Endotel disfonksiyonun aktivitesinin ve NOS ekspresyonunun azalması nedeniyle eNO seviyesi azalır ve hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar oluşurken, eNO seviyesinin artması astımdaki gibi akciğer inflammasiyonunu oluşturur (Kharitonov ve ark., 1994; Kharitonov ve ark., 1997). OUAS'lu hastalarda ana patolojik süreç olan hipoksi ve endotel disfonksiyonu, birlikte bulunarak eNO konstantrasyonunu değiştirebilir. OUAS'lu hastalarda eNO düzeylerinin sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu ve azalmış eNO seviyelerinin bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Hamada ve ark., 2016; Olopade ve ark., 1997).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre; 1 gram HGB'deki NO'in hasta grubundaki ortalama değeri, kontrol grubunun ortalama değerinden düşük bulunmuştur. Kontrol ve hasta grubundaki NO değeri arasında da istatistiksel olarak

anlamli bir fark vardir. Ayrica NO ile HGB arasinda da negatif yonlu anlamli korelasyon değeri nedeniyle bir ilişki saptanmiştir.

Yuksek ROS seviyelerinin mitokondriyal DNA'ya zarar verip antioksidan savunma sureçlerini inhibe ederek mitokondriyal biyogenezi bozmasi, aşiri seviyede ROS oluşumunun, endotelial nitrik oksit sentazın (eNOS) fosforilasyonunu ve aktivasyonunu bloke etmesinin yaninda, birkaç saniyelik kısa omru ile son derece reaktif bir yapıya sahip olması nedeniyle NO'in deney sonuçlarını da etkilemektedir. (Lee ve Wei, 2005; Whitsett ve ark., 2007). Bu nedenle, NO ile yapılan çalışmaların daha da genişletilmesinde yarar vardır.

Son 20 yılda, OUAS'lu hastalarda eNO seviyesini belirleyen birçok çalışma yapılmıştır; fakat çalışmaların sonuçları tartişmalıdır. Farklı çalışmalarda OUAS'lu bireyler, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında; eNO seviyesinin arttığı, anlamli fark bulunamadığı ya da azaldığı görülmüştür (Foresi ve ark., 2007; Hamada ve ark., 2016; Tichanon ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda, kontrol ve hasta grubundaki NO değeri arasında anlamli fark olması, literatürdeki birçok sonuçla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda; hafif OUAS (RDI: 5 - 14,9), orta OUAS (RDI: 15 - 30) ve ağır OUAS (RDI: >30) OUAS olarak 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında hemogram parametreleri karşılaştırıldığında; 'AHİ' bakımından 'gruplar' arasında istatistiksel anlamli bir fark gözlenmiştir. 'Ağır' grupta 'AHİ' düzeyi bakımında daha yüksek bir değer gözlenmiştir. Benzer şekilde 'ODİ' bakımından da karşılaştırıldığında gruplarda istatistiksel anlamli bir farklılık gözlenmiştir. Ayrica 'AHİ ve ODİ' ile diğer ölçümlerin ilişki (korelasyon) katsayıları hesaplandığında; bireylerde ölçülen 'SIRT-1' ile 'AHİ ve ODİ' arasında istatistiksel anlamli bir ilişki gözlenmiştir. Diğer değerler ile 'AHİ ve ODİ' arasında ise istatistiksel anlamli bir ilişki gözlenmemiştir.

Gerçekleştirdiğimiz çalışma, yeni parametrelerin OUAS'nun teşhis ve tedavisine katkı sağlamının yaninda, literatürden birçok yönüyle farklılık arz etmektedir. İlk olarak, analizlerin daha kapsamlı olmasıyla karşılaştırmalı olarak sonuçlar elde edilmiştir. Sonrasında ise literatürde yapılan birçok çalışma plazma ya

da serumda gerçekleştirilmiş olup bizim çalışmamız, hücre iini kapsayan daha spesifik bir çalışmadır.



