



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU(OUAS) OLAN
HASTALARDA SERUM SELENYUM(Se), MANGAN(Mn) VE
ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYLERİ**

SEVDA KARADAĞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

I.DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Gülbin Erdoğan

II.DANIŞMAN

Doç. Dr. Meral Yüksel

İSTANBUL 2015

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Analitik Kimya
Tez Sahibi : Sevda KARADAĞ
Tez Başlığı : Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) olan hastalarda serum selenyum(Se), mangan(Mn) ve antioksidan kapasite düzeyleri
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Sınav Tarihi : 14/09/2015

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

I.Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Yrd.Doç.Dr. Gülbin ERDOĞAN

Kurumu

M.Ü. Ecz. Fak. Analitik Kimya ABD

İmza

II.Danışman(Unvan, Adı, Soyadı)

Doç.Dr.Meral YÜKSEL

M.Ü.S.H.M.Y.O.Tıbbi Lab.Teknikleri

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof.Dr.Güler YALÇIN

M.Ü. Ecz. Fak. Analitik Kimya ABD

Yrd.Doç.Dr. Ayşen KURT CÜCÜ

M.Ü. Ecz. Fak. Analitik Kimya ABD

Doç.Dr.Ayliz VELİOĞLU ÖĞÜNÇ

M.Ü.S.H.M.Y.O.Tıbbi Lab.Teknikleri

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 17.09/2015 tarih ve 35 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Göksel ŞENER
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

BEYAN FORMU

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

SEVDA KARADAĞ

I.TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana rehberlik eden, çalışmalarım da her daim yardımlarıyla destekleyen çok değerli danışman hocalarım Sayın Yrd.Doç.Dr.Gülbin Erdoğan'a ve Doç.Dr.Meral Yüksel'e,

Deneysel çalışmalarım için OUAS olan hastalara ulaşabilmemi sağlayan Sn.Prof.Dr. Zerrin Pelin'e ve Doç.Dr.Hacer Kuzu Okur'a

Çalışmaya katılan tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere,

Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sn.Yrd.Doç.Dr.Ayşen Cücü'ye

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkezi Araştırma Laboratuvarındaki çalışmalarım sırasında yardımcı olan Sayın Öğr. Gör. Nuray Yüktaş'a,

Desteklerinden dolayı kuzenim Nida Karaaslan'a

Hayatım boyunca hep yanımda olan, hiç desteğini esirgemeyen fedakar annem Selma Karadağ'a, kardeşlerim Mesut Karadağ ve Musab Karadağ'a

sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Sevda KARADAĞ

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından SAĞ-C-YLP 100413-0113 numaralı proje ile desteklenmiştir.

II. İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

I. TEŞEKKÜR.....	iii
II. İÇİNDEKİLER.....	v
III. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
IV. ŞEKİL LİSTESİ	viii
V. TABLO LİSTESİ.....	ix
1.ÖZET	1
2. ABSTRACT.....	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4.GENEL BÖLÜM	7
4.1. Genel Bilgiler.....	7
4.1.1. Obstrüktif uyku apne sendromu	7
4.1.1.1. Tarihçe	7
4.1.1.2. OUAS tanımı	9
4.1.1.3. OUAS prevalansı.....	10
4.1.1.4. OUAS’da risk faktörleri.....	11
4.1.1.5. OUAS semptomları.....	14
4.1.1.5.1.Gündüz semptomları	15
4.1.1.5.2.Gece semptomları.....	15
4.1.1.6. Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri..	17
4.2. Oksidatif Stres.....	20
4.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)	21
4.4. Serbest Radikallerin Etkileri	24
4.5.Antioksidan Savunma Sistemleri.....	25
4.5.1. SOD(Süperoksit dismutaz).....	25
4.5.2.GSH-Px (Glutasyon peroksidaz).....	27
4.6. Mineraller	28
4.6.1.Selenyum, Metabolizması, Biyokimyasal Fonksiyonları ve İlgili Hastalıklar	29
4.6.2. Mangan, Metabolizması, Biyokimyasal Fonksiyonları ve İlgili Hastalıklar	33
4.7. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi(AAS)	36
4.7.1. Cihazın bileşenleri.....	38
4.7.2. AAS’de numune atomlaştırma teknikleri.....	40
4.7.3. Atomik absorpsiyon spektroskopisinde karşılaşılan girişimler	46

4.7.4. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde örnek hazırlama yöntemleri.....	49
4.7.4.1. Katı örnek çözünürleştirme yöntemleri.....	50
4.7.4.1.1. Kuru yakma ile çözünürleştirme	51
4.7.4.1.2. Yaş yakma ile çözünürleştirme	51
4.7.4.1.3. Mikrodalga enerjisi ile çözünürleştirme	52
4.7.4.1.4. Oksidatif UV fotoliz	53
4.7.4.2. Sıvı örnek çözünürleştirme yöntemleri.....	55
4.8. İstatistiksel Bilgiler	55
4.9. Geri Kazanım Çalışması.....	58
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	60
5.1. Kullanılan Cihaz ve Aletler	60
5.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler.....	61
5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi ve Örneklerin Alınması	62
5.4. Serumda Selenyum Analizi İçin Standartlar Hazırlanması ve Kalibrasyon Eğrisi	62
5.4.1. Serumda selenyum analizi ve GFAAS için enstrümental parametreler	63
5.5. Serumda Mangan Analizi İçin Standartlar Hazırlanması ve Kalibrasyon Eğrisi..	64
5.5.1. Serumda mangan analizi ve GFAAS için enstrümental parametreler	65
5.6. Serum Antioksidan Aktivite Düzeylerinin Tayini.....	66
5.7. Serumda Selenyum ve Mangan Geri Kazanım Testi Çalışması	67
6. BULGULAR.....	68
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	74
8. KAYNAKLAR	84
9. EKLER	99
EK 1. ANKET FORMU	99
EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ HASTA OLUR FORMU.....	101
EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ OLUR FORMU.....	103
EK 4.ETİK KURUL RAPORU	105
10. ÖZGEÇMİŞ.....	106

III. KISALTMALAR VE SİMGELER

A	: Absorbans
AAS	: Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi
AHI	: Apne-hipopne indeksi
AI	: Apne indeksi
APDC	: Amonyum pirolidin ditiyokarbamat
BKİ	: Boyun kitle indeksi
CAT	: Katalaz
EDTA	: Etilendiamintetra asetik asit
EPA	: Çevre Koruma Örgütü
GFAAS	: Grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometresi
GSH-Px (GPx)	: Glutasyon peroksidaz
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
MDA	: Malondialdehit
Mn	: Mangan
MnSOD	: Mangan-süperoksit dismutaz
NREM	: Non rapid eye movement
REM	: Rapid eye movement
ROS	: Reaktif oksijen türleri
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
P	: Güven aralığı
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PLGSH-Px	: Fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz
PSG	: Polisomnografi
Se	: Selenyum
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviyesi
WHO	: Dünya sağlık örgütü
VKİ	: Vücut kitle indeksi

IV. ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA NO

Şekil 4.5: MnSOD ve GPx-Se'un Antioksidan Olarak İfadesi.....	28
Şekil 4.7: Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi Genel Şeması	38
Şekil 4.7a: Atomlaştırma Sırasında Oluşan Süreçler	41
Şekil 4.7b: Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi	42
Şekil 4.7c: Grafit Fırın Atomik Absorpsiyon Şeması.....	43
Şekil 4.7d: (a) Bir Grafit Fırının Kesiti. (b) L' vov Platform ve Grafit Fırındaki Durumu	44
Şekil 4.7e: Mikrodalga Çözünürleştirme Cihazı	53
Şekil 4.7f: UV Digestion Cihazı.....	54
Şekil 5.4: Selenyum Kalibrasyon Eğrisi.....	63
Şekil 5.5: Mangan Kalibrasyon Eğrisi.....	65
Şekil 6: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum Selenyum Değerleri	69
Şekil 6a: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum GPx Enzim Aktivitesi(U/ml)	70
Şekil 6b: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum Mangan Değerleri	71
Şekil 6c: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum SOD Enzim Aktivitesi(U/ml)	72

V. TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 4.1: OUAS Sınıflaması	10
Tablo 4.1a: OUAS Semptomları	14
Tablo 4.7: Alevlerin Özellikleri (Skoog ve ark.)	42
Tablo 4.7a: Mn ve Se elementlerinin 100 ml örnek çözeltisinde değişik atomlaştırıcılarla elde edilen gözlenebilme sınırı µL/L (Yıldız ve Genç)	45
Tablo 5.4: Serumda Selenyum Analizi Grafit Fırın Programı	64
Tablo 5.4a: Serumda Selenyum Analizi için GFAAS Enstrümental Parametreler..	64
Tablo 5.5: Serumda Mangan Analizi Grafit Fırın Programı	66
Tablo 5.5a: Serumda Mangan Analizi için GFAAS Enstrümental Parametreler ...	66
Tablo 6: Serumda Se Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar.....	68
Tablo 6a: Hasta ve Kontrol Gruplarında GPx Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar	69
Tablo 6b: Serumda Mn Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar.....	70
Tablo 6c: Hasta ve Kontrol Gruplarında SOD Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar	71
Tablo 6d: OUAS'lı Hastaların ve Kontrol Gruplarının Antropometrik, Polisomnografik ve Serum Biyokimya Sonuçları.....	72
Tablo 6e: Serumda Selenyum Analizi Geri Kazanım Testi	73
Tablo 6f: Serumda Mangan Analizi Geri Kazanım Testi	73

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda serum Selenyum(Se), Mangan (Mn) ve antioksidan kapasite düzeyleri

Öğrencinin Adı: Sevda Karadağ

Danışmanları: Yrd. Doç. Dr. Gülbin Erdoğan, Doç.Dr.Meral Yüksel

Anabilim Dalı: Analitik Kimya Anabilim Dalı

1.ÖZET

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) solunum sistemini ilgilendiren ve uyku sırasında üst hava yollarını etkileyen (apne, hipopne) bir sendromdur. OUAS hastalarda sürekli apne/hipopne kardiyovasküler ve serebrovasküler morbiditeye neden olmakta, mortalite için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır. OUAS’da kardiyovasküler riskin bir nedeni olarak, artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan savunma da ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada OUAS hastalarında selenyum (Se) ve mangan (Mn) elementleri ile ilgili antioksidan enzimlerden glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin düzeylerinin belirlenmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 38 OUAS hastası ile 27 sağlıklı kontrol dahil edildi. Polisomnografik ölçümün ardından serum örnekleri elde edildi. Hasta ve sağlıklı kontrollerde serum Se(IV) ve Mn(II) konsantrasyonları GFAAS ile ölçüldü. Antioksidan enzimlerden GPx ve SOD enzim aktiviteleri enzim aracılı immuno-sorbent (ELISA) yöntemi ile tayin edildi. Bulgular Ort $\pm$ SD olarak ifade edilerek, student-t testi ile istatistik uygulandı, $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: OUAS olan hastaların serum Se(IV) ve Mn(II) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.0001$). Enzim aktivitelerinden GPx aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ($p<0,01$), SOD aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ancak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Sonuçlar: Bulgularımız, OUAS’lı hastaların Se(IV) ve Mn(II) düzeylerinin yanı sıra, GPx ve SOD aktivitelerinin de kontrol grubuna göre azaldığını gösterdi. OUAS hastalarında artmış oksidatif strese karşı antioksidan kapasitenin azaldığı tesbit edilmiştir. OUAS hastalarına Se ve Mn takviyesi bir destek olarak düşünülebilir.

Anahtar Sözcükler: GFAAS, Se(IV), Mn(II), GSH Px, SOD.

Serum selenium (Se), Manganese (Mn) and antioxidant capacity levels in Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients

Student's Name: Sevda Karadag

Consultants: Yrd. Doç. Dr.Gulbin Erdogan, Doç.Dr.Meral Yuksel

Department: Analytical Chemistry Department

2. ABSTRACT

Aim: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a disorder that affects the respiratory system and upper airway during sleep (apnea, hypopnea). Continuous apnea/hypopnea in OSAS results with cardiovascular and cerebrovascular morbidity and is emerged as an independent risk factor for mortality. In this syndrome, as a cause of cardiovascular risk, increased oxidative stress and reduced antioxidant defense of the body is involved. In this study, we aimed to determine the levels of selenium (Se) and manganese (Mn) elements with related antioxidants of glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) enzymes in OSAS patients and these levels were compared with control groups.

Materials and Methods: Our study consists of 38 OSAS patients and 27 control individuals. Serum samples were taken after polysomnographic examination. Serum Se (IV) and Mn (II) concentration from patients and healthy control were measured by GFAAS. Antioxidant enzyme activities of GPx and SOD were determined using enzyme-mediated immuno-sorbent (ELISA) detection. Results are given as mean $\pm$ SD and data were compared using student-t test, $p < 0.05$ were regarded as significant.

Results: Serum Se(IV) and Mn(II) levels in patients with OSAS were significantly lower than control individuals ($p < 0.0001$). GPx activity in OSAS patients were lower than controls ($p < 0.01$). Serum SOD activity in OSAS group were lower than control subjects but there was no significance ($p > 0.05$).

Conclusions: Our results suggested that OSAS patients have lower Se(IV) and Mn(II) levels and decreased GPx and SOD activities compared to healthy controls. It is clear that in OSAS patients the antioxidant capacity is reduced following by increased oxidative stress. In conclusion, supporting of Se(IV) and Mn(II) can increase the activities of antioxidant enzymes in OSAS patients.

Key Words: GFAAS, Se (II), Mn (II), GSH Px, SOD.

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku apne sendromu (OUAS) gündüz uyku hali ve bilişsel performans kayıplarının yanı sıra kardiyovasküler, serebrovasküler morbidite ve mortalite için bir risk faktörüdür (Mancuso, Bonanni, LoGerfo, Orsucci, Maestri, Chico, DiCoscio, Fabbrini, Siciliano ve Murri, 2012; Kılıç, 2009). OSAS'da görülen başlıca kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği, inme ve ani ölümdür (Mancuso ve ark., 2012; Aksu ve İlkay, 2007; Dursunoğlu ve Dursunoğlu, 2010; Güney, Arslan, Şalk, Doğan ve Akkurt, 2010). Günümüzde Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin 7. raporunda (JNC-7) OUAS hipertansiyonun tanımlanabilir bir nedeni olarak kabul edilmiştir. Orta yaştaki erişkinlerin % 2-4'ünü etkilediği belirlenmiştir. Bu sendromun en sık şikâyeti gündüz aşırı uykululuk hali ve/veya horlama oluşturmaktadır. Tanıda polisomnografi altın standarttır, sendromun şiddeti apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir: AHI < 5 normal, AHI= 5-15 hafif, AHI= 15-30 orta ve AHI > 30 ağır OUAS (Dursunoğlu ve Dursunoğlu, 2005; Dursunoğlu ve Dursunoğlu, 2010) olarak nitelenmektedir.

Bu hastalıktaki kardiyovasküler riskin nedeni olarak artmış oksidatif stres yükü gösterilmektedir (Mancuso ve ark., 2012; Kılıç, 2009; Akyüz, 2006). Oksidatif stresi önlemek için vücutta antioksidan savunma sistemi vardır. Bu antioksidan sistemde görevli antioksidan enzimler ve bu enzimlerin kofaktörleri olan mikro elementler yer almaktadır (Kılıç, 2009).

Eser element olarak bilinen mikro elementlerden biri olan selenyum(Se) vücut için gerekli ve önemli bir esansiyel element iken, yüksek konsantrasyonları toksik etki yapabilir. Selenyumun bazı kanser tiplerine karşı koruyucu olabileceği, kardiyovasküler mortalitede azalma sağladığı ve astımda inflamatuvar medyatörlerin yapımını başlattığı gösterilmiştir. Kanda düşük Se konsantrasyonu kalp rahatsızlıklarına yol açar. Birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen, organizmanın oksidatif hasarlarından koruyan glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin yapısında bulunmaktadır.

Selenyum eksikliği GPx aktivitesinin azalmasına neden olur (Kılıç, 2009; Şimşir ve Özgen, 2010; Orak, Yanardağ ve Orak, 2000; Çavdar, Sifil ve Çamsarı, 1997; <http://www.food-info.net/tr/index.htm>, Erişim tarihi: 10.07.2012).

Kandaki Se konsantrasyonu 60-100 µg/L olarak bildirilmiştir (http://dietarysupplements.info.nih.gov/Health_Information/Vitamin_and_Mineral_Supplement_Fact_Sheet.s.aspx, Erişim tarihi:10.07.2012).

Çalışmamızdaki diğer mikro elementimiz olan mangan (Mn) vücut için hem gerekli, hem de zehir potansiyeli olan bir mineral elementtir. Yüksek dozu toksik etki gösterir. Yüksek doza maruz kalan kişilerde çeşitli beyin bölgelerinde birikerek nörotoksositeye yol açabilir (Taylor, Erikson, Dobson, Fitsanakis, Dorman ve Aschner, 2006; <http://www.food-info.net/tr/index.htm>, Erişim tarihi:10.07.2012). Eksikliğinde merkezi sinir sisteminde fonksiyon yetersizlikleri bildirilmiştir. Vücuda besin yolu ile alınan mangan birçok enzimin aktivitesi için gereklidir. Metabolik üretimde, protein ve yağ metabolizmasında görev alan birçok enzim mangani kullanmaktadır. Mangan, mitokondriyal Mn-süperoksit dismutazın (MnSOD) bileşiminde bulunmakta, oksidatif üretime karşı antioksidan aktivite göstermektedir. Süperoksit dismutaz (SOD) antioksidan enzim savunma sisteminde önemli bir elemandır. İnsanda 3 izoformu olan SOD'un manganın kofaktör olarak görev yaptığı izoformu mitokondri merkezlidir. Serum mangan ile SOD aktivitesi arasında doğrusal ilişki bulunmuştur (<http://www.food-info.net/tr/index.htm>, Erişim tarihi:10.07.2012; Çavdar ve ark., 1997; Kaynak, 2006; Akyüz, 2006).

OUAS oksijen desatürasyonu ve uykuda uyarılma ile sonuçlanır. Organizmalar reaktif oksijen türlerine karşı koymak ve zararlarını azaltmak için antioksidan sistemler geliştirmişlerdir (Christou, Moulas, Pastaka ve Gourgoulisanis, 2003).

OUAS hastalarında artan kardiyovasküler riskin iskemik aktivasyonu ve oksidatif stres gibi birçok aracı mekanizmayla desteklendiğine inanılmaktadır. OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynayan

oksidatif stres, endotel disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve ateroskleroza yol açabileceği bildirilmiştir (Mancuso ve ark., 2012).

Yapılan çalışmalarda glutatyon peroksidaz enziminin yapıtaşı olan Se'un dokularda oksidatif hasarı önlediği bildirilmiştir (Reunanen, Knekt, Marniemi, Maki, Maatela ve Aromaa, 1996).

Akut dekompanse kalp yetersizliği akut solunum yetmezliğinin sık bir nedenidir. Farklı çalışmalarda kronik kalp yetmezliği olan hastalarda artmış oksidatif stres ve antioksidan enzim aktivitelerinde azalma gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda antioksidan enzim düzeyleri incelenmiş ve oksidatif stresin kalp yetersizliğinde arttığı ve mortaliteyle yakın ilişkisi olduğu belirtilmiştir (Ulaş, Büyükhatipoğlu, Sezen, Dal, Aydoğan, Eren, Uçar, Aksoy ve Demirbağ, 2011).

Oksidatif strese karşı vücudun korunmasında aktif görev yapan antioksidan enzimlerin kofaktörleri olan bakır (Cu), mangan (Mn) ve selenyuma (Se) yaş, beslenme ve yaşam tarzının etkileri araştırılmıştır. Güney İspanya'da yaşayan 340 kişi bu çalışmaya dahil edilmiştir. Fiziksel egzersiz, eğitim seviyesi, alkol ve sigara alışkanlıkları ile ilgili bilgiler anket formuyla değerlendirilmiş, Cu, Mn, Se miktarları tayin edilmiştir. Plazma elementleriyle antropometrik indeks değerleri ve yaşam tarzı arasında eğilimler gözlenirken anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Selenyum ile yaş arasında pozitif kolerasyon bulunmuştur (Sánchez, López-Jurado, Aranda ve Llopis, 2010).

Altekin ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada iz elementlerden Cu, Fe, Zn, Se ve antioksidan özelliğe sahip bir selenoenzim olan glutatyon peroksidaz (GPx), C-reaktif protein (CRP) ve kardiyak belirteçler incelenmiştir. Akut koroner sendrom geçiren 70 hasta 3 gruba ayrılmıştır; 3.grup yüksek kalp hastalarından 1. ve 2. grup daha hafif hastalardan oluşmuştur. 2.grupta diğerlerine oranla Fe düzeylerinde artış gözlenirken 3.grupta Cu düzeylerinde anlamlı bir artış gözlenmiştir. 1 ve 2 grup arasında Cu ve Zn düzeylerinde farklılık bulunmazken, yüksek riskli grupta Fe ve Cu düzeylerinde artış, Zn ve Se düzeylerinde azalma

gözlenmiştir. GPx aktivitesinde ise selenyum ile paralel olarak azalmıştır (Altekin, Çoker, Şişman, Önvural, Kuralay ve Kırımlı, 2005).

Kontas ve ark. komorbiditesi olmayan 32 OUAS hastanın total antioksidan seviyesini (TAS) iki farklı çalışma ile değerlendirmişlerdir. Birinci uyku çalışmasında sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulaması yapılmazken; ikinci uyku çalışmasına CPAP uygulaması dahil edilmiştir. İlk uyku çalışması sonrasında, sabah uyku öncesine göre düşük TAS değerleri bulmuştur. CPAP uygulamasından sonra düşük sendromlu hastalarda TAS değerlerinde anlamlı bir azalma gözlerken; yüksek sendromlu hastalarda anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bir gece CPAP uygulamasında dahi düşük sendromlu hastalarda antioksidan seviyelerinde düzelme olduğu görülmüştür(Katsoulis, Kontakiotis, Spanogiannis, Vlachogiannis, Kougioulis, Gerou ve Daskalopoulou, 2011).

Bu çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda selenyum ve mangan elementleri ile serum antioksidan enzim aktivitelerinin düzeylerinin saptanması ve bu düzeylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

4.GENEL BÖLÜM

4.1. Genel Bilgiler

4.1.1. Obstrüktif uyku apne sendromu

4.1.1.1. Tarihçe

Uykuda solunum durması çok eski tarihlere kadar uzanmaktadır. Yunan mitolojisinde nehir tanrıçasının kızı olan Ondine sevgilisine kızıp uykuda ölmesi için beddua eder. Bu sebeple uyku apnesi “Ondine Curse” olarak da bilinmektedir (Evlice, 2012).

Büyük İskender devrinde, Karadeniz Ereğlisi’nde yaşayan Dionysius’un uyku apnesinin çoğu belirtilerini taşıdığı kitaplarda belirtilmektedir. Dionysius’da horlama, aşırı kilo özellikleri olduğu ayrıca benzer belirtilerin oğlunda da olduğu anlatılmaktadır (Kryger, 1983).

İngiliz yazar Charles Dickens 19.yy başlarında uyku apnesinin en iyi tanımını “Posthumous Papers of the Picwick Club” adlı eserinde yapmıştır ve bu eserle adını duyurmuştur. 1836’da seri olarak yayınlanan kitapta kulübün çaycısı olan Joe’nun aşırı uykucu, obez, horlayan, uykudan zor uyanan, siyanotik, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliği gözlenen bir karakter olduğu ve sendromun özelliklerinin kitapta yer aldığı görülmektedir. Bu nedenle uyku apnesinin tarihçesi denilince akla Dickens’ın kitabı gelmektedir (Kryger, 1985; Karadağ ve Ursavaş, 2007).

1906 yılında William Osler, “Principles and Practice of Medicine” kitabında, horlama ve uyku bozukluğu olan bazı şişman kişilerin çoğunun Charles Dickens’ın kitabındaki Joe karakterine benzediğini söylemiştir (Kryger, 1983; Koopman ve Moran, 1990).

1956’da ise Burwell “Pickwick sendromunu” tanımlamıştır (Peker, 2000; Karadağ ve Ursavaş, 2007). Pickwick sendromlu hastaların uykuda solunum monitorizasyonu ile ilgili ilk yazılar 1965’de Fransa’da Gastaut, Tassinari, Duran ve Almanya’da Jung, Kuhlo tarafından yayınlanmıştır. Çalışmalarda soluk hava akımının tekrarlanan epizodlarla azalması ya da durması, "uyku apnesi" olarak

tanımlanmış ve oksijen desatürasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Başlangıçta Pickwick morfolojisi olan hastalarda uyku apnesi görüleceği düşünülürken, daha sonra yapılan araştırmalar bu özellikleri olmayan kişilerde de uyku apnesi görülebileceğini göstermiştir (Sadoul ve Lugaresi, 1972).

Uyku apne sendromunun obeziteden bağımsız olduğunu düşünen Giorgio ve Coccagna yaptıkları çalışmalarla bunu kanıtlamışlardır (Karadağ ve Ursavaş, 2007).

1957 yılında Chicago Üniversitesi'nden Aseriksky, Kleitman ve Dement tarafından uyku apne sendromuyla ilgili önemli çalışmaların olduğu bilinmektedir. Bu araştırmalar sonucu uykunun REM ve NREM periyotları tanınmaya başlanmıştır (Barış, 1993).

Elio Lugaresi, trakeostomi uygulanması ile uykuda solunum bozukluğunun tedavi edilebilir olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte bu alana olan ilgi artmış ve 1972'de İtalya'da Rimini'de Bologna Üniversitesinden Elio Lugaresi tarafından ilk Uluslararası Uyku Apne Sendromu Sempozyumu düzenlenmiştir (Karadağ ve Ursavaş, 2007).

OUAS tanısında çok önemli bir yeri olan polisomnografi, 1965 yılında ilk kez Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmaya başlanmıştır. 1973 yılına gelindiğinde Stanford Üniversitesi'nde uyku kliniğinin kurulmasını sağlayan Christian Guilleminault ve arkadaşları tarafından OUAS terimi tıp literatürüne girmiştir (Tilkian, 1976).

Türkiye'de apne ile ilgili çıkarılan ilk yayın 1973 yılında Hacettepe Ün. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ünitesinde Barış ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Barış, Artvinli, Özesmi ve ark., 1973).

2008 yılında, Young ve ark., tedavi edilmeyen uyku solunum rahatsızlıklarının yüksek ölüm riskini oluşturabileceğini bildirmişler ve 2010 yılında da Redline ve ark., uyku apne sendromunun erkeklerde kalp krizi riskini arttırdığını saptamışlardır (Gökçay ve Arda, 2013).

İlk Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması 1991 yılında (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) "American Sleep Disorders Association"

yeni adıyla “American Academy of Sleep Medicine” belirlemiştir. 2005 yılında sekiz ana başlıktan oluşan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması - 2 (International Classification of Sleep Disorders Version 2 –ICSD –2) adıyla yayınlanmıştır (Evlice, 2012).

Ana başlıkları:

1. İnsomnialar
2. Uykuda solunum bozuklukları
3. Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
4. Sirkadyen ritm uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, normal varyantları
8. Diğer uyku bozuklukları

Uyku apnesi uykuda solunum bozuklukları ana grubu altında yer almaktadır (Evlice, 2012).

4.1.1.2. OUAS tanımı

1997 yılında “American Sleep Disorders Association” (ASDA) OUAS uyku sırasında üst solunum yollarının tekrarlayıcı tam veya kısmi daralmaların olması ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (Tüzün, 2006; Köktürk, 2006).

Apne: Hava akımında 10 sn veya daha fazla süreli kesilmedir.

Hipopne: Hava akımının 10 sn veya daha uzun süre ile % 50 veya daha fazla azalması ile birlikte oksijen satürasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimidir.

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

Apne indeksi (AI): Bir saatlik uyku dönemindeki apne sayısına denir.

Apne-hipopne indeksi (AHI): Bir saatlik uyku dönemindeki apne ve hipopnelerin toplamına denir (Köktürk, 2006).