8. SONUÇ

Araştırmamızda, OUAS’da GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO düzeyleri, ELISA yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Çalışmamızın sonucuna göre; OUAS’lu hasta grupları ve kontrol grubu arasındaki GAL-3, SIRT-1, TRX, NO ve HGB ilişkilerinde anlamlılık gözlenirken, değerler hasta gruplarında, kontrol gruplarından yüksek bulunmuştur.

Bulgularımız, OUAS’lu bireylerde; oksidatif stres, hipoksi, antioksidan savunma sistemi ile ilişkili temel biyolojik sistemler hakkındaki bilgimizi genişletmesinin yanı sıra GAL-3, SIRT-1, TRX ve NO gibi önemli parametrelerin, bu hastalıkla olan ilişkisinin tespiti ve tedavisinde kullanılacak faydalı sonuçlar içermesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

Ahmed H, Guha P, Kaptan E, Bandyopadhyaya G. Galectin-3: A Potential Target For Cancer Prevention. *Trends Carbohydr Res*, 2011, 3(2):13-22.

Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric Oxide Synthases: Structure, Function And Inhibition. *Biochem J*, 2001, 357:593-615.

Almkvist J, Karlsson A. Galectins As Inflammatory Mediators. *Glycoconj J*, 2004, 19:575-581.

American Academy of Pediatrics. Clinical Practice Guidelines Diagnosis And Management Of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*, 2002, 109(4):704-12.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification Of Sleep Disorders. 3rd ed., IL: American Academy Sleep Medicine, 2014.

American Sleep Disorders Association. The International Classification Of Sleep Disorders, 1997:52-58.

Andersen JF, Sanders DA, Gasdaska JR, Weichsel A, Powis G, Montfort WR. Human Thioredoxin Homodimers: Regulation By pH, Role Of Aspartate 60, And Crystal Structure Of The Aspartate 60 → Asparagine Mutant. *Biochem*, 1997, 36:13979-13988.

Aserinsky E, Kleitman N. Regularly Occuring Periods Of Eye Motility And Concomitant Phenomena During Sleep. *Science*, 1953, 118:273-274.

Ateş M. Effüzyonlu Otitis Medialı Çocuklarda Nitrik Oksit Sentaz Gen Polimorfizminin Belirlenmesi. Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Hatay: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, 2014.

Autiero I, Costantini S, Colonna G. Human Sirt-1: Molecular Modeling And Structure - Function Relationships Of An Unordered Protein. *PLoS ONE*, 2009, 4(10):e7350.

Aydın H, Özgen F, Yetkin S, Sütçigil L. Uyku Ve Uykuda Solunum Bozuklukları. GATA Basımevi, 2005, 17s.

Ayene IS, Stamato TD, Mauldin SK, Biaglow JE, Tuttle SW, Jenkins SF, Koch CJ. Mutation In The Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Gene Leads To Inactivation Of Ku DNA Binding During Oxidative Stress. *J Biol Chem*, 2002, 277:9929-9935.

Babior BM. Phagocytes And Oxidative Stres. *Am J Med*, 2000, 109:33-34.

Bagul PK, Banerjee SK. Insulin Resistance, Oxidative Stress And Cardiovascular Complications: Role Of Sirtuins. *Curr Pharm Des*, 2013, 19:5663–5677.

Barış Yİ. Uykuda Solunum Durmasının Tarihçesi. *Türk Toraks Derg*, 2003, 4(2):208-210.

Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical Features And Evaluation Of Obstructive Sleep Apnea - Hypopnea Syndrome. Principles And Practice Of Sleep Medicine. Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds.). 3. Baskı, WB Saunders Coompany, 2000:869-878.

Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo R, Sinclair DA. Resveratrol Improves Health And Survival Of Mice On A High-Calorie Diet. *Nature*, 2006, 444:337–342.

Barnes Pj, Kharitonov SA. Exhaled Nitric Oxide: A New Lung Function Test. *Thorax*, 1996, 51:233-237.

Beligni MV, Lamattina L. Nitric Oxide in Plants: The History Is Just Beginning. *Plant Cell Environment*, 2001, 24:267–278.