OUAS sınıflaması AHI'e göre yapılır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: OUAS Sınıflaması

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

Uyku sırasında gelişen apneye uyku apnesi denir. Apne obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç türü bulunmaktadır. Solunum hareketleri olmasına karşın ağız ve burundan hava akımı olmadığı türü obstrüktif, hem solunum hareketleri hem hava akımının olmadığı türü santral, santral gibi başlayıp solunum hareketlerinin gözlenmesine karşın başlayan hava akımının gelişmeyen türü ise mikst apne olarak tanımlanmaktadır. Olguların %90-95'in de obstrüktif apneler olduğundan uyku apnesi genellikle obstrüktif uyku apnesini ifade etmek için kullanılır. OUAS'ın horlama ile başlayıp obezite- hipoventilasyon sendromuna kadar uzanan fizyopatolojik süreç olduğu kabul gören bir görüştür(Mirici, 2000).

4.1.1.3. OUAS prevalansı

Obstrüktif uyku apne sendromu, sıklıkla karşılaşılan bir hastalıktır. Erişkinler ile yapılan kesitsel çalışmalar OSAS ile ilgili prevalans belirlenmiştir. Prevalans oranları hastalığı tanımlamakta kullanılan ölçütlere göre değişim göstermektedir. AHI>5 alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 belirtilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali semptomu ile birlikte laboratuvar da uyku solunum çalışması sonucu OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (Young, Palta, Dempsey, Skatrud, Weber ve Badr, 1993).

Farklı toplumlarda yapılan araştırmalar göstermektedir ki OUAS prevalansı erkeklerde %3,1-%7,5, kadınlarda %2,1-%4,5 aralığındadır (Punjabi, 2008; Udwadia, Doshi, Lonkar ve Singh, 2004).

Çocuklarda prevalans oran kesin bilinmemekle birlikte, genel görölme sıklığı yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir. Ayrıca erkek çocuklarda daha sık görülebilmektedir (Benbir ve Karadeniz, 2014).

4.1.1.4. OUAS’da risk faktörleri

1) Yaş: Obstrüktif uyku apne sendromu 40-65 yaş aralığında artış gösterirken 65 yaşımdan sonra azalma eğilimi gösterdiği belirtilmektedir (Stradling, 1995; Phillips, Anstead ve Gottlieb, 1998).

Yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisi üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimin artırmasına sebep olarak gösterilmiştir. Yaşlılıkta artan hastalıkların bu eğilimi arttırdığı düşünölmektedir (Kwan, Fleetham, Enarson ve Chan-Yeung, 1991).

Genellikle 2-6 yaşlar arasında çocuklarda gözlenebilen OUAS tonsillektomi yapılmış çocuklarda daha az görölmektedir (Evlice, 2012).

2) Cinsiyet: Cinsiyet de OUAS’ta etken faktörlerdendir. Yapılan çalışmalarda erkeklerde OUAS’nun daha sık olduğu görölmüştür. Genel popölasyonda OUAS’lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır (Young ve ark., 1993).

OUAS görölme sıklığı kadınlarda menopoş sonrası artmaktadır. Kadınlardaki seks hormonları OUAS’a karşı koruyucudur. Erkeklerde total boyun yumuşak doku hacmi, farengeal yağ dokusu kitlesi gibi üst hava yolunun mekanik özelliklerinin kadınlara göre farklılıklar göstermesi, erkeklerdeki yüksek riskin etkenidir (Brooks ve Strohl, 1992).

Eroğlu ve ark. yaptığı çalışmada OUAS grubunda erkek/kadın oranı 3/1 saptanmıştır (Eroğlu ve Kuyucu, 2013).

Yücege ve ark. obstruktif uyku apne hastası kadın ve erkeklerde demografik verilerle birlikte apne ve hipopne özelliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda erkeklerin daha apneik olduğunu bildirmişlerdir (Yücege, Fırat, Ardiç ve Demir, 2014).

3) Genetik özellikler: OUAS semptomları ve laboratuvar bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyona oranla hastalığın daha sık görüldüğünü göstermektedir. 1970 yılında Strohl ve arkadaşları ilk kez OUAS'ta ailesel yatkınlığı tanımlamıştır (Strohl, Saunders, Feldman ve Hallett, 1978).

OUAS'ta genetik ve ailesel yatkınlık olduğu yapılan farklı çalışmalarla da gösterilmiş ve desteklemiştir (Redline ve Tishler, 2000).

Üst solunum yolunda yapısal değişiklikler ile gelişen, solunum merkezini etkileyen bazı konjenital ve genetik geçişli hastalıklarda da uykuda solunum bozukluklarının sıklıkla görüldüğü bildirilmektedir (Hudgel, 1986; Guilleminault, Stoohs, Partinen ve Kryger, 1994).

Kısa boyun gibi genetik faktörde OUAS riskini arttırmaktadır (Mirici, 2000).

4) Etnik köken, ırk: Irksal ve etnik farklılıkların OUAS'la ilişkisi hakkında fazla bilgi bulunmamaktadır. Redline ve arkadaşları (Redline ve ark., 1997), Amerikalı beyaz ve zenci gruplar arasında yürüttükleri çalışmalarında zencilerin daha fazla OUAS riski taşıdıklarını belirlemişlerdir.

Kripke ve ark. San Diego'da 355 erişkin ile yaptıkları çalışma sonucu etnik kökenin oksijen desatürasyonu için VKİ, cinsiyet ve yaştan bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir (Kripke ve Ancoli, 1997).

5) Obezite: 1997 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) vücut kitle indeksine göre tanımlama yapmıştır. Buna göre VKİ: 26-30kg/m² olan erişkinleri “kilolu”, VKİ >30kg/m² olanları ise “obez” olarak tanımlamıştır (Kales, Caldwell, Cadieux, Vela-Bueno, Ruch ve Mayes, 1985).

Obezite ile hava yolu çevresinde yağ birikimi ve kasların etkinliğinin azalması gözlenmekte ve üst hava yolunun kapanma eğilimi buna bağlı olarak artmaktadır.

VKİ>29 olanlarda OUAS riski 8-12 kat artış göstermektedir. Üst vücut obezitesi olan kişilerde ve VKİ>40'dan büyük olan morbid obezlerde ise bu risk daha yüksektir (Kwan ve ark., 1991).

OUAS için belirleyici bir faktörlerden biri de boyun çevresi ölçümüdür. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OUAS için anlamlıdır (Schwab, Goldberg ve Pack, 1998). VKİ ve boyun çevresi değerleri hastalık olasılığını belirlemede önemli değerlerdir. Obezite, OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Ancak unutulmaması gerekir ki tüm obezler uyku apneli değildir ve OUAS'lıların 1/3 ü obez değildir (Göçmen ve Karadağ, 2007). Obezlerde lateral farengeal duvarda fazlalaşan yağ yastıkçığı birikimi obstrüksiyon eğilimini artırmaktadır (Evlice, 2012).

Ancoli-Israel ve ark. 18 yıl boyunca yaşlı kişileri izlemişler ve AHI'nın sabit kaldığını ve sadece vücut kitle indeksindeki artışlarla birlikte değiştiğini gözlemlemişlerdir (Ünlü, Saylam, Fırat, Selçuk, Korkmaz, Ardic ve Dağlı, 2012).

6) Horlama: Uyku anında üst solunum yolunun daralmasına bağlı gelişen türbülans akımın farinks boyunca iletilmesi sonucu oluşan ses horlama olarak tanımlanır. Üst solunum yolundaki daralma ile birlikte apne gelişmektedir (Köktürk, Tatlıcıoğlu, Kemaloğlu, Fırat ve Çetin, 1997). Erişkinlerin en az %20'sinde horlama bildirilirken, 40 yaş üzeri erkeklerin %60'ının horladığı belirtilmektedir (Martikainen, Partinene, Urponen ve ark., 1994; Robinson ve Zwillich, 1994).

Horlama OUAS 'da yaygın görülen semptomlardan biridir. OSAS hastalarında horlama görülmekte olup bu durumu hastalar genellikle reddederler. Bu konuda daha iyi bilgiyi almak için eşler veya yakınlardan yardım alınır (Martikainen ve ark., 1994).

7) Alışkanlıklar(Alkol, Sigara) ve ilaçlar: Alkol, sigara ve ilaçlar OUAS için risk oluşturmaktadır. Üst hava yolunda mukozal ödem oluşmasına neden olan sigara, uykuda nikotin yoksunluğuna bağlı olarak solunum stimülasyonunu azaltmaktadır. Sedatif ilaç ve alkol ise üst hava yolunun dilatör kaslarını gevşetir ve “arousal” eşiğini düşürmektedir. Bunun sonucu hem apne oluşumuna sebep olduğu hem de

apnenin süresini uzattığı belirlenmiştir (Çuhadaroğlu, 2002). Kadın ve erkekte sigara, dozuna bağlı olarak horlama prevalansını arttırmaktadır (Young ve ark., 1993).

Alkol ve benzodiyazepinler gibi sedatif ilaçlar, farinksteki kas dokusunu azaltıp horlama ve obstrüktif apnenin oluşmasına neden olabilmektedir. Uyku apnesi olabilme ihtimali olan hastalara alkol ve sedatif ilaç kullanımının sakıncaları hakkında bilgi vermesi gereklidir (Deegan ve McNicholas, 1998).

Alkol alımına bağlı olarak alımdan sonraki ilk bir saat içinde apnelerin sayısı ve sıklığı daha şiddetli olmaktadır (Evlice, 2012).

ABD’de 811 olguda uykuda solunum bozuklukları ile sigara arasındaki ilişki incelenmiş sigara içenlerde basit horlama ve orta-ciddi derecede uykuda solunum bozukluğu prevalansını anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Eroğlu ve Kuyucu, 2013).

4.1.1.5. OUAS semptomları

OUAS’daki semptomlar gündüz semptomları ve gece semptomları olmak üzere iki incelenebilir.

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

Tablo 4.1a: OUAS Semptomları

4.1.1.5.1.Gündüz semptomları

1) Gündüz uykululuk hali: OUAS’da sık görülen semptomlardan biri gündüz uykululuk halidir. Fakat bu semptom OUAS’ tan farklı hastalıklarda da görülebildiğinden düşük spesifiteye sahiptir. Ağır dereceli OUAS hastalarında önemli bir belirteçtir. Hafif ya da ağır dereceli olarak gözlenen uykululuk halinin derecesi apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonu derecesi ile ilişkilendirilebilmektedir (Köktürk, 2006). Hastalar televizyon seyredirken, araç ile yolculuk sırasında, okurken, trafikte kısa süreli uyuklama şeklinde gerçekleşen uyku haline aşırı yorgunluğun sebep olduğunu düşünsele de yapılan uyku testleri sonucu patolojik düzeyde olduğu belirlenmiştir (Akyüz, 2006).

Uykululuk hali spesifitesi 8 sorudan oluşan Epworth uykululuk skalası (ESS) olarak bilinen standart bir anketle belirlenir. Skalada her soru için cevaplar 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam puan elde edilir (Johns, 1992). Toplam puanın 10’un üzerinde olması gündüz uykululuk hali için yüksek sensitivite ve spesifite olarak belirlenmiştir (Johns, 2000).

Gündüz uykululuk sebepleri arasında yetersiz uyku hijyeni, narkolepsi, uykuda solunum bozukluğu, çeşitli ilaçlar, nörolojik hastalıklar, metabolik sebepler gibi çoğu durum ve hastalıkta sayılabilmektedir. OUAS veya uykuda solunum bozukluğu olmayan obez kişilerde de gündüz aşırı uyku hali görülebileceği ve beden kitle indeksi ile doğru orantılı olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Başoğlu, Yürekli, Taşkiranlar, Tunçel ve Yılmaz, 2011).

4.1.1.5.2.Gece semptomları

1) Horlama: OUAS'da en sık ve en çok görülen gece semptomu horlamadır. Horlama OUAS'lı hastaların doktora başvurmalarının nedenleri arasındadır. OUAS’da horlama genellikle gürültüdür. Horlama hemen hemen her gece gecenin uzun bir bölümünde her türlü yatış pozisyonunda görülmekte olup yan yatış pozisyonu ile azalmaktadır (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Horlama ile OUAS ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada 1409 olgu incelemiş ve horlama bildirimi ve tanıklı apne sıklığı ile OUAS riskinin artış gösterdiği bulunmuştur (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Horlama şikayeti olan hastaların %35'inde obstrüktif uyku apnesi sendromu saptanmakta iken OUAS'lı hastaların ise %70-95'inde horlama görülmektedir (Evlice, 2012).

Hüseyin Günizi horlama, apne ve gün içerisinde aşırı uyku hali gibi semptomlarla seyreden OUAS prevalansını saptamak için Hakkari il merkezinde kamu çalışanları arasında anket çalışması yapmıştır. Çalışmada horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali prevalansı %2,2, %6,6 ve %38,3, üç semptomun bir arada bulunma yüzdesi %2,4 olarak saptanmıştır. OUAS prevalansı çok yüksek olarak bulunmuştur (Günizi, 2013).

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde primer şikayeti horlama olan 50 olguda OUAS araştırılmıştır. Bu olguların horlama şikayetlerinin yanında %92 sinde tanıklı apne ve %78'inde gündüz aşırı uykuya eğilim tespit edilmiştir. PSG sonucunda; %58'inde obstrüktif uyku apne sendromu %4 ünde santral uyku apne sendromu belirlenmiştir (Dursun, Çiftçi, Güven ve Korkmaz, 2011).

2) Tanıklı apne: OUAS için belirleyici olup hastalığın prevalansı ile iyi bir kolerasyon göstermemektedir (Deegan ve McNicholas, 1996).

Genellikle hasta eşleri veya hasta yakınlarının gözlemleri sonucu hastalarda aralıklarla gürültülü ve düzensiz horlamanın kesildiği, ağız ve burunda solunumun durduğu, fakat göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak şekilde devam ettiği görülmektedir. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, bazen 2 dakikaya kadar uzayabilmektedir (Köktürk, 2006).

3) Uykuda boğulma, güçlkle nefes alma hissi ve aşırı motor aktivite: OUAS'da görülen bir diğer semptom uykuda boğulma hissidir. Hastalar bu hisle gece uyanır ve kalkıp dolaşma durumu gösterirler. Güçlkle nefes almaları sebebiyle ölüm korkusu duyarlar. Bu korkularından dolayı öksürme davranışı gösterirler. Uyku hastaları bunun yanında gece boyu sürekli bir hareket halinde olduklarından huzursuzluk

gözlenmektedir. Bu halleri bulundukları ortamı da rahatsız edecek boyutlara ulaşabilmektedir (Akyüz, 2006).

4) İnsomni: Apne ve arousal sebebi ile uykusu bölünen kişinin kendini hiç uyumamış gibi hissetmesi olarak tanımlanan insomni, OUAS gözlenen hastalarda hastalığın şiddetine göre değişebilmektedir. Bu durum konjestif kalp yetmezliği ve santral uyku apne hastalığı olan kişilerde daha sık görülmektedir (Dement ve Mitler, 1993).

5) Gastro-özofagial reflü: İntratorasik basınç apne sonrası daha fazla negatifleşir. Buna bağlı olarak gece boyunca hastada göğüs ağrısı, öksürük ve göğüs sıkışması gözlenmektedir (Vaughn ve D'Cruz, 2005). Gastrik basınçtaki artış ile asit reflüsü ve midede yanma hissi ile hastada uyanma şikayeti görülmektedir (Akyüz, 2006).

6) Noktüri ve enürezis noktürna: OUAS'lı hastalar geceleri sık sık idrar yapma isteği ile uyanırlar. Bu durumu sık uyandıkları için tuvalete gittikleri şeklinde açıklamaktadırlar. Fakat sık görülen ve hastalığın ileri dönemlerine ait tipik bir sonuçtur. Yapılan bir çalışmada hafif dereceli OUAS'lıların %61,5, orta-ağır dereceli OUAS'lıların ise %72,7'sinde noktüri saptanmıştır. Noktüri muhtemelen apne epizodları sırasında, tekrarlayan hipoksemi ve plevral basınçtaki büyük negatif dalgalanmalara bağlıdır. Bu sırada sağ atrial duvardaki gerilme sonucu atrial natriüretik peptid (ANP) salınımı ve dolayısıyla idrar ve sodyum atılımı artmaktadır (Köktürk, 2000).

Uykuda istemsiz idrar yapma olarak tanımlanan noktürnal enürezis (NE), 5 yaşında çocukların %15'inde gözlenir. Obstrüktif uyku apnesi noktürna enürezis görülmesinin nedenleri arasındadır (Kefi ve Tekgül, 2006).

4.1.1.6. Obstrüktif uyku apne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Obstrüktif uyku apne sendromunda görülen başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği ve inmedir.

1) Hipertansiyon(HT): OUAS sistemik hipertansiyon (HT) için kesin bir risk faktörüdür. Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi raporu (JNC-7) OUAS'ı hipertansiyonun tanımlanabilir sebepleri arasında göstermektedir. Sistemik hipertansiyon tanısı konmuş olan hastalarda yapılan bazı çalışmalar OUAS prevalansının %30-50, OUAS'lı hastalarda ise hipertansiyon prevalansının %40-60 olduğunu göstermiştir (Tüzün, 2006).

Lavie ve arkadaşları 2677 olgu üzerinde yaptıkları araştırma sonucu 1426 olguda OUAS saptanmışlar ve bu olguların %45,3'nün hipertansif olduğunu belirlemişlerdir. obstrüktif uyku apne sendromu olmayan 1249 olguda ise %22,8 hipertansiyon saptanmıştır (Lavie, Herer ve Hoffstein, 2000).

709 olgunun 4-8 yıl arası takibe alındığı Wisconsin Sleep Cohort Study'de OUAS ile sistemik hipertansiyon arasında bağımsız bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır. Yaş, cinsiyet, VKİ eşleştirmeleri sonucu kronik hipertansiyon gelişme riskinin OUAS şiddeti ile birlikte arttığı belirlenmiştir (Tüzün, 2006).

En geniş kesitsel toplum bazlı Sleep Heart Health çalışması yapılmıştır. 6132 hasta cinsiyet ve etkinlik özelliklerinden bağımsız değerlendirilmiştir. Orta yaş ve üzeri erişkinlerde uykuda solunum bozuklukları ve sistemik hipertansiyon arasında yüksek ilişkisi bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda AHİ ve kan basıncı arasında bir ilişkide gösterilmiştir (Tüzün, 2006).

2) Koroner arter hastalığı (KAH) : Oksidatif stres OUAS'da mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. OUAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyotları oksidatif stresin başlamasına böylece ateroskleroza zemin hazırlayan olan endotel fonksiyon kaybını sebep olmaktadır. Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik HT ve artmış sempatik aktivite ateroskleroza kolaylaştırmaktadır (Köktürk, 2000).

Moore ve arkadaşları çalışmalarında anjiyografi ile KAH tespit edilen erkek hastaların %37'sinde, kadın hastaların %30'unda OUAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50'sinde OUAS görülmektedir (Moore ve ark., 1996).

OUAS'lı hastalarda KAH prevalansının araştırıldığı bir çalışmada 440 OUAS'lı hastanın %24,6'sında anjiyografi sonucu KAH bulunmuştur (Tüzün, 2006).

Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı anjiyografi ile doğrulanan 22 hastaya PSG uygulanmış ve 4'ünde (%18) OUAS saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla diğer risk faktörleri açısından anlamlı fark yok iken, KAH grubunda OUAS'ın daha sık görüldüğü bulunmuş ve bunun KAH gelişimi veya progresyonuna katkıda bulunabilecek önemli bir faktör olduğu kanısına varılmıştır (Köktürk, 2000).

3) Kardiyak aritmiler: OUAS'lı olgularda %50 civarında nokturnal aritmiler görülmektedir. Normal uykuda, kalp hızı NREM'de azalmakta ve REM'de hafif artmaktadır. Apnenin ilk fazında kalp hızı sabit kalır. Faz 2'de NREM'de taşikardi, REM de bradikardi ve Faz 3'de taşikardi olur. OUAS'lının çoğunda görülen aritmiler apnenin başlangıcında orta dereceli bradikardi (30-50/dk) ve apnenin sonlanması ile taşikardi (90-120/dk) şeklinde oluşur (Tüzün, 2006).

En sık görülen aritmiler sinüs arresti, sinoatriyal veya atrioventriküler blok olurken supraventriküler ve ventriküler aritmilerin görülme sıklığı daha azdır. Oksijen satürasyonu %60'ın altına inmemelidir. Oksijen satürasyonu bu sınırın altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığında belirgin artış gözlenmektedir (Atılğan, Abakay ve Ülgen, 2011).

Guilleminault ve ark. yaptıkları bir çalışmada 400 OUAS'lı olgunun %18 inde bradikardi aritminin gözlendiğini belirtmişlerdir (Guilleminault, Connolly ve Winkle, 1983).

4) Sağ kalp yetmezliği ve pulmoner HT: OUAS pulmoner hipertansiyon (PHT) arasındaki ilişki ilk olarak 1956 yılında tanımlanmıştır. Önceleri ağır dereceli OUAS'lılarda PHT prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir. Fakat daha sonra akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisine bağlı PHT da az sıklıkla değişikliklerin gözlendiğini bunun OUAS' tan kaynaklanmadığı ileri sürülmüştür. Normal kişilerde uyku sırasında Pulmoner arter basıncı (PAB) genellikle değişiklik göstermez. OUAS'lı olguların ise bir kısmında PHT görülür ve prevalansın %10-20 arasında olduğu yayınlanmıştır. Ancak orta-ağır dereceli OUAS'lılarda prevalans %55 kadar yükselebilmektedir. Ağır dereceli OUAS'lı, overlap sendromlu veya obezite-

hipoventilasyon sendromlu olguların ancak %10-15 inde sađ kalp yetmezliđine yol ačan pulmoner hipertansiyon görölmektedir. Hafif dereceli OUAS'lı olgularda kalıcı pulmoner hipertansiyon görölmemektedir (Köktürk, 2000).

5) İnme: İnme, ölüme yol ačan bir hastalıktır. Ayrıca kalıcı sakatlığa da sebebiyet verir. Bu nedenle toplum sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir. İnme hastalarında uyku solunum bozukluğu görölme yüzdesi %43-91'dir. Sleep Heart Health Study uyku apne hastalarında inme sıklığının iki kat yüksek olabileceğini bildirmiştir (Good, Henkle, Gelber, Welsh ve Verhulst, 1996).

6) Sol kalp yetmezliği: Azalan stroke volüm apne sırasındaki bradikardi ile birlikte kardiyak output(sol ventrikülden pompalanan kan) %30-50 azalmaktadır. İntratorasik negatif basınç artışı nedeniyle kardiyak afterload artışı da miyokardın oksijen ihtiyacını arttırır. Miyokardın iş yükünün artması sistemik hipertansiyon ile birlikte sonuçta ventrikül hipertrofisine yol açmaktadır. Hipoksemi miyokardın kasılabilme yeteneğini bozarak yetmezliğe gidişi hızlandırmaktadır. Koroner arter hastalığı olan OUAS'lı hastalarda yetmezlik çok daha hızlı gelişmektedir. Apneik hastalarda akut iskemik olaylara ve pulmoner ödeme daha sık rastlanır. OUAS'lı hastalarda kalp yetmezliği ve diyastolik disfonksiyon gelişme riski diğer kardiyovasküler olaylara göre yüksektir. Kalp yetmezliği gelişme riski erkeklerde beden kitle indeksi artışı ile kadınlarda ise yaş ile birlikte artmaktadır (Atılğan ve ark., 2011).

4.2. Oksidatif Stres

Dış orbitalinde tek sayıda ortaklanmamış elektron taşıyan, elektrik yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllere serbest radikaller denir. Organizmada metabolik olayların gerçekleşmesi sırasında oluşan serbest radikaller dış etkenler kaynaklı da olabilmektedir. Serbest radikaller çok aktif yapıdır. Tüm hücre bileşenleri ile etkileşebilmektedir. Organizmada serbest radikallerin zararlı etkilerini oluşmadan etkisizleştirecek savunma sistemleri bulunmaktadır. Bu savunma sistemi ile fizyolojik aktivitenin doğal ürünü serbest radikallerin oluşumu ile etkisizleştirilme hızı dengede tutularak organizma serbest radikallerin zararlı etkilerinden

korunmaktadır. Oksidan-antioksidan dengesi sağlanarak organizma hasarlardan korunmaktadır. Bu dengenin bozulması oksidatif strese yol açar(Uysal, 1998).

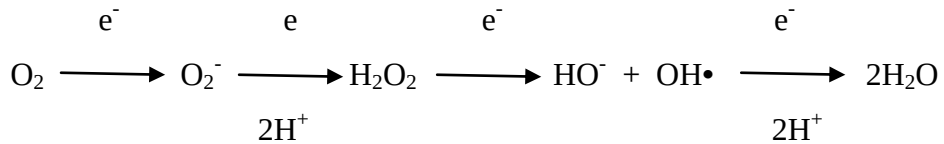
Antioksidan, ortamda okside olabilen substrata göre derişimi az miktarda olan, substrat oksidasyonunu engelleyen ya da geciktiren maddedir. Fizyolojik olarak görevi, serbest radikalleri içeren kimyasal tepkime sonunda hücrel bileşenlerin karşılaşılabilecekleri zararı önlemektir(Young and Woodside, 2001).

Oksidan sınıfı üç çeşittir. Bunlar;

- Reaktif oksijen türleri (ROT)
- Reaktif nitrojen türleri (RNT)
- Sülfür merkezli radikallerdir. Fakat reaktif türlerinin tümü radikal değildir. Reaktif türleri radikal olan ve olmayan reaktif türleri olarak ikiye ayrılmaktadır(Word ve Peters, 1996).

4.3. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

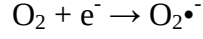
Oksijenli solunum yapan canlılarda serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Hücrel metabolizma ve enerji üretimi için önemli olan moleküler oksijen hücre içinde çeşitli reaksiyonlar sonucu su haline geçmektedir (Fridovich, 2001).



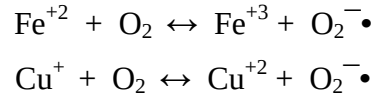
Fakat reaksiyonlar gerçekleşirken oksijenin bir kısmı suya dönüşmemektedir. Bunun sonucu reaktif ara ürünler oluşmakta ve biyolojik dokulara karşı hasara sebep olmaktadır. Bunlar süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksi radikalleridir. Bunlar önemli oksidatif stres ajanları olup reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılır (Fridovich, 2001).

A) Süperoksit radikali

Aerobik ortamlarda moleküler oksijen radikallerle kolaylıkla reaksiyona girebildiğinden hücrel serbest radikal reaksiyonlarının başlatıcısı kabul edilir. Moleküler oksijenin bir elektron alması sonucunda süperoksit radikali oluşur (Kökoğlu, 1998).



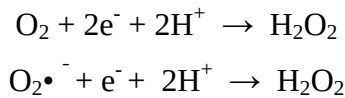
Süperoksit radikali geçiş metali iyonları indirgeyicisi özelliği de göstermektedir (Akyüz, 2006).



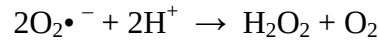
Süperoksit radikalının fizyolojik bir serbest radikal olan nitrik oksit (NO) ile birleşmesi sonucu bir reaktif oksijen türü olan peroksinitrit meydana gelir. NO'nin zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur. Peroksinitrit, azot dioksit($NO_2^{\bullet}$), hidroksil radikali($\bullet OH$), nitronyum iyonu(NO_2^{+}) gibi toksik ürünlere dönüşebilir (Akyüz, 2006).

B) Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Membrandan kolay geçen hidrojen peroksit uzun ömürlü bir oksidandır. Moleküler oksijenin, çevresindeki moleküllerden iki elektron alması veya süperoksitin bir elektron alması sonucu peroksit oluşur. Oluşan peroksit molekülü iki hidrojen atomuyla birleşerek hidrojen peroksiti (H_2O_2) meydana getirir (Akkuş, 1995).



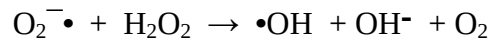
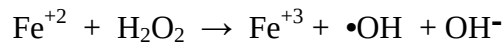
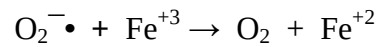
Hidrojen peroksitin biyolojik sistemlerde ise üretimi süperoksitin dismütasyonu ile olur. Bu olay spontan veya SOD enzim katalizörlüğünde gerçekleşmektedir. Reaksiyonda iki süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur (Akkuş, 1995; Akyüz, 2006). Bu gerçekleşen reaksiyon da radikal olmayan ürünler oluşur. Bu reaksiyona dismütasyon reaksiyonu da denmektedir (Akyüz, 2006).



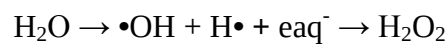
Hidrojen peroksit redoks özelliği göstermektedir. Geçiş metalleri varlığında yüksek reaktif serbest radikaller oluşturdıklarından organizma bu serbest radikallere karşı savunma sistemi geliştirmiştir. Hücrede istenmeyen hidrojen peroksit, glutatyon peroksidaz, katalaz ve diğer oksidazlar sayesinde uzaklaştırılır (Gutteridge, 1995).

C) Hidroksil radikali

Radikallerin arasında en toksik olarak bilinen hidroksil radikalidir. Hidroksil radikalinin oluştuğu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu denir. Haber-Weiss reaksiyonu katalizörlü veya katalizörsüz gerçekleşebilir. Katalizörsüz gerçekleşen reaksiyonu yavaşdır. Demir ile katalizlenen reaksiyonda süperoksit tarafından ferri demir (Fe^{+3}) ferro demire (Fe^{+2}) indirgenir. Bu ferro demir kullanılarak Fenton reaksiyonuyla hidrojen peroksitten $\bullet\text{OH}$ ve OH^- üretilir (Akyüz, 2006).



Hidroksil radikalinin major oluşumu suyun yüksek enerji ile iyonizasyonudur.



Hidroksil radikali reaktif bir oksidan molekül olup yarılanma ömrü çok kısadır. Hidroksil radikali oluştuğu yerlerde büyük hasarlara sebep olmaktadır. Tiyoller, yağ asitleri gibi farklı moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşumuna yol açmaktadır (Halliwell, Gutteridge ve Cross, 1992; Akyüz 1992; Akyüz, 2006).

4.4. Serbest Radikallerin Etkileri

1) DNA ve nükleik asitlere etkileri

DNA' nın zarar görmesinde serbest radikallerin etkisi görülür. Hidrojen peroksit DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Membranlardan kolayca geçerek hücre çekirdeğine ulaşan hidrojen peroksin kaynağı, aktive olmuş nötrofillerdir. Hatta zarar hücre ölümüne bile yol açabilmektedir. İyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller hücre mutasyonuna ve ölümüne yol açarlar. Hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlar ile kolaylıkla reaksiyon verir. Bunun sonucu olumsuz bazı değişikliklere sebep olmaktadır (Akkuş, 1995; Konukoğlu, 1997).

Yapılan araştırmalar, insanda bir DNA molekülünün günde 10,000 oksidatif darbeye maruz kaldığını öngörmektedir (Kökoğlu, 1998).

2) Lipidlere etkileri

Lipitler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Serbest radikaller varlığı ile başlayıp doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal olaya lipit peroksidasyonu denilmektedir. Organizmada oluşan süperoksit anyonu ve hidroksil radikali kabul edilen oksitleyici bir radikalın yağ asidi zincirinde bulunan alfa-metilen gruplarından hidrojen atomlarının uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Fakat lipit peroksidasyonunun uyarılmasında asıl etkili hidroksil radikali olarak görülmektedir. Lipit hidroperoksitlerin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesi ile lipit peroksidasyonu sona ermektedir. Lipit peroksidasyonu oto-katalitik şekilde yürümektedir. Lipit peroksidasyonunun; zar lipit yapısındaki değişikliklerle zarın işlevinin bozulması, serbest radikallerin enzimler ve diğer hücre bileşenlerine etkisi, oluşan aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına yol açabileceği düşünülmektedir (Uysal, 1998).

3) Proteinlere etkileri

Proteinler lipitlere göre serbest radikallerden daha az etkilenmekte bu etkileri de aminoasitlerin türüne göre farklılık göstermektedir. Triptofan, tirozin, sistein, fenilalanin, histidin, metiyonin gibi doymamış bağ ve kükürt içeren aminoasitlere sahip proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenmektedir. Bunun sonucu sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller meydana getirmektedirler. Proteinlerin belirli bölgelerinde serbest radikal hasarı artmış ise hücrenin canlılığı da zarar görmektedir (Akkuş, 1995; Konukoğlu, 1997).

4) Karbonhidratlara etkileri

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşan peroksitler, hidrojen peroksitler ve okzoaldehitler özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliği göstermektedirler. Bu ise kanser ve yaşlanmaya neden olabilir. Serbest oksijen radikalleri bağ dokunun önemli bir bileşeni olan hiyalüronik asit gibi karbonhidratlara etki ederek, inflamatuvar eklem hastalıkları ve katarakt oluşumuna yol açmaktadır (Akkuş, 1995).

4.5.Antioksidan Savunma Sistemleri

Aerobik organizmalarda çeşitli kimyasal olaylarla birlikte serbest oksijen radikalleri oluşumu gözlenmektedir. Serbest oksijen radikallerinin zararlarını engellemek amacı ile organizmada antioksidan savunma sistemleri veya kısaca antioksidanlar adı verilen çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir (Yalçın, 1998).

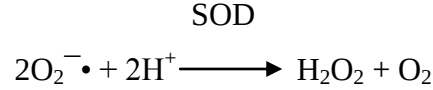
Antioksidanlar lipitler, proteinler, nükleik asitler ve karbondihidratlar gibi hedef moleküllerdeki oksidan hasarının engellenmesinde, geciktirilmesinde ya da oksidatif strese karşı korunmada görev alan maddelerdir. Oksidatif stresi önlemek için organizmada geliştirilen antioksidan savunma sisteminde, antioksidan enzim ve bu enzimlerin kofaktörleri olan mikro elementler görev almaktadır (Kılıç, 2009).

4.5.1. SOD(Süperoksit dismütaz)

Süperoksit dismütaz (SOD) antioksidan enzim savunma sisteminde en önemli elemandır. SOD, süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene

dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. Normal metabolizma sırasında üretilen süperoksit seviyesinin düşük tutulmasını sağlayan süperoksit dismutaz enzimidir (Yalçın, 1998).

SOD enziminin katalitik aktivitesi çok yüksektir (Fridovich, 1973).



Memelilerde üç formda bulunan SOD un formları arasında aminoasit dizilimi, aktif metal bölgesi ve hücresel dağılımı farkı vardır (Oberley, 1982).

Memelilerde SOD'un üç izoformu bulunur ve çalışma pH'ı 7,4'tür. McCord ve Fridovich tarafından 1969 yılında bulunan Cu-ZnSOD formu bütün hücrelerde bulunmaktadır. İzoenzim formu ise çoğu sitozolde bulunmaktadır (Kiremit, 2006).

SOD enziminin farklı alt tipleri bulunmaktadır. Ökaryotik canlı hücrelerinde Cu-ZnSOD sitoplazmada, MnSOD mitokondrilerde bulunurken bir de ekstrasellüler SOD (EcSOD) bulunmaktadır. SOD enzimi süperoksit radikalının hidrojen peroksit dönüşümünü katalizlemektedir.

Aktif bölgesinde bakır ve çinko içeren Cu-ZnSOD 32.5 kDa ağırlığında ve 2 ayrı alt birime (homodimer) sahip bir enzimdir. Çinko, Cu-ZnSOD stabilitesi için, bakır ise enzim aktivitesi için gereklidir. Dismutasyon reaksiyonlarında bakır iyonunda indirgenme ve yükseltgenme gözlenmektedir. Cu-ZnSOD'un katalizlediği dismutasyon reaksiyonları oranı pH'tan bağımsızdır (Kiremit, 2006).

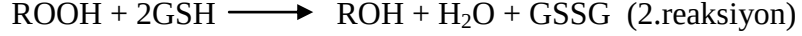
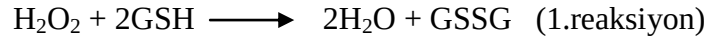
MnSOD 88 kDa ağırlığında bir mangan ve bir alt birim içeren homotetramer yapıda enzim olup mitokondride bulunmaktadır. Aktif metal kompleksi dört proteinle bağlantılıdır. Mangan iki $\text{O}_2^{\cdot-}$ arasında elektron transferini yapmaktadır. MnSOD enziminde meydana gelebilecek mutasyonlar birçok hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır. Ayrıca bazı aminoasit yapılarında değişikliğe sebep olmaktadır. Bu değişiklik Parkinson hastalığında, insan nörodejeneratif hastalığında ve

yaşlanmada önemlidir. MnSOD ekspresyonunu arttıran faktörlere sitotoksik ilaçlara maruz kalma ve sigara içmekte dahil edilebilir (Kiremit, 2006).

4.5.2.GSH-Px (Glutasyon peroksidaz)

Hücrelerde oluşan hidroperoksitlerin uzaklaştırılmasından sorumlu olan bir enzim olan glutasyon peroksidaz tetramer yapılıdır. Yapısında 4 Se atomu içerir ve hücreleri hasarlara karşı koruyan bir selenoenzim olarak bilinmektedir. İlk defa 1957 yılında memeli eritrositlerindeki varlığı Mills tarafından belirtilmiştir. Endotel hücreleri özellikle de akciğerde en etkili enzim olan GSH-Px sitozolde bulunmaktadır (Günaldı, 2009).

GSH-Px hidrojen peroksitlerin ve organik hiperoksitlerin(ROOH) indirgenmesini sağlamaktadır (Yalçın, 1998).



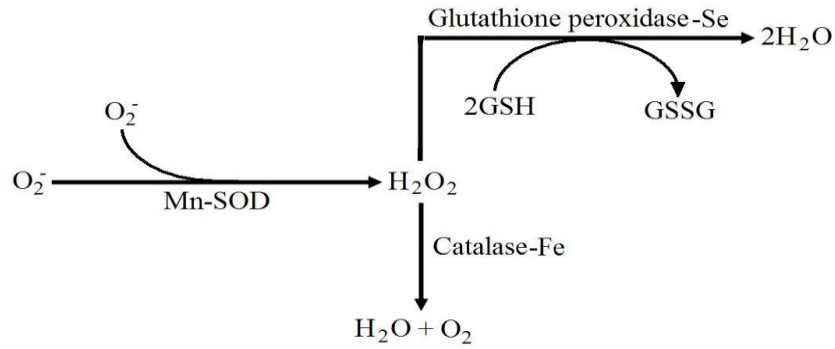
Glutasyon peroksidaz enzimi indirgenmiş glutasyonu(GSH) H_2O 'ya ve yükseltgenmiş glutatona (GSSG) çevirmektedir(1.reaksiyon). Glutasyon peroksidaz ROOH'ı kataliz etmekte ve alkole indirgemektedir(2.reaksiyon). GSH-Px'in katalizlediği başka bir reaksiyonla birlikte oluşan yükseltgenmiş GSSG tekrar indirgenmiş glutatona dönüştürmektedir (Yalçın, 1998.)

Glutasyon peroksidaz eritrositlerde de, oksidatif strese karşı koruyan en etkili antioksidandır. Ayrıca intraselluler mesafede lipidleri peroksidasyondan koruyan en önemli enzimdir. GPx aktivitesindeki azalması hücrede hasara sebep olurken hidrojen peroksit artışı da gözlenmektedir (Yalçın, 1998; Günaldı, 2009).

Bir diğer GSH-Px membran fosfolipit hidroperoksitlerini alkole indirgeyen fosfolipit hidroperoksit glutasyon peroksidaz (PLGSH-Px) dır. Bu enzimin yapısı da Se atomu içerir ve monomerik yapılı sitozolik bir enzimdir. Membranın

peroksidasyonuna karşı korumada antioksidan olan E vitamini yetersiz olduğu durumlarda PLGSH-Px kullanılmaktadır (Günaldı, 2009; Yalçın, 1998).

Hücre sel alanda gerek normal koşullarda, gerekse patolojik koşullarda mitokondride süperoksit radikali oluşmaktadır. Süperoksit radikalının detoksifikasyonu SOD aracılığı ile gerçekleşirken, oluşan molekül serbest radikal özelliği göstermeyen ancak yine de membran hasarına neden olan reaktif oksijen türlerinden hidrojen peroksitin oluşumunu katalizlemektedir. Dolayısıyla hidrojen peroksitin de hemen ortamdan detoksifikasyonu gereklidir. Bu detoksifikasyon işlemi ya glutatyon aracılı mekanizmaya sahip olan glutatyon peroksidaz aracılığı ile ya da katalaz enzimin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (Şekil 4.5). Her iki reaksiyonun sonunda su molekülü açığa çıkmaktadır. Ancak glutatyon peroksidaz ile okside glutatyon molekülü de oluşmaktadır.



Şekil 4.5: MnSOD ve GPx-Se'un Antioksidan Olarak İfadesi

4.6. Mineraller

Organizmada mevcut minerallerin çoğu doğada da en yaygın olarak bulunan maddelerdir. Canlı organizmada organik yapıya katılan C, H, O, N ile birlikte Ca, P, Mg, K, Na, Cl, S, Fe, Cu, Co, Zn, Mn, Cr, Mo, F, Se, I, B, As, Br, Si, Ni, Al gibi elementlerin bulunduğu değişik araştırmacılar tarafından belirtilmiştir. Bu elementlerden Ca, P, Mg, K, Na, Cl ve S diğer elementlere göre organizmada daha büyük miktarlarda bulunurlar. Kanda %mg düzeylerinde bulunduklarından bu elementlere "Makro elementler" (majör elementler, plastik elementler) denir. Fe, Cu,

Co, Zn, Mn, Mo, F, Se ve I diğerlerine göre daha az miktarda bulunup kan konsantrasyonları % μg düzeyindedir. Bu elementlere de "iz elementler" (minör elementler, oligoelementler, katalitik elementler) denir. Bunlar daha çok enzim, hormon ve vitaminlere bağlı olarak görev yaparlar.

4.6.1.Selenyum, Metabolizması, Biyokimyasal Fonksiyonları ve İlgili Hastalıklar

Selenyum (Se) 1817 yılında İsveçli bilim adamları Brezilius ve Gahn tarafından keşfedilmiş ve eser elementler arasında en toksik olandır. 1295 yılında Marko Polo'nun Asya gezisi sırasındaki zehirlenmesi ilk selenyum zehirlenmesi olarak bilinir. Fakat o dönemde zehirlenmeye selenyumun sebep olduğu bilinmemiştir (Akkuş, Şekeroğlu, Üner, Aköz ve Kurt, 1991).

Memeliler için esansiyel bir element olduğu 1957 yılında Schwartz ve Foltz tarafından anlaşılmıştır. Selenyum periyodik tablonun IV. grubunda bulunan atom numarası 34 olan ve doğada 6 izotopu bulunan bir eser elementtir (Orak ve ark., 2000).

Selenyum topraktan bitkiye ve hayvana ve onlardan da insana geçmektedir. Dünyanın her yerinde bulunmakta olup dağılışı farklılıkları göstermektedir. Birleşik Amerika, İrlanda, Türkistan ve Çin'in bazı bölgelerinde çok miktarda bulunmaktadır. Mikrobik aktivite, pH, toprağın fiksasyon kapasitesi gibi faktörler toprağın selenyum tutmasında etkilidir (Akkuş ve ark., 1991).

Toprağın erozyona maruz kalması, çorak toprak, fazla yağış gibi etkiler Se miktarını azaltmaktadır. Ayrıca toprakta çinko, vanadyum, kobalt, sülfatın bulunması da Se oranını düşürmektedir (Karakılçık ve Aksakal, 1993).

İnsanlar için en önemli kaynak bitkisel ve hayvansal kaynaklardır. Et, et ürünleri ve balık en güvenilir kaynaklardır. Meyveler ve sebzeler (mantar ve sarımsak hariç), süt ve süt ürünleri (yumurta, bazı peynirler, tereyağ hariç) yağlar, içecekler ve pek çok bebek mamaları Se açısından fakir gıdalardır. Hayvanlarda en çok böbrek korteksinde birikir. Karaciğerde orta düzeydedir. Sütte toksik seviye bulunmaz (Orak ve ark., 2000).

Selenyum(Se) vücut için gerekli ve önemli bir esansiyel elementken yüksek konsantrasyonları toksik etki yapabilir. Selenyumun bazı kanser tiplerine karşı koruyucu olabileceği, kardiyovasküler mortalitede azalma sağladığı ve astımda inflamatuvar mediatörlerin yapımını başlattığı gösterilmiştir. Kanda düşük Se konsantrasyonu kalp rahatsızlıklarına yol açar. Vücudumuzda birçok enzimin kofaktörüdür ve temel olarak antioksidan fonksiyonuyla bilinen, insanları organizmanın oksidatif hasarlardan koruyan glutatyon peroksidaz (GPx) enziminin yapısında bulunmaktadır. Selenyum eksikliği GPx aktivitesinin azalmasına neden olur (Kılıç, 2009; Şimşir ve Özgen, 2010; Orak ve ark., 2000; Çavdar ve ark., 1997; <http://www.food-info.net/tr/index.htm>).

GSH-Px karaciğer ve alyuvarlarda en yüksek; kalp, böbrekler, akciğer, mide, adrenal bezler, pankreas ve yağ doku da orta derecede; beyin, iskelet kasları, göz lensleri ve testislerde daha az olmak üzere tüm dokularda etkilidir. Mide-bağırsak kanalından lipidlerin ve tokoferollerin normal absorpsiyonunun sağlanmasından sorumlu pankreas lipazı ve pankreasın normal yapısı için ise Se gereklidir (Karakılçık ve Aksakal, 1993).

Rotruck ve ark., alyuvarların oksidatif yıkımı üzerinde yemlerdeki Se'un etkilerini araştırarak Se içeren bir enzim olan GSH-Px 'ın 4 atom gram selenyum içerdiğini ve enzimin esansiyel kofaktörünün Se olduğunu açıklamışlardır. Flohe ve ark., enzimin 4 alt birim içerdiğini, bu birimlerden her birinin bir Se atomu bağladığını, enzimin ağırlığının %0.37'si oranında Se içerdiğini kesin olarak belirlemişlerdir (Karakılçık ve Aksakal, 1993).

Gebelik döneminde maternal ve fetal organizmanın fizyolojik işlevini yapabilmesi için diğer besin maddeleri ile birlikte eser elementlerinde gebe tarafından alınması ve bu eser elementlerin plasentadan geçişinin yeterli düzeyde olması, fetal beslenme ve gelişme için son derece önemlidir. Gebe ineklerde kan serumu Se miktarları fetusların serum Se değerlerinden fazla olmasına rağmen fetusa yeterli miktarda selenyum geçişi olduğu yapılan çalışmada gözlenmiştir. Annenin karaciğerinde Se yetersizliği bulunmadığı müddetçe fetusun anneden gereken selenyumunu alabileceği ileri sürülmektedir (Karakılçık ve Aksakal, 1993).

İnsanda selenyum eksikliğinin en ağır sonucu Çin’de görülmüştür. Keshan hastalığı olarak bilinen bu hastalık kalbi tutan dejeneratif bir hastalıktır. Yine Kashin Beck hastalığı da selenyum eksikliğinin sebep olduğu eklem hastalığıdır. Keshan ve Kashin Beck hastalıklarının önlenmesinde günlük en az 30 µg Se alınması gerektiği bildirilmiştir (Tanakol, 1998; Akkuş ve ark., 1991).

Sigara alışkanlığına sahip kişilerde Se miktarı ve GPx aktivitesi düşük seviyelerde olduğu belirlenmiştir. Alkol ve sigara bir arada kullanıldığında Se seviyesinde azalma daha da artmaktadır. Akut miyokard infarktüs riski sigara tüketimi ile birlikte artış göstermektedir (Koehler, Peters, Pankav ve Duck, 1988).

Selenyum toksik ve karsinogen özelliğiyle bilinmektedir. Fakat son çalışmalarda biyolojik sistemler için önemli ve faydalı bir element olduğu anlaşılmaktadır. Deneysel olarak oluşturulan karaciğer tümörlerinde selenyum verilmiştir. Bunun sonucu tümör insidansında % 50 oranında bir azalma olduğu saptanmıştır (Günaldı, 2009).

Maksimum glutatyon peroksidaz aktivitesinin sağlanabilmesi için günde 50 µg düzeyinde selenyum alınması bile yeterlidir (Tanakol, 1998).

Selenyum idrar, dışkı ve solunum yoluyla vücuttan atılmaktadır. Kısa sürede fazla miktarda selenyum alınması durumunda solunum yoluyla atılma büyük ölçüde artmaktadır (Karakılçık ve Aksakal, 1993).

Yüksek miktarlarda selenyum alımı sinir sisteminde, saç ve tırnaklarda, karaciğer, böbrek, sinir ve dolaşım sisteminde bozukluklarının gözlenmesine neden olabilir. EPA (Çevre Koruma Örgütü) tarafından günlük alınabilecek selenyum miktarı belirlenmiştir. Buna göre insanlarda bu miktar 200 µg iken hayvanlarda ise <50 µg/l dir (Temamoğulları ve Dinçoğlu, 2010).

Selenyum eksikliğinde antioksidan kapasitede azalma görülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalarda selenyumun lipid peroksidasyonunu azalttığı, glutatyon peroksidaz aktivitesinin artırdığı, iskemik miyokardial reperfüzyon hasarı düzelttiği ve miyokardiyal infarkt alanını küçülttüğü görülmektedir (Çetin, Koçyiğit, Şahin, Elçik, Kılıç, Koç, Kalay ve Kaya, 2011).

Ratlarda karaciğer, beyin, böbrek ve kanda sipermetrin tarafından oluşturulan oksidatif stres üzerine vitamin E, selenyum ve vitamin E ile birlikte selenyumun koruyucu ve/veya artırıcı etkilerinin olup olmadığını araştırılmıştır. Ratlara vitamin E, selenyum ve vitamin E ile selenyumun birlikte verilmesinden sonra, sipermetrin oral yolla uygulanmıştır. Doku ve kan örneklerinde MDA düzeyi ile GSH-Px ve CAT aktiviteleri ölçülmüştür. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tek başına sipermetrin uygulanan grupta MDA düzeylerinin plazma hariç tüm dokularda, GSH-Px aktivitelerinin ise karaciğer ve plazmada arttığı görülmüştür. Buna karşın katalaz (CAT) aktivitelerinin eritrosit hariç tüm dokularda azaldığı belirlenmiştir. Sipermetrinden önce vitamin E uygulamasının oluşan oksidatif stresi azalttığı görülmüştür. Selenyumun ise hem MDA konsantrasyonlarında hem de GSH-Px ve CAT aktiviteleri gibi antioksidan sistemlerde artışlara neden olduğu gözlemlenmiştir. Diğer yandan vitamin E ile birlikte selenyumun sipermetrin tarafından oluşturulan oksidatif stres üzerine antioksidan sistemde kompleks etkilere neden olduğu görülmüştür (Ateşhan, Yılmaz, Karahan, Pirinççi ve Taşdemir, 2005).

Çetin ve ark. anjiyografik olarak ciddi koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilen hastalardaki serum ve saç telindeki selenyum düzeylerini araştırmak için 52 hasta ile çalışmıştır. Koroner anjiyografide ciddi stenoz tespit edilen 34 hasta KAH grubunda dahil edilirken koroner arterleri normal olan 18 hasta kontrol grubuna alınmıştır. Plazma Se seviyesi KAH grubunda anlamlı farklılık gözlenmiştir. Saç teli Se seviyesi kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma sonucu plazma selenyum seviyeleri ciddi KAH varlığı ile yakın ilişkili bulunmuştur (Çetin ve ark., 2011).

Selenyumun kadmiyum ve civa gibi ağır metal zehirlenmelere karşı koruyucu etkisi bulunmaktadır. Kadmiyumun doku toksisitesini ve testisler üzerindeki toksik etkisini önler. Bol miktarda civa içeren ton balığının zehirli etkisi yine aynı balıktaki Se tarafından engellendiği belirlenmiştir (Akkuş ve ark., 1991).

Johnson ve arkadaşları 43 yaşında iki sene parenteral beslenmeye tabi bir hastada batılı tipte dilate kardiyomiyopati saptanmış ve yapılan incelemelerde selenyum yetersizliğini gösteren eritrosit GPx değerleri elde edilmiştir. Bu sonuç ise hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Orak ve ark., 2000).

Koroner kalp hastalığı olan 20 erkek 7 kadından oluşan 27 hastanın doku ve kan örneklerinde eser elementlerden Se, Zn, Mg, K, Fe ve Cu analizleri yapılmıştır. Serum ve doku örneklerindeki Se, Zn, Mg ve K miktarları arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Serum Se, Zn ve Cu seviyelerini eritrositlerde ve kanda olması gereken normal değerlerinin altında belirlenmiştir. Kalp kasındaki konsantrasyonlar ile serumdaki Zn, Fe, Cu, Mg ve K konsantrasyonlar karşılaştırıldığında arasında uyumluluk olmadığı bildirilmiştir. Se ise serum ve kalp kasında benzer oranda ayrıca eritrositlere göre daha yüksek miktarlarda olduğu bildirilmiştir. Bulgularda cinsiyete bağlı bir farklılık gözlenmemiştir (Oster, Dahm, Oelert ve Prellwitz, 1989).

4.6.2. Mangan, Metabolizması, Biyokimyasal Fonksiyonları ve İlgili Hastalıklar

Mangan, 1774'te İsveçli Johan Gottlieb Gahn tarafından keşfedilmiştir(Asimov, 1989). Atom numarası 25 simgesi Mn olan element periyodik tablonun 7-B grubunda yer alır. Grimsi metal renklidir. En önemli metallere biridir(<https://tr.wikipedia.org> Erişim tarihi: 11.04.2015)

Mangan (Mn) doğada su, toprak, hava ve besinlerde yaygın olarak bulunmaktadır (Özmert, 2005).

Yer kabuğunda bulunan elementlerin yaklaşık % 0,1'i mangandır. Doğada element halinde bulunmaz. Çeşitli sülfidler, oksitler, karbonatlar, silikatlar, fosfatlar ve boratların mineralleri şeklinde bulunur. En sık görülen mangan taşıyan mineraller pirolusit (mangandioksit), rodokrozit (mangan karbonat) ve mangan silikattır (ATDRS, 2012).

Mangan(Mn) vücut için hem gerekli, hem de potansiyel zehirli bir mineral elementtir. Yüksek dozu toksik etki gösterir. Yüksek dozda maruz kalan kişilerde çeşitli beyin bölgelerinde birikerek nörotoksositeye yol açabilir (<http://www.food-info.net/tr/index.htm>; Taylor ve ark., 2006).

Erişkinlerde günlük ortalama alım miktarı 2-9 mg' dır. Avakado, yaban mersini, fındık, deniz yosunu, yumurta sarısı, tüm tahıl, baklagiller, kuru fasulye ve yeşil

yapraklı sebzeler ve özellikle çay mangan yönünden zengin besinlerdir (zmert, 2005).

Metalik mangan özellikle elik üretiminde kullanılırken, inorganik mangan pil, kibrit, parlaticı, seramik ürünler ile bazı besin katkı maddelerinde yer almaktadır. Sentetik organik mangan ise kurşun yerine yakıt katkı maddesi olarak kullanılmaktadır. Ayrıca bazı fungusitlerde bulunmaktadır (zmert, 2005).

Mangan; birçok enzimin(hidrazlar, kinazlar, dekarboksilazlar ve transferazlar) aktivatörüdür ve metalloenzimlerin (arginaz, piruvatkarboksilaz ve mangan süperoksit dismutaz) bir ögesidir. Lipid ve karbonhidrat metabolizmasına, hücre fonksiyonlarına ve hücre zarının yapımına katılır. Ayrıca bağışıklık sistemi ve beyin fonksiyonlarını etkiler (Paksoy, zelik, Erkil, Büyük, ğn ve Kırmızıgül, 2013).

Mangan safra ile atılan bir eser elementtir (Aydoğdu).

Karaciğr tarafından metabolize olan mangan genellikle beyne doğrudan taşınır. Mangana yüksek düzeyde maruz kalan insanlarda ciddi nörolojik sorunlar ortaya çıkmaktadır. Madenlerde ve fabrikalarda mangan tozlara maruz kalan insanlarda çok ciddi zehirlenmeler gözlenmiştir. Manganizm olarak bilinen bu hastalık zayıflık ve uyuşukluk ile kendini göstermektedir. Tüm bireylerin aynı belirtileri göstermesine rağmen, en yaygın belirtiler yavaş ve hantal yürüme, konuşma bozuklukları, titremedir. Hastalık ilerledikçe, hastalarda şiddetli kas gerginliğı ve sertliğı gelişir. Mangan nrotoksisitesinin Parkinson hastalığıyla klinik benzerlikleri vardır. Manganizm hastalarında Parkinson hastalarından farklı olarak bir hipokinezi ve titreme vardır (ATDRS, 2012).