Bery RB, Foster R. Obstructive Sleep Apnoea Hypopnoea Syndromes. *Clinical Sleep Disorders*, 2000:254-277.

Bora G. Histon Deasetilaz İnhibitör Aktivitesinin Florometrik Yöntemle Gösterilmesi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2006.

Bosch-Presegué L, Vaquero A. Sirtuins In Stress Response: Guardians Of The Genome. *Oncogene*, 2014, 33(29):3764-3775.

Chen Q, Camara AK, Stowe DF, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Modulation Of Electron Transport Protects Cardiac Mitochondria And Decreases Myocardial Injury During Ischemia And Reperfusion. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1):C137–C147.

Chen K, Pittman RN, Popel AS. Review Nitric Oxide In The Vasculature: Where Does It Come From And Where Does It Go? A Quantitative Perspective. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(7):1185-1198.

Chen YR, Lai YL, Lin SD, Li XT, Fu YC, Xu WC. Sirt1 Interacts With Metabolic Transcriptional Factors In The Pancreas Of Insulin-Resistant And Calorie-Restricted Rats. *Mol Biol Rep*, 2013, 40:3373–3380.

Chokroverty S. Sleep And Its Disorders. *In: Neurology In 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.

Coulter JA, McCarthy HO, Xiang J, Roedl W, Wagner E, Robson T, Hirst DG. Nitric Oxide, A Novel Therapeutic For Cancer. *Nitric Oxide*, 2008, 19:192-198.

Çiftçi Ulukavak C. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması Ve Tanımlar. Uykuda Solunum Bozuklukları Kursu, Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları, 17 Mart – 18 Nisan 2005, Ankara.

Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR, Neck Circumference And Other Clinical Features In The Diagnosis Of The Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Thorax*, 1992, 47(2):101-105.

DeBoer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: A Novel Mediator Of Heart Failure Development And Progression. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11:811-817.

Demir S. Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi Ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırlığı İle İlişkisi. *J Turkish Sleep Med*, 2016, 2:39-42.

DeRoo EP, Wroblewski SK, Shea EM, Al-Khalil RK, Hawley AE, Henke PK, Myers DD, Wakefield TW, Diaz JA. The Role Of Galectin-3 And Galectin-3-Binding Protein In Venous Thrombosis. *Blood*, 2015, 125:1813–1821.

Eroğul O. Uyku Çalışmalarında Mühendislik Yaklaşımları. 9. Ulusal Uyku Tıbbi Kongresi, 4 – 8 Kasım 2008, Aydın.

Fidancı Ş. Nitrik Oksit Ölçüm Yöntemleri. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg*, 2011, 4(3):1-8.

Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: Pathophysiology Of Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome. *Thorax*, 2004, 59(2):159-163.

Foresi A, Leone C, Olivieri D, Cremona G. Alveolar-Derived Exhaled Nitric Oxide Is Reduced In Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, 2007, 132:860-8677.

Frye RA. Phylogenetic Classification Of Prokaryotic And Eukaryotic Sir2-Like Proteins. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 273:793-798.

Gasdaska PY, Berggeren MM, Berry MJ, Powis G. Cloning, Sequencing And Functional Expression Of A Novel Human Thioredoxin Reductase. *FEBS Lett*, 1999, 442:105-111.

Gertz M, Nguyen GT, Fischer F, Suenkel B, Schlicker C, Franzel B, Tomaschewski J, Aladini F, Becker C, Wolters D, Steegborn C. A Molecular Mechanism For Direct Sirtuin Activation By Resveratrol. *PLoS One*, 2012, 7:e49761.

Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The Influence Of Increasing Ventilatory Effort On Arousal From Sleep. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142:295-300.

Göçmen H, Karadağ M, Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Derg, Kulak Burun Boğaz*, 2007, 3(23):7-10.

Göçer Z. Deneysel Karaciğer İntoksikasyonunda Apoptosis Oranlarının Tespiti Ve Galektin-3'ün Ekspresyonunun Araştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi, 2016.