Daha düşük seviyelerinde mangan tozlarına maruz kalan işçilerle ilgili yapılan sayısız çalışmalarda işçilerde performans azalması, anlamlı derecede daha kötü el-göz koordinasyonu, bilişsel esneklikte zayıflama görülmüştür. Maruz kalan işçilerde bu etkileri üreten mangan hava konsantrasyonları yaklaşık değeri 0.07-0.97 mg mangan / m³ arasında değışmektedir (ATDRS, 2012).

Mangan toksisite belirtileri aylar ve yıllar içinde yavaş yavaş görünebilir. Mangan zehirlenmesinde öncelikle genellikle sinirlilik, saldırganlık ve

halüsinasyonlar gibi semptomlar görülmektedir. Bazı çalışmalar, mangan solumanın hafıza problemleri gibi bilişsel yan etkilere neden olabileceğini düşündürmektedir (ATDRS, 2012).

Fazla mangana maruz kalma solunum sistemini de etkiler. Mangan tozların yüksek konsantrasyonlarda inhalasyon yoluyla teması özellikle mangandioksit [MnO_2] ve mangan tetroksit [Mn_3O_4], zaman içinde, akciğer fonksiyonunun hasar görmesine neden olabilir. Bunun sonucu mangani pnömoni gözlenebilir (ATDRS, 2012).

Çocuklar yetişkinlere göre mangan toksisitesine karşı daha duyarlıdır. Çevresel kaynaklardan mangana yüksek seviyelerde maruz kalan çocuklar olumsuz gelişimsel etkiler, özellikle nörolojik etkiler gibi çeşitli etkilerin gelişebileceğine dair kanıtlar vardır. Genel bilişsel bozukluk, azalmış bellek, dikkat eksikliği, motor bozukluk, saldırganlık olmak üzere bir veya daha fazla semptomlar görülebileceği gibi uzun bir süre boyunca mangana özellikle yüksek düzeyde maruz çocuklarda hiperaktivite de oluşabilmektedir. Bazı çalışmalarda fazla mangan miktarının üreme üzerine dolaylı sonuçları olduğu belirlenmiştir. Mangana maruz kalan erkeklerde cinsel işlev bozukluğu ve düşük sperm kalitesi gibi parametreleri üzerinde olumsuz etkiler göstermektedir. Mangan toksisitesinin doğrudan etkisi kadınlarda doğurganlık üzerinde gözlenmiştir. Memelilerde yapılan birçok çalışmada dişi fertilité üzerindeki aşırı mangana maruz kalma yavru sayısının azalma olasılığını arttırdığını göstermiştir (ATDRS, 2012).

İnsan ve hayvanlarda yapılan çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalara göre inorganik mangana maruz kalma kalp, mide, kan, kas, kemik, karaciğer, böbrek, deri ya da gözler için önemli yaralanmaya neden olmadığını göstermektedir. Domuzlarda yapılan çalışmalarda ise aşırı mangana maruz kalmanın olumsuz koroner etkilere karşı bir potansiyel olduğu çıkarmıştır. Manganın insanlarda kansere neden olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur (ATDRS, 2012).

Otistik bozukluğu olan çocukların plazmalarında glutatyon peroksidaz (GSH-Px), selenyum (Se), çinko (Zn), mangan (Mn), bakır (Cu); eritrositlerinde süperoksit dismutaz (SOD), GSH-Px, Se, Zn, Mn düzeylerinin araştırılması ve normal

çocuklarla karşılaştırılması amacıyla otistik bozukluk tanısı konan 4-12 yaş grubu 45 çocuk (39 erkek, 6 kız) ve kontrol grubu olarak da herhangi bir tıbbi hastalığı olmayan 4-12 yaş grubu 41 çocuk (35 erkek, 6 kız) seçilmiştir. Eritrositlerde SOD, eritrosit ve plazmada GSH-Px ölçümleri spektrofotometrik olarak; eritrositlerdeki ve plazmadaki bakır, çinko, selenyum ve mangan ölçümleri ise atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak yapılmıştır. Otistik bozukluğu olan çocuklarda normal çocuklara göre eritrosit SOD ile eritrosit ve plazma GSH-Px etkinliğinde, eritrosit ve plazma selenyum, çinko ve mangan düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğu bulunmuştur. Otistik çocuklarda plazmadaki ve eritrositlerdeki düşük düzeydeki eser elementlerin SOD ve GSH-Px işlevlerinde azalmaya neden olduğu, bu durumun sadece bakır için geçerli olmadığı belirtilmiştir (Yorbık, Sayal, Akay ve Söhmen, 2000).

Bir işyerinde mangan yüksek düzeyde maruz kalan kişilerin kan incelenmesinde önemli hematolojik etki gözlenmemiştir. Eritrosit süperoksit dismutaz aktivitesi üzerine mangana maruz kalma etkisi tutarsız kalmış ancak, artan plazma malondialdehit düzeyi mangana maruz kalan işçiler arasında tutarlılık göstermiştir. Malondialdehit lipid peroksidasyonunun bir ürünüdür; lipid peroksidasyonu, hücre toksisitesi için bir mekanizma olduğu düşünülmüştür. Mangana yüksek düzeyde maruz kalan işçilerde plazma malondialdehit lipid peroksidasyonu arasındaki korelasyon mangan toksisite göstergesi olarak yorumlanmıştır (ATDRS, 2012).

4.7. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi(AAS)

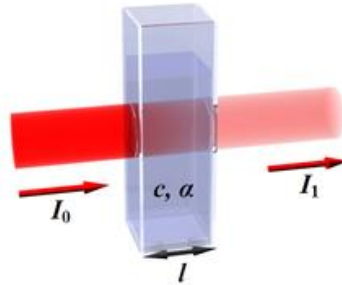
Gaz halindeki atomların veya gaz halindeki tek atomlu iyonların absorpsiyon, emisyon ve floresans özellikleri üzerine kurulmuş olan spektroskopi dalına atomik spektroskopi denir (Gündüz, 2002).

Atomların ışınları absorplamaları, Fraunhofer tarafından ilk kez 1814 yılında keşfedilmiştir. Ancak Alman Fizikçi Gustav Robert Kirchhoff (1824-1887) tarafından 1860 yılında Atomik absorpsiyon spektroskopisinin temel prensipleri belirlenmiştir (Asimov, 1989).

Atomik Absorpsiyon Spektrometrisi (AAS), temel düzeydeki element atomlarının kendilerine özgü dalga boylarında ışını absorplamalarına dayanır. Absorpsiyonun büyüklüğü, temel düzeydeki atomların derişimi ve analit derişimine bağılıdır. Absorbans ölçülmesiyle, analit derişimi bulunabilir (Özkan, 2007).

Lambert- Beer yasası

Atomik absorpsiyon spektroskopisi ile kantitatif analiz, moleküllerin ışığı absorpsiyonunda olduğu gibi Beer-Lambert kuralına dayanır, yani ortama gelen ışık şiddetinin (I_0), ortamdan çıkan ışık şiddetine (I) oranının logaritması olarak tanımlanan absorbans (A), ilgilenilen elementin derişimiyle orantılıdır. I/I_0 oranına geçirgenlik denir ve T ile gösterilir. Geçirgenlik genellikle % olarak ifade edilir (Özkan, 2007).



$$T = I/I_0$$

$$A = -\log T = \log I / T = \log 100 / \%T$$

$$A = \log 100 - \log \%T$$

$$A = 2 - \log \%T$$

$$A = \log(I_0/I) \rightarrow A = \epsilon bc \text{ şeklinde ifade edilir.}$$

I: Ortamdan Çıkan Işık Şiddeti

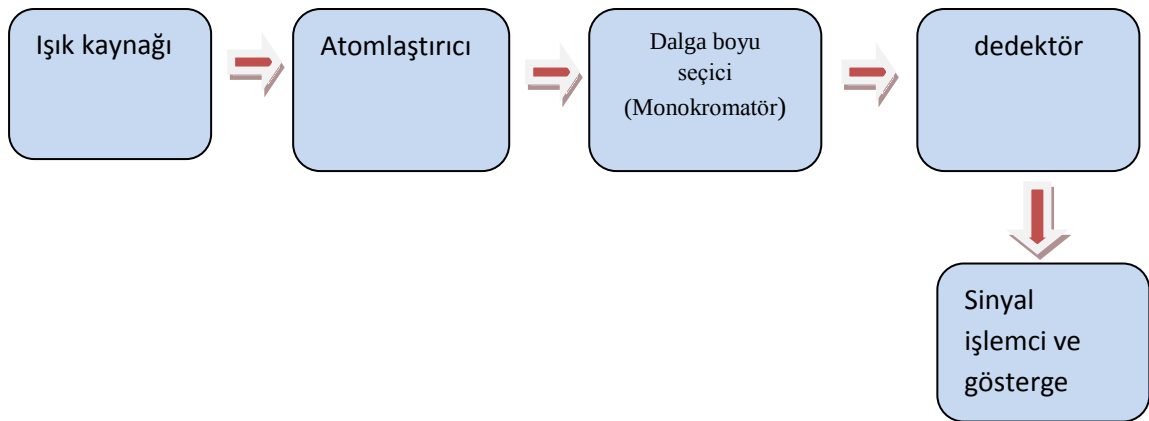
I_0 : Ortalama Gelen Işık Şiddeti

ϵ : Molar soğurma katsayısı

b: örnek kalınlığı

c: derişim.

4.7.1. Cihazın bileşenleri



Şekil 4.7: Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi Genel Şeması

1) Işık kaynakları

AAS’de en yaygın olarak kullanılan ışık kaynağı oyuk katot lambasıdır. Oyuk katot lambasının katodu analiz edilecek elementin çok saf metalinden veya o elementi içeren alışımdan yapılır. Katot ve anot, cam silindir içine yerleştirilmiştir. 1-5 torr basınçla Ar veya Ne gazı doldurulmuş cam tüpün bir tarafı kapalı silindirik katot ve bir tungsten anottan oluşur. İnert gazın anotta iyonlaşmasını sağlamak için elektrotlar arasına yeterli gerilim uygulanır. İyonlar ve elektronlar elektrotlara göçerken oluşan elektriksel potansiyel sayesinde katyonların katot üzerindeki bazı

atomların gaz fazına geçmesini sağlar. Uyarılmış hale geçen bu metal atomları temel hale dönerken karakteristik ışın yayarlar. Işın kaynağının yaydığı ışının şiddeti, AAS tayinlerinde önemlidir. Yüksek akım daha büyük şiddette ışıma sağlar. Yüksek akımda, self-absorpsiyon ve hat genişlemesi artar (Skoog, Holler ve Nieman, 1971).

Analiz yapılacak her bir element için farklı oyuk katot lambasının kullanılması AAS'nin en önemli dezavantajıdır. Çok elementli oyuk katot lambalarının yapılması bu dezavantajı ortadan kaldıracığı düşünülmüştür. Birkaç elementin kombinasyonu şeklinde olan multi element içeren lambalar kullanılabilir. Fakat bu durumda da üç veya daha fazla element bir lambada birleştirildiğinde, her bir elementin emisyon şiddetinin tek elementli lambaya göre zayıflaması bunun sonucunda, sinyal/gürültü oranının azalması ile kesinlik ve gözlenebilme sınırı etkilenebilir (Özkan, 2007).

2) Monokromatör (Dalgaboyu seçici)

Atomik absorpsiyonda, iki hattın birbirinden ayrılması, sadece oyuk katot lambasının emisyon hatlarının yarı genişliği ile absorpsiyon hatlarının yarı genişliğine bağlıdır. AAS'inde monokromatör, analitin rezonans hattını, alevden veya dağınık ışıktan ayırmak amacıyla kullanılır. Yapılan çalışmalar 0,2 nm'lik bant genişliğinin pratik olarak bütün elementler için yeterli olduğunu göstermiştir (Özkan, 2007).

3) Dedektör

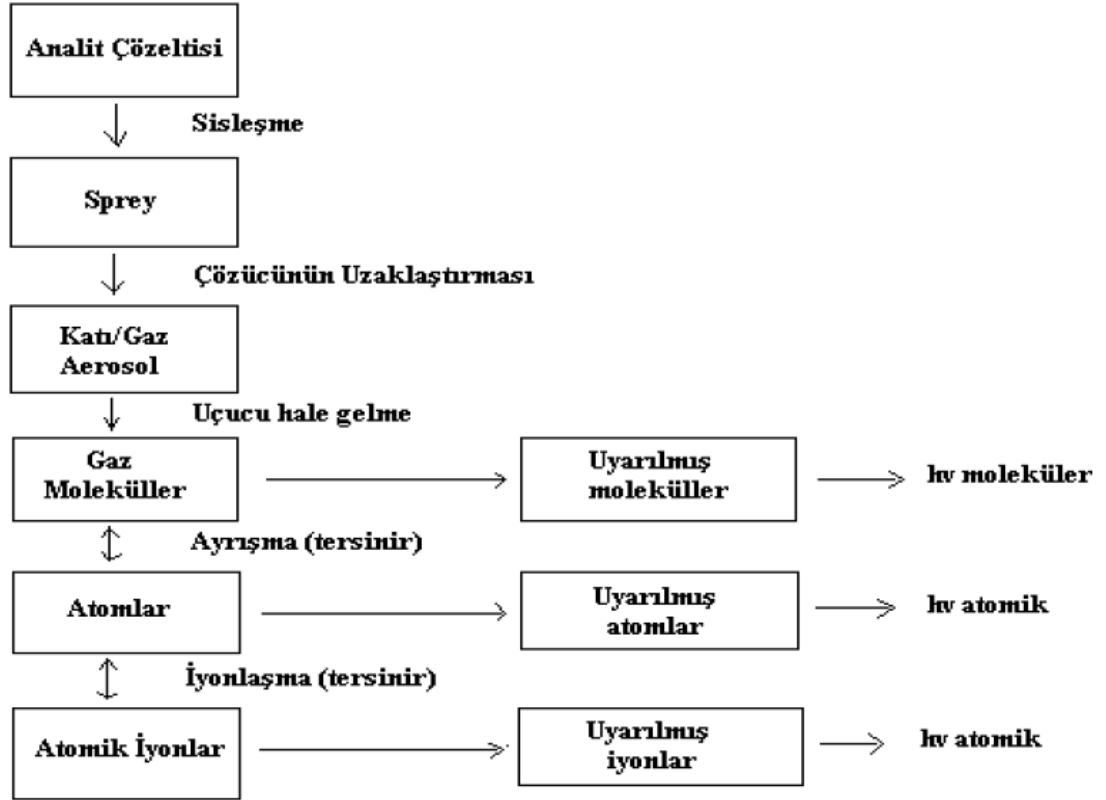
Atomik absorpsiyon spektroskopisinde, ışık sinyalinin elektrik sinyaline dönüştürülmesinde fotoçoğaltıcılar kullanılır. Fotoçoğaltıcının kullanacağı spektral aralık, katot üzerindeki ışığa duyarlı tabakaya ve tüpün pencere malzemesine bağlıdır. Fotoçoğaltıcılarda, çoğunlukla UV ve görünür bölgenin kısa dalga boylarında Cs-Sb, görünür bölge için ise selenyum katot kullanılır. Foto alıcılar yardımıyla elde edilen elektrik sinyalleri dijital, analog ya da bir yazıcıdan absorbans olarak kaydedilir. Gerekirse, bilgisayar bağlantısı ile doğrudan derişim olarak okunabilir (Özkan, 2007).

4.7.2. AAS’de numune atomlaştırma teknikleri

Atomik absorpsiyon spektroskopisinde karşılaşılan en yaygın numune atomlaştırma teknikleri alevli atomlaştırma ve elektrotermal atomlaştırmadır. Bununla birlikte özel atomlaştırma teknikleri de vardır. Hidrür atomlaştırma, soğuk buhar atomlaştırma, akkor boşalımlı atomlaştırma, özel atomlaştırma tekniklerindendir (Skoog ve ark., 1971).

1. Alevli atomlaştırma

Alev atomlaştırmada atomlaşmanın olduğu alev içine numune çözeltisi yanıcı gaz ile karışan yükseltgen gazın akışıyla taşınır ve püskürtülür. Alevde, öncelikle çözücü buharlaşır ve çok ince dağılmış bir molekül aerosol oluşur, olaya ‘çözücünün uzaklaşması’ denir. Daha sonra bu moleküllerin çoğunun ayrışmasıyla birlikte bir atomik gaz oluşur. Bu şekilde oluşan atomların çoğu, katyonlar ve elektronlar vermek üzere iyonlaşır. Bu arada yanıcı gaz numunedeki farklı türlerle ve yükseltgenle etkileşimi alevde başka molekül ve atomların oluşmasına sebep olur. Alevin ısısı ile moleküller, atomlar ve iyonların bir kısmı uyarılır. Bu sebeple atomik, iyonik ve moleküler emisyon spektrumları oluşur (Skoog ve ark., 1971).



Şekil 4.7a: Atomlaştırma Sırasında Oluşan Süreçler

Alevli AAS’de hava/yakıt oranı ve alev yüksekliği, temel düzeyde serbest atomların sayısını maksimum yapacak, emisyon, iyonlaşma veya bileşik oluşumunda kaynaklanacak bozucu etkileri minimuma indireyecek şekilde seçilir (Özkan, 2007).



Şekil 4.7b: Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi

Bakır, çinko, kurşun, kadmiyum gibi kolay atomlaşan elementler için doğalgaz-hava alevi gibi düşük sıcaklığa sahip alevler kullanılabilir. Toprak alkali metaller gibi kararlı oksitler oluşturan elementler için asetilen-hava alevi ile duyarlı sonuçlar alınabilmektedir. Berilyum, silisyum, alüminyum ve nadir toprak elementleri ise çok karardır ve bunları atomlaştırmak için yüksek sıcaklığa sahip alevler kullanılmaktadır(Yıldız ve Genç).

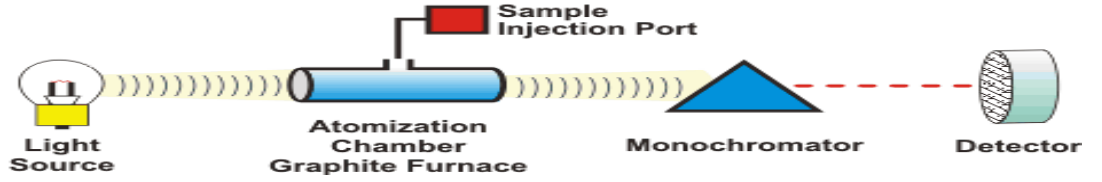
Tablo 4.7’de maksimum alev sıcaklıkları ve yanıcı-yakıcı gaz türleri verilmiştir.

Tablo 4.7: Alevlerin Özellikleri (Skoog ve ark.)

Yanıcı Gaz	Yakıcı Gaz	Sıcaklık °C	Max Yanma Hızı(cm s^{-1})
Doğal gaz	Hava	1700-1900	39-43
Doğal gaz	Oksijen	2700-2800	370-390
Hidrojen	Hava	2000-2100	300-440
Hidrojen	Oksijen	2550-2700	900-1400
Asetilen	Hava	2100-2400	158-266
Asetilen	Nitrozoksit (N_2O)	2600- 2800	285
Asetilen	Oksijen	3050- 3150	1100-2480

2.Elektrotermal atomlaştırma(grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometresi) (GFAAS)

Atomik absorpsiyon spektrofotometrelerinde atomlaştırıcı olarak bir elektrotermal atomlaştırıcı olan grafit tüpün kullanıldığı spektrofotometreye grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometresi (GFAAS) denir.



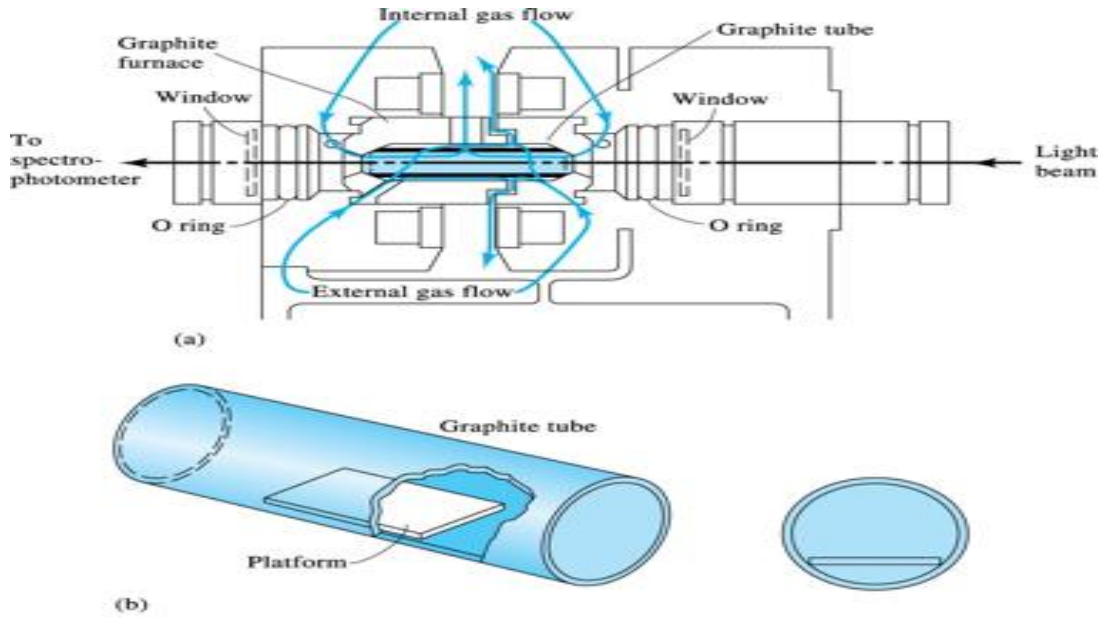
Şekil 4.7c: Grafit Fırın Atomik Absorpsiyon Şeması

Numunenin yaklaşık bütünü kısa zamanda atom haline getirilebildiğinden alev atomlaştırıcılardan daha iyidir. Böylece hem optik yol üzerindeki atom sayıları hem de atomların 1 saniye veya daha fazla optik yolda kalma süreleri artırılır. Bu da metodun hassaslığını artırır (Gündüz, 2002).

Elektrotermal atomlaştırıcılarda numune çözeltisinin birkaç mikrolitresi elektriksel olarak ısıtılan bir grafit tüp içine konulur. Sıcaklık yükseltilerek, numune kurutulur ve kül edilir. Sıcaklığın 2000°C -3000°C yükselmesine sebep olan akım birkaç yüz amper arttırılır. Numunenin atomlaşması birkaç milisaniyeden saniyelere kadar değişen periyotlarda oluşur. Bu işlemler sonucunda atomlaşan taneciklerin ölçümü ısıtılmış yüzeyin üzerindeki bölgede gerçekleştirilir (Skoog ve ark., 1971).

Grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometresi (GFAAS) merkezi bir deliğe sahip iki ucu açık silindirik grafit tüpte atomlaşma gerçekleşir. Değiştirilebilir grafit tüp, tüpün iki ucunun yerleştirildiği silindirik grafit elektrik bağlantı çiftine yerleştirildikten sonra bağlantılar su soğutmalı metal bölgeye tutturulur. İki inert gaz

akımı oluşturulur. Dış akım hava girişini dolayısıyla tüpün yanmasını önler. İç akım, tüpün iki ucundan girer ve merkezi numune deliğinden çıkar. Bu akım sadece havayı atmaz, aynı zamanda ilk iki ısıtma basamağı boyunca numune matriksinden oluşan buharlarında dışarı atılmasını sağlar (Skoog ve ark., 1971). Bundan sonra sıcaklık aniden yükseltilir atomlar inert gazla alev sürüklenir. Ancak numunenin bir kısmı grafit tüpün gözenekleri arasından kalır ve sinyal olması gerekenden zayıf olur. Bunu engellemek için grafit tüp içindeki grafit kabın yüzeyi pirolitik karbonla kaplanır. Gözeneklerin kapanmasını sağlanarak tüpün yüzeyi düzgün ve numuneyi emmeyen bir numune kabı elde edilir (Gündüz, 2002).



Şekil 4.7d: (a) Bir Grafit Fırının Kesiti. (b) L'vov Platform ve Grafit Fırındaki Durumu

Elektrotermal atomlaştırıcılarda alev püskürtülmesi zor olan veya viskozitesi zor olan sıvılar ile küçük bir kaşıkçık içine yerleştirilen katı haldeki örneklerin analizi yapılabilir. Ayrıca rezonans hatları vakum ultraviyole (<200 nm) bölgeye düşen elementlerin analizleri oksijenin bu dalga boylarındaki şiddetli absorpsiyonu

nedeniyle alevde mümkün değilken asal gaz atmosferinde çalışan elektrotermal atomlaştırıcılar kullanılarak yapılabilir (Yıldız ve Genç).

Element	Alev	Grafit fırın	Hidrür yöntemi
Mn	1	0,01	
Se	100	0,5	0,02

Tablo 4.7a: Mn ve Se elementlerinin 100 ml örnek çözeltisinde değişik atomlaştırıcılarla elde edilen gözlenebilme sınırı $\mu\text{L/L}$ (Yıldız ve Genç)

3. Özel atomlaştırma teknikleri

1. Soğuk- buhar atomlaştırma

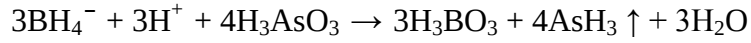
Düşük sıcaklıklarda yeterli buhar basıncına sahip tek metalik element Hg olduğundan bu atomlaştırma tekniği yalnızca civa tayininde uygulanmaktadır. Gözlenebilme sınırı ppb aralığındadır. Soğukta buharlaştırma ve sonra da atomik absorpsiyon spektrometri ile analiz etme şeklinde gerçekleşir (Skoog ve ark., 1971).

2. Akkor boşalımlı atomlaştırma

Numunenin elektriksel iletken, ince öğütülmüş grafit veya bakır tozu gibi iletken tozlarla peletinin yapılmış olması bu tekniğin uygulanması için gereklidir. Bu atomlaştırma düzeneğinde ölçümün yapıldığı hücre içine süpürülebilen atomlaşmış bir buhar oluşturur. Hücre ortasına yakın bir yerde 2 cm çapında bir delik bulunur. Deliği bir O-halka sarar. Numune üzerine dairesel düzenlenmiş ince uçlardan çıkan altı tane ince argon akıntısı hegzagonal şekilde numune yüzeyine çarptırılır. Numune katot olarak görev yapar. Argon katot ve anot arasındaki akım ile iyonlaşır. Argon iyonlarının aşınması ile birlikte numune yüzeyinde altı kratercik oluşumu gözlenir. Aşınma sonucu oluşan atomlar, hücre eksenine vakumla çekilir (Skoog ve ark., 1971).

3. Hidrür tekniği ile atomlaştırma

Bu teknikte tayini yapılacak elementler indirgeyici yardımıyla (örneğin asidik kalay çözeltideki bor hidrür ile kalayın) uçucu hidrürleri şekline dönüştürülür, aleve ya da ısıtılmış kuvars küvete gönderilir. Gönderme işlemi atomlaşma hücresine inert taşıyıcı gaz yardımıyla gerçekleştirilir (Ar, He). Absorpsiyon hücresi 850-1000°C arası bir sıcaklığa ısıtılarak hidrürün ayrışması ve analizi yapılan elementin gaz halindeki atomlarının elde edilmesi saptanır ve böylece atomun derişimi absorpsiyon ölçümünden bulunur. Azot kullanılmaz çünkü hidrür yerine nitrür oluşur.



Bu metot gaz fazında hidrür oluşturan bütün elementlere uygulanır. Bu elementler Ge, Sn, As, Sb, Bi, Se, Tl dır. Hidrür tekniğinin avantajı eser düzeydeki bileşenlerin matriks ortamından ayrılması ve yüksek tayin kapasitesidir. Hidrür tekniğinde grafit fırına göre 1000 kat daha fazla hacimle çalışır.

4.7.3. Atomik absorpsiyon spektroskopisinde karşılaşılan girişimler

1. Spektral girişimler

Girişim yapan türlerin absorpsiyon ve emisyon çizgileri, analitin esas çizgisi ile örtüşmesi ya da monokromatörün ona ayıramayacağı kadar yakın olduğu zaman spektral girişim ortaya çıkar. Emisyon ve absorpsiyon çizgilerinin karşılıklı durumu dikkate alınırsa, bu tür girişimin oluşmasının sebepleri şöyle sıralanabilir:

a. Analitin rezonans çizgisinin ışık kaynağındaki diğer emisyon çizgileri ile çakışması.

b. Analitin rezonans çizgisinin aleve de oluşan absorpsiyon çizgileri ile çakışması.

Oyuk katot kaynaklarının emisyon çizgileri çok dar olduğundan çizgilerin örtüşmesinden kaynaklanan girişim az görülür. Bu girişimin oluşması için iki çizgi arasında 0.1 Å dan daha az fark olmalıdır. Örneğin alüminyumun 3082,15Å'daki

absorpsiyon çizgisine dayanan bir analizde, 3082,11Å'daki bir vanadyum çizgisi girişim yapar. Girişim, alüminyum için bu çizgi yerine 3092,7Å'daki çizgisi kullanılarak önlenabilir (Skoog ve ark., 1971).

Işınlara saçılmasına neden olan katı tanecikli ürünler ya da geniş bant absorpsiyonu oluşturan yanma ürünleri gelen ışın gücünü zayıflatıp ve pozitif analitik hataya yol açarak spektral girişime sebep olur. Bu ürünlerin kaynağı yalnızca yanıcı ve yükseltgen karışımıdır. Bir tanık çözelti aleve püskürtülerek absorbans ölçümünün yapılması ile düzeltme kolayca yapılabilir (Skoog ve ark., 1971).

Alevli atomlaştırmada, matriks ürünlerinin spektral girişimleri ile sıklıkla karşılaşmamakta ve bu durum sıcaklık ve yanıcı/yükseltgen oranı gibi analitik değişkenler ile önlenmektedir. Ayrıca girişimin kaynağı bilinirse girişim yapan maddenin aşırısı numune ve standartlara ilave edilebilir (Skoog ve ark., 1971).

Matriks ürünlerinin neden olduğu spektral girişimleri düzeltmek için geliştirilen bazı yöntemler bulunmaktadır. Bunlar:

Zeeman zemin düzeltmesi: Bir atomik buhar kuvvetli manyetik alana tutulduğunda her bir elektronik geçişi ile birlikte atomların elektronik enerji seviyelerinde birçok absorpsiyon çizgisinin oluşumuna yol açan bir yarıma gözlenir. Bu oluşan yeni çizgilerin absorbansları toplamı, onların olduğu orijinal çizginin absorbansına tam olarak eşit olmak üzere, bu çizgiler biri diğerinden 0,01 mm'ye kadar ayrılır. Bu durum atomik spektrumların tümünde "Zeeman etkisi" olarak tanımlanır. Elektrotermal atomlaştırıcılar için zeeman etkili cihazlar daha yararlıdır. İdrar ve kan gibi numunelerdeki elementlerin doğrudan tayinini sağlar. Bu tür numunelerde organik maddelerde bozunma zemin düzeltmesi gerektirir. Bu sağlanmazsa önemli hatalar verir (Skoog ve ark., 1971).

Sürekli ışın kaynağı ile zemin düzeltmesi: Bu teknikte ultraviyole bölgedeki sürekli ışık kaynağı oluşumu döteryum lamba tarafından sağlanır. Sürekli ışık kaynağı ve oyuk katot lambasından gelen ışınlar grafit tüp atomlaştırıcıdan sıra ile geçerler. Döteryum ışınının absorbansı analit ışınının absorbansından çıkartılır. Slit genişliği yeterince geniş tutularak numune atomları tarafından absorplanan sürekli ışın kesrinin ihmal edilmesi sağlanır. Bu sayede, atomlaşmış numune içinden geçişi

sırasında sürekli ışının gücündeki azalma, yalnızca numune matriks bileşenleri tarafından saçılma ve geniş bant absorpsiyonunu yansıtır ve bir zemin düzeltme yapılıır (Skoog ve ark., 1971).

Smith – Hieftje zemin düzeltmesi: Oyuk katot lambası yüksek akımlarda çalıştırıldığı zaman lambadan yayılan ışının self-absorpsiyonu veya self-ters çevirmeye dayanan bu yöntemde lamba, düzeltilmiş absorbans elde etmek için değişimli olarak düşük ve yüksek akımlarda çalıştırmak üzere programlanır. Düşük akım çalışması boyunca toplam absorbans elde edilir ve zemin absorbansı, absorpsiyon pikindeki ışının minimumda olduğu zamanki iki devre boyunca ölçülerek oluşturulur. Düzeltilmiş değer toplamdan zemin absorbansının çıkartıp hesaplanır. Yüksek akımda çalışan kaynak akım azalması ile normale dönüşü milisaniyelerde gerçekleşir. Ölçüm işlemleri yeterli sinyal/gürültü oranı vermek üzere tekrarlanır (Skoog ve ark., 1971).

Çift –çizgi düzeltme yöntemi: Kaynaktan gelen ve analit çizgisine yakın olan ama analit tarafından absorplanmayan bir çizgi kullanılır. Bu koşullar sağlanırsa kalibrasyon devam ettiği sürece referans çizginin gücündeki gözlemlenen bir azalmanın, numune matriks ürünleri tarafından saçılmadan ya da absorpsiyondan kaynaklandığı düşünülebilir. Analit çizgisinin absorbansını düzeltmede ışın gücünde gözlenen bu azalma kullanılır. Fakat her analiz için böyle uygun bir referans çizgisi bulunmamaktadır (Skoog ve ark., 1971).

2. Kimyasal girişimler

Spektral girişimlerden daha yaygın görülür. Uygun çalışma koşulları ile minimuma indirilebilir. 3 başlık altında bu girişimleri incelenebilir.

Az uçucu bileşiklerin oluşumu

Analit ile uçuculuğu az bileşikler oluşturan ve bu sayede atomlaştırmayı geciktiren anyonların girişimidir. Örnek olarak kalsiyum analizi yapılan numunede sülfat ve fosfat derişiminin artması kalsiyum absorbansında azalmaya neden olur. Düşük uçuculuktaki türlerin oluşumundan dolayı girişimler çoğunlukla daha yüksek sıcaklık kullanımı ile giderilebilir ya da azaltılabilir. Ayrıca girişim yapan türle reaksiyon veren veya analitle onun etkileşimini önleyen bir katyon olan

serbestleştirici reaktifler kullanılmasında alternatif bir yöntemdir. Örnek olarak aşırı stronsiyum ya da lantan iyonu ilavesi kalsiyum tayininde fosfat girişimini giderir (Skoog ve ark., 1971).

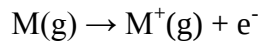
Analitle kararlı fakat uçucu tür oluşturarak girişimi önlemek amacıyla EDTA, 8-hidroksikinolin ve 1-pirolidinkarboditiyoik asidin amonyum tuzu APDC koruyucu reaktifler kullanır. EDTA'nın kalsiyum tayininde alüminyum, silisyum, fosfat ve sülfat girişimini giderdiği bilinmektedir. 8-hidroksikinolin kalsiyum ve magnezyum tayininde alüminyum girişimini önlemektedir (Skoog ve ark., 1971).

Ayrışma dengeleri

Metal oksitleri ve hidroksitlerini içeren ayrışma reaksiyonları bir element için emisyon ve absorpsiyon spektrumlarının karakterlerini tayin etmede önemli bir yer tutar. Alevdeki metal oksitler veya hidroksitlerin varlığında ortaya çıkan moleküler bantlar, bu maddelerin spektrumlarının belirgin bir özelliğini oluşturur. Çok yüksek sıcaklıklar hariç, bu bantlar, atom veya iyon çizgilerinden daha şiddetlidir. Buna karşılık alkali metallerin oksitleri ve hidroksitleri, nispeten düşük sıcaklıklarda bile çok kolay ayrıştığı için bu elementlerin çizgi şiddetleri yüksektir (Skoog ve ark., 1971).

İyonlaşma dengeleri

Yükseltgen olarak hava içeren yanma karışımlarında atom ve moleküllerin iyonlaşması küçüktür ve genellikle ihmal edilebilir. Bununla beraber, yükseltgen olarak oksijen ve nitroz oksidin kullanıldığı alevlerin yüksek sıcaklıklarında iyonlaşma önemlidir. Aşağıdaki denge sonucu olarak önemli miktarda serbest elektron oluşur (Skoog ve ark., 1971).



4.7.4. Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde örnek hazırlama yöntemleri

Alevli spektroskopik yöntemlerde numune, çözelti halinde, çoğunlukla da sulu çözeltisi halinde uyarma kaynağına verilir. Bu yüzden toprak, hayvansal dokular, bitkiler, petrol ürünleri ve minerallerin analit çözeltisini elde etmek için çoğu zaman

yoğun ön işlemler gerekir. Bu basamak, spektroskopik ölçümün kendisinden daha fazla zaman alır ve daha çok hata getirir (Skoog ve ark., 1971).

Atomik absorpsiyon spektroskopisi için numune hazırlamada çok kullanılan bazı ön işlemler şöyledir:

- ✓ Numunenin nitrik, sülfirik, perklorik asitlerde veya bunların karışımlarında ısıtılarak çözülmesi(yaş kül etme metodu),
- ✓ Kapalı bir oksijen bombasında yakılarak numune oksitlenir, böyle bir oksitlenme kaybı önler(ancak bu çok riskli ve dikkat edilmesi gereken bir işlemdir),
- ✓ Yüksek sıcaklıkta kül etme,
- ✓ Yüksek sıcaklıkta asidik veya bazik eritiş yapmak. Eritiş maddeleri başlıca: borik asit, potasyum piro sülfat, sodyum karbonat, sodyum peroksittir.

Elektrotermal atomik absorpsiyon spektroskopisinde alev atomik absorpsiyon spektroskopisindeki gibi her numunenin çözelti haline getirilmesi gerekli değildir. Örnek olarak kan, petrol ürünleri ve organik çözücüler gibi sıvı numuneler, doğrudan kül etme ve atomlaşma için grafit fırına pipetlenebilir. Bitki yaprağı, hayvan dokusu ve bazı inorganik maddeler gibi katı numuneler doğrudan kap tipi atomlaştırıcı veya tantal kayıkçık içinde tüp tipi fırın içerisine konmak üzere tartılabilir (Gündüz, 2002).

4.7.4.1. Katı örnek çözünürleştirme yöntemleri

Sulu çözelti elde edilirken çözünürleştirme işlemleri yapılır. Bunlar yüksek sıcaklıklarda yapılırken dumandaki tanecikler halinde veya buharlaştırma ile analit kayıpları gerçekleşebilir. Ayrıca bir numunenin parçalanmasında kullanılan reaktifler daha öncede tartışılan çeşitli kimyasal ve spektral girişimlerine yol açar. Üstelik reaktiflerde safsızlık olarak analitin varolmasında mümkündür. Gerçekte gerekli dikkat gösterilmedikçe numunedekinden daha fazla analit içeren reaktifler kullanılması, eser element analizinde sık karşılaşılan bir durumdur ve tanık düzeltme bile önemli hatalara yol açar (Skoog ve ark., 1971).

Element analizlerinde organik yapının parçalanması için farklı teknikler uygulanmaktadır.

Bunlar;

- 4.7.4.1.1. Kuru yakma,
 - 4.7.4.1.2. Yaş yakma,
 - 4.7.4.1.3. Mikrodalga ile çözünürleştirme,
 - 4.7.4.1.4. Oksidatif UV fotoliz,
- teknikleridir.

4.7.4.1.1. Kuru yakma ile çözünürleştirme

En eski çözünürleştirme tekniğidir. Bu teknikte, örnekteki organik kısım havada kömürleştirildikten sonra örnek, uygun bir kaba (kroze gibi) alınarak alevde veya kül fırında yakılır. Organik matriks genellikle önce kömürleşir, yanar ve kül şeklinde kalır. Kalan bu kısım inorganik maddeleri içermektedir. Bazı örneklerde ise oluşan CO₂ gazı karbonat şeklinde kül içinde kalabilir. Bunu önlemek için örnek, oksijence zengin alevde veya saf oksijenle yakılmalıdır. Kuru yakma yöntemi genellikle pek tavsiye edilmemektedir. Bunun nedeni ise selenyum ve civa gibi uçuculuğu yüksek olan elementlerin kayba uğramasıdır. Kuru yakmanın tam olabilmesi için gereken sıcaklık değerlerine ulaşıldığında sodyum ve potasyumda kayıplar da meydana gelebilmektedir.

4.7.4.1.2. Yaş yakma ile çözünürleştirme

Bu teknikte örnekler, genellikle HCl, H₂SO₄, HNO₃, HClO₄, HF, H₂O₂ gibi yükseltgeyici kimyasallar veya bunların karışımlarında çözülür.

H₂SO₄ ile çözünürleştirme:

Uçuculuğu diğer asitlere göre daha düşük olduğundan yüksek sıcaklığın istendiği durumlarda kullanılmaktadır.

HCl ile çözünürleştirme:

Oksitler, karbonatlar, fosfatlar ve sülfürlerin çözünürleştirilmesi olayında etkilidir.

HNO₃ ile çözünürleştirme:

Arsenik, antimon ve civa sülfürleri çözebildiğinden tercih edilmektedir.

HF ile çözünürleştirme:

Silikatlar, tantalatlar ve niyobatlar için etkin bir uygulamadır.

Yaş yakma yöntemi, mineral asitlere (HCl, H₂SO₄, HNO₃, HClO₄, HF, H₂O₂) ve ısıya dayalı olarak yürütülen bir parçalama tekniği olarak günümüzde kuru yakma işleminden daha çok kullanılmaktadır. Bu teknik, açık ve kapalı kaplarda, farklı sıcaklıklarda yürütülmektedir. Örnek parçalama için bu asitlerin genellikle çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır. Örneğin H₂O₂-HNO₃ karışımı organik örneklerin parçalanmasında en fazla kullanılan oksidasyon karışımıdır. Ayrıca, hidrojen peroksit yüksek saflığa sahip olduğundan eser element analizleri için oldukça uygundur. H₂SO₄-HNO₃ karışımı ise parçalama işlemleri için kullanılan bir diğer kombinasyondur. Fakat bu karışımın bazı dezavantajları vardır:

Bunlardan en önemlisi parçalama işlemi sırasında baryum sülfat gibi çözünmeyen maddelerin oluşması ve bu maddelerin spektroskopik tayin sırasında girişim yapmasıdır. En etkili kombinasyon ise HNO₃-HClO₄ karışımıdır. Tehlikeli olmasına karşın en fazla kullanılan yükseltgeyici reaktif HClO₄ tür. Yaş yakma tekniğinde en önemli noktalardan biri de uygun bir ısıtma işleminin uygulanmasıdır. Özellikle nitrik asit kullanıldığında bu daha da önem kazanır. Çünkü nitrik asitin uçuculuğu sülfürik asit ve perklorik asitin uçuculuğundan daha fazladır. Isıtma yüksek sıcaklıklarda yapılırsa numune tamamen okside olmadan asit uçacaktır ve etkin bir yakma işlemi yapılamayacaktır. Yaş yakma işleminin kuru yakma işlemine göre daha fazla çözücü gerektirmesinden, reaktiflerden gelen kirlenmeler, örnek miktarında sınırlama ve daha fazla dikkat gerektirmesi gibi dezavantajları da vardır.

4.7.4.1.3. Mikrodalga enerjisi ile çözünürleştirme

Bu teknik ilk defa 1975 yılında Abu Samra ve arkadaşları tarafından biyolojik örnekleri parçalamak amacıyla kullanılmıştır. Diğer parçalama tekniklerine göre daha kontrollü, etkili, hızlı ve pratik olduğundan günümüzde oldukça popülerlik

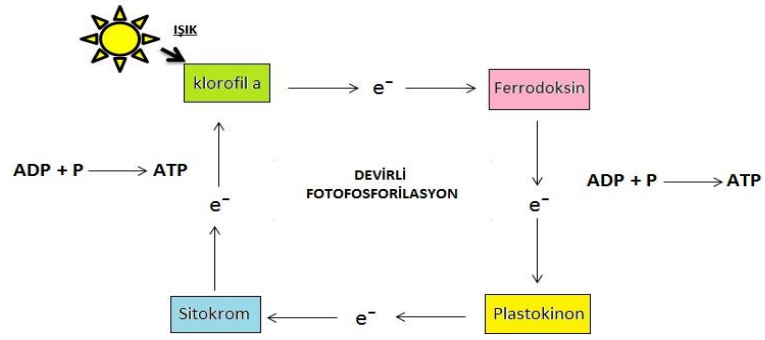
kazanmıştır. Asitli çözünürleştirme ile örnek 100-500 psi basınç ve 50-180°C sıcaklıkta nitrik asit veya hidroklorik asitle çözünürleştirilir. Çözünürleştirme işlemleri ile örnekler daha basit yapılara ayrılırlar. Bu çözünürleştirme tekniği Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre’de veya İndüktif Eşleşmiş Plazma’da eser metal analizi için sıklıkla kullanılır. Mikrodalga çözünürleştirme özel yapılmış kaplarda asitlendirilmiş örnek belirli bir basınç ve sıcaklıkta kontrollü olarak çözünürleştirilir. Kapalı veya açık sistem çözünürleştirme yöntemleri uygulanabilmektedir. Yüksek basınçlı işlemler biyolojik ve organik örneklerle uygulanmakta, daha düşük basınçlı işlemler ise yağ analizlerinde, çevresel analizlerde ve katalizör analizlerinde kullanılmaktadır(Şekil 4.7e).



Şekil 4.7e: Mikrodalga Çözünürleştirme Cihazı

4.7.4.1.4. Oksidatif UV fotoliz

Eğer organik bileşenlerin girişimi söz konusu ise örnek hazırlama için oksidatif UV fotoliz tekniği daha kullanışlıdır. Numunelerin içerdiği organik bileşenler analizi birçok yönden engelleyebilir. Örneğin bir kompleksleşme ajanı tayin sırasında analitleri maskeleyebilir veya bir bileşik engelleyici bir analitik sinyal oluşturabilir. UV digestion bu tip organik bileşiklerin ayrıştırılması için hızlı ve temiz bir metottur. Digestion sürecinde mevcut reaktif UV ışınımıdır. Böylece şahit(blank) değeri neredeyse sıfırdır ki bu da eser analizler için özellikle avantajlı bir durumdur.



UV digestion fotoliz ilkesine dayanır. Bu, moleküllerin ışık ile parçalanması gibi basit bir terimle tanımlanabilir. UV Digester cihazları numunede OH radikalleri üretmek için 200-400 nm dalga boyundaki UV ışınları kullanır. Bu durum bir radikal başlatıcı olarak az miktarda H_2O_2 eklenmesi ile kolaylaştırılır. UV digestion düşük-orta kontamisyondaki (100 mg karbon/L değerine kadar) şeffaf çözeltiler için uygundur. UV digestion için klasik uygulama alanı yüzey suları veya atık su gibi her türlü su örneği işlenmesidir. Ancak, sıvı biyolojik örnekler (örneğin idrar) veya gıdalar(örneğin meyve suları ve alkollü içecekler) uyarlanmış bir prosedür kullanılarak digest edilebilir (Şekil 4.7f).



Şekil 4.7f: UV Digestion Cihazı

Numune matriksi tarafından oluşturulan kimyasal ve spektral girişimleri tamamen veya kısmen gidermek için standart ilave yöntemi atomik absorpsiyon spektroskopide sık kullanılmaktadır (Skoog ve ark., 1971). Kullanılan standartların

konsantrasyonları bilinmelidir, yani kalibrasyon standartlarının primer standart kalitede olması gerekmektedir (Gündüz, 2002).

4.7.4.2. Sıvı örnek çözünürleştirme yöntemleri

Sıvı numuneler, organik veya inorganik olmalarına göre uygun çözücülerle (su, etanol, heptan,...) seyreltilerek analize hazır hale getirilir.

4.8. İstatistiksel Bilgiler

1.Ortalama değer: En yaygın olarak kullanılan merkezi eğilim ölçüsü aritmetik ortalama olup, kısaca ortalama olarak belirtilir. Bütün ölçümlerin ölçüm sayısına bölünmesi ile elde edilen değer aritmetik ortalamadır ve $\bar{x}$ ile gösterilir (Miller ve Miller, 2008).

n ölçümün ortalaması $\bar{x}$ değeri ;

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad \text{şeklinde hesaplanır.}$$

Analiz sayısı arttıkça ortalama değer doğru veya gerçek değer yaklaşır.

2.Orta değer(medyan): Analiz sonuçlarının doğru değerinin altında ve üstünde eşit olarak dağılması teorisinden hareketle, analiz sonucu orta değer olarak da verilebilir ve M ile gösterilir. Analiz sonuçları küçükten büyüğe sıralanır, sıranın ortasına düşen değer orta değer olarak alınır. Tek analiz sonuçlarında orta değer bir tane iken çift analiz sonuçlarında iki tanedir. Bunların ortalaması alınıp orta değer hesaplanır. Az sayıda analiz sonuçlarında ortalama değer yerine orta değer alınması gerçeği daha çok yansıtmaktadır. Kontrol edilebilen veya düzeltilebilen aynı şartlarda yapılan deneylerde aynı büyüklükte tekrarlanan hatalara sistematik hata denir. Analizde sistematik bir hata yoksa ortalama ve orta değer aynıdır veya birbirine çok yakındır (Gündüz, 2002).

3.Standart sapma (standard deviation, SD): Bir çalışma grubundaki her bir verinin ortalamaya göre ne kadar uzaklıkta olduğunu yani dağılımın ne yaygınlıkta olduğunu gösteren bir ölçüdür. Başka bir şekilde tanımlanacak olursa; belirli bir popülasyonda incelenen özelliğin (veya özellikle ilgili değerlerin ya da ölçümlerin) ne genişlikteki

bir aralıkta(dar veya geniş) dağıldığının göstergesi varyans ve onun bir türevi olan standart sapmadır(varyansın karekökü standart sapmayı verir). Standart sapma büyüdükçe dağılım yaygınlaşır (Özbek ve Keskin, 2007).

n ölçümün standart sapması, $s = \sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 / n}$ ile hesaplanır.

Standart sapma bir metodun kesinliğini belirlemeye yarayan göstergelerden en önemlisidir. σ ile gösterilir. Az sayıda analiz yapıldığında bağıntıda n yerine n-1 alınır(Gündüz, 2002).

$$\sigma = \sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 / (n - 1)}$$
 şeklinde olur.

4.Standart hata (standard error of mean, SEM): Aynı popülasyondan seçilecek, aynı büyüklükteki örneklemelerin ortalamalarının yayılmasını gösteren ölçüt, ortalamanın standart hatası (standard error of mean)'dır. Standart sapma değerinin denek sayısının kareköküne bölünmesi ile elde edilen değerdir. Ortalamanın standart hatası, ortalamanın dağılımındaki varyasyonu (değişimi) gösterir, örneklem sayısının artması ile küçülür. Standart hatanın küçük olması popülasyon parametresine ait yapılacak olan tahminler açısından ve daha dar güven aralığı sınırlar bulma açısından önemlidir. Yani standart hata ne kadar küçükse, popülasyona ait tahminlerimiz de o kadar isabetli olmaktadır (Özbek ve Keskin, 2007).

n ölçümden oluşan bir örnek için;

Ortalamanın standart hatası(o.s.h.) = $\sigma / \sqrt{n}$ formülüyle hesaplanır.

5.Student t testi: t testi, hipotez testlerinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. t testi ile iki grubun ortalamaları karşılaştırılarak, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına karar verilir. Küçük örneklemlemlerle de çalışmaya imkan verdiğinden, araştırmacılar için büyük kolaylık sağlamaktadır. "t" testi örnek boyutunun küçük olduğu ve ana kütleyle ilişkin standart sapmaların bilinemediği durumlarda "t" dağılımından yararlanarak;

- İncelenen bir değişken açısından bir gruba ait ortalama değerin önceden belirlenen değerden farklı olup olmadığının,

- İncelenen bir değişken açısından bağımsız iki grup arasında fark olup olmadığının,

- İncelenen bir değişken açısından herhangi bir grubun farklı koşullar altındaki tepkilerinde farklılığın olup olmadığının incelenmesine yönelik hipotezleri test etmeye yönelik olarak geliştirilmiş bir analiz yöntemidir. Üç tür t testi bulunmaktadır.

Tek grup "t"-Testi (one-sample test): Bu test genellikle herhangi bir konuda belirli öngörülerde bulunulduğunda bu öngörünün doğruluk derecesini test etmek amacıyla uygulanır.

Bağımsız iki grup arası farkların testi (Independest Samples "t" test): Bir araştırmada çoğu kez farklı ana kütleden elde edilen gruplar arasında karşılaştırmalar yapmak gerekir. İşte bu gibi analizler T testi ile yapılır.

Eşleştirilmiş iki grup arasındaki farkların testi (Paired-Samples "t" testi): Bağımsız iki grup için farkların testi konusu incelenirken grupların birbirlerinden bağımsız evrenlerden geldiği varsayımı kabul edilmekte idi. Ancak özellikle kontrollü ve deneysel çalışmalarda aynı deneklerin farklı durumlarda nasıl davrandıklarının incelenmesine gerek duyulabilir. Amaç farklı iki koşulda elde edilen sonuçların farklı olup olmadığını araştırmaktır. İlişkili ölçümler için(bağımlı durum) t testi aşağıda özetlenen 3 durum için kullanılabilir.

Birinci Durum: Bir grubun veya örneklemin iki bağımlı değişkene ilişkin ortalamalarının karşılaştırılarak ortalamalar arasındaki farkın belirli bir güven düzeyinde anlamlı(önemli) olup olmadığını test etmek için kullanılır.

İkinci Durum: Bir grubun veya örneklemin bir değişkene ait iki farklı zamandaki ölçümlerine ilişkin ortalamalarının karşılaştırılarak söz konusu ortalamalar arasındaki

farkın belirli bir güven düzeyinde önemli olup olmadığını test etmek için kullanılır. Tekrarlı ölçümler ile iki ortalamanın karşılaştırıldığı bu duruma tipik örnek araştırmalarda uygulanan "ön test-son test" modelidir.

Üçüncü Durum: Bazı araştırma uygulamalarının aynı örneklem veya denek grubu üzerinde gerçekleşmesi zor ve hatta bazen de(özellikle sağlık ve fen bilimleri alanlarında) imkansızdır. Böyle araştırmalarda araştırma konusu ile ilgili aynı veya benzer özelliklere sahip örneklem kullanılır. Bu durumda, eşleştirilmiş iki grup tek bir grupmuş gibi varsayılarak iki ölçüme ilişkin ortalamalar karşılaştırılır. Burada iki grubun eşleştirilmesi, ölçüm sürecinden önce iki grup arasında ölçüm yapılacak konuda fark olmadığını varsaymak anlamına gelmektedir. Bu duruma, deney ve kontrol grupları üzerinde gerçekleştirilecek ölçümlerin karşılaştırıldığı araştırmalar örnek olarak verilebilir. Başlangıçta deney ve kontrol grupları ölçüm yapılacak konuda farksız(eş) varsayılır, daha sonra deney grubu üzerinde belirli bir işlem gerçekleştirildikten sonra ölçüm yapılır ve bu ölçümler kontrol grubundan elde edilen ölçümlerle karşılaştırılır. İki ölçüm ortalaması arasındaki farkın belirli bir güven düzeyinde önemli olup olmadığı bu test ile belirlenir (<http://www.istatistikanaliz.com/t-testi> Erişim tarihi: 25.08.2015).

4.9. Geri Kazanım Çalışması

Gerçekliğin tespiti için sertifikalı referans materyal, referans metot ve yeterlilik testinin bulunmadığı durumlarda geri kazanım çalışması yapılır. Geri kazanım çalışmasının en büyük avantajı orijinal matrikste çalışma yapılabilmesidir. Çalışma için orijinal matriks yani validasyon çalışmasının yapıldığı matriks, aranan analit ile zenginleştirilir. Bunun yanında dezavantajı, orijinal örneklerde aranan analitlerin örnekle olan fiziksel ve kimyasal bağlarının çok güçlü olmasına rağmen, zenginleştirilen örneklerde dışardan katıldığı için bu şekilde bir bağ oluşmamasıdır. Bunun sonucunda geri kazanım çalışmasında her zaman daha başarılı sonuçlar elde edilebilir. Geri kazanım sonuçlarının aksi ilgili yasal mevzuat ya da metot performans verilerinde belirtilmedikçe %80 ile %110 arasında değişmesi başarılı olarak kabul edilir. Sonuçlar konsantrasyona bağlı olarak değişiklik göstereceğinden

yasal limitlerin olduğu çalışmalarda düşük konsantrasyonlarda da çalışma yapılmalıdır. Eurachem rehberinde geri kazanım çalışması en az 6 tekrarla yapılması önerilmiştir. Çalışmaların ölçüm aralığına göre bir kaç konsantrasyonda yapılması gerekir(http://turklab.org/tr/TURKLAB_Rehber_01_Rev.2.pdf).