Guo Q, Wang Y, Li QY, Li M, Wan HY. Levels Of Thioredoxin Are Related To The Severity Of Obstructive Sleep Apnea: Based On Oxidative Stress Concept. *Sleep Breath*, 2013, 17(1):311-316.

Haigis MC, Mostoslavsky R, Haigis KM, Fahie K, Christodoulou DC, Murphy AJ, Valenzuela DM, Yancoğoulos GD, Karow M, Blander G, Wolbrger C, Prolla TA, Weindruch R, Alt FW, Guarente L. SIRT4 Inhibits Glutamate Dehydrogenase And Opposes The Effects Of Calorie Restriction In Pancreatic Beta Cells. *Cell*, 2006, 126(5):941-954.

Hamada S, Tatsumi S, Kobayashi Y, Yasuba H. Nasal Nitric Oxide Improved By Continuous Positive Airway Pressure Therapy For Upper Airway Inflammation In Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath*, 2017, 21(2):405-410.

Hao CM, Haase VH. Sirtuins And Their Relevance To The Kidney. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10):1620-1627.

Henderson NC, Sethi T. The Regulation Of Inflammation By Galectin-3. *Immunol Rev*, 2009, 230:160-171.

Holmgren A, Bjornstedt M. Thioredoxin Structure And Mechanism: Conformational Changes On Oxidation Of The Active-Site Sulfhydryls To A Disulfide. *Structure*, 1995, 3(3):239-243.

Horio Y, Hayashi T, Kuno A, Kunimoto R. Cellular And Molecular Effects Of Sirtuins In Health And Disease. *Clin Sci*, 2011, 121(5):191-203.

Hsu DK, Liu FT. Regulation Of Cellular Homeostasis By Galectins. *Glycoconj J*, 2004, 19:507-515.

Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY, Liu FT. Galectin-3 Expression Is Induced In Cirrhotic Liver And Hepatocellular Carcinoma. *Int J Cancer*, 1999, 81:519-526.

International Classification Of Sleep Disorders. Diagnostic And Coding Manual. 2nd ed., *Am Acad Sleep Med*, 2005.

International Classification Of Sleep Disorders. 3rd ed., IL: *Am Acad Sleep Med*, 2014.

Jack AI. Obstructive Sleep Apnea. *Adv Intern Med*, 1994, 39:517-567.

Karataylı Özgürsoy S. Erişkinlerde Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu. Hipofarengal Obstrüksiyonda Cerrahi Yöntemler: Tirohyoid Süspansiyon. Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara: Ankara Üniversitesi, 2007.

Kaul S, Meena AK, Murthy JM. Sleep Apnoe Syndromes: Clinical And Polysomnographic Study. *Neurol India*, 2001, 49:47-50.

Kaynak H. *Uyku Tıbbının Tarihi*. Türk Uyku Tıbbı Derneği Yayını, 2011:3-5.

Kharitonov S, Yates D, Robbins R, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased Nitric Oxide In The Exhale Air Of Asthmatic Patients. *Lancet*, 1994, 343:133-135.

Kharitonov SA, Cailes JB, Black CM, du Bois RM, Barnes PJ. Decreased Nitric Oxide In The Exhaled Air Of Patients With Systemic Sclerosis With Pulmonary Hypertansion. *Thorax*, 1997, 52:1051-1055.

Kılınç A, Kılınç K. Nitrik Oksit: Biyolojik Fonksiyonları Ve Toksik Etkileri. Palme Yayıncılık, 1. Baskı, 2003:120-129.

Kim GB, Jung JE, Narasimhan P, Sakata H, Chan PH. Induction Of Thioredoxin-Interacting Protein Is Mediated By Oxidative Stress, Calcium And Glucose After Brain Injury In Mice. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(2):440-449.

Klar AJ, Fogel S, Macleod K. MAR1 - A Regulator Of The HMa And HMalphaloci In *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*, 1979, 93:37-50.

Knowles RG, Moncada S. Nitric Oxide Synthases In Mammals. *Biochem J*, 1994, 298(2):249–258.

Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Derg*, 1998, 46:193-201.

Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Uykunun İzlenmesi (1) Normal Uyku. *Tüberküloz ve Toraks Derg*, 1999, 47(3):372-380.

Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Tüberküloz ve Toraks Derg*, 2002, 50(4):527-535.

Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar Ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Özel Derg*, 2008, 1(1):40-45.

Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. Epidemiyoloji, Tanım Ve Tanı. 3.Astım & Rinit Günleri Kitapçığı, KKTC, 2009:113-115.

Krześlak A, Lipińska A. Galektin-3 As A Multifunctional Protein. *Cell & Mol Biol Letters*. 2004, 9:305-332.

Kurt S, Enç N. Yoğun Bakım Hastalarında Uyku Sorunları Ve Hemşirelik Bakımı. *Türk Kardiyol Derneği Kardiyovasküler Hemşirelik Derg*, 2013, 4(5)1-8.

Kus I, Ogeturk M, Oner H. Protective Effects Of Melatonin Against Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity In Rats. A Light Microscopic and Biochemical Study. *Cell Biochem Funct*, 2005, 23:169-174.

Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, Messadeq N, Milne J, Lambert P, Elliott P, Geny B, Laakso M, Puigserver P, Auwerx J. Resveratrol Improves Mitochondrial Function And Protects Against Metabolic Disease By Activating Sirt1 And Pgc-1 Alpha. *Cell*, 2006, 127:1109–1122.

Laurent TC, Moore EC, Reichard P. Enzymatic Synthesis Of Deoxyribonucleotides. IV. Isolations And Characterization Of Thioredoxin, The Hydrogen Donor From *Escherichia Coli B*. *J Biol Chem*, 1964, 239:3436-3444.

Lavie P. Incidence Of Sleep Apnea In A Presumably Healthy Working Population: A Significant Relationship With Excessive Daytime Sleepiness. *Sleep*, 1983, 6:312-318.

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

Lee SR, Kim JR, Kwon KS, Yoon HW, Levine RL, Ginsburg A, Rhee SG. Molecular Cloning And Characterization Of A Mitochondrial Selenocysteine Containing Thioredoxin Reductase From Rat Liver. *J Biol Chem*, 1999, 274:4722–4734.

Lee HC, Wei YH. Mitochondrial Biogenesis And Mitochondrial DNA Maintenance Of Mammalian Cells Under Oxidative Stress. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37:822–834.

Limacher A, Glaser AG, Meier C, Schmid-Grendelmeier P, Zeller S, Scapozza L, Cramer R. Cross-Reactivity And 1.4-A Crystal Structure Of *Malassezia sympodialis* Thioredoxin (Mala s 13), A Member Of A New Pan-Allergen Family. *J Immunol*, 2007, 178(1):389-396.

Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular Functions Of Galectins. *Biochim Biophys Acta (BBA) - General Subjects*, 2002, 1572(2–3):263-273.

Lu J, Vlamis-Gardikas A, Kandasamy K, Zhao R, Gustafsson TN, Engstrand L, Hoffner S, Engman L, Holmgren A. Inhibition Of Bacterial Thioredoxin Reductase: An Antibiotic Mechanism Targeting Bacteria Lacking Glutathione. 2013, 27:1394-1403.

Lumachi F, Basso S. Apoptosis: Life Through Planned Cellular Death Regulating Mechanisms, Control Systems And Relations With Thyroid Diseases. *Thyroid*, 2002, 12(1):27-34.

Matwiyoff G, Lee-Chiong T. Parasomnias: An overview. *Indian J Med Res*, 2010, 131:333-337.

McNicholas WT, Ryan S. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Translating Science To Clinical Practice. *Respirology*, 2006, 11:136–144.

Morris SM Jr, Billiar TR. New Insights Into The Regulation Of Inducible Nitric Oxide Synthesis. *Am J Physiol*, 1994, 266(6 Pt 1):E829-839.

Nathan C, Xie QW. Nitric Oxide Synthases. Roles, Tolls And Controls. *Cell*, 1994, 78:915-918.

Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, redline S, Pickering TG, Quan SF, Sleep Heart Health Study Research Group. Relation Of Sleep-Disordered Breathing To Cardiovascular Disease Risk Factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 2001, 154(1):50-59.

Ninfali P, Orsenigo T, Barociani L, Rapa S. Rapid Purification Of Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase From Mammal's Erythrocytes. *Prep Biochem*, 1990, 20(3-4):297-309.

North BJ, Marshall BL, Borra MT, Denu JM, Verdin E. The Human Sir2 Ortholog, SIRT2, Is An NAD⁺-Dependent Tubulin Deacetylase. *Mol Cell*, 2003, 11:437-444.

Olson SY, Garban HJ. Regulation Of Apoptosis-Related Genes By Nitric Oxide In Cancer. *Nitric Oxide*, 2008, 19:170-176.

Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, Rubinstein I. Exhaled Pentane And Nitric Oxide Levels In Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, 1997, 111(6):1500-1504.

Özkan M, Yüksekol İ. Nitrik Oksit Ve Akciğerler. *Türk Toraks Derg*, 2003, 4(1):88-94.

Özkurt S. Symptom Prevalence Of Obstructive Sleep Apnea In Male And Female Population In Denizli. *Türkiye Klinikleri Arch Lung*, 2012:15-21.

Panda K, Rosenfeld RJ, Ghosh S, Meade AL, Getzoff ED, Stuehr DJ. Distinct Dimer Interaction And Regulation In Nitric-Oxide Synthase Types I, II And III. *J Biol Chem*, 2002, 277:31020-31030.

Papilla İ, Açıoğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik Gelişim*, 2005, 18:42-50.

Potente M, Dimmeler S. Emerging Roles Of SIRT1 In Vascular Endothelial Homeostasis. *Cell Cycle*, 2008, 7:2117–2122.

Pucci B, Villanova L, Sansone L, Pellegrini L, Tafani M, Carpi A, Fini M, Russo MA. Sirtuins: The Molecular Basis Of Beneficial Effects Of Physical Activity. *Intern Emerg Med*, 2013, 8(Suppl 1):S23–S25.

Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, Akgul O, Ornek V, Yıldırım HA, Akkaya E, Karakurt H, Yıldırım A, Savaş AU. Galectin-3 Is Associated With Coronary Plaque Burden And Obstructive Sleep Apnea Syndrome Severity. *Kardiol Pol*, 2017, 75(4):351–359.

Rabinovich GA. Galectins And Their Ligands: Amplifiers, Silencers Or Tuners Of The Inflammatory Response? *Trends Immunol*, 2002, 23:313-320.

Regazzetti 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.

Richter DW, Spyer KM. Studying Rhythmogenesis Of Breathing: Comparison Of *in vivo* And *in vitro* Models. *Trends in Neurosci*, 2001, 24(8):464-472.

Roehrs T. Sleep Physiology And Pathophysiology. *Clin Cornerstone*, 2000, 2:115.

Rubinstein N, Ilarregui JM, Toscano MA, Rabinovich GA. The Role Of Galectins In The Initiation, Amplification And Resolution Of The Inflammatory Response. *Tissue Antigens*, 2004, 64:1–12.

Ryan CM. Pathogenesis Of Obstructive Sleep Apnea. *J Applied Physiol*, 2005, 99:2440-2450.

Sandalova T, Zhond L, Lindqvist Y, Holmgren A, Schneider G. Three-Dimensional Structure Of A Mammalian Thioredoxin Reductase: Implications For Mechanism And Evolution Of A Selenocysteine-Dependent Enzyme. *Proc Nat Acad Sci USA (PNAS)*, 2001, 98:9533-9538.

Sano H, Ksu DK, Yu L, Apgar JR, Kuwabara I, Yamanaka T, Hirashima M, Liu T. Human Galectin-3 Is A Novel Chemoattractant For Monocytes And Macrophages. *J Immunol*, 2000, 165:2156-2164.

Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, Izui S, Liu FT. Critical Role Of Galectin-3 In Phagocytosis By Macrophages. *J Clin Invest*, 2003, 112:389-397.

Sarı H. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Vücut Kitle İndeksi Ve Boyun Çevresi Ölçümlerinin Apne Hipopne İndeksiyle Korelasyonu. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2008.

Sato S, Hughes RC. Regulation Of Secretion And Surface Expression Of Mac-2, A Galactoside Binding Protein Of Macrophages. *J Biol Chem*, 1996, 269:4424-4430.

Schmitt CA, Dirsch VM. Modulation Of Endothelial Nitric Oxide By Plant-Derived Products. *Nitric Oxide*, 2009, 21:77-91.

Schweizer U, Brauer AU, Köhrle J, Nitsch R, Savaskan NE. Selenium And Brain Function: Poorly Recognized Liaison. *Brain Res Reviews*, 2004, 45:164-178.

Schwer B, Verdin E. Conserved Metabolic Regulatory Functions Of Sirtuins. *Cell Metab*, 2008, 7:104–112.

Shi T, Wang F, Stieren E, Tong Q. SIRT3, A Mitochondrial Sirtuin Deacetylase, Regulates Mitochondrial Function And Thermogenesis In Brown Adipocytes. *J Biol Chem*, 2005, 280:13560-13567.

Siu FKW, Lo SCI, Leung MCP. Electro Acupuncture Potentiates The Disulphide - Reducing Activities Of Thioredoxin System By Increasing Thioredoxin Expression In Ischemic - Reperfused Rat Brains. *Life Sciences*, 2005, 77:386-399.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact Of Sleep Debt On Metabolic And Endocrine Function. *Lancet*, 1999, 354(9188):1435–1439.

Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter EA. Sleep Curtailment In Healthy Young Men Is Associated With Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels And Increased Hunger And Appetite. *Int Med*, 2004, 141:846-850.

Stryer L. *Biochemistry*. 3rd ed., WH Freeman and Company, 1995:732.

Sun QA, Kirnarsky L, Sherman S, Gladyshev VN. Selenoprotein Oxidoreductase With Specificity For Thioredoxin And Glutathione Systems. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:3673–3678.

Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M. Plasma Thioredoxin, A Novel Oxidative Stress Marker, In Patients With Obstructive Sleep Apnea Before And After Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Antioxid Redox Signal*, 2008, 10(4):715-726.

Takagi Y, Mitsui A, Nishiyama A, Nozaki K, Sono H, Gon Y, Hashimoto N, Yodoi J. Overexpression Of Thioredoxin In Transgenic Mice Attenuates Focal Ischemic Brain Damage. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(7):4131-4136.

Tennen RI, Michishita-Kioi E, Chua KF. Finding A Target For Resveratrol. *Cell*, 2012, 148:387–389.

Tilkian AG, Hemodynamics In Sleep Induced Apnea: Studies During Wakefulness And Sleep. *Ann Intern Med*, 1976, 85:14.

Thomson M, McInnes R R, Willard HF. *Genetics In Medicine*. 5th ed., Philadelphia, B. Saunders Company, 1991.

Tichanon P, Wilaiwan K, Sopida S, Orapin P, Watchara B, Banjarnas I. Effect Of Continuous Positive Airway Pressure On Airway Inflammation And Oxidative Stress In Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Can Respir J*, 2016, 3107324. doi: 10.1155/2016/3107324.

Troell RJ, Terris DJ. Uyku Apnesi Ve Uykuya Bağlı Solunum Bozukluğu. *İçinde: Koç C. (Çeviri Ed.). Cummings Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 2007:1701-1716.

Tural Ü. Uyku Ve Bozuklukları. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Dönem 5 Ders Notları ([http://tip.kou.edu.tr/docs/ders notlari /u_tural/uyku.pdf](http://tip.kou.edu.tr/docs/ders_notlari/u_tural/uyku.pdf)). Erişim tarihi: 31.Ocak.2017.

Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Türk Toraks Derg*, 2012, 13:Ek 1.

Wang RH, Kim HS, Xiao C, Xu X, Gavrilova O, Deng CX. Hepatic Sirt1 Deficiency In Mice Impairs mtorc2/akt Signaling And Results In Hyperglycemia, Oxidative Damage And Insulin Resistance. *J Clin Invest*, 2011, 121:4477-4490.

Weitzberg E, Lundberg JO. Novel Aspects Of Dietary Nitrate And Human Health. *Ann Review Nutr*, 2013, 33:129-159.

Whitsett J, Picklo MJ Sr, Vasquez-Vivar J. 4-Hydroxy-2-Nonenal Increases Superoxide Anion Radical In Endothelial Cells Via Stimulated GTP Cyclohydrolase Proteasomal Degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27:2340-2347.

Williams CH Jr. Lipoamide Dehydrogenase, Glutathione Reductase, Thioredoxin Reductase And Mercuric Ion Reductase - A Family Of Flavoenzyme Transhydrogenases. *Chem Biochem Flavor Enzymes*, 1992, 3:121-211.

Wood ZA, Poole LB, Karplus PA. Peroxiredoxin Evolution And The Regulation Of Hydrogen Peroxide Signaling. *Science*, 2003, 300(5619):650-653.

Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression Of Galectin-3 Modulates T Cell Growth And Apoptosis. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93:6737-6744.

Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: Structure, Function And Therapeutic Potential. *Expert Rev Mol Med*, 2008, 13:e17-e39.

Yılmaz İ. Ağır Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda CPAP Tedavisi İle Ağız İçi Araç Tedavisinin Karşılaştırılması. Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi, 2011.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology Of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(9):1217-1239.

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 Decreased By Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation*, 2003, 107(8):1129-1134.

EK-6. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 09/03/2017-E.2961



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 Sendromunda Galectin 3, SIRT 1, Tiyoredüksin, Nitrik Oksit Düzeyleri ve İnsülin Direnci ile İlişkisinin 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)

Bu Belge Elektronik İmza
Aşlı İle Aynıdır

09/03/2017

Evrakı Doğrulamak İçin : <https://ebys.balikesir.edu.tr/enVision/Dogrula/6P3CHNS>

Tıp Fakültesi Çağış Yerleşkesi 10145 Balıkesir

Tel:

Faks: 0266 6121459

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Bahri Arslan

E-Posta: etik.bautip@gmail.com Elektronik ağ: http://www.balikesir.edu.tr/index.php/baun/birim/tip_fakultesi
Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

EK-6. ETİK KURUL ONAYI (Devamı).

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 Uyku Apne Sendromunda Galectin 3, SIRT 1, Tiyoredüksin, Nitrik Oksit Düzeyleri ve İnsülin Direnci ile İlişkisinin Değerlendirilmesi	
BAŞVURU BİLGİLERİ	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Balikesir 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"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/18	Tarih: 01/03/2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmannın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmannın/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	Balikesir 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	Balikesir 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	Balikesir 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. F. Bahar SUNAY	Histoloji ve Embriyoloji	Balikesir 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	Balikesir 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	Balikesir 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"/>			
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-7. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER	
Adı Soyadı	: Betül KÖPRÜ
Doğum tarihi	: 05.12.1988
Doğum yeri	: Fatsa
Medeni hali	: Bekar
Uyruğu	: T.C.
Adres	: Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Balıkesir
E-mail	newlife_btlkpr@hotmail.com
Tel	: 0545 384 96 33
EĞİTİM	
Lise	: Çatalpınar Çok Programlı Lisesi (2005)
Lisans	: Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Biyoloji Bölümü (2008 - 2011)
Yüksek lisans	: Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2015- Halen)
YABANCI DİL BİLGİSİ	
	: İngilizce (YÖKDİL: 65 ; 2018)