Geri kazanım hesabı sertifikalı referans materyal kullanılarak veya herhangi bir laboratuvar örneği kullanılarak yapılabilir. Laboratuvar örneğinde aranan analitin bulunup bulunmadığı bilinmediğinden çalışmada orijinal örnek ve zenginleştirilmiş örnek beraber çalışılır. Sertifikalı referans materyal ile yapılan ölçümlerde kullanılan formül;

$$\%R = (Q_B / Q_{CRM}) \times 100$$

%R= % geri kazanım oranı

Q_B = Sertifikalı referans materyallerin çalışması sonucunda bulunan değer

Q_{CRM} = Sertifikalı referans madde değeri

Laboratuvar örneğinin zenginleştirilmesi ile yapılan geri kazanım çalışmasında aşağıdaki formül kullanılır;

$$\%R = [(Q_Z - Q_O) / Q_{ZK}] \times 100$$

Q_Z = Zenginleştirilmiş örnek sonucu

Q_{ZK} = Zenginleştirme konsantrasyonu

Q_O = Orijinal örnek sonucu

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Kullanılan Cihaz ve Aletler

Kullanılan cihaz ve aletler	Marka
Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi	Shimadzu, AA-6800, Japonya
Otomatik örnekleyici	Shimadzu, ASC-6100, Japonya
Pirolitik grafit tüp	Shimadzu
Oyuk katot lambası(Mn)	Hollow Cathode Lamp L233-34NQ
Oyuk katot lambası(Se)	Hollow Cathode Lamp L233-25NU
Soğutucu Sirkülatör	EYELA CA1115A-1
ELİSA Reader	Techne
Su sistemi	Millipore, Milli-Q Rg, ABD
Güç Kaynağı	BioRad Power Pac, İngiltere
Otomatik Pipetler	Gilson(200µL, 1000µL, Pipetman, ABD
Ultrasonik banyo	LC 30
Etüv	Memmert(UM 400)

5.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

Kimyasal ve malzemeler	Özellikleri ve firmaları
Se standart(1g/L)	(SeO ₂ in 6,3 % HNO ₃) Merck(1.233 34NQ)
Mn standart(1g/L)	(MnCl ₂ in H ₂ O) Merck(1.233 25NU)
HNO ₃ (Nitrik asit)	(70 % (99.999% trace metals bas) (Merck)
Argon gazı	Yüksek saflıkta(% 99,996 saflıkta)(Linde Gaz)
Triton X-100	(Merck)
Pd(NO ₃) ₂ (10g/L) / HNO ₃ , %15 (Palladyum matrix modifier grafit fırın için)	(Merck)
Superoxide dismutase ELİSA KİT 96 TEST	CAYMAN
Glutation Peroxidase ELİSA KİT 96 TEST	CAYMAN
Sodyum sitrat içeren vakutainer serum separatör tüpleri	
Çeşitli boyda pipetler, balon jojeler, tüpler	

5.3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi ve Örneklerin Alınması

Çalışılacak obstrüktif uyku apne sendromlu hasta grubunun kan örnekleri(8cc), rutin tetkikler için, Somnus Uyku Bozuklukları Merkezi'ne(İstanbul) başvuran AHI>5 olan hastalardan, kontrol grubu ise polikliniğe başvuran ve AHI<5 olan hastalardan tamamlandı. Sabah polisomnografi sonrası aç karınla antikoagülan ajan sodyum sitrat içeren vakutainer serum separatör tüpü içine alındı. Bu yöntem sayesinde incelenecek olan elementlerin kontaminasyonu ya da kaybı söz konusu olmayacaktır. Kan örneği alınacak hasta gruplarının yaşları, cinsiyetleri, boyları, kiloları, meslekleri, eğitim düzeyleri, hangi şehirde yaşadıkları, herhangi bir kronik hastalıklarının, genetik hastalıklarının olup olmadığı, sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları ve düzenli olarak egzersiz yapıp yapmadıkları sorgulanarak kaydedildi.

Kontrol grubu olarak seçilen kişilerinde yaşları, cinsiyetleri, boyları, kiloları, meslekleri, eğitim düzeyleri, hangi şehirde yaşadıkları, herhangi bir kronik hastalıklarının, genetik hastalıklarının olup olmadığı, sigara ve alkol kullanma alışkanlıkları, beslenme alışkanlıkları ve düzenli olarak egzersiz yapıp yapmadıkları sorgulanarak kaydedildi. Hasta ve gönüllü (kontrol) grubuna yapılacak çalışma anlatılıp yazılı onay alındı. Çalışma projesi etik kurul tarafından onaylandı.

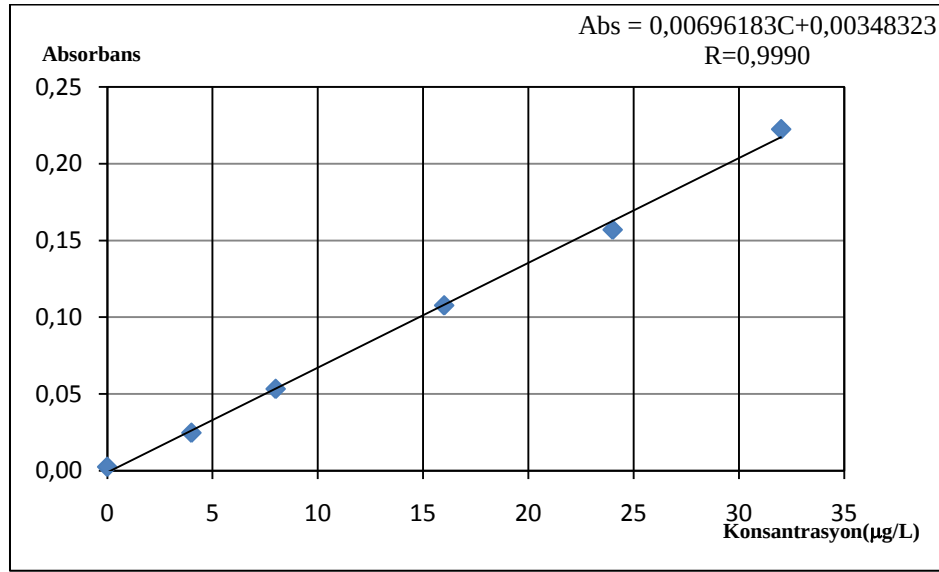
Serum Se(IV) ve Mn(II) konsantrasyonlarını belirlemek için tüpler kan alımının ilk 1 saati içinde serum eldesi için 3500 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Ayrılmış serum örnekleri eppendorf tüplere alınarak analize kadar -70°C de saklandı.

5.4. Serumda Selenyum Analizi İçin Standartlar Hazırlanması ve Kalibrasyon Eğrisi

Serumda Se analizinde matriks düzenleyici olarak Pd(NO₃)₂(Palladium matrix modifier for graphite furnace) ve Triton X-100 kullanılmıştır. Bunun için satın alınan Pd(NO₃)₂ (10g/L)/ (HNO₃, %15) balon joje içine aktararak 1 litreye %0,1 lik HNO₃ ile seyreltilerek hazırlandı. Triton X-100 ise konsantrasyonu %0,1 lik (v/v) olacak şekilde ultra saf su kullanılarak seyreltilerek hazırlandı.

Tayini yapılacak olan Se(IV) elementi için 1000 mg/L'lik selenyum titrisol(SeO_2 in 6,3% HNO_3) standardından önce 1,0 mg/L ara stok standart çözeltisi hazırlandı. Daha sonra bu ara stok çözeltiden optimum çalışma aralığında olacak şekilde 4,0; 8,0; 16,0; 24,0; 32,0 $\mu\text{g/L}$ konsantrasyonlarında çalışma standartları, $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ile Triton X-100 de katılarak son hacim 25,0 mL olacak şekilde seyreltilerek hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler için seyreltme işlemlerinde ve blank olarak da %0,5'lik (v/v) HNO_3 kullanıldı.

Hazırlanan standart çözeltiler otomatik örnekleyiciye konularak 196,0 nm de GFAAS ile ölçümleri yapılmış, Se(IV) konsantrasyonlarına karşı okunan absorbans değerleri grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Ayrıca bu eğrilere ait y eğim değeri ve R değeri hesaplanmış ve grafik üzerinde belirtilmiştir. Buna göre, çizilen kalibrasyon eğrisi Şekil 5.4'te verilmiştir.



Şekil 5.4: Selenyum Kalibrasyon Eğrisi

5.4.1. Serumda selenyum analizi ve GFAAS için enstrümental parametreler

Numune miktarlarının düşük olması ve yüksek proteinli yapı sebebiyle örnekler matrix düzenleyici kullanılarak çalışıldı. Matrix düzenleyici olarak $\text{Pd}(\text{NO}_3)_2$ ve Triton X-100 kullanılmıştır. Serum numuneleri 0,5 mL alınarak üzerine 1,0 mL

[Pd(NO₃)₂(10g/L) / %0,1 lik HNO₃ içinde] ve %0,1 lik Triton X-100 eklenmiştir. Numuneler direk olarak GFAAS ile ölçülmüştür. Sonuçlar seyreltme faktörü ile çarpılmıştır. Girişimleri engellemek için Zeeman zemin düzeltmesi kullanılmıştır. GFAAS ile serumda selenyum analizi için enstrümental parametreler Tablo 5.4 ve 5.4a’da verilmiştir.

Tablo 5.4: Serumda Selenyum Analizi Grafit Fırın Programı

Basamak	Sıcaklık(°C)	Çıkış süresi(s)	Kalış süresi(s)	Argon Akışı(L/dakika)
1	120	5	20	1,0
2	250	5	10	1,0
3	600	5	10	1,0
4	600	2	3	0,0
5	2200	1	3	0,0

Tablo 5.4a: Serumda Selenyum Analizi için GFAAS Enstrümental Parametreler

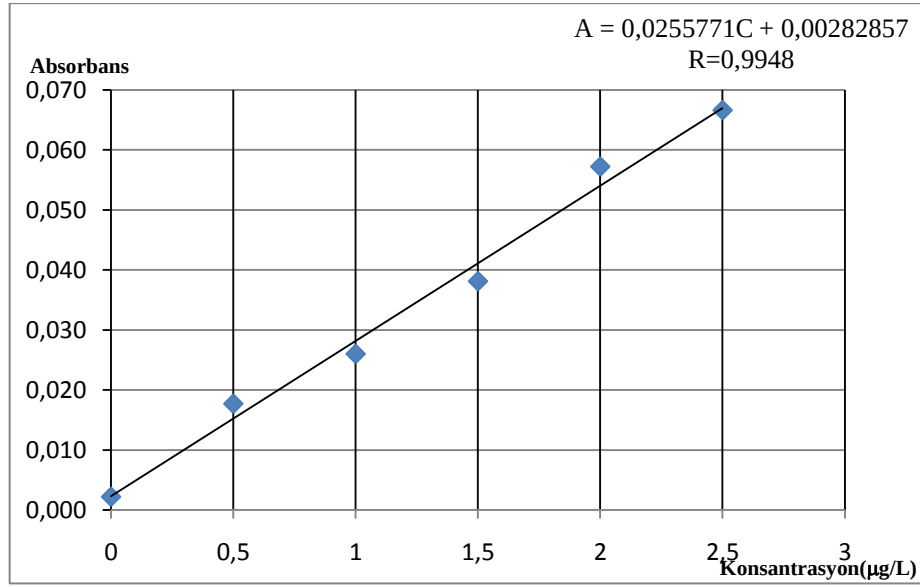
Dalga boyu	196,0 nm
Bant genişliği	1,0 nm
Lamba akımı	23 ma
Ölçüm modu	Absorbans
Zemin düzeltmesi	Zeeman etkili
Enjeksiyon Hacmi	20 µL
Işık Modu	BGC-D ₂

5.5. Serumda Mangan Analizi İçin Standartlar Hazırlanması ve Kalibrasyon Eğrisi

Serumda Mn(II) analizinde matriks düzenleyici olarak Triton X-100 kullanılmıştır. Triton X-100 konsantrasyonu %0,1 lik (v/v) olacak şekilde ultra saf su kullanılarak seyreltilerek hazırlandı.

Tayini yapılacak olan Mn(II) elementi için 1000 mg/L'lik mangan (MnCl_2 , H_2O 'da) standardından önce 1,0 mg/L ara stok standart çözeltisi hazırlandı. Daha sonra bu ara stok çözeltiden optimum çalışma aralığında olacak şekilde 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 $\mu\text{g/L}$ konsantrasyonlarında çalışma standartları, Triton X-100 de katılarak son hacim 25,0 mL olacak şekilde seyreltilerek hazırlandı. Hazırlanan standart çözeltiler için seyreltme işlemlerinde ve blank olarak da %0,5'lik (v/v) HNO_3 kullanıldı.

Hazırlanan standart çözeltiler otomatik örnekleyiciye konularak 279,5 nm de GFAAS ile absorbans ölçümleri yapılmış, Mn(II) konsantrasyonlarına karşı okunan absorbans değerleri grafiğe geçirilerek kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Ayrıca bu eğrilere ait y eğim değeri ve R değeri hesaplanmış ve grafik üzerinde belirtilmiştir. Buna göre, çizilen kalibrasyon eğrisi Şekil 5.5'te verilmiştir.



Şekil 5.5: Mangan Kalibrasyon Eğrisi

5.5.1. Serumda mangan analizi ve GFAAS için enstrümental parametreler

Numune miktarlarının düşük olması ve yüksek proteinli yapı sebebiyle örnekler matrix düzenleyici kullanılarak çalışıldı. Matrix düzenleyici olarak Triton X-100 kullanılmıştır. Serum numuneleri 0,5 mL alınarak üzerine 1,0 mL %0,1 lik Triton X-100 ve 1 mL %0,5'lik (v/v) HNO_3 eklenmiştir. Numuneler direk olarak GFAAS ile

ölçülmüştür. Sonuçlar seyreltme faktörü ile çarpılmıştır. Girişimleri engellemek için Zeeman zemin düzeltmesi kullanılmıştır. GFAAS ile serumda selenyum analizi için enstrümental parametreler Tablo 5.5 ve 5.5a’da verilmiştir.

Tablo 5.5: Serumda Mangan Analizi Grafit Fırın Programı

Basamak	Sıcaklık(°C)	Çıkış süresi(s)	Kalış süresi(s)	Argon Akışı(L/dakika)
1	150	5	20	1,0
2	250	5	10	1,0
3	600	5	10	1,0
4	600	2	3	0,0
5	2300	1	3	0,0

Tablo 5.5a: Serumda Mangan Analizi için GFAAS Enstrümental Parametreler

Dalga boyu	279,5 nm
Bant genişliği	0,2 nm
Lamba akımı	10 ma
Ölçüm modu	Absorbans
Zemin düzeltmesi	Zeeman etkili
Enjeksiyon Hacmi	20 µL
Işık Modu	BGC-D ₂

5.6. Serum Antioksidan Aktivite Düzeylerinin Tayini

OUAS’lı hastaların ve kontrol gruplarının antioksidan enzim aktivitelerini belirlemek için glutatyon peroksidaz(GPx) ile süperoksit dismutaz(SOD) enzim aktiviteleri tayin edildi. Bu amaçla ticari kitlerden faydalandı. Her iki enzim aktivitesi enzim aracılı immuno–sorbent(ELISA) yöntemi ile tayin edildi(Cayman Chemical, Ann Arbor, ABD). Hasta ve kontrol gruplarının serum örneklerine, ticari kit protokolüne göre, ELISA analizi uygulandı. Ayrıca ticari kit içinde bulunan standartlar aynı yöntemle dublike çalışılarak standart eğri elde edildi. Serum

örneklerinden elde edilen sonuçlar, önerilen hesaplama yöntemi ile hesaplandı; Sonuçlar U/ml şeklinde ifade edildi.

5.7. Serumda Selenyum ve Mangan Geri Kazanım Testi Çalışması

Serumda Se(IV) ve Mn(II) ile ilgili geri kazanım çalışmasında, kullanılan standart çözeltilerden ara konsantrasyondaki bir değer seçilerek zenginleştirme konsantrasyonu olarak belirlenmiştir. Orijinal örnek ve zenginleştirilmiş örnek olarak çalışılmıştır. İlk olarak seçilen ara konsantrasyondaki standart çözeltinin absorbansı okunmuş, ikinci olarak orijinal örneğin absorbansı okunmuş, daha sonra örnek çözeltilere ara konsantrasyondaki standart çözeltilerin ilave edildiği zenginleştirilmiş örnek dediğimiz çözeltinin absorbansı okunmuştur. Geri kazanım 5 örnek üzerinden yapılmış olup, hesaplamalar 4.10' da anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar ortalama değer alınarak verilmiştir.

6. BULGULAR

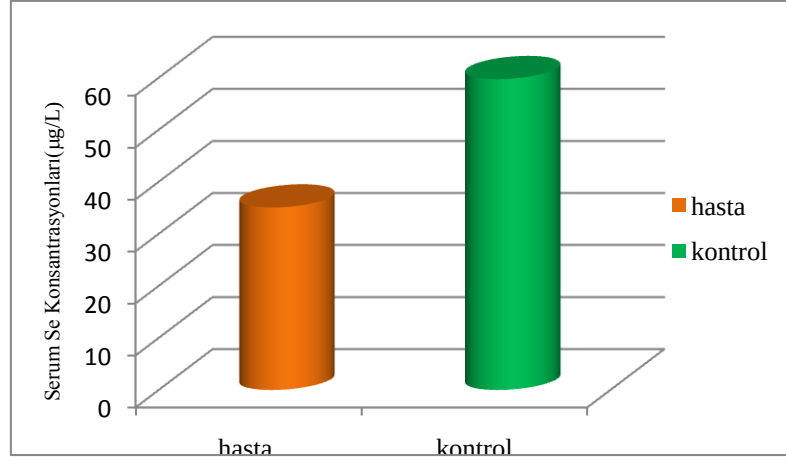
Çalışmaya katılan obstruktif uyku apne sendromlu 38 hasta ve kontrol grubu ise 27 sağlıklı gönüllü kişilerden oluşturuldu. Hasta grubunu oluşturanların hepsi obstruktif uyku apne sendromlu kişilerden oluşmaktaydı. Hasta grubunun yaş, boy, ağırlık verileri değerlendirildi. Şeker ve böbrek hastalığı bulunan hiçbir hasta bulunmamaktaydı. Sonuçları değerlendirmek için de Student-T testi kullanıldı.

Serum selenyum verileri hastalardan sabah polisomnografi sonrası aç karınla alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan ölçüldü. Bu veriler kontrol grubu sonuçları ile kıyaslandı. Elde edilen veriler **Tablo 6**'da verilmiştir.

Tablo 6: Serumda Se Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar

İstatistiksel Parametreler(Se)	Hasta Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=27)
Mean (Ortalama) (µg/L)	35,06	59,73
SD (Standart Sapma)	±10,12	±8,98
SEM (Ortalamanın Standart Hatası)	1,64	1,66
Min(En Küçük Değer)	19,36	43,70
Med(Orta Değer)	33,41	57,97
Max(En Yüksek Değer)	56,52	81,31

Serum Se(IV) düzeylerinin analizi sonuçlarına göre OUAS olan hastalarda (n=38) serum Se(IV) konsantrasyonlarının ortalaması 35,06±10,12 µg/L'dir. Bu değer kontrol grubunda (n=27) 59,73±8,98 µg/L olarak ölçülmüştür (Şekil 6).

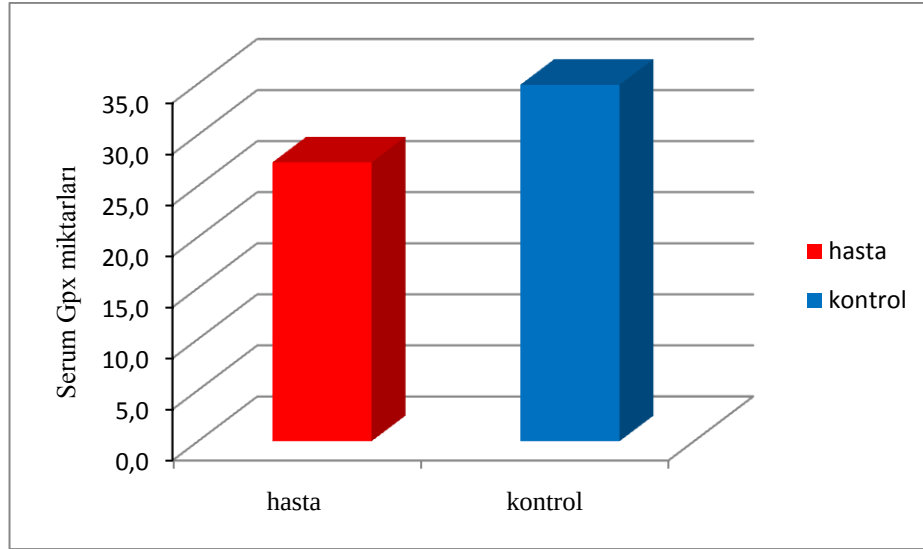


Şekil 6: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum Selenyum Değerleri

Glutasyon peroksidaz enzimi yapısında Se atomu içerir. GSH aracılı bir enzim olan GPx'in aktivitesi ticari kit yardımıyla spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. OUAS olan hastalarda(n=38) serum GPx düzeyleri ortalaması $27,30 \pm 11,70$, kontrol grubunda ise $34,90 \pm 13,70$ olarak bulunmuştur. Elde edilen değerlere ait istatistiksel veriler Tablo 6a ve çizilen grafik Şekil 6a'da gösterilmiştir.

Tablo 6a: Hasta ve Kontrol Gruplarında GPx Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar

İstatistiksel Parametreler(Gpx)	Hasta Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=27)
Mean (Ortalama)	27,30	34,90
SD (Standart Sapma)	$\pm 11,70$	$\pm 13,70$
SEM(Ortalamanın Standart Hatası)	1,90	2,50
Min(En Küçük Değer)	5,09	15,28
Med(Orta Değer)	25,47	30,59
Max(En Yüksek Değer)	71,30	81,49



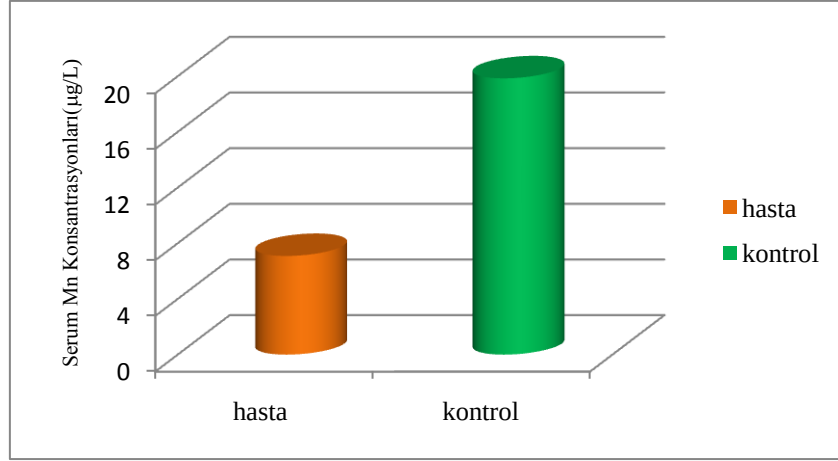
Şekil 6a: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum GPx Enzim Aktivitesi(U/ml)

Serum Mn(II) verileri de hastalardan sabah polisomnografi sonrası aç karınla alınan kan örneklerinden elde edilen serumlardan ölçüldü. Bu veriler kontrol grubu sonuçları ile kıyaslandı. Elde edilen veriler **Tablo 6b**'de verilmiştir.

Tablo 6b: Serumda Mn Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar

İstatistiksel Parametreler(Mn)	HastaGrubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=27)
Mean (Ortalama) (µg/L)	7,09	19,85
SD (Standart Sapma)	±2,33	±9,14
SEM (Ortalamanın Standart Hatası)	0,38	1,76
Min(En Küçük Değer)	2,52	8,87
Med(Orta Değer)	7,23	14,72
Max(En Yüksek Değer)	10,98	38,47

Serum Mn(II) düzeylerinin analizi sonuçlarına göre OUAS olan hastalarda (n=38) serum Mn(II) konsantrasyonlarının ortalaması $7,09 \pm 2,33$ µg/L'dir. Bu değer kontrol grubunda (n=27) $19,85 \pm 9,14$ µg/L olarak ölçülmüştür(Şekil 6b).

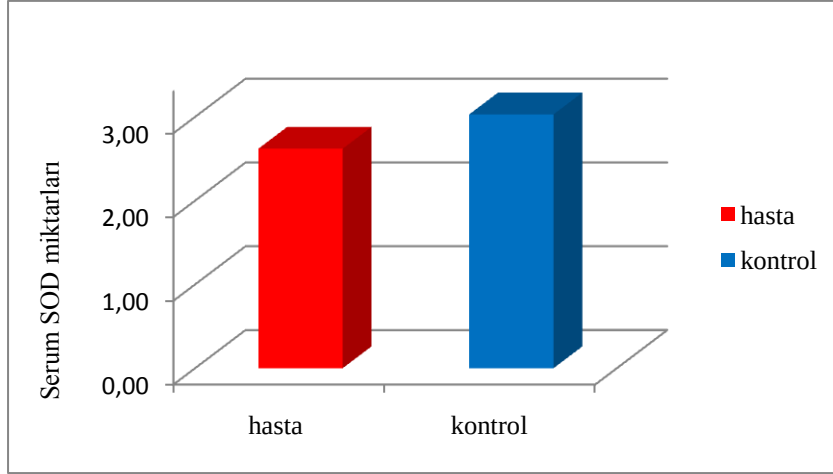


Şekil 6b: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum Mangan Değerleri

Mn-SOD bir mangan ve bir alt birim içeren homotetramer yapıda enzim olup olan SOD'ın aktivitesi ticari kit yardımı ile spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. OUAS olan hastalarda (n=38) serum SOD düzeyleri ortalaması $2,62 \pm 1,83$ kontrol grubunda ise $3,03 \pm 1,71$ olarak bulunmuştur. Elde edilen değerlere ait istatistiksel veriler Tablo 6c ve çizilen grafik Şekil 6c'de gösterilmiştir.

Tablo 6c: Hasta ve Kontrol Gruplarında SOD Tayini ve İstatistiksel Sonuçlar

İstatistiksel Parametreler(SOD)	Hasta Grubu (n=38)	Kontrol Grubu (n=27)
Mean (Ortalama)	2,62	3,03
SD (Standart Sapma)	$\pm 1,83$	$\pm 1,71$
SEM(Ortalamanın Standart Hatası)	0,30	0,32
Min(En Küçük Değer)	0,30	1,00
Med(Orta Değer)	2,35	2,30
Max(En Yüksek Değer)	9,00	7,60



Şekil 6c: OUAS'lı Hasta ve Kontrol Grubu Serum SOD Enzim Aktivitesi(U/ml)

OUAS'lı hastaların ve kontrol gruplarının antropometrik, polisomnografik ve serum biyokimya sonuçları Tablo 6d özetlenmiştir.

Tablo 6d: OUAS'lı Hastaların ve Kontrol Gruplarının Antropometrik, Polisomnografik ve Serum Biyokimya Sonuçları

	OUAS	Kontrol Grubu	P değeri
Antropometrik Sonuçlar			
Yaş	41,8 ± 9,0	41,0 ± 8,9	0,7210
Ağırlık (kg)	91,4 ± 13,3	79,7 ± 16,6	0,0030
Boy (m)	1,75 ± 7,00	1,71 ± 10,00	0,0659
VKİ (kg/m ²)	30,1 ± 4,3	27,3 ± 4,3	0,0137
Polisomnografik Veriler			
AHI	15,0 ± 8,0	3,0 ± 2,0	<0,0001
Oksijen satürasyonu(%)	79,5 ± 21,2	95,4 ± 11,2	<0,0001
Biyokimya Verileri			
Total lipid (mg/dl)	570,2 ± 207,6	534,3 ± 126,9	0,4143
Trigliserid (mg/dl)	219,3 ± 177,3	141,6 ± 74,3	0,0304
Total kolesterol (mg/dl)	217,7 ± 41,8	210,0 ± 45,8	0,4765
LDL kolesterol (mg/dl)	97,4 ± 23,2	137,3 ± 41,9	<0,0001
HDL kolesterol (mg/dl)	35,8 ± 5,5	44,6 ± 11,0	<0,0001

Se(IV) ve Mn(II) geri kazanım çalışmalarının sonuçları Tablo 6e ve Tablo 6f'de verilmiştir.

Tablo 6e: Serumda Selenyum Analizi Geri Kazanım Testi

Standart çözelti konsantrasyonu	13,00 µg/L
Serum konsantrasyonu	62,23 µg/L
Zenginleştirilmiş örnek konsantrasyonu	74,10 µg/L
% Geri Kazanım	91,30

Tablo 6f: Serumda Mangan Analizi Geri Kazanım Testi

Standart çözelti konsantrasyonu	1,30 µg/L
Serum konsantrasyonu	8,13 µg/L
Zenginleştirilmiş örnek konsantrasyonu	9,37 µg/L
% Geri Kazanım	95,38

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku sırasında üst hava yolundaki tıkanıklıklar nedeniyle tekrarlayan solunumsal bozukluklar (apne, hipopne) sonucu gelişen, birçok vücut sistemini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Hastalık uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, uyanma reaksiyonları (arousal: elektro fizyolojik olarak >3 saniye süresince elektroensefalogram (EEG) dalga frekansında ani artışla saptanan, uyanma reaksiyonu) sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı oluşturmakta, sonuçta hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır. Günün ilk saatlerinde (sabah 06.00 ile 12.00 arası) artış gösteren akut miyokard enfarktüsü, ani ölüm, ritm bozuklukları ve hipertansif krizleri OUAS'ın toplum sağlığı açısından önemini sergilemektedir (Demir 2007).

Nefes alıp verme ve uyuma en önemli fizyolojik olaylardır. Uykuda solunum durması olayı farklı komplikasyonların gelişmesine neden olur. Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda OUAS ile vasküler risk faktörü olarak düşünülen obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte artmış kardiyovasküler, serebrovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkisi bildirilmiştir (Pamuk, Çömlekçi, Öztura, İtil, Gülcü, Altekin, Göktaş, Sarı, Bayraktar ve Yeşil, 2012).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan sistem lehine bozulması, lipid peroksidasyonu ve serbest radikal/reaktif oksijen ürünlerinin açığa çıkmasıyla sonucunda organizmada hücrel hasar oluşumudur. Oksidatif strese karşı organizmanın antioksidan savunma mekanizmalarının yetersizliğinde hücrelerde hasar oluşur. Yaşlanma süreci ve kardiyovasküler hastalıklar, kanser, sepsis, dejeneratif nörolojik hastalıklar, böbrek yetmezliği, infertilite, kas ve karaciğer hastalıkları gibi çoğu hastalığın patogeneğinde kritik bir öneme sahiptir (Tabakoğlu ve Durgut, 2013).

Oksidatif stres ve koroner arter hastalıklarının neden olduğu kalp-damar hastalıkları arasındaki güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Oksidatif stres, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu dahil lipid peroksidasyonuna sebep

olabilir. Koroner arterlerde plakların gelişmesi ile doğrudan bağlantılıdır. Oksidatif stres farklı mekanizmalar ile kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna neden olabilir (Dasgupta ve Klein, 2014).

Organik moleküllerden enerji açığa çıkarılmasında oksijenin kullanılması, aerobik organizmaları, fizyolojik ve metabolik süreçlerden kaynaklanan toksik oksijen ürünlerinin zararlı etkilerine maruz bırakmaktadır. Reaktif oksijen metabolitlerini nötralize etmek için antioksidan savunma sistemi gelişmiştir. Bu sistemin görevi hücreyi, oksijenin tam olmayan indirgenmesi sırasında oluşan serbest radikallerin zararlı etkilerinden korumaktır (Gönenç, 1997).

Antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı moleküller olup, oluşan oksidan molekülleri, hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. GSH-Px de bu enzimlerden birisidir (Roux, Loffler ve Gray, 1995).

Reaktif oksijen türleri (ROT) hücre büyümesi, farklılaşması, ilerlemesi ve ölüme sebep olabilmektedir. ROT'un düşük konsantrasyonları mikroorganizmalara karşı hücre içi sinyalizasyon ve savunmada yararlı olup daha yüksek miktarlarda yaşlanma süreci, bağışıklık ve endokrin fonksiyonların, kanser, iskemi gibi arızaların da dahil olduğu kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda önemli rol oynar. ROT birikimine karşı bir önlem olarak, birçok enzimatik olmayan ve enzimatik antioksidan aktiviteleri mevcuttur (MatÉsa, Pérez-Gómez ve Castroa, 1991).

Öztop ve ark., akut atak nedeniyle hastanede yatan 45 astımlı olguyu ağır ve orta-hafif olarak iki alt gruba ayırmıştır. Serum MDA, GSH-Px ve SOD düzeyleri ölçüp sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırmışlardır. Tüm astımlı hastalarda serum GSH-Px ve SOD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük, MDA düzeyi ise yüksek bulunmuştur. Artmış oksidan salınımı ve azalmış antioksidan düzeyinin astım etyopatogenezinde rol oynayan ve hastalığın şiddeti ile de ilişkili olabilen faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür (Öztop, Demir, Saydam, Öztop ve Çelikten, 2002).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında oksidan-antioksidan dengesi gösteren bazı biyokimyasal faktörlerle hastalığın şiddetini yansıtan uyku

parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku merkezinde Polisomnografi kaydı yapılan toplam 93 hastada Serum total oksidan seviyesi (TOS) ve total antioksidan seviyesi (TAS) düzeyleri ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cins, vücut kitle indeksi ve semptom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Hastaların apne hipopne indeksi (AHİ) ortalaması 25,1 adet/saat iken, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunan parametreler; apne-hipopne indeksi, arousal indeksi, oksijen desatürasyon indeksi, serum TOS ve serum TAS açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grubunda TOS ve TAS ortalaması sırasıyla 34,2 mmol /L ve 1,18mmol /L olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise TOS ve TAS ortalaması sırasıyla 21,7 mmol /L ve 1,54 mmol /L'dir. OUAS hastalarında oksidatif stres düzeyi artarken antioksidan düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (Abakay, Şen, Yüksel, Palancı, Yılmaz, Tanrikulu ve Abakay, 2014).

Serum selenyum (Se), antioksidan enzim (glutasyon peroksidaz, GSH-Px, süperoksit dismutaz, SOD ve katalaz, CAT) aktiviteleri ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri, lipid peroksidasyonun, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ile arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada yaş ve cinsiyet yönünden eşleştirilen ve bir ay boyunca ilaç tedavisi yapılan 28 hasta ve 28 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki grupta da, eritrosit MDA, GSH-Px, SOD, Se ve CAT düzeyleri ölçülmüştür. MDA ve SOD düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken CAT, GSH-Px aktiviteleri ve serum Se düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir. Plazma GSH-Px aktivitesi ve Se konsantrasyonu arasında hastalarda pozitif korelasyon, CAT ve SOD aktiviteleri ve MDA düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Özdemir, Çetinkaya, Ersan, Küçükosman ve Ersan, 2009).

Kalp ameliyatı geçirmiş hastalarla yapılan bir çalışmada serum selenyum ve çinko düzeyleri ameliyat öncesi ve sonrası olmak üzere kendi aralarında karşılaştırılmıştır. Ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası serum Se(IV) ve Zn(II) düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu ($p<0.001$), aynı şekilde hastaların kontrol grupları ile karşılaştırılmasında ise iki elementinde kontrol gruplarında yüksek ve

istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Kalp hastalıklarının önlenmesinde antioksidan özellikteki GPx enziminin yapısında bulunması ve onun ko-faktörü olması, yaşlandıkça Se(IV) eksikliğine bağılı olarak kalp hastalıklarının ortaya çıkmasında önemli bir parametre olduğunu ortaya konmuştur. Kalp hastalarında dolaşımın yeterince sağlanamaması ve bu nedenle akciğerlerden oksijenin kana tam olarak geçişinin mümkün olamaması kanın yapısında bulunan enzimleri ve aktivitelerini azaltmaktadır. Ayrıca bu antioksidan enzim sistemindeki azalma oksidatif stresi arttıracak için, enzimlerin E vitamini ve başka antioksidan elementlerle etkileşiminden dolayı da oksidatif hasarlardan hücre membranını koruyamamaktadır (Coşkun, 2013).

Kalp yetmezliği olan hastalarda antioksidan enzim aktivitesinin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Glutasyon peroksidaz (GSHPx), süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin aktivasyonunda selenyum, mangan, çinko ve bakır elementleri gerekli eser elementleridir (Hiraoka, Nakayama, Iida, Yasui, Matsumura ve Fujita, 2011).

Mineraller, vitaminler ve proteinler insan sağlığı için önemli bir yere sahiptir. Bunlar belli bir miktarda vücuda alınmalıdır. Makro ve mikro düzeyde olan esansiyel minerallerden olan iz elementlerin vücutta çok önemli fonksiyonları vardır. Bu elementlerden selenyum vücutun korunma ve savunma sisteminin bir parçasıdır. Hücreleri oksijenin serbest köklerinin oluşturduğu zararlardan korur ve GSH-Px hücrede oluşan H_2O_2 ve yağ asidi peroksidazlarını parçalar. Se'nin koruyucu etkisi E vitamini ile pekiştirilir. Selenyum eksikliği kanser, kalp hastalıkları, eklem hastalıklarına sebep olabilmektedir. Selenyum böbrek ve karaciğerde diğer dokulara göre fazla bulunmaktadır (Kınık ve Kavas, 2002).

Selenyum ve antioksidan sistemin etkilerini aydınlatmak amacıyla yapılan çalışmalarda selenyumun ROT üretimini azaltıp, glutasyon peroksidaz (GPx) ve tioredoksin redüktaz (TrxR) gibi antioksidan enzimlerin düzeyi ve aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir. Bu sebeple mitokondriyal işlev bozukluğu ve oksidatif stres ile ilişkili diğer hastalıklar için selenyum elementini iyi bir tedavi etkeni olarak önerilmiştir (Wojewoda, Duszyński ve Szczepanowska, 2010).

Kan selenyum konsantrasyonu (Se-B) ve oksidatif stres düzeyleri - antioksidan kapasite arasındaki ilişkiyi tanımlamak için 337 çocuk üzerinde bir çalışma yürütülmüştür (ortalama yaş: 8.53 ± 1.92 yıl). Bireyler 1.grup Se-B $< 70 \mu\text{g/L}$, 2.grup Se-B: $70-76,9 \mu\text{g/L}$, 3.grup Se-B: $77-83,9 \mu\text{g/L}$, 4.grup Se-B $\geq 84 \mu\text{g/L}$ şeklinde ayrılmıştır. Bu gruplarda İdrar total antioksidan durumu (TAS) araştırılmıştır. 4. Grupta TAS 1. ve 3. gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Se-B ve TAS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yüksek Se-B'nin daha yüksek toplam antioksidan savunma oluşturduğu bildirilmiştir (Gać, Pawlas, Poręba, Poręba, Górka, Januszewska, Olszowy ve Pawlas, 2015).

Akut Miyokart Enfarktüsü tanısı konulan 20 hasta (7 kadın, 13 erkek) ve 24 sağlıklı kontrolün (14 kadın, 10 erkek) kan selenyum ve glutatyon peroksidaz düzeyleri ölçülmüştür. Çalışma sonucu akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda kontrol grubuna göre kan selenyum düzeylerinde istatistiksel olarak azalma saptanırken, glutatyon peroksidaz düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır. Ayrıca sigara içmeyenlerde selenyum ve GSH-Px aktivitesi içenlere göre yüksek bulunmuştur (Günaldı, 2009).

Kardiyak hipofonksiyon ile eser elementlerin eksikliklerinin arasında ilişki olduğuna dair korelasyonlar henüz aydınlatılmamıştır. Kalp hipofonksiyon hasta grubu ($n = 40$) ve normal kardiyak fonksiyon ($n = 15$) olan kontrol grubu arasındaki seviyelerini karşılaştırmak için yüksek çözünürlüklü plazma kütle spektrometresi ile serum içinde 25 element ve GSHPx enzim düzeyi ölçülmüştür. Kontrol grubu ile kalp hipofonksiyonu hasta grubu karşılaştırıldığında serum selenyum ve mangan konsantrasyonlarında belirgin azalmalar gözlenmiştir. Selenyum içeren GSH-Px aktivitesi hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Eser element eksikliği, özellikle selenyum eksikliğinin, eser elementler gerektiren antioksidan enzimlerinin aktivitesini azaltarak ortaya çıkan artmış oksidatif stres nedeniyle kardiyak disfonksiyonuna yol açan koroner mikro dolaşımı zarar verebileceği bildirilmiştir (Hiraoka ve ark., 2011).

Anjiyografik olarak KAH tanısı konmuş 37 hasta 15 kontrol grubu ile yapılan çalışmada, eritrosit GPx aktivitesinin ve Se düzeyinin, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını görülmüştür. KAH'nın şiddetinin artmasına bağlı olarak eritrosit

GPx aktivitesinin ve Se düzeyinin azaldığı belirtilmiştir (Yeğin, Yeğin, Alıcıgüzel, Değer ve Semiz, 1997).

Hagenah ve ark. OUAS prevalansı yaklaşık %14-65 aralığında KAH olan 47 erkek 3 kadından oluşan 50 katılımcıyla yaptıkları çalışmada 10 yıl süre ile KAH olan 50 hastada OUAS'ın etkisi araştırılmıştır. Bu süreçte OUAS olan 25 hastadan 4 ü, OUAS olmayan 25 hastadan 5'i kardiyovasküler komplikasyonlar sebebiyle ölmüştür. OUAS olmayanlarla KAH olan hastalar arasında arasından anlamlı bir farkın olmadığı hayatta kalma eğrisinde gösterilmiştir (Hagenah, Gueven ve Andreas, 2006).

Tanguy ve ark. 15 erkek fareye on haftalık (1,5 mg Se / kg diyet) zenginleştirilmiş selenyum diyeti; kontrol grubuna (n = 15) ise 0.05 mg Se / kg diyet içeren standart bir diyet uygulamış ve çalışmanın sonucunda selenyum takviyesinin önemli ölçüde hayvanların selenyum durumunu arttırdığını göstermiştir (Selenyum vs% 91: Kontrol% 36, $p<0.05$). Ayrıca selenyumun sol ve sağ ventriküle, kardiyak mitokondriyal ve sitozolik glutatyon peroksidaz faaliyetlerinde önemli bir artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar iskemi-reperfüzyon hasarına karşı selenyumun potansiyel koruyucu etkisini gösterip, peroksitlerin reperfüzyon sendromunun bazı yönlerinin oluşumunda önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Tanguy, Boucher, Besse, Ducros, Favier, De Leiris, 1998).

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların serum örneklerinden elde edilen verilere bakıldığında Se(IV) ve Mn(II) elementlerinin düzeyleri kontrol grupları ile karşılaştırıldığında düşük bulunmuş, iki grup arasındaki farkın yapılan istatistiksel çalışma sonucu anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$). Selenyum elementi antioksidan özelliğe sahip olup, antioksidan özellikteki glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enziminin yapısında bulunmaktadır. Biyolojik önemi de bu enzimin bir ko-faktörü olmasından kaynaklanmaktadır.

İnsanlarda ve hayvanlarda mangan, kemik mineralizasyonu, protein ve enerji metabolizmasında, metabolik düzenlemede, zararlı serbest radikal türlerden hücrel korunmada önemli bir rol oynar. Metalloenzimlerin ve enzim aktivatörünün bir bileşenidir. Mangan ihtiva eden enzimler arginaz, piruvat karboksilaz, ve mangan-süperoksit dismutaz (MnSOD) dır. Mangan çok sayıda enzimleri aktive etmektedir.

Mangan önemli bir besin olmasına rağmen, solunum veya sindirim yoluyla yüksek seviyelere maruz kalmanın bazı olumsuz sağlık etkileri olabilir. Mangan hem inorganik hem de organik formlarda mevcut olabilir. (ATDRS, 2012).

Temel metaller hücre homeostazının bakım için çok önemlidir. İnsanlarda fizyolojik fonksiyonları bilinen 23 element arasından demir (Fe) ve mangan (Mn) da dahil olmak üzere 12 metal bulunmaktadır. Bu metallere aşırı maruz kalma nörodejenerasyon dahil olmak üzere patolojik koşulların oluşmasına sebep olabilir. Özellikle mitokondrideki oksidatif stres Fe, Mn ve Hg toksisitesinde ortak bir özelliktir. Mn, dopamin (DA) okside reaktif türler üreten, metabolitlerin birikimine yol açan ve aynı zamanda oksidatif stres ile sonuçlanan, mitokondriyal fonksiyonunu etkileyebilir. Nörotoksik etkilerini azaltmak amacıyla bu metallere maruz kalma kaynakları, beynin içine taşıma mekanizmalarını ve tedavi yöntemleri ele alınmalıdır (Farinaa, Avilab, Batista Teixeira da Rochac ve Aschnerd, 2013).

Afrikanlı çocuklarda gözlenen bir motor nöron hastalığı olan konzo ile ilgili yapılan bir çalışmada temel iz elementler ve nörokognitif ve motor bozukluklar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Demir, bakır, çinko, selenyum ve nörotoksik, kurşun, cıva, mangan, kadmiyum ve kobalt konsantrasyonları 123 konzo olan çocuk (ortalama yaş 8.53 yıl) ve 87 konzo olmayan çocukta (ortalama yaş 9.07 yıl) plazma kütle spektrometresi (ICPMS) kullanılarak ölçülmüştür. Konzo olan çocuklarda kontrollere göre selenyum, bakır ve çinko göreceli düşük seviyelerde bulunmuştur. Selenyum eksikliğinin konzo motor bozuklukları için bir risk faktörü olduğu ayrıca siyanür ve düşük selenyumun birlikte etkileri konzo hastalığında oksidatif hasarı aracılık edebileceği belirlenmiştir. Antioksidan ve siyanür tutucu özelliklere sahip Selenoproteinler konzoyu önlemeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür (Bumokoa, Sadikib, Rwatambugag, Kayembab, Okitundua, Mumba Ngoyic, Muyembec, Banae, Boivinf ve Tshala-Katumbaya, 2015).

Mangan (Mn), kemik oluşumu, aminoasit, lipit ve karbohidrat metabolizmasında yer alan temel bir eser elementtir. İnsanlarda aşırı Mn merkezi sinir sisteminin belirli bölgelerini etkileyerek nörotoksik etki gösterebilir (Sánchez-González, López-Chavesa, Gómez-Aracenab, Galindoc, Arandaa ve Llopisa, 2015).

Gebe koyunlarda oksidatif stres ve antioksidan enzim aktiviteleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Bakır (Cu), Çinko (Zn), Mangan (Mn) ve Selenyum'un (Se) plazma seviyeleri ölçülmüştür. Malondialdehit (MDA: lipid peroksidasyonu indeksi) seviyesinin oksidatif stres ile arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. SOD ve GPX aktiviteleri ve Cu ve Zn konsantrasyonlarında ise kanda antioksidan azalmasıyla ilişkili olarak azaldığı görülmüştür (Mohebbi-Fani, Mirzaei, Nazifi, Tabande ve Shabboei, 2014).

Oksidatif strese neden olan reaktif oksijen türlerini ortada kaldırmak için süperoksit dismutazlar (SOD) ve katalazlar (CAT) gibi bazı spesifik metalloenzimler büyük önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada demir, mangan ve bakır iyonları içeren koordinasyon bileşikler uygun bir ligant kullanılarak sentezlenmiştir. Bileşiklerde SOD ve CAT değerlendirilmiştir. Demir ve mangan SOD ve CAT aktivitesi gösterirken bakır sadece CAT aktivitesi göstermiştir. Bakır ve manganın SOD aktiviteleri benzer ve yaklaşık olarak demirden 70 kat yüksek ölçülmüştür. Mangan bileşiği demirden daha fazla CAT aktivitesi göstermiştir. Demir, bakır, mangan ve kompleksleri koruyucu antioksidan etkileri belirtilmiştir. Antioksidan aktivite sırası demir>bakır>mangan şeklindedir (Ribeiroa, Fernandesb, Melob, Ferreirab, Lessab, Francoc, Schenk d, Pereiraa ve Jr, 2015).

Se(IV) elementi glutatyon peroksidaz enziminin bir kofaktörü olup aynı zamanda antioksidan özellik göstermektedir. Se düzeylerinin düşüklüğü GPx aktivitesinin düşüklüğü ile paralel görülmüştür. Orta ve ağır dereceli OUAS hastalarında yapılan bir çalışmada GPx aktiviteleri ile SOD aktiviteleri bizim çalışmamıza paralel bulunmuştur (Chen, Guo, Tseng, Wang ve Liu, 2013). Aynı çalışmada tayin edilen eser elementlerden serum Zn düzeyi, eritrosit Se düzeyi düşük, serum Cu ve Fe düzeyleri ise yüksek saptanmıştır. Bu çalışma hipotezimizi güçlendirmekte, serum veya eritrosit eser element düzeylerinin antioksidan enzim aktivitelerini değiştirebildiğini kanıtlamaktadır.

Çalışmamızın konusunu teşkil eden “Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu” hastaların serum örneklerinden elde edilen sonuçlara göre Se(IV) elementi düzeyleri $35,06 \pm 10,12$ µg/L, kontrol grubunda ise $59,73 \pm 8,98$ µg/L olarak; Mn(II) elementi hastalarda $7,09 \pm 2,33$ µg/L, kontrol grubunda $19,85 \pm 9,14$ µg/L olarak tayin

edilmiştir. Görüldüğü gibi iki element için elde edilen değerler hasta gruplarında kontrol gruplarına göre düşük bulunmuş, iki grup arasındaki farkın da yapılan istatistiksel çalışma sonucu anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.0001$). Bu düşüklük GPx ve SOD aktivitesinin de azalmasına neden olabilecek önemli bir bulgudur. OUAS hastalarında azalmış Se(IV) ve Mn(II) düzeyleri antioksidan sistemin aktif hale gelmesini geciktirmektedir.

Özellikle yaşlılarda metabolizmanın yavaş olması bununla bağlantılı olarak vitaminler, mineraller gibi esansiyel olan elementlerinde kana geçişlerini yavaşlatmaktadır. Ayrıca kalp hastalıkları, akciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarda ve üst solunum yollarındaki deformasyon sonucu solunum olayı yavaşlamakta, bu nedenle de akciğerlerden oksijenin kana tam olarak kana geçişi engellenmekte, sonucunda da kanın bileşiminde yer alan enzimleri ve aktivitelerini azaltmaktadır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar, SOD aktivitesinin OUAS hastalarında ($2,62\pm1,83$ U/ml) kontrol gruplarına ($3,03\pm1,71$ U/ml) göre daha düşük olduğunu göstermiştir, ancak elde edilen sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,10$). GPx aktivitesi ise OUAS'lı hastalarda ($27,30\pm11,70$ U/ml), kontrol gruplarına ($34,90\pm13,70$ U/ml) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Sonuçların literatürle karşılaştırıldığında uyumlu olduğu görülmüştür.

Sales ve arkadaşlarının OUAS'lı hastaların eritrositlerinde yapmış olduğu çalışmada SOD aktivitesi, kontrollere göre anlamlı düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada eritrosit katalaz aktivitesinin OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiği görülmektedir. Bizim çalışmamız bu çalışmaya göre farkı örneklemelerden kaynaklanmaktadır. Biz serum örneklerinde çalışırken, Sales (Sales, Bruin, D'Almeida, Pompeia, Francisco, Bueno, Tufik ve Bittencourt, 2013) anaerobik metabolizmayı kullanan eritrositlerde çalışmıştır.

Beyin kortikal nöronlarında yapılan deneysel bir çalışmada, hücreler OUAS'nun önemli bir bileşeni olan kronik intermitan hipoksiye maruz bırakılmıştır. Bu çalışmada hücrelerin aşırı miktarda reaktif oksijen türü ürettiği tespit edilmiş, buna karşı antioksidan savunma sistemi olarak da özellikle Mn-SOD eksprese ettikleri

saptanmıştır. Bu çalışma oluşan hipoksemiye karşı hücrelerin antioksidan savunma sistemini aktive ettiğini göstermektedir (Shan, Chi, Ke, Luo, Qian, Gozal ve Liu, 2007). Mn, MnSOD enziminin bir kofaktörü olarak görev yapmakta, özellikle mitokondriyal antioksidan savunmayı güçlendirmektedir.

Yapılan çalışmalardan görüldüğü gibi insan metabolizmasının düzenli bir şekilde ve sağlıklı çalışabilmesi için hava, su ve besin desteğine gereksinimi vardır. Bunların da insan vücuduna girişleri kişilerin düzenli ve dengeli beslenmeleri ile gerçekleştirilmelidir. Ayrıca metabolizmanın düzenli şekilde çalışması için yapılması gereken spor ve yürüyüş gibi aktiviteler de azalmakta, teknolojinin gelişmesi ile insanlar sürekli hareketsiz bir konumda uzun süre oturmaya maruz bırakılmaktadırlar. Günümüzde dengeli beslenme olayı gitgide fast-food şekline dönüşmekte, obezite ile mücadele ve hastalıkların çeşitliliği artış göstermektedir. Bunun sonucunda çeşitli yan etkilerle beraber küçük yaşlardan itibaren çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu son yıllarda artış göstermiş olup obezite ve kalp hastalıkları ile beraber ortaya çıktığı da görülmektedir. OUAS'ın tedavisi yapılmakta olup hastaların çoğu doktor kontrolünde tedaviye yanıt vermektedir. Bu hastalığın önlenmesinde uygulanan tedavi yöntemleri de farklı olabilmektedir (Cihaz kullanımı gibi). Çalışmamızın konusu olan elementlerimizden selenyum vücudumuzda önemli bir görev yapan GPx enziminin yapısında, diğer elementimiz mangan da SOD'un yapısında aktif rol oynamalarından dolayı önem taşımaktadır. OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre azalan Se(IV) ve Mn(II) düzeylerinin azalan GPx ve SOD aktiviteleri ile gösterdiği paralellik, hastaların antioksidan savunma sistemlerinin zayıflayarak oksidatif strese açık hale geldiğini göstermiştir. Çalışmamız, OSAS hastalarının Se(IV) ve Mn(II) takviyesi yaparak, antioksidan kapasitelerini arttırabileceğini ve tedavilerine destek oluşturabileceğini düşündürmüştür.

8. KAYNAKLAR

- Abakay Ö, Şen HS, Yüksel H, Palancı Y, Yılmaz S, Tanrıkulu AÇ, Abakay A. Relationships between oxidative stress and sleep parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014; 5 (2): 271-275.
- Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza yayınları, 1995:1-73.
- Akkuş İ, Şekeroğlu MR, Üner A, Aköz M, Kurt E. Selenium: Distribution, metabolism and pathophysiology. *S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi*. 1991; Cilt:7 Sayı:4 Sayfa:547-551.
- Aksu T, İlkey E. Obstructive sleep apnea syndrome, *Arch Turk Soc Cardiol*. 2007; 35(6), 382-390.
- Akyüz A. Uyku apne sendromlu hastalarda serum bakır ve çinko düzeylerinin belirlenmesi. M.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2006, İstanbul(Danışman: Prof. Dr. Türkan Yurdun).
- Altekin E, Çoker C, Şişman AR, Önvural B, Kuralay F, Kırımlı Ö. The relationship between trace elements and cardiac markers in acute coronary syndromes, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2005; 18: 235–242.
- Asimov I. Asimov's Chronology of Science & Discovery(1989). Çeviren: Topçugil E. 1. Baskı, İmge kitapevi yayınları, Ankara; 2006, s: 216-341.
- ATDRS. Toxicological profile for manganese. 2012.
- Ateşhan A, Yılmaz S, Karahan İ, Pirinççi İ, Taşdemir B. The effects of vitamin E and selenium on cypermethrin-induced oxidative stress in rats. *Turk J Vet Anim Sci*. 2005; 29: 385-391.
- Atılğan ZA, Abakay A, Ülgen S. Tıkayıcı uyku apne sendromu ve kardiyovasküler sorunlar. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011; 38 (2): 253-256.

- Aydoğdu S. Kolestazda medikal tedavi. Ege Üniversitesi, Tıp Fakóltesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı. Güncel Pediatri: 125-131.
- Barış Yİ, Artvinli M, Özesmi M. et al. Somnolance and sleeping disturbances due to intermittant upper airway obstruction in an obese patient path. Resp. 1973; 9: 630-35.
- Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ed: Barış Yİ. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara. 1993; 1-4.
- Başoğlu ÖK, Yürekli BS, Taşkıranlar P, Tunçel Ş, Yılmaz C. Questionnaire survey of Ege Obese Patient School: Relationship between obesity and obstructive sleep apnea syndrome symptoms and daytime sleepiness. Ege Journal of Medicine. 2011; 50 (2): 111-117.
- Benbir G, Karadeniz D. Obstructive sleep apnea syndrome in pediatric age group. Journal of Turkish Sleep Medicine 2014; 2: 38-42.
- Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1394–1397.
- Bumokoa GM-M, Sadikib NH, Rwatambugag A, Kayembec KP, Okitundua DL, Mumba Ngoyic D, Muyembec J-JT, Banae JP, Boivinf MJ, Tshala-Katumbaya D. Lower serum levels of selenium, copper, and zinc are related to neuromotor impairments in children with konzo. Journal of the Neurological Sciences 2015; 349: (1–2)149–153.
- Chen PC, Guo CH, Tseng CJ, Wang KC, Liu PJ. Blood trace minerals concentrations and oxidative stres in patients with obstructive sleep apnea. The Journal of Nutrition, Health&Aging. 2013; 17(8):639.
- Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients, Sleep Medicine. 2003; 4: 225–228.
- Coşkun Y., Koroner bypass ameliyatı geçirmiş hastalarda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası bazı antioksidan elementlerin düzeylerinin belirlenmesi. M.Ü.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2013, İstanbul(Danışman: Yrd.Doç. Dr. Gülbin Erdoğan).

Çavdar Ç, Sifil A, Çamsarı T.Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma, Türk nefroloji diyaliz ve transplantasyon dergisi. 1997; 3-4: 92-95.

Çetin A, Koçyiğit İ, Şahin Ö, Elçik D, Kılıç F, Koç F, Kalay N, Kaya MG. Saç ve plazma selenyum seviyelerinin anjiyografik ciddi koroner arter hastalığı ile ilişkisi. Selçuk Üniv Tıp Derg 2011; 27(2): 101-104.

Çuhadaroglu Ç, Uyku apne-hipopne sendromu, Arseven O (edt.), Akciğer hastalıkları, İstanbul, İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Ders kitapları, 2002.

Dasgupta A, Klein K. Chapter 7 – Oxidative Stress and Cardiovascular Diseases. Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements. Prevention and Treatment of Disease. 2014, Pages 113–128.

Deegan PC, McNicholas WT: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir Monogr. 1998; 10: 28-62.

Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. Eur Respir J. 1996; 9: 117–124.

Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. JAMA 1993; 269: 1548-50.

Dursun E, Çiftçi TU, Güven SF, Korkmaz H. Horlamalı hastaların obstrüktif uyku apne sendromu açısından değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Dergisi 2011; 3 (2): 82-87.

Dursunoğlu D, Dursunoğlu D. Heart failure and sleep apnea, Türk Kardiyoloji Dern Arş. 2010; 38(2), 135-143.

Dursunoğlu N, Dursunoğlu D.Obstruktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz, Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2005; 53(3), 299-306.

Eroğlu SA, Kuyucu T. The correlation between obstructive sleep apnea syndrome and age, gender and smoking. İstanbul Med J 2013; 14: 76-9.

Evlice AT. Obstructive sleep apnea syndrome. Archives Medical Review Journal. 2012; 21(2): 134-150.

Farinaa M, Avilab SD, Batista Teixeira da Rochac J, Aschnerd M. Metals, oxidative stress and neurodegeneration: A focus on iron, manganese and mercury. Neurochemistry International. 2013; 62(5): 575-594.

Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutase. Biochem. Soc. Trans. 1973; 1: 48.

Fridovich I. Oxidative Stres. Encyclopedia of Life Sciences. Nature Publishing Group, 2001.

Ga  P, Pawlas N, Por ba R, Por ba M, G rka IM, Januszevska L, Olszowy Z, Pawlas K. Interaction between blood selenium concentration and a levels of oxidative stress and antioxidative capacity in healthy children. Environmental Toxicology and Pharmacology. 2015; 39(1): 137 144.

Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. Stroke. 1996 ; 27: 252 259.

Göçmen H, Karada  M. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Surg med Sci. 2007; 3: 7-10.

G k ay B, Arda B. Sleep and sleep medicine in the light of history of medicine. Lokman Hekim Journal. 2013; 3(1): 70-78.

Gönenç S. Egzersiz ve Oksidan Stres. BESBD. 1997; 2: (4), 26-38.

Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol. 1983; 52: 490-4.

Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. Lung Biology in Health and Disease. 1994; 71: 557-73.

Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chemistry. 1995; 41: 1819-1828.

Günaldı M. Kan selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin akut miyokart enfarktüsü gelişimi üzerine etkisi. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. İç Hastalıkları kliniği, Uzmanlık tezi, 2009, İstanbul (Klinik Şefi Doç. Dr. Ayşen Helvacı).

Gündüz T. İnstrümental analiz. 6. Baskı. Gazi kitapevi tic. Ltd. Şti. Ankara. 2002. s: 533-588.

Güney E, Arslan M, Şalk İ, Doğan ÖT, Akkurt İ. Obstrüktif uyku apne sendromunun karotid arterler üzerine etkisi, Cumhuriyet Tıp Derg. 2010; 32: 288-294.

Günizi H. Hakkari il merkezi kamu çalışanları arasında obstrüktif uyku apne sendromu semptom prevalansı. Tıp Araştırmaları Dergisi. 2013; 11(1): 23-27.

Hagenah GC, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnoea in coronary artery disease: A 10-year follow-up. Respiratory Medicine. 2006; 100(1): 180-182.

- Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now?. *J Lab Clin Med.* 1992; 119: 598-620.
- Hiraoka Y, Nakayama A, Iida Y, Yasui H, Matsumura T, Fujita M. Selenium deficiency in patients with heart failure enhances the oxidative stress and aggravates the impairment of cardiac function. *jacc.* 2011; 57(17).
- Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol.* 1986; 61: 1403-1409.
- Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15(4): 376-381.
- Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard.2000. *J. Sleep Res.* 9: 5–11.
- Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe Obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38: 427 – 434.
- Karadağ M, Ursavaş A. Sleep study in the world and turkey. *Archives of Lung.* 2007; 8: 62-4.
- Karakılçık AZ, Aksakal M. Selenyumun bazı fizyolojik işlevleri, metabolizması ve E vitamini ile arasındaki ilişkiler. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1993; 4: 283-291.
- Katsoulis K, Kontakiotis T, Spanogiannis D, Vlachogiannis E, Kougioulis M, Gerou S, Daskalopoulou E. Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease, *Sleep Breath.* 2011; 15: 861–866.

Kefi A, Tekgül S. Noktürnal enürezis. Türk Üroloji Dergisi. 2006; 32 (1): 99-105.

Kaynak Z. Subaraknoid kanama sonrasında ratların çeşitli doku ve vücut sıvılarındaki çinko (Zn), bakır (Cu), mangan (Mn) seviyelerinin belirlenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, 2006, Eskişehir.

Kılıç K, Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda oksidatif stres ve serum antioksidan düzeylerinin belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, K.B.B. Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 2009, Erzurum.

Kınık Ö, Kavas G. Selenyum ve süt mamüllerinin insan sağlığındaki önemi. Gıda. 2002; 27(1): 49-57.

Kiremit MC. Kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda interlökin-10 ve mangan-süperoksit dismutaz gen polimorfizmi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1.Üroloji Kliniği, Uzmanlık tezi, 2006, İstanbul(Klinik Şefi: Prof. Dr. Erbil Ergenekon).

Koehler H, Peters HJ, Pankav H, Duck HJ. Selenium in cardiology and angiology. Biol Trace Element Res. 1988; 15: 157-166.

Konukoğlu D. Serbest radikaller ve önemleri. Aile Hek Derg 1997;1(4):197-200.

Koopman CF, Moran WB. Sleep apnea- an historical prospective. Otolaryngologic Clinics of America. 1990; 23; 571-75.

Kökoğlu E. Serbest radikal reaksiyonlarının kanserdeki rolü. İstanbul Üniversitesi Klinik gelişim 11. 1998; 358-364.

Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48(3): 273-289.

Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemalioğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberkuloz ve Toraks* 1997; 45: 7-11.

Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberkuloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.

Köktürk O; Uykuda solunum bozuklukları; Türk Toraks derneği 5. Kış Okulu Notları 2006; Selcuk/İzmir.

Kripke DF, Ancoli S. Prevalence of snoring and sleep breathing in ages 60-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65-7.

Kryger MH. Fat, Sleep, and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med.* 1985; 6: 555- 562.

Kryger MH. Sleep Apnea: From needles of dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Inter Med.* 1983; 143: 2301-2303.

Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, Obesity, Smoking and Systemic Hypertension in a Working Population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: A380.

Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482.

Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A, Orsucci A, Maestri M, Chico L, DiCoscio E, Fabbrini M, Siciliano S, Murri L, Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine.* 2012; 13: 632–636.

- Martikainen K, Partinene M, Urponen H, et al. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand.* 1994; 90: 437-442.
- MatÉsa JM, Pérez-Gómez C, Castroa IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical Biochemistry.* 1999; 32(8): 595-603.
- Miller J, Miller J. *Statistics and chemometrics for analytical chemistry*(1993). Çeviren Uyanık A. 5. Baskı, İlke yayınevi, Ankara; 2008, s: 23-33.
- Mirici A. Obstructive sleep-apnea syndrome. *MJAU* 2000; 32: 85-90.
- Mohebbi-Fani M, Mirzaei A, Nazifi S, Tabandeh Mr, Shabbooei Z. Selenium, copper, zinc, manganese and their relevant antioxidant enzymes in plasma of grazing pregnant ewes during dry season. *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ.* 2014; 40 (2): 202-210.
- Moore T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659-63.
- Oberley LW. Representative of Polypeptide Structure of Bovine CuZnSOD. *Superoxide Dismutase*, 1982; 1:28.
- Orak E, Yanardağ R, Orak H. Selenyum ve kalp hastalıkları ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2000; 28: 230-238.
- Oster O, Dahm M, Oelert H, Prellwitz W. Concentration of some trace elements (Se, Zn, Cu, Fe, Mg, K) in blood and heart tissue of patients with coronary heart disease. *Clin.Chem.* 1989; 35(5): 851-856.
- Özdemir E, Çetinkaya S, Ersan S, Küçükosman S, Ersan EE. Serum selenium and plasma malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in patients

with obsessive–compulsive disorder. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2009; 33(1): 62-65.

Özkan T. Kahramanmaraş bölgesindeki akarsu ve kaynak sularındaki demir, nikel, kobalt ve kromun birlikte çöktürme/özenleştirme ve alev atomik absorpsiyon spektrometresiyle tayini. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi fen bilimleri enstitüsü kimya ana bilim dalı, Yüksek lisans tezi, 2007(Danışman: Yrd. Doç. Dr. Muhsin Ezer).

Özmert EN. Erken çocukluk gelişiminin desteklenmesi-II: çevre. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 337-354.

Öztop A, Demir A, Saydam N, Öztop İ, Çelikten E. Astım bronşiyale olgularında serum glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve malonil dialdehid düzeyleri ve astım şiddeti ile ilişkisi. Solunum Hastalıkları. 2002; 13: 239-245.

Paksoy N, Özçelik M, Erkıılıç EE, Büyük F, Öğün M, Kırmızıgül AH. Kars Yöresindeki Dermatofitozisli Sığırlarda Serum Bakır, Çinko ve Mangan Seviyeleri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2013; 8(3): 210-215.

Pamuk BÖ, Çömlekçi A, Öztura İ, İtil O, Gülcü A, Altekin E, Göktay AY, Sarı İ, Bayraktar F, Yeşil S. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda c-reaktif protein düzeyleri. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2012; 26(3): 165 – 172.

Peker Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity. Pulmonary Med. Goteberg University: Goteberg. 2000; 13-45.

Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring Sleep and Breathing: Methodology. Part I: Monitoring Breathing. Clin Chest Med 1998; 19: 203-12.

Punjabi NM. The Epidemiology Of Adult Obstructive Sleep Apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 136-43.

- Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 186-92.
- Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 583–602.
- Reunanen A, Knekt P, Marniemi J, Maki J, Maatela J, Aromaa A. Serum Calcium, Magnesium, Copper and Zinc and risk of cardiovascular Death, *Eur. J. Clin.NutR.* 1996; 50(7): 431-7.
- Ribeiroa TP, Fernandesb C, Melob KV, Ferreirab SS, Lessab JA, Francoc RWA, Schenk G, Pereiraa MD, Jr. AH. Iron, copper, and manganese complexes with in vitro superoxide dismutase and/or catalase activities that keep *Saccharomyces cerevisiae* cells alive under severe oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine.* 2015; 80: 67-76.
- Robinson RW, Zwillich CW. Drugs and sleep respiration. In Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia WB Saunders Company 1994; 603-20.
- Roux S, Loffler BM, Gray GA. The role of endothelin in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 1995; 37 (1): 78-85.
- Sadoul P, Lugaresi E. Symposium on Hypersomnia With Periodic Breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1972; 8: 967–1288.
- Sales LV, Bruin VMS, D’Almeida V, Pompeia S, Francisco O, Bueno A, Tufik S, Bittencourt L. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Clinics.* 2013; 68(4): 449-455.

- Sánchez C, López-Jurado M, Aranda P, Llopis J. Plasma levels of copper, manganese and selenium in an adult population in southern Spain: Influence of age, obesity and lifestyle factors, *Science of the Total Environment*. 2010; 408: 1014–1020.
- Sánchez-González C, López-Chavesa C, Gómez-Aracenab J, Galindoc P, Aranda P, Llopis J. Association of plasma manganese levels with chronic renal failure. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2015; 31: 78-84.
- Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw - Hill Book Company. 1998; 1617-37.
- Shan X, Chi L, Ke Y, Luo C, Qian S, Gozal D, Liu R. Manganese superoxide dismutase protects Mouse cortical neurons from chronic intermittent hypoxia-mediated oxidative damage. *Neurobiol of disease*. 2007; 28: 206-215.
- Skoog DA, Holler FJ, Nieman TA. İçinde: *Enstürmental Analiz*., Ed: Kılıç E, Köseoğlu F, Yılmaz H., Bilim Yayıncılık, 1971: 193-227s, Ankara.
- Stradling JR. Sleep-Related Breathing Disorders. 1. Obstructive Sleep Apnea: Definitions, Epidemiology and Natural History. *Thorax* 1995; 50: 683-9.
- Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J med* 1978; 229: 969-973.
- Şimşir İY, Özgen AG. The Thyroid and the Selenium. *Türk Jem*. 2010; 14: 76-9.
- Tabakoğlu E, Durgut R. Veteriner hekimlikte oksidatif stres ve bazı önemli hastalıklarda oksidatif stresin etkileri. *AVKAE Derg*. 2013; 3(1): 69-75.

- Tanakol R. Antioksidan vitaminler: Hastalıkta ve sağlıkta önemleri. İstanbul Üniversitesi. Klinik Gelişim 11. 1998; 347-357.
- Tanguy S, Boucher F, Besse S, Ducros V, Favier A, De Leiris J. Trace Elements and Cardioprotection: Increasing endogenous glutathione peroxidase activity by oral selenium supplementation in rats limits reperfusion-induced arrhythmias. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 1998; 12(1): 28-38.
- Taylor MD, Erikson KM, Dobson AV, Fitsanakis AV, Dorman DC, Aschner M. Effects of inhaled manganese on biomarkers of oxidative stress in the rat brain, NeuroToxicology. 2006; 27: 788–797.
- Temamoğulları F, Dinçoğlu AH. Şanlıurfa ve çevresindeki kuyu sularında çinko ve selenyum düzeyleri. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2010; 16 (2): 199-203.
- Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: studies during wakefulness and sleep. Ann Intern Med. 1976; 85: 714.
- Tüzün B. Obstrüktif uyku apne sendromunda hs-Crp ve homosistein düzeyi. Süreyyapaşa Göğüs Kalp ve Damar Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Uzmanlık Tezi, 2006, İstanbul (Klinik Şefi: Dr. Melahat KURUTEPE).
- Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence Of Sleep disordered Breathing and Sleep Apnea in Middle-Aged Urban Indian Men. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 168-73.
- Ulaş T, Büyükhatipoğlu H, Sezen Y, Dal MS, Aydoğan T, Eren MA, Uçar M, Aksoy N, Demirbağ R. Akut dekompanse kalp yetersizliği tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisi. Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi. 2011; 2(3): 267-272.

Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksidleri ve organizmada prooksidan- antioksidan dengeyi etkileyen koşullar. İstanbul Üniversitesi Klinik gelişim 11. 1998; (336-341).

Ünlü CE, Saylam G, Fırat H, Selçuk ÖT, Korkmaz MH, Ardic S, Dağlı M. Geriatrik obstruktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda risk faktorlerinin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Geriatrics 2012; 15(1): 7-11.

Vaughn BV, D'Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005; 594-601.

Wojewoda M, Duszyński J, Szczepanowska J. Antioxidant defence systems and generation of reactive oxygen species in osteosarcoma cells with defective mitochondria: Effect of selenium. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics. 2010; 1797(6-7): 890-896.

Word RJ, Peters TJ. Free radicals. Kaplan LA, Pesce AJ editors. Clinical chemistry. 3th Ed. Mosby Year Book, Inc. 1996; 765-777.

Yalçın SA. Antioksidanlar. Marmara Üniversitesi Klinik Gelişim 11. 1998; (342-346).

Yeğın A, Yeğın H, Aliciguzel Y, Değır N, Semiz E. Erithrocyte selenium-Glutathione peroxidase activity is lower in patients with coronary atherosclerosis. Jpn Heart J. 1997; 38(6): 793-798.

Yıldız A, Genç Ö. Enstrümental analiz. Hacettepe üniversitesi yayınlar A-64. S: 182-203.

Yorbık Ö, Sayal A, Akay C, Teoman Söhmen T. Otistik bozukluğu olan çocuklarda antioksidan enzimlerin ve bunlarla ilgili eser elementlerin araştırılması. Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi. 2000 : 7(3).

Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease, J Clin Pathol, 2001; 54: 176-186.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurence of Sleep Disordered Breathing Among Middle Aged Adults. N. England J. Med. 1993; 328: 1230–1235.

Yücege M, Fırat H, Ardiç S, Demir AU. Gender Difference in Apnea and Hypopnea Component in Obstructive Sleep Apnea. Journal of Turkish Sleep Medicine 2014; 1: 16-21.

9. EKLER

EK 1. ANKET FORMU

Kod:.....

Adı Soyadı:.....

Yaşı:..... Cinsiyeti:.....

Kilo:..... Boy:.....

Doğum yeri:.....

Yaşadığınız şehir:.....

Telefon:.....

1. Kaç yıldan beri obstrüktif uyku apne sendromu rahatsızlığınız var?

☐0-2 ☐2-4 ☐4-6 ☐8-10 ☐Daha fazla

2. Daha önce uyku apne sendromu şikayetiyle ilgili bir hekime başvurduğunuz mu?

☐Evet ☐Hayır

3. Nerede çalışıyorsunuz, göreviniz nedir? Kaç yıldır çalışıyorsunuz?

.....

4. Eğitim düzeyiniz:

İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ☐

5. Aile bireylerinde ve sizde genetik bir hastalık var mı? Tipi:.....

Yok ☐ Var ☐ Yakınlık derecesi:

6. Herhangi bir hastalığı olan(kendinizde ve/veya ailenizde):

Kalp hastalığı: ☐

Obezite: ☐

Hipertansiyon: ☐

Kanser: ☐

Karaciğer: ☐ Böbrek: ☐ Alzheimer, erken bunama: ☐

Parkinson: ☐ Diğer: ☐

Ailenizde:

Kanserden ölen:

Kalpten ölen:

7. Sürekli kullandığınız ilaç/vitamin var mı?

Evet ☐

Hayır ☐

Adı:

Ne kadar zamandır kullanıyorsunuz:

8. Sigara içme alışkanlığı:

Hiç içmedim ☐

Eskiden içerdim ☐

Ne zaman bıraktınız:.....

Halen içiyorum ☐

Ne sıklıkta içiyorsunuz:.....sigara/gün

Kaç yıldır içiyorsunuz:.....

9. İçtiğiniz sigaranın türü nedir?

Filtreli ☐

Filtresiz ☐

Sarma ☐

10. Sigara içilen ortamlarda sıkça bulunuyor musunuz?

Evet ☐

Hayır ☐

11. Alkol kullanma alışkanlığınız var mı?

Evet ☐

Hayır ☐

Rakı ☐

Şarap ☐

Bira ☐

Diğer ☐

Ne sıklıkta;

Nadiren ☐

Haftada 1 kez ☐

Haftada 2–3 kez ☐

Haftada 4–5 kez ☐

Haftada 6–7 kez ☐

12. Beslenme alışkanlığınız;

Meyve-sebze ☐

Et protein ☐

Süt ürünleri ☐

Çay ve kahve ☐

13. Düzenli olarak egzersiz yapıyor musunuz?

Evet ☐

Hayır ☐

Haftada 1 kez ☐

Haftada 2–3 kez ☐

Daha fazla ☐

En son ne zaman yaptınız?.....

EK 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ HASTA OLUR FORMU

Çalışma Adı: “Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) olan hastalarda serum Selenyum(Se), Mangan(Mn) ve antioksidan kapasite düzeyleri”

Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS; uyku apne sendromu=UAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmalarına bağlı olarak, hava akımının azalması(hipopne), ya da solunumun durmasıyla(apne) ve sıklıkla oksijen saturasyonunda azalmayla birlikte gündüz ortaya çıkan aşırı uykululuk ile karakterize bir hastalıktır. Uyku apne sendromu(UAS) gündüz uyku hali ve bilişsel performans kayıplarının yanı sıra kardiyovasküler, serebrovasküler morbidite ve mortalite için bir risk faktörüdür.

Selenyum ve Mangan insan vücudunda az miktarda bulunan elementlerdir. Bu elementler hücre hasarına karşı koruma görevi üstlenen antioksidanların yapılarında bulunmaktadır. Bir çok çalışma, selenyum ve mangan düzeyleriyle, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve diğer kronik hastalıkların bağlantısı olduğunu göstermiştir. Eser elementlerin vasküler sisteme direk etki yada lipoprotein metabolizması ile indirekt etki yaparak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında etkili oldukları görülmüştür.

Bu çalışmada antioksidan savunma sisteminin önemli parçalarından olan selenyum, mangan elementlerinin ve serum antioksidan enzim aktivitelerinin obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda düzeylerinin saptanması, bu düzeylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilecek verilerle Se, Mn ve serum antioksidan enzim eksikliğinden kaynaklanan obstrüktif uyku apne sendromunun önlenmesine ışık tutulması amaçlanmaktadır.

Bu amaçla sabah polisomnografi sonrası aç karınla sizden doktor kontrolünde 10cc kan alınmasına izin verirseniz bilime önemli bir katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu araştırma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

“Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) olan hastalarda serum Selenyum(Se), Mangan(Mn) ve antioksidan kapasite düzeyleri” konulu çalışma ile ilgili bilgiler bana anlatıldı. Ayrıca gerekli bilgileri içeren metni okudum. Söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katkıda bulunmayı kabul ediyorum. Gerektiğinde biyokimyasal kan parametrelerine seviyelerine bakılmasında bir sakınca görmüyorum. Çalışmaya katılmanız halinde kişisel bilgileriniz bizde saklı tutulacak ve herhangi bir yerde açıklanmayacaktır. Çalışma ile ilgili danışmak istediğiniz bir konu olduğunda aşağıda telefon numarası yazılı bulunan araştırmacıyla temasa geçebilirsiniz:

Yrd.Doç.Dr.Gölbin Erdoğan(0 532 551 61 53)

Yrd.Doç.Dr.Meral Yüksel (0 532 442 91 81)

GÖNÜLLÜ

Tarih

Adı, Soyadı :

İmza

Adresi:

Telefon:

AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRICININ

Tarih

Adı, Soyadı:

İmza

Adresi:

Telefon

EK 3. BİLGİLENDİRİLMİŞ SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışma Adı: “Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) olan hastalarda serum Selenyum(Se), Mangan(Mn) ve antioksidan kapasite düzeyleri”

Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS; uyku apne sendromu=UAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanmalarına bağlı olarak, hava akımının azalması(hipopne), ya da solunumun durmasıyla(apne) ve sıklıkla oksijen saturasyonunda azalmayla birlikte gündüz ortaya çıkan aşırı uykululuk ile karakterize bir hastalıktır. Uyku apne sendromu(UAS) gündüz uyku hali ve bilişsel performans kayıplarının yanı sıra kardiyovasküler, serebrovasküler morbidite ve mortalite için bir risk faktörüdür.

Selenyum ve Mangan insan vücudunda az miktarda bulunan elementlerdir. Bu elementler hücre hasarına karşı koruma görevi üstlenen antioksidanların yapılarında bulunmaktadır. Bir çok çalışma, selenyum ve mangan düzeyleriyle, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit ve diğer kronik hastalıkların bağlantısı olduğunu göstermiştir. Eser elementlerin vasküler sisteme direk etki yada lipoprotein metabolizması ile indirekt etki yaparak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında etkili oldukları görülmüştür.

Bu çalışmada antioksidan savunma sisteminin önemli parçalarından olan selenyum, mangan elementlerinin ve serum antioksidan enzim aktivitelerinin obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda düzeylerinin saptanması, bu düzeylerin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Elde edilecek verilerle Se, Mn ve serum antioksidan enzim eksikliğinden kaynaklanan obstrüktif uyku apne sendromunun önlenmesine ışık tutulması amaçlanmaktadır.

Bu amaçla sabah polisomnografi sonrası aç karınla sizden doktor kontrolünde 10cc kan alınmasına izin vererseniz bilime önemli bir katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu araştırma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

“Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) olan hastalarda serum Selenyum(Se), Mangan(Mn) ve antioksidan kapasite düzeyleri” konulu çalışma ile ilgili bilgiler bana anlatıldı. Ayrıca gerekli bilgileri içeren metni okudum. Söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katkıda bulunmayı kabul ediyorum. Gerektiğinde biyokimyasal kan parametrelerine seviyelerine bakılmasında bir sakınca görmüyorum. Çalışmaya katılmanız halinde kişisel bilgileriniz bizde saklı tutulacak ve herhangi bir yerde açıklanmayacaktır. Çalışma ile ilgili danışmak istediğiniz bir konu olduğunda aşağıda telefon numarası yazılı bulunan araştırmacıyla temasa geçebilirsiniz:

Yrd.Doç.Dr.Gölbin Erdoğan(0 532 551 61 53)

Yrd.Doç.Dr.Meral Yüksel (0 532 442 91 81)

GÖNÜLLÜ

Tarih

Adı, Soyadı :

İmza

Adresi:

Telefon:

AÇIKLAMAYI YAPAN ARAŞTIRICININ

Tarih

Adı, Soyadı:

İmza

Adresi:

Telefon:

10. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel bilgiler

Adı	SEVDA	Soyadı	KARADAĞ
Doğum Yeri	MALATYA	Doğum Tarihi	15.07.1986
Uyruğu	T.C	TC Kimlik No	48076520428
E-mail	Sevda__karadag@hotmail.com	Tel	05066304158

Eğitim düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	İnönü Üniversitesi	2009
Lise	Osman Ülkümen Lisesi(Y.D.A.)	2004

İş deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Kimya öğretmeni	Milli Eğitim Bakanlığı	2014-
2.			
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	iyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82		
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi