



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN KİŞİLERDE
MİKROVASKÜLER KAN AKIMI KONTROL
MEKANİZMALARININ İNCELENMESİ

FATMA YALÇIN TEMÜRER

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. FERHAN ESEN

Eskişehir

2021



T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN KİŞİLERDE
MİKROVASKÜLER KAN AKIMI KONTROL
MEKANİZMALARININ İNCELENMESİ

FATMA YALÇIN TEMÜRER

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. FERHAN ESEN

Eskişehir
2021

TEŞEKKÜR SAYFASI

Yüksek lisans ve doktora eğitimim süresince değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, önerileri ile bana yol gösteren, gece gündüz desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen ve her daim yanımda olup tüm basamakları aşmamı sağlayan değerli tez hocam Prof. Dr. Ferhan ESEN'e,

Asistanlığım ve sonraki dönemlerde birlikte çalışma şansına sahip olduğum,engin bilgi ve deyimlerinden faydalandığım, yaşamın tüm alanlarında duruşuyla örnek aldığım ve kendisinden her zaman saygıyla söz ettiğim değerli emekli hocam Prof. Dr. Hamza ESEN'e,

Tez aşaması sürecinde farklı bakış açısı ve değerli görüşleri ile eğitimime katkı sağlayan, pozitif enerjisini her daim hissettiren ve cesaretlendiren değerli hocam Prof. Dr. Kubilay UZUNER'e,

Tez aşaması sürecinde bilgi ve birikimlerini paylaşan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Seçkin TUNCER'e

Deneysel hasta gruplarımın tanısının konmasında yardımcı olan ve desteklerini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve Uyku ve Uyku Bozuklukları Merkezi sorumlu öğretim üyesi değerli hocam Prof. Dr. Oğuz ERDİNÇ'E,

Tezimin deneysel bölümünün tamamlaması için hastaları yönlendiren Uyku ve Uyku Bozuklukları Merkezi teknisyeni Mehmet Ali BİÇER'e,

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bu günlere gelmemi sağlayan değerli anneme,

Tez aşaması süresince gösterdikleri sabır ve sonsuz destekleri için sevgili eşim Volkan ve çocuklarım İlayda ve Yusuf'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Fatma YALÇIN TEMÜRER

ÖZET

Başlık: Obstrüktif uyku apnesi olan kişilerde mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmalarının incelenmesi.

Amaç: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlanan tıkanmalar, tıkanan hava yoluna karşı artan solunum güçlüğü ve sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur. Uyku sırasında tekrarlanan apne/hipopne olayları, uyku ile kardiyovasküler sistem arasındaki normal fizyolojik etkileşimleri bozar. Obstrüktif Uyku Apne (OUA) hastalarında görülen bu anormallikler artmış sempatik aktivasyon, vasküler endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres, inflamasyon, artmış trombosit agregabilitesi ve metabolik disregülasyon şeklinde sıralanabilir. Sonuçta hipoksi/reoksijenasyon döngüsü ve bununla birlikte meydana gelen oksidatif stres, kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynamaktadır. OUAS'ndaki mekanizmalar tam açıklığa kavuşmamakla birlikte oksidatif stresin önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Tezimizde, OUAS ile vasküler patoloji arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmaların ortaya konması amaçlanmıştır.

Yöntem: OUAS'nun mikrovasküler kan akımı üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek amacı ile yürüttüğümüz çalışmamıza, orta yaşlı 20 sağlıklı ve orta yaşlı 20 OUA'lı hasta gönüllü olarak katıldı. Çalışmamıza, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku ve Uyku Bozuklukları Merkezi'nde Polisomnografi (PSG) inceleme sonucu OUA tanısı almış, tedavisine başlanmamış ve herhangi bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan hastalar alındı. Deri kan akımının kayıtlanmasında, ön kolun volar bölgesine yerleştirilen Laser Doppler Akış Ölçer (LDF) kullanıldı. Denekler, sırt üstü yatma pozisyonunda iken 30 dk'lık bazal durum kaydı ve arkasından mikrovasküler fonksiyonları test etmek için 30 dk'lık lokal ısısız uyaran (42°C) uygulanarak deri kan akımı kayıtları alındı. Kan akımı kontrol mekanizmalarının bağıl katkılarının değerlendirilmesi için LDF sinyalinin, güç spektrumu yoğunluğu (PSD) fonksiyonunun frekans bantlarının integralleri kullanıldı. Daha sonra PSD eğrilerinin integrali 1'e normalize edildi. Kardiyak aktivite (I: 0,6 – 2,0 Hz), solunum aktivitesi (II: 0,6 – 0,145 Hz), miyojenik aktivite (III: 0,145 – 0,052 Hz), nörojenik aktivite (IV: 0,021 – 0,052 Hz), NO'ya bağımlı endotelial aktivite (V: 0,0095 – 0,021 Hz) ve NO'dan bağımsız endotelial aktiviteye (VI: 0,0005 – 0,0095 Hz) ait altı frekans bölgesinin integrali, her bir kontrol sisteminin bağıl katkısını belirlemek için kullanıldı.

Bulgular: Kan akımı kontrol mekanizmalarının toplam güç spektrumu yoğunluğu sinyaline olan bağıl katkıları kontrol grubu ve OUA hasta grubu ile karşılaştırıldığında solunum aktivitesi, NO'ya bağımlı endotelial aktivite ve NO'dan bağımsız endotelial aktivitenin kontrol grubunda ısısal uyarana ile değıştiğı gözlenirken, OUA'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir yanıt oluşmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak, OUA'lı hastalarda hipoksiye bağılı olarak gelişen ve oksidatif stres kaynaklı endotelial fonksiyonların bozuk olduğu ve tedavi edilmediğı takdirde kardiyovasküler hastalıklara sebep olabileceğı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, deri kan akımı, Laser Doppler Akış Ölçer, oksidatif stres.

SUMMARY

Title: Investigation of microvascular blood flow control mechanisms in patient with obstructive sleep apnea.

Objective: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a condition characterized by recurrent upper airway obstructions during sleep, increasing difficulty in breathing against the obstructed airway, and frequent sleep interruptions. Repetitive apnea/hypopnea events during sleep disrupt the normal physiological interactions between sleep and the cardiovascular system. These abnormalities seen in obstructive sleep apnea (OSA) patients can be listed as increased sympathetic activation, vascular endothelial dysfunction, increased oxidative stress, inflammation, increased platelet aggregation and metabolic dysregulation. As a result, the hypoxia/reoxygenation cycle and the resulting oxidative stress play a role in the development of cardiovascular complications. Although the mechanisms in OSAS are not fully clarified, it is suggested that oxidative stress is an important factor. In our thesis, it is aimed to reveal the mechanisms underlying the relationship between OSAS and vascular pathology.

Method: 20 middle-aged healthy and 20 middle-aged OSA patients voluntarily participated in our study to evaluate the possible effects of OSAS on microvascular blood flow. Patients who were diagnosed with OSA as a result of polysomnography (PSG) examination in Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Sleep and Sleep Disorders Center. Patients who did not start treatment and who did not have any cardiovascular disease were included in our study. Laser Doppler Flow Meter (LDF) placed in the volar region of the forearm was used to record the skin blood flow. While the subjects were in the supine position, a 30-minute baseline recording was performed, followed by a 30-minute local thermal stimulus (42 °C) to test microvascular functions, and skin blood flow was recorded. To evaluate the relative contributions of blood flow control mechanisms, of the LDF signal, integrals of the frequency bands of the power spectrum density (PSD) function were used. Then the integral of the PSD curves was normalized to 1. Cardiac activity (I: 0.6 – 2.0 Hz), respiratory activity (II: 0.145 - 0.6 Hz), myogenic activity (III: 0.052 - 0.145 Hz), neurogenic activity (IV: 0.021 – 0.052 Hz), NO-dependent endothelial activity (V: 0.0095 - 0.021 Hz) and NO-independent endothelial activity (VI: 0.0005 - 0.0095 Hz) of the integral of six frequency domains were used to determine the relative contribution of each control system.

Results: When the relative contributions of blood flow control mechanisms to the total power spectrum density signal were compared within the control group and the OSA patient group, it was observed that the respiratory activity, NO-dependent endothelial activity and NO-independent endothelial activity changed with the thermal stimulus in the control group, while a statistically significant response did not occur in the OSA patients.

Conclusion: As a result, it can be said that the endothelial functions due to hypoxia and oxidative stress in OUA patients are impaired and if not treated, they may cause cardiovascular diseases.

Key words: Obstructive Sleep Apnea, skin blood flow, laser Doppler flowmetry, oxidative stress.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR SAYFASI	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO DİZİNİ	x
ŞEKİL DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımlar.....	2
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS).....	3
2.2.1. Fizyopatoloji.....	5
2.2.2. Klinik Bulgular.....	5
2.2.3. Risk Faktörleri.....	6
2.2.4. Polisomnografi.....	7
2.3. OUAS'nın Kardiyovasküler Sonuçları.....	8
2.4. OUAS ve Oksidatif Stres.....	9
2.5. Deri Kan Dolaşım Sisteminin Özellikleri.....	11
2.5.1. Deri Kan Dolaşımının Yapısal Özellikleri.....	11
2.5.2. Deri Kan Dolaşımının Fonksiyonel Özellikleri.....	12
2.6. Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları.....	12
2.6.1. Kardiyak Kontrol.....	13
2.6.2. Solunum Aktivitesinin Mikrodolaşım Üzerindeki Etkisi.....	13
2.6.3. Miyojenik Kontrol.....	14
2.6.4. Nörojenik Kontrol.....	14
2.6.5. Endotelial Kontrol.....	15
2.6.6. Metabolik Kontrol.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. Araştırma Grupları.....	18
3.2. Deri Kan Akımı Sinyallerini Kayıtlama Sistemi	19
3.3. Deri Kan Akımı Ölçümü.....	21

3.4. Deneysel Verilerin Analizi.....	21
3.4.1. Spektral Analiz.....	21
3.4.2. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
4.1. Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları ile ilgili Bulgular.....	25
5. TARTIŞMA.....	35
5.1. Kardiyak Kontrol.....	35
5.2. Solunum Sistemi Kontrolü.....	36
5.3. Miyojenik Kontrol.....	37
5.4. Nörojenik Kontrol.....	37
5.5. NO'ya Bağımlı Endotelial Kontrol.....	37
5.6. NO'dan Bağımsız Endotelial Kontrol.....	38
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	40
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	41
EKLER.....	49
EK-1: Etik Kurul Onayı.....	49
EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda Olması Gereken Asgari Bilgiler.....	52
ÖZGEÇMİŞ.....	55

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1. AHİ değerlerine göre OUAS Sınıflaması.....	2
Tablo 2.2. OUAS semptomları olarak şunları sayabiliriz.....	6
Tablo 3.1. Çalışmaya katılan grupların demografik verileri.....	19
Tablo 4.1. Lokal-merkezi kontrol mekanizmalarının toplam güç spektrumu içindeki bağıl payları.....	27

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. OUA'nın kardiyovasküler hastalık riskleri.....	9
Şekil 2.2. El ve ön kol bölümlerinin vasküler anatomik yapılarını bölgelere ayırarak, LDF sinyalini kayıtlamada kolaylık sağlayan şematik şekil.....	11
Şekil 2.3. Akson refleksi.....	15
Şekil 2.4. Endotelden salınan ve vasküler düz kas üzerinde vazodilatasyon oluşturan çeşitli faktörler.....	16
Şekil 3.1. LDF yöntemi ile bağıl deri kan akımını ölçmede kullanılan probun yerleşimini gösteren şematik çizim	20
Şekil 3.2. Sağ ön kol volar bölgeden kayıtlanan deri kan akımı ölçümü ile ilgili protokol şeması.....	21
Şekil 3.3. Kan akımı kontrol mekanizmalarına ait frekans bantları.....	22
Şekil 4.1. Kontrol ve OUA'lı hasta grubunu oluşturan bireylerden alınan ve lokal ısısal uyarana yanıt olarak oluşan kan akımı kayıtlarından alınmış bir örnek.....	25
Şekil 4.2. Lokal ve merkezi bölge güç spektrumlarının integrallerinin (I) kontrol ve OUA'lı gruplarda ısısal uyarana ile değişimi.....	26
Şekil 4.3. Kardiyak bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana ile değişimi.....	29
Şekil 4.4. Solunum bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana ile değişimi.....	30
Şekil 4.5. Miyojenik bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana ile değişimi.....	31
Şekil 4.6. Nörojenik bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana ile değişimi.....	32
Şekil 4.7. NO'ya bağımlı endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının kontrol ve OUAS'lu hasta gruplarında ısısal uyarana ile değişimi...	33
Şekil 4.8. NO'dan bağımsız endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana ile değişimi.....	34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	: Araşidonik asit
AASM	: American Academy of Sleep Medicine
ATP	: Adenozin Trifosfat
AHI	: Apne-Hipopne İndisi
AVA	: Ateriyovenoz Anastomozlar
B	: Bazal
BPU	: Blood Perfusion Unit
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Geniyle İlişkili Peptid
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
CRP	: C-reaktif Protein
EDHF	: Hiperpolarize Edici Faktör
EEG	: Elektroensefalografi
EFB	: Endotel Fonksiyon Bozukluğu
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
EOG	: Elektrokülografi
FFT	: Fast Fourier Transform
GTP	: Guanozin Trifosfat
HSP90	: Heath Shock Protein 90
ICSD-3	: International Classification of Sleep Disorders-3 (Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflandırması-3)
IL-6	: İnterlökin-6
IP ₃	: İnozitol fosfat
KNT	: Kontrol
KVB	: Kardiyovasküler Bozukluk
LDF	: Laser Doppler Akış Ölçer
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OCST	: Sınırlı Parametrelili Cihazlar
OUA	: Obstrüktif Uyku Apne

OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PGI ₂	: Prostaglandin
PSD	: Power Spectral Density (Güç Spektrumu Yoğunluğu)
PSG	: Polisomnografi
RDI	: Respiratory Disturbance Index
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: Respiratory Effort Related Arousal
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SSİ	: Solunum Sıkıntısı İndeksi
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü α
Y	: Yanıt

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında apnelerin-hipopnelerin varlığı ile karakterize olan ve aralıklı hipoksi epizodlarına yol açan bir solunum bozukluğudur. Büyük prospektif çalışmalarda OUAS, vasküler risk faktörleri ve vasküler hastalık arasında bir ilişki tanımlanmış olmakla birlikte, OUAS ve vasküler patoloji arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak açık değildir.

Herhangi bir kardiyovasküler bozukluk (KVB) riski olmayan kişilerde de görülebilen obstrüktif uyku apnesi (OUA), geçici bir endotel fonksiyon bozukluğuna (EFB) neden olabilir. Bu tür geçici vasküler endotel fonksiyon bozukluklarının, sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ile tersine döndürülebildiği gösterilmiştir (Büchner, vd., 2011; Imadojemu, vd., 2002). Vasküler endotel fonksiyon bozukluğunun, OUA'lı bireylerin büyük bölümünde daha sonra ortaya çıkabilecek kardiyovasküler bozuklukların erken dönemde belirlenmesini sağlayacak önemli bir bulgu olması nedeniyle, obstrüktif uyku apnesi olan kişilerdeki mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanizmaların aydınlatılması büyük önem taşır.

Kan akımı sinyali nonlinear (linear özellikler taşımayan) bir sinyaldir ve bu sinyalin nonlinear analiz yöntemleri ile incelenmesinin mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanizmaları ortaya koyabileceği gösterilmiştir (Esen, vd., 2011). Genelde, miyojenik, nörojenik ve endotelial olarak adlandırılan üç mekanizmadan söz edilmektedir (Podtaev, Stepanov, Smirnova & Loran, 2015). Kardiyak pompa ve solunum aktivitesi de bu mekanizmaları etkileyen faktörler olarak gözlenebilmektedir.

Uyku apnesi etkisinde gelişebilecek bir kalıcı mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun dayandığı mekanizmaların saptanması, olası kardiyovasküler bozuklukların erken tanısını sağlayacağından önemlidir. Bu nedenle, tezimizde bu mekanizmaların Laser Doppler Akış Ölçer (LDF) ile kayıtlanan kan akımı sinyallerinin matematiksel analiz yöntemleri ile incelenerek belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanımlar

Apne: Soluk alamama, on saniye veya daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının %90 dan daha fazla azalmasıdır.

- *Obstrüktif Apne:* Solunum çabasının olması, hava akımının olmaması durumudur.
- *Santral Apne:* Solunum çabası ve hava akımının olmaması durumudur.
- *Mikst Apne:* Başlangıçta solunum çabası ve hava akımı yokken, solunum çabasının başlaması durumudur.

Hipopne: Ağız ve burunda hava akımında on saniye veya daha uzun süreyle meydana gelecek %50 veya daha fazla azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük bir düşmenin görülmesidir.

Apne-hipopne indisi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının uyku süresine bölünmesi ile elde edilen değerdir.

Tablo2.1. AHI değerlerine göre OUAS Sınıflaması (Shamsuzzaman, Gersh & Somers, 2003).

AHI	OUAS Derecesi
<5	Normal
5-15	Hafif
16-30	Orta
>30	Ağır

Aruosal: Uyku sırasında, daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerin olmasıdır. Arousallar apne ve hipopneleri sona erdiren, *uyanayazma* olarak da adlandırılır.

RERA (Arousal İlişkili Solunum Çabası): Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan solunum çabasında en az 10 saniye süreli bir artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan durumdur.

RDI (Respiratory Disturbance İndex): Solunum sıkıntısı indeksi (SSİ). Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'nın toplam sayısıdır (Çiftçi, 2012; Kaynak & Ardıç, 2011).

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yollarında meydana gelen tam (apne) veya kısmi (hipopne) tıkanma ile oluşan, gece desaturasyon ve gündüz aşırı uyku hali ile seyreden bir tablodur (Genç, Tuncel, Savaş, Demirköse & Dikmen, 2014; Sparks, 1999).

Uyku bozukluklarının sınıflandırılması, bozuklukları ayırt etmek ve uygun tedaviye izin veren semptomların, etiolojinin ve patofizyolojinin anlaşılmasını kolaylaştırmak için gereklidir.

American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından 2014 yılında Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması-3'e (International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3) göre, uyku bozuklukları 7 ana başlıkta toplanmıştır (Sateia, 2014; Ursavaş, 2014; Genç & Dikmen, 2017; AASM, 2014):

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
 - 2.1. OUAS
 - 2.2. Santral uyku apne sendromu
 - 2.3. Hipoventilasyon sendromları
 - 2.4. Hipoksemi sendromu
 - 2.5. İzole semptom ve varyantlar:
 - a. Horlama
 - b. Katatreni
3. Hipersomniye bağlı sendromlar
4. Sirkadiyen ritim bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku bozuklukları

AASM'ye göre uyku ile ilişkili solunum bozuklukları sınıfında yer alan OUAS, erişkin ile çocukluk çağı obstrüktif uyku apne sendromu olarak iki başlık altında sınıflandırılmıştır.

Erişkin OUAS'lı:

Aşağıda sıralanan A ve B kriterlerinin birlikte bulunması veya sadece C kriterinin bulunması ile karakterizedir.

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA) saptanması veya

C. Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması tanı için yeterlidir (AASM, 2014).

Çocukluk Çağı OUAS:

Çocuk OUAS tanısı için aşağıda belirtilen A ve B kriterleri birlikte bulunmalıdır:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;

1. Horlama
2. Çocuğun uykusunda obstrüktif olayların gözlenmesi
3. Uykululuk, hiperaktivite, kişilik veya öğrenme sorunları

B. PSG'de aşağıdakilerden bir veya her ikisinin saptanması;

1. Saatte 1 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya
2. Obstrüktif hipoventilasyon (total uyku süresinin %25'inden fazlasında $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
 - a. Horlama
 - b. İnspiratuar nazal pressure kaydında flattening (yassılaşıma) dalga formu izlenmesi
 - c. Paradoks torakoabdominal hareket (AASM, 2014).

Uyku sırasında tekrarlayan soluk kesilmeleri uykunun devamlılığının ve kalitesinin bozulmasına, derin ve dinlendirici bir uykunun engellenerek gündüzleri aşırı uykululuk haline neden olur. Tekrarlayan soluk kesilmeleri çoğunlukla kanda oksijen saturasyonunun azalmasına ve başta kalp damar hastalıkları olmak üzere birçok hastalığın ortaya çıkmasına veya bu hastalıkların kötüleşmesine neden olur.

Uyku sırasında tekrarlanan apne olayları, uyku ile kardiyovasküler sistem arasındaki normal fizyolojik etkileşimleri bozar. OUA hastalarında görülen bu anormallikler artmış sempatik aktivasyon, vasküler endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres, inflamasyon, artmış trombosit agregabilitesi ve metabolik disregülasyon şeklinde sıralanabilir. (Shamsuzzaman vd., 2003).

2.2.1. Fizyopatoloji

Genel populasyonda OUA prevalansı erkekler için % 3-7 ve kadınlarda % 2-5'tir. OUA'lı hastalar üst hava yolunun kısmen veya tamamen tıkanması nedeniyle tekrarlayan apne ve hipopne atakları yaşarlar. Obez kişilerde yağ dokularının birikmesi nedeniyle üst hava yolu kaslarında daralma meydana gelir. Üst hava yolunun daralmasına bağlı nefes almadaki tıkanma, intratorasik basınçta belirgin bir artışa neden olur ve apne, hipoksiyi tetikler. Bunlara bağlı olarak sempatik aktivasyonda artış olur. Hipoksemi, apne süresinin uzunluğuna bağlı olarak oksihemoglobin saturasyonunu %95'ten %80'e düşürebilir. OUAS'a bağlı hipoksi, oksidatif stres ve aşırı reaktif oksijen türleri (ROT) üretimine yol açarak endotelial disfonksiyona neden olur ve ateroskleroz ile sonuçlanır. Bunların belirteci C-reaktif protein (CRP), tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6)'nın OUA'lı hastalarda artmış olmasıdır. (Jehan, vd., 2017; Kaczmarek, vd., 2013).

2.2.2. Klinik Bulgular

Hastalığın klinik bulgularının tanımı, ilk kez, farkında olmadan, XIX. yüzyılda yaşamış İngiliz yazar Charles Dickens yapmıştır. Yazar, "Pickwick Club" isimli kulüpte çalışan "Joe" isimli gencin dış görünümünü, davranışlarını ve hareketlerini gözlemleyip yayınlamıştır. Bugün tarif edilen klinik tabloda, bazı farklılıklar ortaya konmuş ve adı değişmişse de, OUAS uzun yıllar "Picwick Sendromu" adıyla anılmıştır (Kryger, 2012).

OUAS semptomları Tablo.2.2'de gösterilmiştir. OUAS'nun diğer ölçütleri ise oksijen desatürasyonu ve gündüz uykululuk seviyesidir. Kişi uyanırken kan basıncı

130/65 mm Hg'den apne atağı sonunda 256/110 mm Hg'ye yükselir. Apne epizotlarının CPAP tedavisi ile ortadan kaldırılması, sempatik aktivitenin azalmasına neden olur ve REM (Rapid Eye Movement) uykusu sırasında kan basıncının yükselmesini önler (Shamsuzzaman vd., 2003).

Tablo 2.2. OUAS semptomları olarak şunları sayabiliriz (Sparks,1999; McNicholas & Bonsignore, 2007):

Horlama	Kişilik değişiklikleri
Yakınların gözlemlediği apne	Libido azalması
Uykuda boğulma hissi	Sabah baş ağrısı
Gece terleme	Karar verme yeteneğinde azalma
Gastro-özofageal reflü	Unutkanlık
Atipik göğüs ağrısı	Konuşma bozukluğu
Noktürnal aritmiler	Çevreye uyum güçlüğü
Noktüri-enürezis	Anksiyete-depresyon
Ağız kuruluğu	Uykuda anormal motor aktivite
Gündüz aşırı uykululuk hali	

2.2.3. Risk Faktörleri

Cinsiyet, yaş, ırk, obezite, sigara, genetik faktörler, alkol, boyun çevresi, sedatif kullanımı, eşlik eden hastalıklar ve yatış pozisyonu OUAS'da risk faktörleri olarak sıralanabilir.

OUAS tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması durumunda aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmaktadır (McNicholas & Bonsignore, 2007; Çiftçi, 2012):

1. Kardiyovasküler rahatsızlıklar,
2. Pulmoner
 - KOAH-astım-fibrosis
3. Hipertansiyon
 - Aritmi
 - Sağ ve sol kalp yetmezliği-pulmoner hipertansiyon
 - Serebrovasküler hastalık
4. Metabolik ve endokrinolojik

- İnsülin direnci-obesite-metabolik sendrom
 - Libidoda azalma
5. Nefrolojik
- Noktüri- proteinüri-enürezis
6. Nöropsikiyatrik
- Depresyon
 - Anksiyete
 - Bilişsel bozukluk
 - Hafızada zayıflama
7. Hematolojik
- Sekonder polisitemi
 - Trombosit agregasyonunda artma
 - Fibrinojende artma
8. Gastrointestinal
- Gastro özofageal reflü-hepatosteatoz
9. Ani ölüm
10. Sosyoekonomik
- Evlilik sorunları
 - Trafik ve iş kazaları
 - Diğer: glokom -işitme kaybı

2.2.4. Polisomnografi (PSG)

OUAS tanısında kullanılan “altın standart” test yöntemi Polisomnografi (PSG)’dir. Uykuda oluşan solunum bozukluklarının tanısı için uykunun izlenmesi yanında, solunum ve kardiyak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin de kaydedilmesi gereklidir (Patil, Schneider, Schwartz & Smith, 2007). PSG’de, gece boyunca devamlı olarak uyku süresince hastadan alınan çeşitli fizyolojik sinyaller monitörize edilir.

Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır:

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrokülografi (EOG)
3. Elektromiyografi (EMG-submentalis)
4. Oro-nazal hava akımı

5. Torako-abdominal hareketler
6. Oksijen satürasyonu
7. Elektrokardiyografi (EKG)
8. Elektromiyografi (EMG-tibialis)
9. Vücut pozisyonu

PSG kayıtları; ses yalıtımı tam olarak yapılmış, kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunan, tam karanlığın sağlandığı, ısı değişimlerinin önlendiği, ev ortamına benzeyen, koşullar uygunsa lavabo ile tuvaleti bulunan ve 15 metrekareden küçük olmayan bir odada yapılır. Hastanın birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçları kesilir ve kayıtların alınacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmez. PSG kayıt süresi 6-8 saattir.

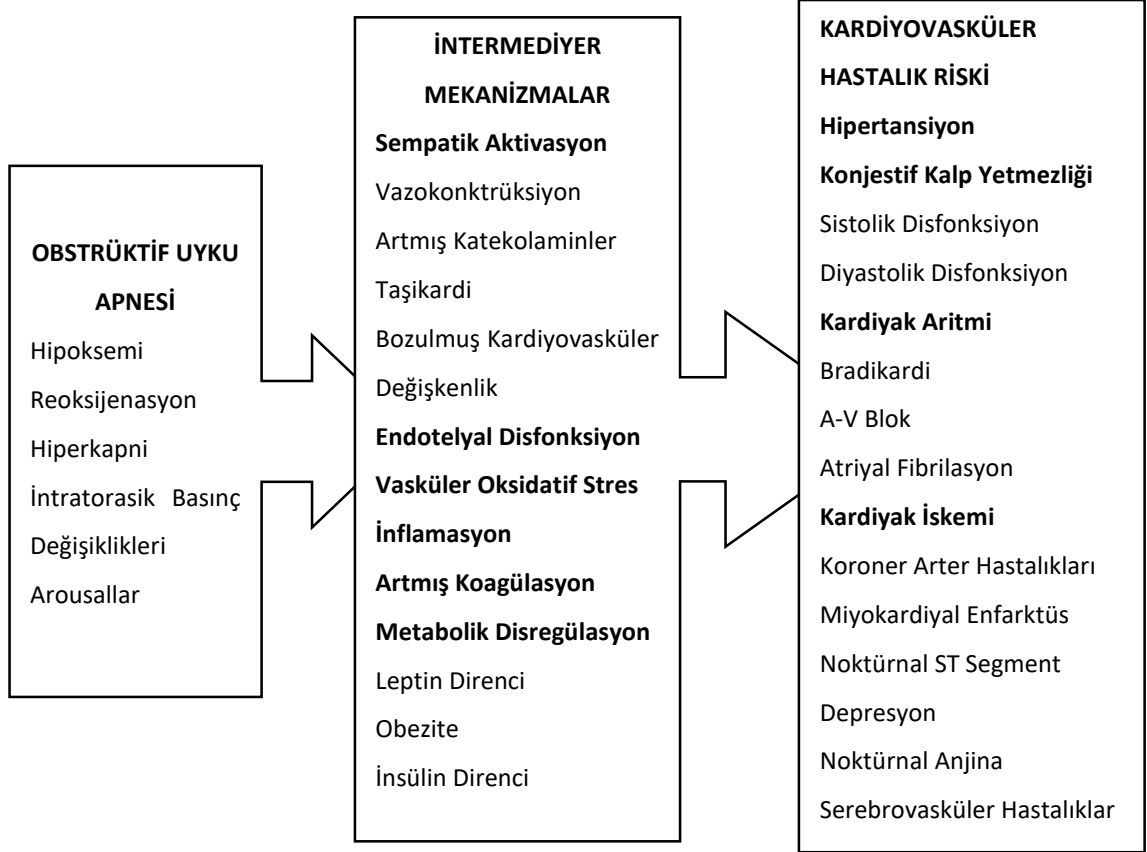
2.3. OUAS'nın Kardiyovasküler Sonuçları

OUAS'da kardiyovasküler hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi, endotelial disfonksiyonu, anormal koagülasyon ve metabolik düzensizlik dâhil olmak üzere çok çeşitli mekanizmaları içerir. Bunlara insülin direncini ve bozuk lipid metabolizmasını da ekleyebiliriz (McNicholas & Bonsignore, 2007; Atkeson & Jelic, 2008). OUA'nın kardiyovasküler hastalık riskleri Şekil 2.1'de gösterilmiştir.

OUAS'lı hastalarda uyku sırasında kardiyovasküler kökenli olan, artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm riski mevcuttur. OUAS'ın kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisinde rol alan mekanizmalar:

- *Sempatik aktivasyon artışı*: Sık tekrarlayan apnelere sonucu gelişen hipokseminin hem santral hem de periferik kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olması,
- *İnflamatuvar yolların aktivasyonu*: Sağlıklı bireylere kıyasla OUAS'lı hastalarda yüksek düzeyde serum CRP, IL-6 ve TNF- α olması,
- *Endotel fonksiyon bozukluğu*: Endotelin yüksekliği ve nitrik oksit üretiminde azalmaya bağlı olarak endotelial disfonksiyon gelişmesi,

• *Serbest radikal düzeyinde artış*: Tekrarlayan hipoksemiler sonucu reperfüzyon hasarı ile birlikte serbest radikal düzeyinde artış meydana gelmesi olarak sıralanabilir (Dursunoğlu & Dursunoğlu, 2005; Brożyna-Tkaczyk, Myśliński & Mosiewicz, 2021).



Şekil 2.1. OUA'nın kardiyovasküler hastalık riskleri (Shamsuzzaman, vd., 2003).

2.4. OUAS ve Oksidatif Stres

Normal fizyolojik koşullarda, endojen oksidanlar ile antioksidanlar arasında bir denge vardır. Yine normal koşullarda vücutta dokuların katabolize edebileceği kadar serbest radikal üretilmektedir. Oksidan oluşumundaki aşırı artış ya da antioksidanların azalması gibi bir dengesizlik söz konusu olduğunda *oksidatif stres* olarak adlandırılan anormal durum ortaya çıkmaktadır (Brożyna-Tkaczyk, vd., 2021).

OUAS tanısı alan hastalarda oluşan oksidatif stresin belirteci olarak antioksidan kapasitesine bakılır ve serumdaki azalmış antioksidan kapasite, artmış oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilir. Böylece, antioksidan seviyesi ve oksidatif stres

arasındaki dengesizlik OUAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli rol oynayabilir (Christou, Moulas, Pastaka & Gourgoulianis, 2003; Mancuso, vd., 2012; Maniaci, vd., 2021).

Oksidatif stres varlığında, oluşan serbest radikaller çok yüksek kimyasal reaktif moleküller olup hücre metabolizmasında nükleik asitler, lipidler ve proteinleri etkileyerek hücre hasara neden olur. Uyku sırasında hava akışının kesilmesi ile aralıklı hipoksi ve yeniden oksijenasyon oluşur. Aralıklı hipoksi sonucu oksidatif stres ve ROT artışı meydana gelir. (Dündar, vd., 2014; Muñoz-Hernandez, vd., 2015).

ROT; süperoksit anyon (O_2^-), hidroksil radikali (OH^-) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) tir. Bunlar hücrelerde lipit peroksidasyonu yaparak hücre membranını bozar ve yeni ROT oluşumuna neden olur. Bu maddeler ayrıca OUAS'da gözlenen hipoksi/reoksijenasyon (iskemi/reperfüzyon) hasarlanmasından da sorumludur (Lavie, 2003).

Süperoksit anyon (O_2^-) önemli bir radikaldır; moleküler oksijenin indirgenmesi sürecinde oluşur ve kaynağı serbest oksijen radikalleridir. Süperoksit dismutaz enzimi aracılığıyla süperoksit anyonundan, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijen oluşur. Hidrojen peroksidin, süperoksit anyonu ile etkileşimi hidroksil radikalini (OH^-) oluşturur. Hidroksil anyonu, bilinen en potent oksidandır. Varlığında demir ve bakırın tranzisyonu azalır (Lavie, 2003, Mutlu & Rubinstein, 2000, Burioka, Miyata, Fukuoka, Endo & Shimizu, 2008).

Diğer bir radikal ise toksik peroksinitrit radikaldır ($ONOO^-$). Bu radikal, primer vazodilatör nitrik oksit ile süperoksit anyonundan oluşur ve nitrik oksidin etkisini ortadan kaldırır (Lavie, 2003; Patt, vd., 2010).

Araştırmacılar OUAS hastalarının sabah uyanınca pentan düzeylerini yüksek bulmuştur. Pentan, ROT'a bağlı olarak lipit peroksidasyon yan ürünüdür (Olopade, vd., 1997).

ROT üretiminin belirteci olarak ürik asit yapımının arttığı gösterilmiştir. CPAP tedavisinden sonra ürik asit düzeyinin normale döndüğü bildirilmiştir (Sahebhami, 1998).

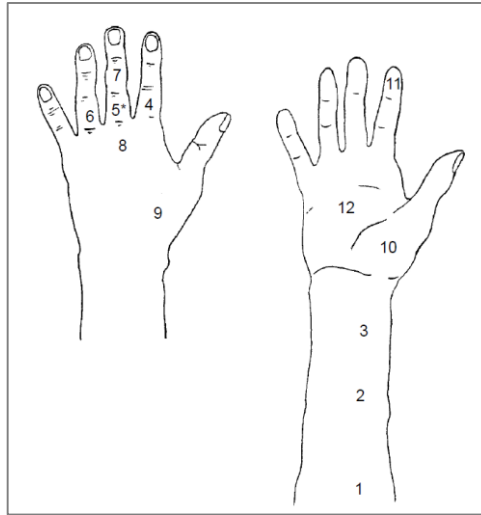
ROT'un konsantrasyonunun artması ile ortaya çıkan oksidatif stres, NO'nun yıkımını artırarak biyo-yararlılığını azaltır ve sonuç olarak vazodilatasyonu engeller. Endotele bağlı vazodilatasyonda ortaya çıkan bu durum *endotel fonksiyon bozukluğu* olarak adlandırılır. Bunun sonucu gelişen iskemi tüm kardiyovasküler rahatsızlıkların nedenini oluşturur (Esen & Çetin, 2017).

2.5. Deri Kan Dolaşım Sisteminin Özellikleri

2.5.1. Deri Kan Dolaşımının Yapısal Özellikleri

Deri yüzeyine yakın bölgelerde beslenme görevini yerine getiren kılcal damarlar ile onun altında yer alan ve vücut deri sıcaklığının düzenlenmesinde rol üstlenen arteriyoller/venüller yer alır. Vücutta, vasküler yapılar bütün bölgelerde bölgesel farklılıklar gösterir. Elin palmar tarafı, termoregülasyonda rol oynayan arteriyovenöz anastomozlar (AVA) açısından zengindir parmakların dış yüzeyinde ise yok denecek kadar azdır (Gardner - Medwin, Taylor, Macdonald & Powell, 1997).

Deri anatomisi açısından içerdiği vasküler yapıları gösteren ön kol ile eli bölgelere ayıran şematik resim şekil 2.5.1’de verilmiştir. Ön kolda 1, 2 ile 3 ve elin dış yüzeyinde 8 ve 9 numaralı bölgelerdeki vasküler yapılar beslenmeden sorumludur. Elin palmar bölgesinde (10 ve 12 numaralı bölgeler) ve parmak ucunda (11 numaralı bölge) çok sayıda arterivenöz anastomozlar vardır. Parmakların dış yüzeylerinde (4, 5, 6 ve 7 numaralı bölgeler) AVA sayısı palmar bölgelerinden daha azdır (Gardner – Medwin, vd., 1997). Mikrovasküler yapıda görülen bu çeşitlilik nedeni ile farklı bölgelerden ölçülen kan akımı da değişkenlik gösterir.



Şekil 2.2. El ve ön kol bölümlerinin vasküler anatomik yapılarını bölgelere ayırarak, LDF sinyalinin kayıtlamada kolaylık sağlayan şematik şekil (Gardner – Medwin, vd., 1997).

Tezimizde mikrovasküler fonksiyonları değerlendirmek için ön kolun volar bölgesinden (1, 2, ve 3 numaralı bölgeler) alınan deri kan akımı kayıtları kullanıldı.

2.5.2. Deri Kan Dolaşımının Fonksiyonel Özellikleri

Deri kan akımının doğru bir şekilde ölçülmesi, insan fizyolojisi ve patolojisini anlamak için büyük önem taşır. Deri, kolayca ulaşılabilen bir vasküler yapıdır ve derinin mikrovasküler fonksiyonunu değerlendirmek için yıllar içinde basit ve invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Deri kan akımı, şiddetli ısı stresi koşullarında neredeyse sıfırdan 8 L/dk' ya (veya kalp debisinin %60'ı) kadar değişebilir. Bu nedenle deri kan dolaşımı, çok yüksek kan akışlarından çok düşük kan akışlarına geçme ve aradaki tüm seviyeleri insan fizyolojisine uyacak şekilde kontrol etme yeteneğine sahiptir. Belirli bir çevresel veya egzersiz koşulundaki kan akışı seviyesi, hem deri kan akımını hem de birbirini etkileyen refleks (tüm vücut) ve yerel kontrol mekanizmalarının karmaşık etkileşimi tarafından kontrol edilir (Charkoudian, 2010).

Derideki mikrovasküler yapılar arasındaki bağlantılar özelleşmiş ve karmaşık sisteme sahiptir. Deri kan damarları, sempatik vazokonstriktör liflerle innerve edilirler. Bu nedenle, deri kan akımının nöral kontrolünde bu sistemin aktivasyonu önemli rol oynar. Sempatik sistemin aktivasyonu, derinin distal akrall bölümlerindeki arteriyol, AVA ve prekapiller sfinkter gibi düz kas içeren mikrovasküler yapılarda vazokonstriksiyon oluştururken, bu sistemin merkezi sinir sistemi tarafından inhibisyonu vazodilatasyon ile sonuçlanır. Bu vazodilatasyonun bir kaynağı sudomotor kolinerjik liflerin aktivasyonu ile birlikte salınan bradikinindir. Bir diğer kaynağı ise akson refleksidir. Derideki ağrı lifleri mekanik veya kimyasal bir uyaran ile uyarıldıklarında oluşan yanıt, yalnızca afferent yolda spinal kolona doğru iletilmekle kalmaz aynı zamanda efferent kollaterallerce innerve edilen deri bölgesindeki arteriyollere de iletilir. Böylece bu afferent yolun uyarılmasıyla çeşitli nöropeptidleri (P maddesi ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid-CGRP) içeren capsaicine duyarlı liflerce desteklenen kan damarlarında vazodilatasyon görülür (antidromik vazodilatasyon) (Ozbebit, Esen, Gulec & Esen, 2004; Low, Jones, Cable, Alexander & Kenney, 2020).

2.6. Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları

Deri kan akımı kontrol mekanizmaları merkezi ve lokal kontrol olmak üzere ikiye ayrılmakla birlikte, bu kontrol mekanizmaları birbirini etkileyen kompleks bir bütünü meydana getirirler. Deri kan akımı kontrol mekanizmalarına ait frekans bantlarını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- I: Kardiyak Aktivite: 0,6 Hz ile 2,0 Hz
- II: Solunum Aktivitesi: 0,145 Hz ile 0,6 Hz
- III: Miyojenik Aktivite: 0,052Hz ile 0,145 Hz
- IV: Nörojenik Aktivite: 0,021 Hz ile 0,052 Hz
- V: NO'ya Bağımlı Endotelial Aktivite: 0,0095 Hz ile 0,021 Hz
- VI: NO'dan Bağımsız Endotelial Aktivite: 0,005 Hz ile 0,0095 Hz

2.6.1. Kardiyak Kontrol

Dolaşım sistemi ile ilgili olarak yürütülen geleneksel çalışmalarda; makrovasküler yapılarda kan akımının pulslu, mikrovasküler yapılarda kan akımının ise düzgün (laminar) ve kararlı olduğu düşüncesi ön planda olmasına rağmen, makro ve mikro yapılar birbirlerinden bağımsız sistemler değildirler. Ventriküllerin kanı pompalaması ile oluşan kan basıncı pulsları ve ona eşlik eden pulslu kan akımı (0,6-2 Hz), dolaşım sistemi boyunca mikrovasküler yapılara doğru iletilirken yansımaya da uğrarlar. Damarlar içinde ileri ve geri her iki yönde de hareket eden kan akımı/basıncı pulsları nedeniyle makro ve mikrovasküler yapılar arasındaki etkileşim çok önemlidir (Feihl, Liaudet & Waeber, 2009). Makrovasküler sistemin en önemli özelliklerinden biri kanın damarlardaki pulslu akışını sönümlendirmek (cushioning function) ve mikrovasküler yapılarda oldukça düzgün bir kan akımı oluşturmaktır (Tomiya & Yamashina 2010).

Arteriyel sistemin esneklik özellikleri ile ilgili işlevini yerine getirmemesi durumunda, kan basıncı ve kan akımı pulslarının mikrovasküler yapılara kadar ulaşarak buradaki düzgün akışı bozabileceği öngörülür. Bunun sonucunda, mikrovasküler yapılarda görülen fonksiyonel ve yapısal bozuklukların nedeni olarak, kan akımının bu önlenemeyen pulslu karakterinden kaynaklandığı düşünülebilir. Örneğin, OUA'da arteriyollerde görülen kapiller yoğunluğunda azalma ile lümen daralmasının bu normal dışı iletimden kaynaklandığı belirtilmektedir (Han, Yeung, Ip & Mak, 2014).

2.6.2. Solunum Aktivitesinin Mikrodolaşım Üzerindeki Etkisi

Dolaşım sistemindeki kan akımı, solunum sisteminin venöz dönüş için oluşturduğu basınç farkı, kalbin kanı pompalamasıyla dolaşım sisteminin arteriyel bölümde oluşturduğu basınç farkı ve vasküler sistemin kan akışına karşı gösterdiği direnç

tarafından yönetilir (Pouiseuille Yasası). Bu nedenle, solunum sisteminin aktivitesine eşlik eden sinyaller 0,145 ile 0,6 Hz de kan akımında ve mikrodolaşımda görülmektedir.

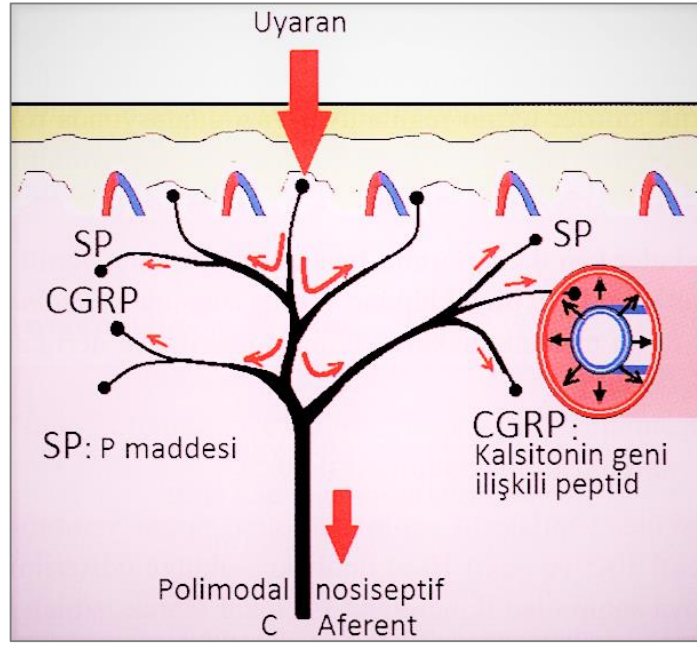
2.6.3. Miyojenik Kontrol

Arteriyollerdeki vasküler düz kaslar, ani basınç değişimine karşı, kan akımı sinyalinin spektral analizinde 0,052 ile 0,145 Hz frekans bandında yer alan ve miyojenik etki olarak isimlendirilen bir mekanizma ile yanıtta bulunurlar (Kvandal, vd., 2006). Buna göre pulsla birlikte artan ani basınca karşı arteriyollerin yanıtı kasılma, basıncın düşmesine karşı yanıtı ise gevşeme şeklindedir. Bu sayede, sağlıklı arteriyoller pulsları söndürme ve mikrodolaşımda oldukça düzgün bir kan akımı oluşturma işlevini yerine getirirler. Bunun sonucunda sağlıklı bir mikrovasküler yapıdaki kan akımının pulslu olma özelliğinin büyük ölçüde yok olabileceği söylenebilir.

2.6.4. Nörojenik Kontrol

Derideki tüysüz bölgelerdeki arteriyoller, sempatik noradrenerjik vazokonstriktör sinirlerle inerve edilirler (Kellogg, 2006). Bu yapılar bağlantıda buldukları vasküler yapılarda sürekli ve ritmik bir biçimde aktif olduklarından, kasılma ve gevşeme etkinliğinde bulunurlar. Bu kasılma ve gevşeme aktivitesi kan akımı sinyalinin 0,021 Hz ile 0,052 Hz aralığındaki frekans bandında yer almaktadır (Kvandal, vd., 2006). Sempatik sinirlerin ısıl uyarana yanıtını deri mikrovasküler yapılarda şöyle açıklayabiliriz: Lokal ısıl uyarana, nöropeptid Y ile noradrenalin salınımında artışa neden olarak sempatik noradrenerjik vazokonstriktör sinirleri uyarır. Bu salınan maddeler NO üretimini gerçekleştiren endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini uyarmak için endoteldeki α_2 ve Y1 reseptörlerine bağlanırlar (Esen, 2013). Böylece salınan NO, deri mikrovasküler yapılarında vazodilatasyon meydana getirir.

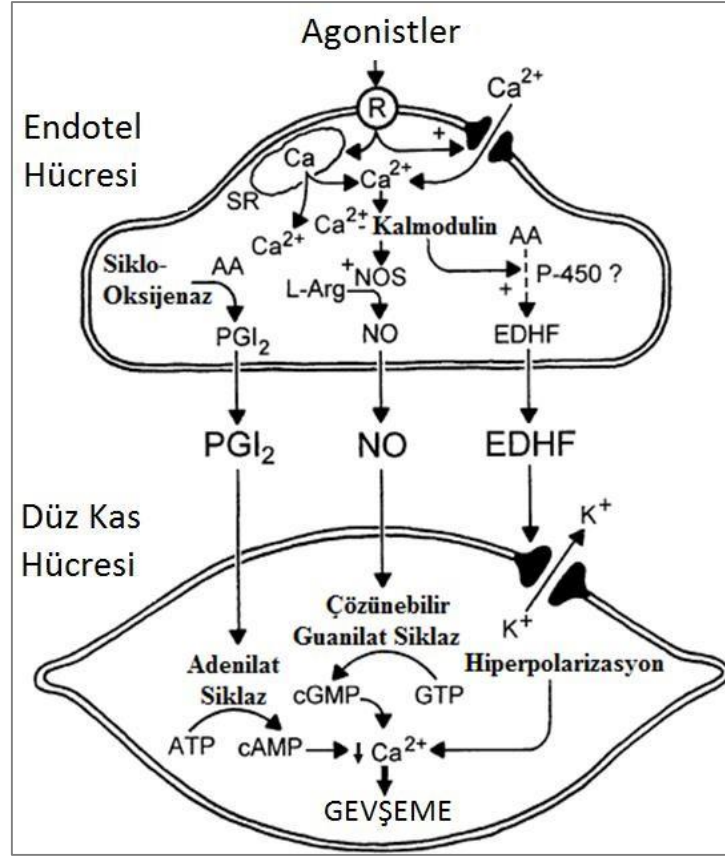
Deri mikrovasküler yapılarının ısıl uyarana karşı oluşan yanıtının ilk bileşeni akson refleksi ile ilişkilidir. Daha uzun süren ve bir platoya sahip olan ikinci yanıt ise lokal olarak ısıtılan bölgede üretilen NO'dan kaynaklanmaktadır. Akson refleksi, gerçek nörotransmitterin hangisi olduğu bilinmemekle birlikte, P maddesi veya kalsitonin gen ilişkili peptidi salgılayan aferent C liflerinin aktivasyonu sonucunda gerçekleşir (Minson, Berry & Joyner, 2001). Özetle lokal ısıl uyarana karşı tam bir yanıt oluşabilmesi NO gibi ajanların yanı sıra sempatik vazokonstriktör sinirlerin aktivitesine de bağlıdır.



Şekil 2.3. Akson refleksi. Polimodal nosiseptif C liflerini aktive eden herhangi bir uyarana karşı oluşan yanıt üst merkezlere iletilirken lokal mikrovasküler yapılarda vazodilatasyona da neden olur (Esen & Esen, 2017)

2.6.5. Endotelial Kontrol

Kan akımının yerel kontrolünde vasküler endotelin, damar çeperinde en önemli anatomik konumda olduğu görülür. Yakın zamana kadar sadece pıhtılaşmayı engelleyen basit bir tabaka olarak görülen endotelin, vasküler yapı ile fonksiyonları kontrol eden merkezi bir geçiş yolu olduğu anlaşılmıştır. Endotel hücreleri çeşitli türden uyarılara karşı kasılma, çoğalma, göç, ölüm gibi hücresel süreçleri kontrol eden ve pıhtılaşma gibi olayları değiştiren özellikte aracı maddeler salarak yanıtta bulunurlar. Bu maddelerden nitrik oksit (NO), prostasiklin (PGI₂) ve endotelden türeyen hiperpolarize edici faktör (EDHF) damar düz kasının gevşemesine aracılık eder (Lüscher, 1997).



Şekil 2.4. Endotelden türeyen ve vasküler düz kas üzerinde vazodilatasyon oluşturan çeşitli faktörler. Endotel reseptörü R'nin aktive olmasıyla, Ca^{2+} iyonları hücre içine girer. Endotel hücresinin agonistlerce aktivasyonu sonucunda, inozitol fosfat (IP_3)'daki artış sarkoplazmik retikulumdan (SR), Ca^{2+} iyonlarının salınmasına neden olur ve Ca^{2+} iyonun sitoplazmadaki konsantrasyonu artar. Ca^{2+} 'un, kalmmodulin ile etkileşmesiyle, NO sentaz (NOS) aktive olur ve endotelden türeyen hiperpolarize edici faktörün (EDHF) serbestleşmesi sağlanır. Aynı zamanda siklooksijenaz aracılığı ile araşidonik asitten (AA) prostasiklin (PGI_2) oluşumunu hızlandırır. NO, guanozin trifosfat (GTP)'den siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu aktive ederek gevşemeyi sağlar. PGI_2 ise adenilat siklaz aracılığıyla, adenozin trifosfat (ATP)'den siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu aktive ederek gevşemeyi sağlar. EDHF ise K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur ve gevşemeyi sağlar (Vanhoutte, 2004).

Derinin ağrı eşiğinin ($\sim 43^{\circ}C$) altındaki sıcaklıklara kadar lokal olarak ısıtılması, ısıtılan bölgedeki deri kan akımında sıcaklığa bağlı bir artışa neden olur. Lokal ısıtma yanıtının ilk akson refleksi fazına, P maddesi ve CGRP salınan C-fiber afferent nöronların sıcaklığa bağlı aktivasyonunun eşlik ettiği düşünülmektedir (Minson, vd., 2001). Ek olarak nöropeptid Y ve adrenerjik sinirlerden gelen uyarın, akson refleksinin meydana

geldiği sıcaklık eşiğini de uyarır. NO ise lokal ısıtmada deri kan akışının ilk artışına az bir katkı sağlarken ikincil uzun süreli plato fazının yaklaşık %70'ine aracılık eder (Low, vd., 2020). Deri mikrovasküler yapıların lokal ısısız uyarı ile uyarılması sonucunda oluşan ilk yanıt kan akımının spektral analizinde 0,005 Hz ile 0,0095 Hz aralığında NO'dan bağımsız endotelial aktivite olarak yer alırken, ikinci plato fazı 0,0095-0,021 Hz frekans bandında NO'ya bağımlı endotelial aktiviteden sorumludur.

2.6.6. Metabolik Kontrol

Metabolik kontrol, metabolik aktivitenin artmasına veya oksijen kaynağının azalmasına yanıt olmak üzere parankimal ve endotelial hücrelerden salınan adenosin, prostanoidler, K^+ iyonu, H^+ iyonu ve P_{CO_2} gibi vazodilatör metabolitlerin arteriyoller düz kas yakınlıklarına difüzyonuyla gerçekleşir. Arteriyollerin düz kasında ortaya çıkan gevşeme, bu damarların çapında ve kan akımında artışa, böylece dokulara daha fazla besin maddesi ile oksijen sağlanmasına neden olur (Schulz, vd., 2000).

Lokal metabolik mekanizmalar lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının en önemlilerindedir. Bu mekanizmalar sayesinde bireysel organlar kan akımlarını metabolik gereksinimleri ile uyumlu olacak şekilde düzenlerler (Kvandal, vd., 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırma Grupları

Çalışmamızda, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne gündüz aşırı uyku hali, horlama, tanıklı apne şikâyetleri ile başvuran, Nöroloji Anabilim Dalı Uyku ve Uyku Bozuklukları Merkezi'nde PSG ile OUAS tanısı konulan, AASM uluslararası skorlamasına göre orta ya da ağır evre olarak sınıflandırılan, CPAP tedavisi endikasyonu bulunan OUAS hastalar incelenmiştir. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1). Çalışmamıza katılacak kişiler, önce yapılacak uygulamalar ve toplanacak bilgiler konusunda ayrıntılı olarak "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" (BGOF) ile bilgilendirilmiştir (EK-2). Çalışmamızda Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi 2013 prensiplerine uyulmuştur.

Araştırmaya alınacak bireylerin kardiyovasküler risk faktörlerinin ve tansiyon değerlerinin belirlenmesi, Uyku ve Uyku Bozuklukları Merkezi sorumlu öğretim üyesi tarafından ve onun yönlendirmesine göre yapılmıştır. OUA tanısını konulan ve aşağıdaki kriterlere sahip olan 20 OUA'lı hasta gönüllü olarak kendi rızaları ile araştırmaya dâhil edilmiştir. Kontrol grubu yine aşağıda belirtilen kriterleri taşıyan ile 20 sağlıklı gönüllü bireyden oluşturulmuştur.

Çalışmaya alınan OUA'lı hasta grubunu ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin aşağıdaki kriterleri sağlamasına dikkat edilmiştir.

Çalışmaya dâhil olma kriterleri:

- Sigara kullanmamak,
- Vücut kütle indisinin 30 kg/m^2 değerinin altında olması,
- Dinlenim kan basıncı değerinin $140/90 \text{ mmHg}$ 'dan düşük olması,
- Ailesinde kalp hastalığı hikâyesi olmamak,
- Hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, koroner arter hastalığı, kronik renal yetmezlik, kalp yetmezliği, diyabet, periferik damar hastalığı ve Reynaud hastalığı gibi ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Günlük hayatta fiziksel olarak aktif olmak, fakat kayıttan 12 saat öncesine kadar yorucu bir fiziksel egzersiz yapmamak,
- Kayıt günü hiçbir ilaç ve alkol kullanmamak.

Tüm bu şartları yerine getiren bireyler, BGOF ile detaylı bir şekilde bilgilendirilerek ve araştırmaya katılması için herhangi bir zorlama yapılmadan ya da ikna edilmeden, kişinin kendi hür iradesi ile kabul ettiğini belirtmesinin ardından araştırmaya alınmıştır.

Daha önceden araştırmaya dâhil edilme kriterlerini sağladıkları belirlenen bireylerin, yapılacak kayıtlar öncesinde tansiyonları tekrar ölçülmüş ve tansiyon değerleri araştırma kriteri olan <140/90 mmHg’i sağlıyorsa kayıt alınmasına başlanmıştır. Çalışmamızdaki kontrol (KNT) ve OUA gruplarının demografik ve klinik verileri Tablo.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan grupların demografik verileri. Veriler ortalama \pm standart sapma değerlerini göstermektedir.

	KNT Grubu (n=20)	OUA Grubu (n=20)
Yaş	43 \pm 7	46 \pm 13
Kilo (kg)	77 \pm 17	91 \pm 8
Boy (cm)	171 \pm 12	169 \pm 9
Vücut Kütle İndisi (BMI)	26 \pm 3	31 \pm 3
Deri Sıcaklığı ($^{\circ}$ C)	30 \pm 2	30 \pm 2
Oda Sıcaklığı ($^{\circ}$ C)	24 \pm 2	26 \pm 2
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	114 \pm 13	124 \pm 13
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	71 \pm 9	80 \pm 9

Çevre sıcaklığının periferik kan akımı üzerinde önemli bir etkisinin bulunmasından dolayı tüm kayıtlar alınırken oda sıcaklığının 25 $^{\circ}$ C’de stabil olmasına dikkat edildi.

3.2. Deri Kan Akımı Sinyallerini Kayıtlama Sistemi

Çalışmamızda, bağıl deri kan akımı (blood perfusion unit, BPU) bilgisini elde etmek için, dalgaboyu 780 nm ve çıkış gücü 1 mW olan bir laser ışığı kaynağını kullanan, Laser Doppler akış ölçer (Laser Doppler Flowmeter, LDF) modülü kullanıldı. Bu modül yaklaşık olarak 1 mm³ lük bir deri bölgesindeki kan akımını gözlemlemeyi sağlamaktadır. Bu modülden elde edilen bilgiler, analizi yapılmak üzere, analog verileri sayısal verilere dönüştüren bir veri toplama sistemi (Data Acquisition System; Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) ile bilgisayara aktarıldı. Bilgisayara veri aktarmada, örnekleme hızı 200 örnek/s olarak seçildi.

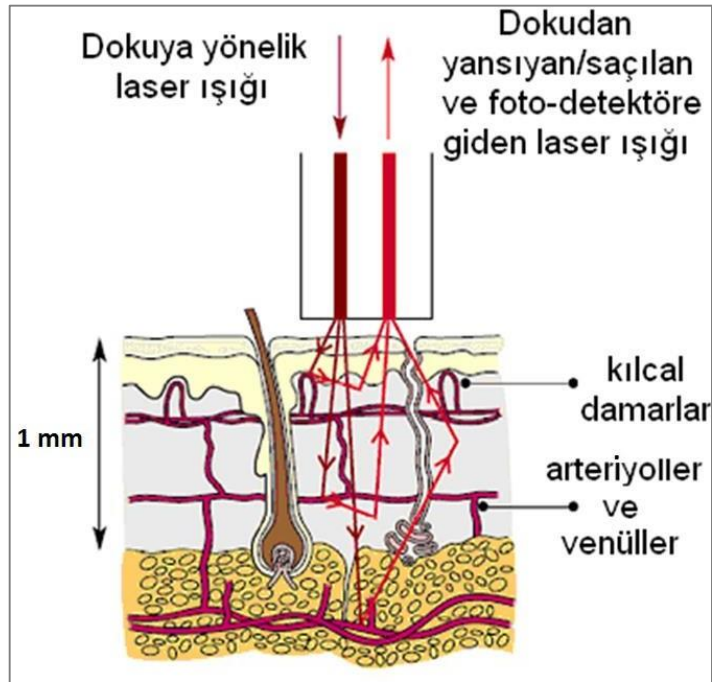
Elde edilen kan akımı sinyali, örnek hacim içinde bulunan hareketli eritrositlerin sayısı ile eritrositlerin hareket hızı hakkında bilgi taşımaktadır. Kullandığımız sistemde, mikrovasküler kan perfüzyonu, bu iki büyüklüğün çarpımına eşittir ve kan perfüzyon birimi (blood perfusion unit, BPU) cinsinden bağıl birimlerle ifade edilmektedir. Mikrovasküler kan perfüzyonu (kan akımı):

$$\text{Mikrovasküler Kan Akımı} = \frac{\text{Örnek Hacminde Bulunan}}{\text{BPU (Eritrosit Akısı)}} \times \frac{\text{Eritrositlerin Ortalama Hızı}}{\text{Hareketli Eritrosit Sayısı}}$$

olarak yazılabilir.

Vasküler fonksiyon bozukluğunun ve mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmalarının sağlıklı olup olmadıklarının belirlenmesinde LDF yöntemi vazodilatasyon oluşturan termal hiperemi gibi yöntemlerle birlikte kolayca uygulanabilmektedir. (Roustit & Cracowski, 2011). Böylece, vazodilatör ajanlara karşı yanıt olarak oluşan ve LDF sistemi ile elde edilen sinyaller, endotel fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılabilir. Yöntem, herhangi bir girişim gerektirmemektedir

LDF yöntemi ile bağıl deri kan akımını ölçmede kullanılan probun yerleşimini ve deri mikrovasküler kan dolaşım sistemini gösteren şematik çizim Şekil 3.1’de gösterilmiştir.

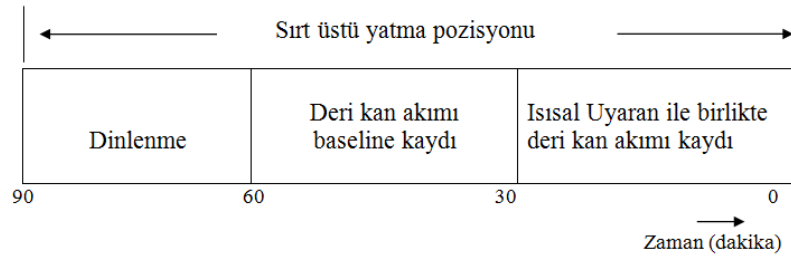


Şekil 3.1. LDF yöntemi ile bağıl deri kan akımını ölçmede kullanılan probun yerleşimini gösteren şematik çizim (Esen, 2013).

3.3. Deri Kan Akımı Ölçümü

Ölçümler, Uyku ve Uyku Bozuklukları Merkezi'nde yapılan PSG testinin ardından öğlen 12:00-16:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir. Kan akımı ölçme işlemine başlamadan önce kişiler en az yarım saat süre ile dinlendirilmiştir. Dinlenme işleminin ardından kan basıncı ölçümü yapılmış ve sağ ön kolda volar bölgede yüzeysel venlerin olmadığı bölgeye problar yerleştirilerek kişi yatar pozisyonda iken 30 dk süre ile bazal kan akımı kaydı alınmıştır. Ardından 30 dk süre ile ısısal uyarın uygulanarak deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarının etki ile aktive edilmesi sağlanmıştır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm² yüzey alanına sahip bir deri bölgesine sabit bir lokal ısısal uyarın (42 °C) uygulamayı sağlayan bir sistemden (Moor Instruments Co., Devon, UK) yararlanılmıştır. Bu sistemin probu, ısıtılan bölgenin merkezindeki kan akımı değişikliğini ölçebilmek için, Laser Doppler akım modülünün probu ile birlikte kullanılabilme özelliğine sahiptir. Böylece, birbiri içerisine yerleştirilen ve problardan biri kan akımını ölçmeyi sağlarken, diğeri ise ısısal uyarın uygulamayı sağlayan iki probdan oluşan sistem kullanılmıştır. Bu sistem çift taraflı yapışkan bir bant ile kan akımının ölçüleceği deri yüzeyine yapıştırılarak kayıtlar alınmıştır.

Sağ ön kol volar bölgeden kayıtlanan deri kan akımı ölçümü ile ilgili protokol şeması Şekil 3.2'de gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Sağ ön kol volar bölgeden kayıtlanan deri kan akımı ölçümü ile ilgili protokol şeması.

3.4. Deneysel Verilerin Analizi

3.4.1. Spektral Analiz

Kan akımı sinyali lineer özellikler taşımayan bir sinyaldir ve bu sinyalin lineer olmayan analiz yöntemleri ile incelenmesinin mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun altında yatan mekanizmaları ortaya koyabileceği gösterilmiştir (Esen, vd., 2011).

Genelde, miyojenik, nörojenik ve endotelial olarak adlandırılan üç mekanizmadan söz edilmektedir (Podtaev, vd., 2015). Kardiyak pompa ve solunum aktivitesi de bu mekanizmaları etkileyen faktörler arasındadır. Kan akımı üzerinde etkili olan lokal ve merkezi kontrol mekanizmalarına karşılık gelen frekans bantları Şekil 3.3’de gösterilmiştir.

Lokal Kontrol Mekanizmaları

(0,005-0,145 Hz)

VI NO’DAN BAĞIMSIZ ENDOTELİYAL AKTİVİTE (0,005-0,0095 Hz)	V NO’YA BAĞIMLI ENDOTELİYAL AKTİVİTE (0,0095-0,021 Hz)	IV NÖROJENİK AKTİVİTE (0,021-0,052 Hz)	III MİYOJENİK AKTİVİTE (0,052-0,145 Hz)
--	---	--	---

Merkezi Kontrol Mekanizmaları

(0,145-2 Hz)

II SOLUNUM AKTİVİTESİ (0,145-0,6 Hz)	I KARDİYAK AKTİVİTE (0,6-2 Hz)
--	--

Şekil 3.3. Kan akımı kontrol mekanizmalarına ait frekans bantları.

LDF yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı gözlem yapılan yerin konumuna hatta gözlem zamanına bağımlı olan değişken özellikler taşır. Yöntemin bu zayıf yönlerinden kurtulabilmek ve zamana bağlı LDF sinyalinin lineer olmayan özelliklerini ortaya koymak için, bu çalışmada güç spektrumu yoğunluğu (Power Spectral Density, PSD) analiz yöntemi kullanılmıştır. (Esen & Esen 2006; Bernjak, Clarkson, McClintock, & Stefanovska, 2008; Esen, vd., 2011).

Bazal kan akımı kayıtlarının ve lokal ısıl uyaran uygulanması ile elde edilen sinyallerin spektral analizlerinde AcqKnowledge Software (Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) adlı bir bilgisayar yazılımı kullanılmıştır. Bu yazılım sayesinde zamana bağlı LDF sinyallerinin frekans uzayındaki dönüşümleri hesaplatılarak güç spektrumu yoğunlukları bulunmuştur. Kullanılan algoritma 2’nin tam katı olan sayıda veri

kullanmayı gerektirdiğinden tüm hesaplamalarda 2^{18} veri kullanılmıştır. Elde edilen sinyalin eğilimleri (trend) yok edilmiştir. Sinyalin başlangıç ve bitiş noktalarındaki değerlerin eşit olmamasından kaynaklanan ve olması gerekenden daha yüksek frekanslara sahip bir spektrum elde edilmesine neden olacak kusurlardan kurtulmak için yazılımın “hanning” olarak adlandırılan pencereleme fonksiyonu (windowing transformation) kullanılmıştır. Sistem özelliklerinden örnekleme hızı 200 örnek/s seçilmiştir. Bundan yola çıkarak 2^{18} olan toplam örnek sayısı dikkate alınmıştır. Spektrumdan elde edilebilecek en düşük ve en yüksek frekanslı bileşenlerin frekanslarının sırası ile 0,003 Hz ve 100 Hz olduğu ve bu değerlerin literatürde verilen en düşük frekanslı lokal mekanizma (0,005 Hz) ile en yüksek frekanslı merkezi mekanizmayı (2 Hz) kapsadığı görülmüştür (Esen, 2013). Buradan elde edilen PSD eğrilerinin integralleri 1’e normalize edilerek, düşey eksendeki değerler yeniden hesaplanmıştır. Buradaki amacımız, lokal ve merkezi kontrol mekanizmalarının toplam güç spektrumu içindeki bağıl paylarını belirleyerek sonuçların birbirleri ile karşılaştırılabilir verilere dönüştürülmesini sağlamaktır. Böylece,

$$I = \int_{0,6}^2 PSD \left(\begin{array}{c} \text{Kardiyak} \\ \text{aktivite} \end{array} \right) df$$

$$II = \int_{0,145}^{0,6} PSD \left(\begin{array}{c} \text{Solunum} \\ \text{aktivitesi} \end{array} \right) df$$

$$III = \int_{0,052}^{0,145} PSD \left(\begin{array}{c} \text{Miyojenik} \\ \text{aktivite} \end{array} \right) df$$

$$IV = \int_{0,021}^{0,052} PSD \left(\begin{array}{c} \text{Sempatik} \\ \text{nörojenik} \\ \text{aktivite} \end{array} \right) df$$

$$V = \int_{0,0095}^{0,021} PSD \left(\begin{array}{c} \text{NO'ya} \\ \text{bağımlı} \\ \text{endotelial} \\ \text{aktivite} \end{array} \right) df$$

$$VI = \int_{0,005}^{0,0095} PSD \left(\begin{array}{l} NO'dan \\ bağımsız \\ endotelial \\ aktivite \end{array} \right) df$$

eşitlikleri ile tanımlı olmak üzere,

$$VI+V+IV+III+II+I = 1$$

yazılabilir. Merkezi ve lokal kontrol mekanizmalarının toplam güç spektrumuna bağlı katkılarının frekans bandına karşılık gelen bölümleri, eğri altında kalan alanlara eşittir.

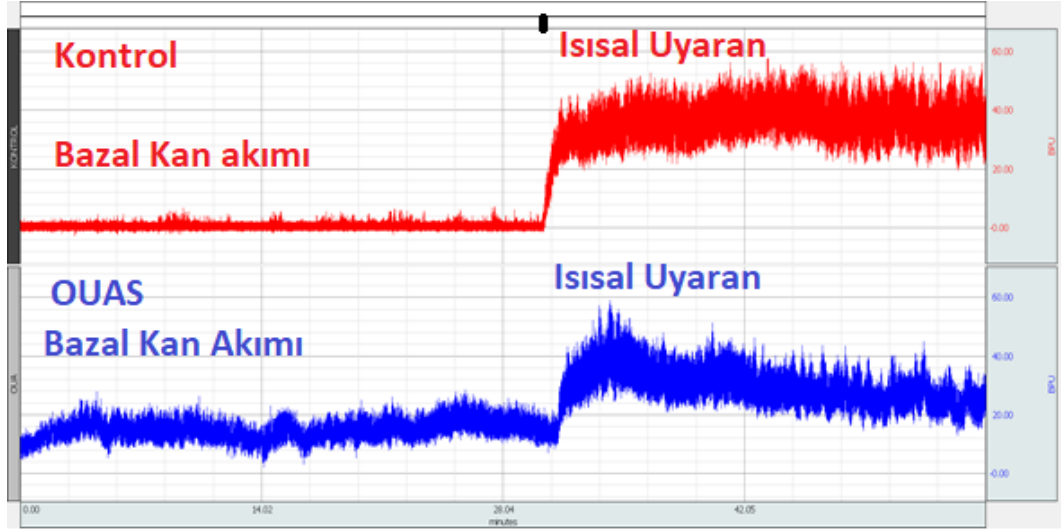
3.4.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde GarphPad Prism 8.0 paket programı ile IBM SPSS Statistics 22 paket programı kullanılmıştır. Grupların verileri, ortalama± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Bireylerden elde edilen verilere “Kolmogorov-Smirnov” normalite testi ve aynı grupta uyarana karşı yanıtların neden olduğu farklılıkları değerlendirmek için “Paired T-Testi” uygulanmıştır. Ayrıca verilerin ortalama değerleri arasındaki farklılıkları belirlemek için “Repeated Measures ANOVA” ve en son olarak farklılıkların karşılaştırılmasında güçlü bir test olan “Sidak Çoklu Karşılaştırma” testi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları ile ilgili Bulgular

Kontrol ve OUA'lı hasta grubunu oluşturan bireylerden bazal koşullarda ve lokal ısısız uyarana yanıt olarak alınan kan akımı kayıtlarının bir örneği Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Kontrol ve OUA'lı hasta grubunu oluşturan bireylerden alınan ve lokal ısısız uyarana yanıt olarak oluşan kan akımı kayıtlarından alınmış bir örnek. BPU, bağıl kan perfüzyon birimini göstermektedir. Şeklin en üstündeki işaret lokal ısısız uyarının uygulanma anını göstermektedir.

Endotel hücrelerinin, lokal kimyasallar oluşturarak düz kas hücre tonusunu etkileyebildiği ve arteriyollerin yarıçapını kontrol edebildiği bilinmektedir (Esen, Çağlar, Ata, & Esen, 2013).

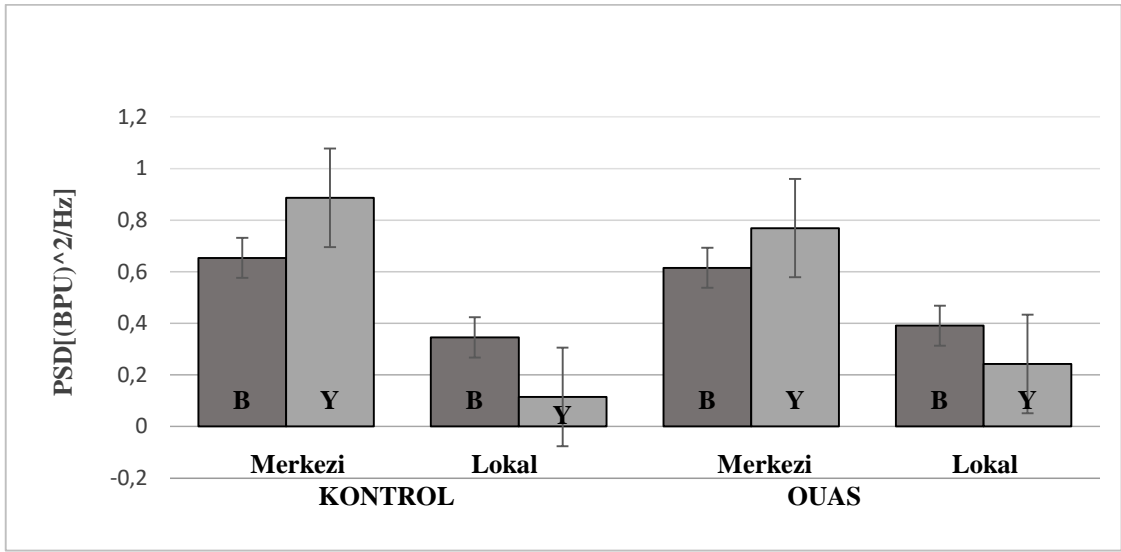
Çalışmamızda, ısısız uyarınla deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmaları aktive edildi. Elde ettiğimiz zamana bağılı Laser Doppler (LDF) sinyalleri yerine, onun bileşenlerini frekansa bağılı olarak belirleyen ve mekanizmaların güç spektrumu içindeki bağılı payları hakkında bize bilgi sağlayan spektrum analizi kullanıldı (Esen, Ata & Esen, 2015).

Böylece lokal (I_L) ve merkezi (I_M) kontrol mekanizmalarının bağılı paylarını yorumlamamız için kolaylık sağlanmış oldu.

$$\int_{0,005}^{0,145} PSD(Lokal)df + \int_{0,145}^2 PSD(Merkezi)df = 1$$

$$I_L + I_M = 1$$

Lokal ve merkezi bölgeye ait güç spektrumlarının integrallerinin (I), kontrol ve OUA'lı hasta grubunda ısısal uyarana ile değişimi Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Lokal ve merkezi bölge güç spektrumlarının integrallerinin (I) kontrol ve OUA'lı gruplarda ısısal uyarana ile değişimi. B bazal kan akımını, Y ise ısısal uyarana sonucu kan akımında ortaya çıkan yanıtları göstermektedir. Veriler, ortalama değer ± standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Tüm grupların ANOVA testi sonucu için $p < 0,001$ genel değeri bulunmuştur.

Lokal-merkezi kontrol mekanizmalarının toplam güç spektrumu içindeki bağlı payları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Tabloda kontrol ve OUAS'lı gruplarda gösterilen I, II, III, IV, V ve VI Şekil 3.3'de gösterilen kan akımı kontrol mekanizmalarına ait frekans bantlarına karşılık gelmektedir.

Tablo 4.1. Lokal-merkezi kontrol mekanizmalarının toplam güç spektrumu içindeki bağıl payları.

	Kontrol	Ortalama	OUAS	Ortalama
BAZAL Lokal Kontrol Mekanizmaları (I_L)	KNTVIB	0,0355	OUASVIB	0,0381
	KNTVB	0,0753	OUASVIB	0,0813
	KNTIVB	0,1023	OUASIVB	0,1233
	KNTIIB	0,1324	OUASIIB	0,1484
ISISAL UYARAN Merkezi Kontrol Mekanizmaları (I_M)	KNTIIB	0,1192	OUASIIB	0,1597
	KNTIB	0,5344	OUASIB	0,4553
BAZAL Lokal Kontrol Mekanizmaları (I_L)	KNTVIY	0,0132	OUASVIY	0,0319
	KNTVY	0,0251	OUASVY	0,0606
	KNTIVY	0,0365	OUASIVY	0,0762
	KNTIIY	0,0399	OUASIIY	0,0738
ISISAL UYARAN Merkezi Kontrol Mekanizmaları (I_M)	KNTIIY	0,0443	OUASIIY	0,1047
	KNTIY	0,8424	OUASIIY	0,6644

Kontrol grubu I_L için:

$$I_L = 0,0355 + 0,0753 + 0,1023 + 0,1324 = 0,3455$$

Kontrol grubu I_M için:

$$I_M = 0,1192 + 0,5344 = 0,6536$$

$$I_L + I_M = 0,9991 \sim 1$$

OUAS grubu I_L için:

$$I_L = 0,0381 + 0,0813 + 0,1233 + 0,1484 = 0,3911$$

OUAS grubu I_M için:

$$I_M = 0,1597 + 0,4553 = 0,615$$

$$I_L + I_M = 0,3911 + 0,615 = 1,0061 \sim 1$$

Bu sonuçlara göre kontrol ve OUAS'lı gruplarda bazal güç spektrumunun merkezi ve lokal bölgelerinin integralleri arasında eşitlik yoktur ($I_M \neq I_L$). Her iki grupta da merkezi bölgenin integrali, lokal bölgenin integralinden anlamlı şekilde farklı ve büyük olduğu bulundu ($I_M > I_L$). Yapılan araştırmada sağlıklı genç bireylerde bu değerlerin eşit ($I_M = I_L$) olduğu fakat sağlıklı yaşlanma ile meydana gelen endotel fonksiyon bozukluklarında (Holowatz, Thompson-Torgerson & Kenney, 2011) merkezi bölge lehine kaydığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana karşı

lokal bölgenin integralini küçülten, merkezi bölgenin integralini arttıran bir yanıt görülmüştür.

$$\begin{array}{ll} \text{KNT BAZAL} \rightarrow I_M/I_L=3,4 & \text{OUA BAZAL} \rightarrow I_M/I_L=1,57 \\ \text{KNT YANIT} \rightarrow I_M/I_L=8,01 & \text{OUA YANIT} \rightarrow I_M/I_L=3,17 \end{array}$$

Kan akımının pulslu yapısı makro ve mikrovasküler yapılar için önemli bir risk faktörüdür. Makro ve mikrovasküler yapılar arasında sağlıklı bir çiftlenim olduğunu ve bunun da lokal ve merkezi mekanizmaların bağıl güç spektrumları arasındaki dengeyle ifade edildiği bilinmektedir. Çalışmamızda bireylerden alınan kayıtların lokal-merkezi güç spektrumlarının karşılaştırılması sonucunda güç spektrumlarının merkezi kontrol mekanizmalarının lehine olduğu ($I_M > I_L$) daha önce yapılan araştırmalarla da desteklenmektedir (Esen, vd., 2013).

Örneğin; Tablo 4.1'in verilerinin kullanılması ile;

Kontrol grubunun ısısal uyarın uygulanmasıyla lokal ve merkezi kontrol mekanizmalarının bağıl değerleri,

$$I_L = 0,0132 + 0,0251 + 0,0365 + 0,0399 = 0,1147$$

$$I_M = 0,0443 + 0,8424 = 0,8867$$

$I_M > I_L$ sonucuna varılmaktadır.

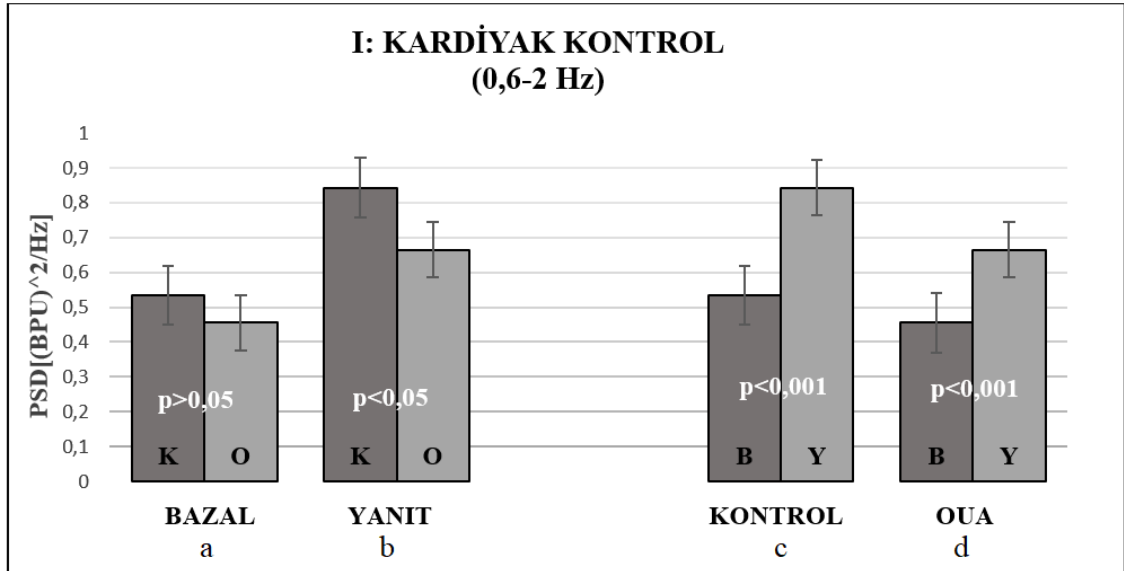
Ayrıca merkezi güç spektrumunun daha büyük olması ise pulslu karakterin baskın olduğu sonucunu ve vasküler fonksiyon bozukluğunu işaret etmektedir.

Çoklu karşılaştırma testine göre, obstrüktif uyku apneli kişilerin endotelial aktiviteye bağıl sonuçlarında anlamlı farklılıklar olmadığı görülmüştür. Bu sonuç vasküler yapıların ısısal uyarın sonucu oluşturması beklenen vazodilatasyonu gerçekleştirmediği anlamına gelmektedir.

Normal işlevini yerine getiren endotel hücreleri, NO oluşturabilir ve biyolojik süreçleri kontrol edebilirken, fonksiyonu bozulan endotel hücrelerinde dengeler bozulmakta ve bu süreç bir vasküler hastalıkla sonuçlanabilmektedir. Endotel disfonksiyonun kardiyovasküler risk faktörlerine yanıt olarak ortaya çıktığı ve ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir.

Kardiyak Kontrol

Kardiyak bileşenin, kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısız uyararla değişimi Şekil 4.3'de gösterilmiştir.

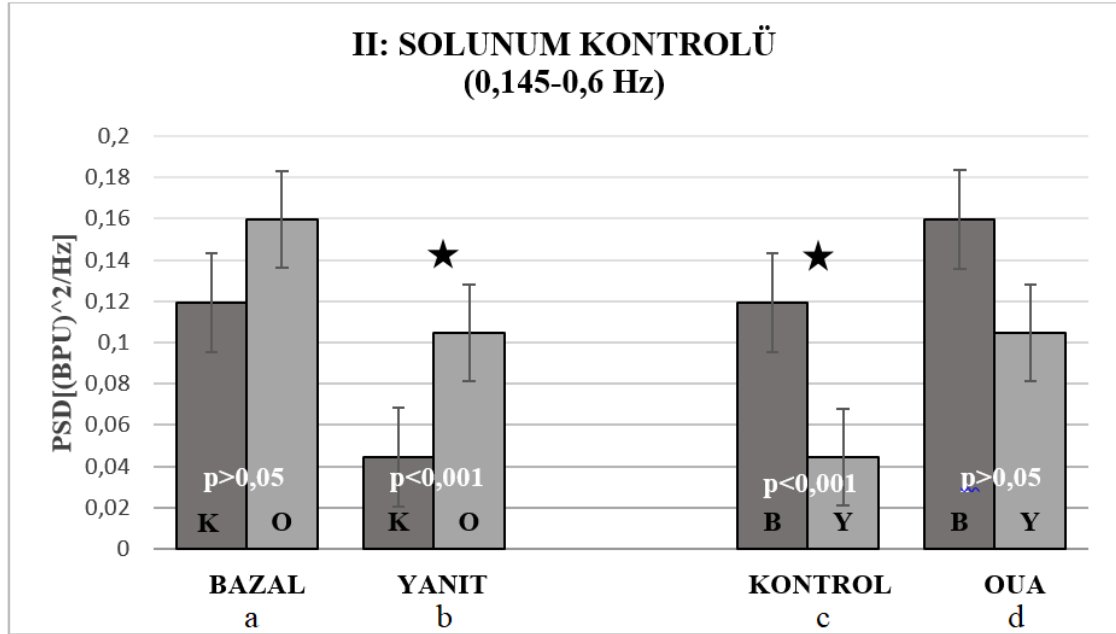


Şekil 4.3. Kardiyak bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısız uyararla değişimi. Veriler, ortalama değer ± standart sapma şeklindedir. K: kontrol, O: hasta grubunu; B: bazal, Y: ise lokal ısısız uyarana karşı oluşan yanıtları göstermektedir (ANOVA: p<0,0001).

Çalışmamızda kan akımının pulslu olmasından sorumlu kardiyak sinyallerin toplam sinyaldeki payı incelenmiştir. Bazal durum için kontrol ve OUA'lı grup karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmezken (Şekil 4.3 (a); p>0,05), her iki grubun ısısız uyarana karşı oluşturdukları yanıtlar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır (Şekil 4.3 (b); p<0,05). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise hem kontrol grubu hem de OUA'lı grubun ısısız uyarana karşı yanıtlarının anlamlı olduğu görülmüştür (Şekil 4.3 (c, d); p<0,001).

Solunum Sistemi Kontrolü

Solunum bileşenin, kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyararla değişimi Şekil 4.4'de gösterilmiştir.

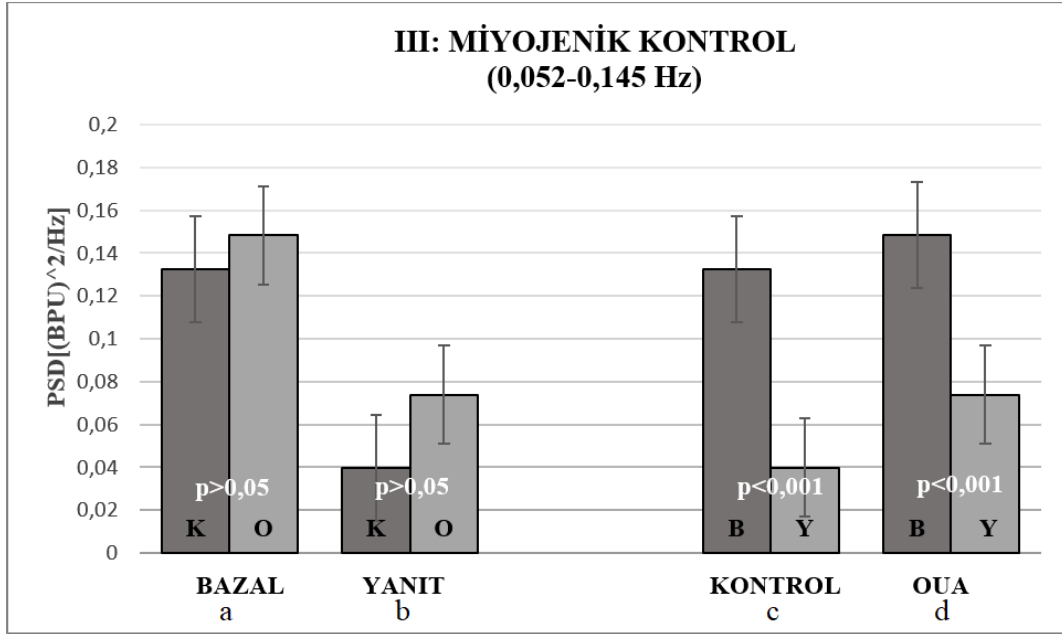


Şekil 4.4. Solunum bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyararla değişimi. Veriler, ortalama değer \pm standart sapma şeklindedir. K: kontrol, O: hasta grubunu; B: bazal, Y: ise lokal ısısal uyarana karşı oluşan yanıtları göstermektedir (ANOVA: $p < 0,0001$).

Isısal uyarın solunum sisteminin etkinliğinin hissedilmesini küçülten bir etkiye sahiptir. Bazal durumda kontrol grubu ile OUA'lı grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Şekil 4.4 (a); $p > 0,05$). Buna karşılık her iki grubun, ısısal uyarana yanıtları arasında anlamlı farklılık olduğu görülmüştür (Şekil 4.4 (b); $p < 0,001$). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde de, kontrol grubuna ısısal uyarın uygulandığında volar bölgesinin ısısal uyarana yanıtı anlamlı farklılık oluştururken (Şekil 4.4 (c); $p < 0,001$), OUA'lı grupta ısısal uyarana karşı oluşan yanıtın anlamsız olduğu görülmüştür (Şekil 4.4 (d); $p > 0,05$).

Miyojenik Kontrol

Miyojenik bileşenin, kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana karşı değişimi Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

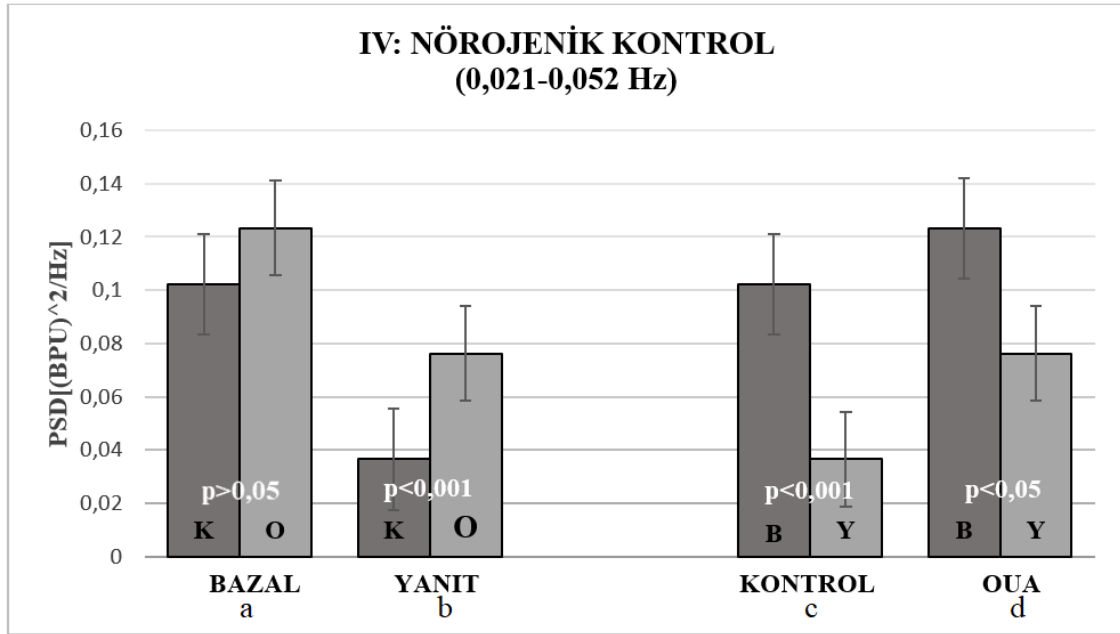


Şekil 4.5. Miyojenik bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana karşı değişimi. Veriler, ortalama değer ± standart sapma şeklindedir. K: kontrol, O: hasta grubunu; B: bazal, Y: ise lokal ısısal uyarana karşı oluşan yanıtları göstermektedir (ANOVA: p<0,0001).

Kontrol grubu ile OUA'lı grubun bazal durum ve ısısal uyarana karşı oluşturdukları yanıtlar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Şekil 4.5 (a, b); p>0,05). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise hem kontrol grubu hem de OUA'lı grubun ısısal uyarana karşı yanıtlarının anlamlı olduğu görülmüştür (Şekil 4.5 (c, d); p<0,001).

Nörojenik Kontrol

Nörojenik bileşenin, kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısız uyarana değişimi Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

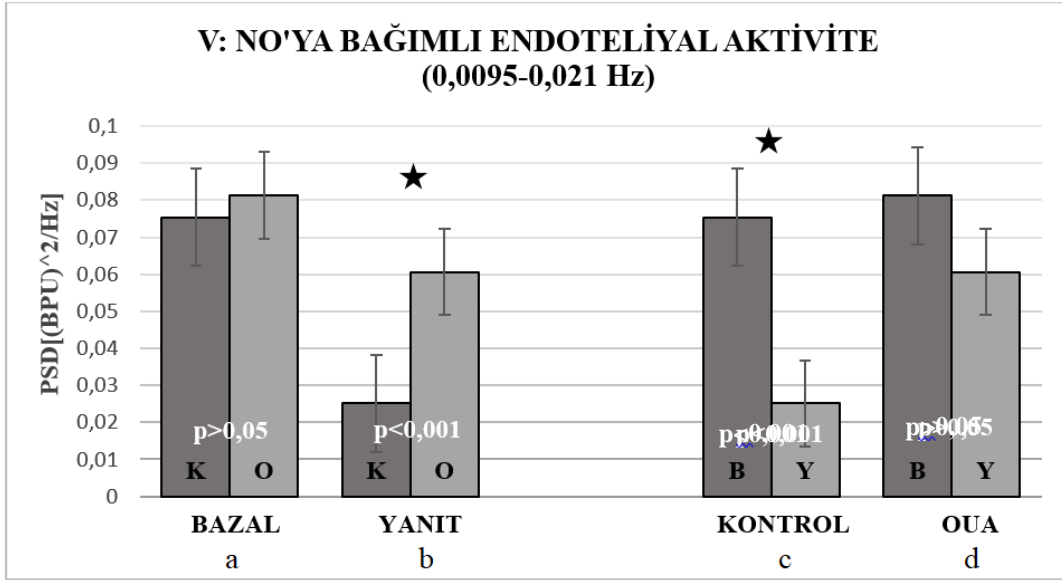


Şekil 4.6. Nörojenik bileşenin kan akımı kontrol mekanizmalarına bağlı katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısız uyarana değişimi. Veriler, ortalama değer ± standart sapma şeklindedir. K: kontrol, O: hasta grubunu; B: bazal, Y: ise lokal ısısız uyarana karşı oluşan yanıtları göstermektedir (ANOVA: p<0,0001).

Kontrol grubu ile OUA'lı grubun bazal durumları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Şekil 4.6 (a); p>0,05). Kontrol grubu ile OUA'lı grubun ısısız uyarana karşı oluşturdukları yanıtlar karşılaştırıldığında ise anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır (Şekil 4.6 (b); p<0,001). Kontrol ve OUA'lı grupların ısısız uyarana karşı oluşturdukları yanıtların anlamlı olduğu görülmüştür (Şekil 4.6 (c, d)). Sempatik nörojenik bileşenlerin bazal koşullardaki toplam güç spektrumu yoğunluğuna katkısı, ısısız uyarana ile birlikte kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlılık (p<0,001) gösterirken, OUA'lı gruplarda da anlamlı (p<0,05) bir azalma oluşurmaktadır.

NO'ya Bağımlı Endotelial Kontrol

NO'ya bağımlı endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana değişimi Şekil 4.7'de gösterilmiştir.

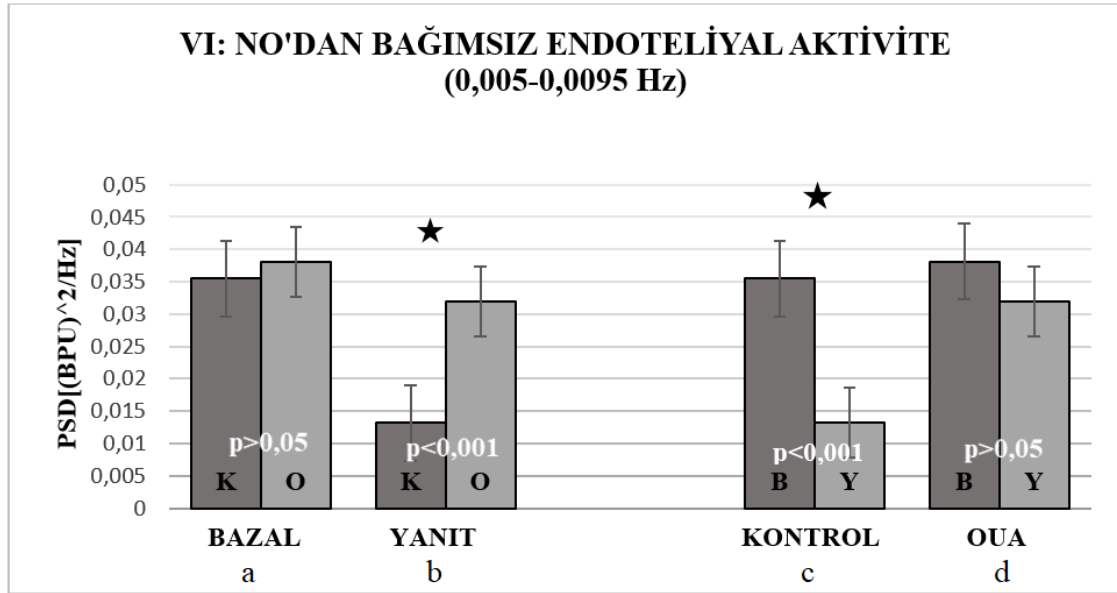


Şekil 4.7. NO'ya bağımlı endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısal uyarana değişimi. Veriler, ortalama değer ± standart sapma şeklindedir. K: kontrol, O: hasta grubunu; B: bazal, Y: ise lokal ısısal uyarana karşı oluşan yanıtları göstermektedir (ANOVA: p<0,0001).

Çalışmamızda, kontrol ve OUA gruplarında, NO'ya bağımlı endotelial bileşenin toplam güç spektrumu yoğunluğuna bağıl katkısı belirlenmiştir. Bazal durum için kontrol grubu ile OUA'lı grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (Şekil 4.7 (a); p>0,05). Buna karşılık her iki grubun, ısısal uyarana yanıtları arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Şekil 4.7 (b); p<0,001). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise kontrol grubuna ısısal uyarana uygulandığında volar bölgenin ısısal uyarana yanıtı anlamlı farklılık oluştururken (Şekil 4.7 (c); p<0,001), OUA'lı grubun ısısal uyarana karşı oluşturduğu yanıtın anlamsız olduğu görülmüştür (Şekil 4.7 (d); p>0,05).

NO'dan Bağımsız Endotelial Kontrol

NO'dan bağımsız endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının, kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısız uyarana değişimi Şekil 4.8'de gsterilmiştir.



Şekil 4.8. NO'dan bağımsız endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının kontrol ve OUA'lı hasta gruplarında ısısız uyarana değişimi Veriler, ortalama değer ± standart sapma şeklinindedir. K: kontrol, O: hasta grubunu; B: bazal, Y: ise lokal ısısız uyarana karşı oluşan yanıtları gstermektedir (ANOVA: p < 0,0001).

Çalışmamızda kontrol ve OUA gruplarında, NO'dan bağımsız endotelial kontrol sisteminin etkinliği de incelenmiştir. Bazal durumda kontrol grubu ile OUA'lı grubun yanıtları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı gsterilmiştir (Şekil 4.8 (a); p > 0,05). Fakat her iki grubun, ısısız uyarana yanıtları arasında anlamlı farklılık olduğu gsterilmiştir (Şekil 4.8 (b); p < 0,001). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda ısısız uyarana karşı oluşan yanıtın anlamlı farklılık oluşturduğu gsterilrken (Şekil 4.8. (c); p < 0,001), OUA'lı grupta ısısız uyarana karşı oluşan yanıtın anlamsız olduğu bulunmuştur (Şekil 4.8 (d); p > 0,05).

5. TARTIŞMA

Vasküler anatomi dikkatle incelendiğinde, bu yapının tümünde yer alan tek ortak ögenin endotel olduğu görülür. Kardiyovasküler hastalık riski taşıyan kişilerde görülen vasküler yapı değişikliğinin ortak paydası da endotel fonksiyonlarının bozulmuş olmasıdır (Esen, vd., 2013). Makrovasküler yapıların endotelinde görülebilecek bir sorunun mikrovasküler yapılarda görülme olasılığı yüksektir. Bu nedenle, endotel fonksiyonlarının invaziv olmayan yöntemlerle incelenebilmesini olanaklı kılan mikrovasküler dolaşım ayrı bir önem kazanmaktadır. Ayrıca, lokal mekanizmaların bir bütün olarak mikrovasküler yapıların kan akışına karşı direnci düzenlediğini, merkezi sistemin ise kan akışını sağlayan sürücü kuvveti (kalbin pompalama etkinliğinin oluşturduğu arteriyel basınç farkı ve venöz dönüş için solunum aktivitesinin oluşturduğu basınç farkı) oluşturduğunu belirtmemiz gerekir. Mikrovasküler yapılarda lokal ve merkezi mekanizmalarla ilişkili sinyalleri birbiri ile karşılaştırmak, makro ve mikrovasküler yapıların fonksiyonel durumunu belirlemede ve onların birbirleri ile etkileşiminin sağlıklı şekilde işleyip işlemediğini saptamakta kullanılabilir yararlı bir seçenektir (Esen, vd., 2015; Esen, 2013).

Deri mikrovasküler kan akımının tercih edilmesinin nedenleri arasında, herhangi bir girişim gerektirmeyen yöntemlerin birlikte uygulanabilmesine olanak sağlaması ve kan akımı sinyalinin analizinden elde edilen bilgilerle merkezi ve lokal kontrol mekanizmalarının belirlenmesini sayabiliriz. Birçok hastalık sonucu deri mikrovasküler yapılarında fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (Esen, vd., 2011). Bu nedenle tezimizde OUA'lı hastalardaki mikrovasküler yapıların bozukluk durumunu belirlemek amacı ile ön kolun volar bölgesindeki deri mikrovasküler yapılarından kayıtlar alınmış ve incelenmiştir.

5.1.Kardiyak Kontrol

Çalışmamızda, kardiyak sistemin ön kolun volar bölgesindeki kan akımının kontrolündeki payı, kalbin etkinliğini yansıtan (0,6-2 Hz) frekans bandındaki toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirlenmiş ve ısısız uyarana karşı oluşan yanıtların değişip değişmediği incelenmiştir. Lokal ısısız uyarana, biri akson refleksi diğeri NO olmak üzere iki mekanizmayı kullanarak vazodilatasyon oluşturmaktadır (Minson, vd., 2001; Roustit & Cracowski, 2011; Esen & Esen, 2017).

Dolaşım sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda makrosistemdeki kan akımının pulslu, mikrosistemdeki kan akımının ise düzgün ve kararlı olduğu düşüncesi kabul edilmiştir. Makrodolaşım sisteminin en önemli özelliklerinden biri kanın damarlardaki pulslu akışını sönümlendirmek (cushioning function) ve mikrovasküler yapılarda oldukça düzgün bir kan akımı oluşturmaktır (Tomiyama & Yamashina 2010). Arteriyel sistemin esneklik özelliklerini yansıtan bu işlevin yerine getirilememesi, kan akımı pulslarının mikrovasküler yapılara kadar ulaşması ile sonuçlanır. Bu da mikrovasküler yapılarda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olur. Buradan yola çıkarak, kardiyak kontrol sisteminin ön kolun volar bölgesindeki kan akımına olan katkısını yansıtan 0,6-2 Hz frekanslı bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkılarını inceledik. Lokal ısısal uyarın uygulayarak oluşturduğumuz vazodilatasyonun ardından kardiyak kökenli sinyallerin genliğinin ve güç spektrumundaki paylarının artışı beklenen bir durumdur. Bununla uyumlu olarak kontrol ve OUA'lı hasta gruplarımızın her ikisinde de kardiyak kökenli sinyallerin ısısal uyarınla arttığı görülmüştür (Şekil 4.3 (c, d); $p < 0,001$).

5.2. Solunum Sistemi Kontrolü

Solunum sistemi kan akımının venöz dönüşü için bir basınç farkı oluşturur ve bu vasküler sistemin kan akışına karşı gösterdiği direnç tarafından yönetilir. Dolayısıyla solunum sisteminin etkinliğini yansıtan sinyaller 0,145-0,6 Hz frekans bandında görülmektedir. Isısal uyarın sonucu oluşan vazodilatasyon solunum sisteminin etkinliğinin hissedilmesini küçülten bir etkiye sahiptir. Kontrol grubunda ısısal uyarın uygulandıktan sonra kan akışındaki anlamlı ($p < 0,001$) düşüş bunun kanıtıdır (Şekil 4.4c). Fakat OUA'lı hasta grubunda ısısal uyarın sonucu oluşan vazodilatasyon, solunum sisteminin etkisini yeteri kadar küçültememiştir (Şekil 4.4d; $p > 0,05$). Bu sonuç OUA'lı hastaların endotel fonksiyonlarının bozuk olduğunun bir göstergesidir diyebiliriz. Endotel fonksiyon bozukluğunun en önemli sebebi, apne sırasında oluşan hipoksi kaynaklı oksidatif stresdir. Ayrıca OUA'lı hasta gruplarında risk faktörleri arasında obezite de önemli faktörlerden biridir. Obez kişilerde havayollarını çevreleyen yumuşak doku miktarının fazlalığı kollaps gelişmesinde etkili bir faktördür. Ayrıca vasküler perfüzyon, bireyin postürü, havayolları sekresyonları ve doku mikroyapısı gibi pek çok faktör, havayolları anatomisini ve büyüklüğünü etkileyebilir. Bunlardan, sırtüstü yatar pozisyonda yerçekimi etkisiyle dil ve damak yapıları geriye doğru hareket edeceğinden bireyin postürü en önemlisidir.

5.3.Miyojenik Kontrol

Arteriyollerdeki vasküler düz kasların artan ani basınca karşı kasılma, basınç düşmesine karşı yanıtı ise gevşemedir. Arteriyollerdeki vasküler düz kasların bu ani basınç değişimlerine karşı gösterdiği yanıt, kan akımı sinyalinin 0,052-0,145 Hz frekans bandında ortaya çıkar ve miyojenik etki olarak adlandırılır (Kvandal, vd., 2006). Sağlıklı arteriyoller, pulsuları sönmülendirerek ve kapillerlerde oldukça düzgün bir kan akımı oluşturma işlevini yerine getirerek, mikrovasküler yapılarıdaki kan akımının pulslu olma özelliğinin büyük ölçüde yitirilmesini sağlar.

Isısal uyarının uygulandığı bölgede oluşan vazodilatasyon, miyojenik sistemin kan akımı kontrolüne olan bağıl katkısını küçültmektedir. Tezimizde kontrol grubu ve OUA'lı hasta grubunda miyojenik sistemin ısısal uyarana yanıtta bulunduğu görülmüştür (Şekil 4.5c, d; $p<0,001$). Her iki grubun da kardiyak pulsasyonları sönmülendirme işlevini yerine getirdiği saptanmıştır.

5.4.Nörojenik Kontrol

Deride tüy içermeyen bölgelerde arteriyoller sadece noradrenarjik sempatik vazokonstrüktör sinirlerle innerve edilir. Bu nöral yapılar, vasküler yapılarda kasılma ve gevşeme etkinliğinde bulunurlar. Bu ritmik kasılma ve gevşeme aktivitesinin kan akımının 0,021-0,052 Hz aralığındaki bir frekans bandında yer aldığı gösterilmiştir (Kvandal, vd., 2006). Tezimizde kontrol grubunda (Şekil 4.6c; $p<0,001$) ve OUA'lı hasta grubunda (Şekil 4.6d; $p<0,05$) nöral mekanizmaların aktif olduğu ve ısısal uyarana karşı anlamlı yanıt oluşturduğu görülmüştür.

5.5.NO'ya Bağımlı Endotelial Kontrol

NO'ya bağımlı endotelial kontrol sisteminin, kontrol ve OUA'lı grupların ön kolun volar bölgesindeki kan akımının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan 0,0095-0,021 Hz frekans bandındaki bileşenlerinin toplam güç spektrumuna bağıl katkıları ile belirlenmiştir. Kontrol grubunda ısısal uyarana yanıt olarak oluşan anlamlı farklılık (Şekil 4.7c; $p<0,001$), OUA'lı hasta grubunda gözlenmemiştir (Şekil 4.7d; $p>0,05$). Bu sonuca göre, OUA'lı hasta grubunda endotelden salınan NO'nun salınmadığını söyleyebiliriz. OUA'lı hasta grubunda NO seviyelerinin azaldığı ve

OUA'nın endotel disfonksiyona katkıda bulunduğu yapılan araştırmalarla da desteklenmektedir (Kaczmarek, vd., 2013; Ip, Tse, Lam, Tsang, & Lam, 2004; Büchner, vd., 2011). Ayrıca lokal ısısız uyarının heath shock protein 90 (HSP90) aracılığıyla endotelial NO sentazı aktive ettiği ve bu yolla NO üretimini sağladığı da bilinmektedir (Roustit & Cracowski, 2011). OUA'nın ayırt edici özelliği olan hipoksinin oksidatif stresi ind klemede ve buna bağlı reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumunda rol oynadığı kanıtlanmıştır (Lavie & Lavie, 2009; Marcus, vd., 2012; Mu oz-Hernandez, vd., 2015; Khayat, Patt, & Hayes, 2009). Oksidatif stres, oksidan üreten sistemler ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengenin bozulmasıdır ve bunun sonucunda aşırı ROT  retimi meydana gelir (Lavie, & Lavie, 2009; Khayat, vd., 2009). Hücreler, normal koşullarda kendilerini ROT'a karşı süperoksid dismutaz ve peroksid enzimleri ile vitamin C ve E gibi ROT yakalayıcıları sayesinde g cl  şekilde savunurlar. ROT türevlerinden olan süperoksit anyonu (OO⁻), NO ile tepkimeye girerek peroksinitrit (OONO⁻)'i oluşturarak oksidatif strese katkıda bulunur. Son zamanlarda yapılan araştırmalarda ROT'nin NO mevcudiyetini sınırlandırdığı gösterilmiştir (Roustit & Cracowski, 2011; Marcus, vd., 2012).Yapılan bu araştırmalarla sonuçlarımız uyumludur. Bu alışma, invaziv bir girişim olmadan kısa sürede OUA'lı hastaların endotel bozukluğunun saptanmasının mümkün olduğunu göstermiştir.

5.6.NO'dan Bağımsız Endotelial Aktivite

NO'dan bağımsız endotelial kontrol sisteminin, kontrol ve OUA'lı grupların volar bölgelerindeki kan akımlarının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan 0,0095-0,021 Hz frekans bandındaki bileşenlerinin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirlenmiştir. Kontrol grubunda ısısız uyarana yanıt olarak oluşan anlamlı farklılık (şekil 4.8c; $p < 0,001$), OUA'lı hasta grubunda gözlenmemiştir (şekil 4.8d; $p > 0,05$). Bu frekans bandında yer alan sürecin endotelden salınan hiperpolarize edici faktör (EDHF) ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir (Kvandal, vd., 2006). Isısız uyarana karşı bir yanıtın oluşması NO'dan bağımsız endotelial aktivitenin etkinliğinin bir göstergesidir. Fakat OUA'lı hasta grubunda bu yanıtın oluşmaması endotel fonksiyon bozukluğunun bir sonucudur diyebiliriz. Bulduğumuz bu sonucun yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olduğu görülmüştür (Büchner, vd., 2011).

Apneler ve hipopneler sırasında solunumun geçici olarak kesilmesi ile ilişkili tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon, OUA'da endotel fonksiyonun bozulmasının temel nedeni olarak kabul edilmektedir (Atkeson & Jelic, 2008).

Endotel fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların pek çoğunun ortak özelliği olması nedeni ile lokal frekans bandının NO'ya bağımlı ve NO'dan bağımsız endotelial aktivite ile ilgili bölümleri üzerinde daha fazla çalışma yapılmıştır (Brożyna-Tkaczyk, vd., 2021; Büchner, vd., 2011; Dünder, vd., 2014; Imadojemu, vd., 2002; Ip, vd., 2004; Kaczmarek, vd., 2013; Lavie, & Lavie, 2009; Marcus, vd., 2012; Minson, vd., 2001; Patt, vd., 2010).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç:

Literatür incelendiğinde, OUA'lı hastaların deri kan akımı kontrol mekanizmalarını çalışmamızda olduğu gibi ayrıntılı inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Tezimizde ayrıntıları ile incelenen kontrol mekanizmalarından; solunum aktivitesi, NO'ya bağımlı endotelial aktivite ve NO'dan bağımsız endotelial aktivitede anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bunların sonucunda, OUA'lı hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu olduğu bulgusuna rastlanmıştır. Bu bulgu literatür ile uyumludur. OUA'lı hastalarda CPAP tedavisi ile nispeten de olsa endotel fonksiyon bozukluklarının normale döndürüldüğü ispatlanmıştır.

Polisomnografi testinin kişiler üzerinde negatif etkileri bulunmaktadır. Çalışmamızda, OUA'lı hastalarda ön kolun volar bölgesinden bir saatlik gibi kısa bir sürede elde edilen deri kan akımı kaydı ile endotel fonksiyon bozukluğunun saptanabileceği gösterilmiştir. Bu açıdan çalışmamız önemlidir.

Öneriler:

- OUA'lı hastalardan CPAP tedavisini kabul etmeyen gruplar ile kontrol mekanizmaları tekrardan karşılaştırılabilir.
- OUA'lı hastaların CPAP tedavisi sonrası mikrovasküler kan akımlarına bakılabilir.
- OUA'lı hastaların havayolu anatomik yapıları göz önüne alınarak bir sonraki çalışma aşamasında OUA'lı hasta gruplarının oturur pozisyonda kontrol mekanizmaları incelenebilir.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- American Academy of Sleep Medicine (AASM, 2014). International Classification of Sleep Disorders, 3 rd ED. IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Atkeson, A. & Jelic, S. (2008). Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Vascular Health and Risk Management*, 4(6), 1327–1335. doi:10.2147/vhrm.s4078.
- Bernjak, A., Clarkson, P.B.M., McClintock, P.V.E. & Stefanovska, A. (2008). Lowfrequency Blood Flow Oscillations in Congestive Heart Failure and After β 1-Blockade Treatment. *Microvascular Research*, 76(3), 224-32. doi:10.1016/j.mvr.2008.07.006.
- Brożyna-Tkaczyk, K., Myśliński,W. & Mosiewicz, J. (2021). The Assessment of Endothelial Dysfunction among OSA Patients after CPAP Treatment. *Medicina*, 57(4), 310. doi: 10.3390/medicina57040310.
- Burioka, N., Miyata, M., Fukuoka,Y., Endo, M. & Shimizu, E. (2008). Day-night variation of serum interleukin-6 in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome before and after continuous positive airway pressure (CPAP). *Chronobiology International*, 25(5), 827–834. doi: 10.1080/07420520802384101.
- Büchner, N.J., Quack, I., Woznowski, M., Stähle, C., Wenzel, U. & Rump, L.C. (2011). Microvascular Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Is Caused by Oxidative Stress and Improved by Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Respiration*, 82, 409–417. doi: 10.1159/000323266.
- Charkoudian, N. (2010). Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans. *Journal of Applied Physiology*, 109(4), 1221–1228. doi: 10.1152/jappphysiol.00298.2010.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Christou, K., Moulas, N., Pastaka, C., Gourgoulianis, K. (2003). Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*, 4, 225-228. doi: 10.1016/s1389-9457(02)00253-8.
- Çiftçi, T.U., (2012). Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Uzlaşma Raporu. Türk Toraks Dergisi, Vol.13.
- Dursunoğlu, N. & Dursunoğlu, D. (2005). Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 53(3): 299-306.
- Dündar, Y., Tatar, E.Ç., Saylam, G., Korkmaz, H., Selçuk, Ö.T., Özdek, A. & Ardıç, S.(2014). The evaluation of inflammatory process, endothelial dysfunction and oxidative stress in sleep apnea. *Journal of Medical Updates*, 4(2), 61-65. doi:10.2399/jmu.2014002007.
- Esen, E. (2013). Egzersizin, Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda, Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi. Ankara.
- Esen, E. & Çetin, A. (2017). Microvascular functions in patients with fibromyalgia syndrome: effects of physical exercise. *Turkish Journal of Physical Medicine Rehabilitation*, 63(3), 215-223. doi: 10.5606/tftrd.2017.351.
- Esen, F. & Esen, H. (2006). Detrended Fluctuation Analysis of Laser Doppler Flowmetry Time Series: The Effect of Extrinsic and Intrinsic Factors on The Fractal Scaling of Microvascular Blood Flow. *Physiological Measurement*, 27(11), 1241-53. doi:10.1088/0967-3334/27/11/015.
- Esen, F., Çağlar, S., Ata, N., Ulus, T., Birdane, A. & Esen, H. (2011). Fractal scaling of laser Doppler flowmetry time series in patients with essential hypertension. *Microvascular Research*, 82, 291–295. doi: 10.1016/j.mvr.2011.07.012.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Esen, F., Çağlar, S., Ata, N. & Esen, H. (2013). Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Deri Kan Akımındaki Kardiyak Pulsasyonların İncelenmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 33(2), 344-52. doi: 10.5336/medsci.2012-28530.
- Esen, H., Ata, N. & Esen, F. (2015). Transitions in skin blood flow fractal scaling: The importance of fluctuation amplitude in microcirculation. *Microvascular Research*, 97, 6–12. doi: 10.1016/j.mvr.2014.07.014.
- Esen, H. & Esen, F. (2017). *Biyofizik*. Ankara, Nobel Tıp Kitabevleri.
- Feihl, F., Liaudet, & Waeber, B. (2009). The Macrocirculation and Microcirculation of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 11(3), 182- 9. doi:10.1007/s11906009-0033-6.
- Gardner - Medwin, J., Taylor, J.Y., Macdonald, I.A. & Powell, R.J. (1997). An Investigation into variability in microvascular skin blood flow and the responses to transdermal delivery of acetylcholine at different sites in the forearm and hand. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 43(4), 391-397. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.00558.x.
- Genç, S. & Dikmen, N. (2017). Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3): ICSD-3 ile Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflamasındaki Değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Dergisi*, 8(31), 23-31. doi:10.17944/mkutfd.376521.
- Genç, S., Tuncel, E., Savaş, N., Demirköse, M. & Dikmen, N. (2014). What is the clinical significance of mixed apnea in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective study. *Acta Medica Mediterranea*, 30, 523.
- Han, Q., Yeung, S.C., Ip, M.S.M. & Mak, J.C.W. (2014). Cellular mechanisms in intermittent hypoxia-induced cardiac damage in vivo. *Journal of Physiology and Biochemistry*, vol 70, 201-213. doi: 10.1007/s13105-013-0294-z.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Holowatz, L.A., Thompson-Torgerson, C. & Kenney, W.L. (2011). Aging and the control of human skin blood flow. *Front Biosci.*, 15, 718–739. doi: 10.2741/3642.
- Imadojemu, V.A., Gleeson, K., Quraishi, S.A., Kunselman, A.R., Sinoway, L.I. & Leuenberger, U.A. (2002). Impaired Vasodilator Responses in Obstructive Sleep Apnea Are Improved with Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* Vol. 165, 950–953. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2102003.
- Ip, M.S.M., Tse, H.F., Lam, B., Tsang, K.W.T. & Lam, W.K. (2004). Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Respir Crit Care Med.*, Vol. 169, 348–353. doi: 10.1164/rccm.200306-767OC.
- Jehan,S.,Zizi, F., Perumal, S.R.P., Wall, S., Auguste, E., Myers, A.K., Louis,G.J. & McFarlane, S.I. (2017). Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications for Public Health. *Sleep Med Disord.*, 1(4), 19.
- Kaczmarek, E., Bakker, J.P., Clarke, D.N., Csizmadia, E., Kocher, O., Veves, A., Tecilazich, F., O'Donnell, C.P., Ferran, C.& Malhotra, A. (2013). Molecular Biomarkers of Vascular Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea. *Plos One*, 8(7), e70559. doi: 10.1371/journal.pone.0070559.
- Kellogg, D.L. (2006). In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol.*, 100, 1709–1718. doi: 10.1152/jappphysiol.01071.2005.
- Khayat, R., Patt, B. & Hayes, D. (2009). Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: obstructive sleep apnea and the pathogenesis of vascular disease. *Heart Failure Reviews*, Vol. 14, 143–153. doi: 10.1007/s10741-008-9112-z.
- Kryger, M. (2012). Charles Dickens: impact on Medicine and Society. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 8, No:3. doi.org/10.5664/jcsm.1930.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Kvandal, P., Landsverk, S.A., Bernjak, A., Stefanovska, A., Kvernmo, H.D. & Kirkebøen, K.A. (2006). Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. *Microvascular Research*, 72(3), 120-7. doi: 10.1016/j.mvr.2006.05.006.
- Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome - an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*, Vol. 7, No: 1, 35-51. doi: 10.1053/smr.2002.0261.
- Lavie, L. & Lavie, P. (2009). Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*, 33, 1467–1484. doi:10.1183/09031936.00086608.
- Low, D.A., Jones, H., Cable, N.T., Alexander, L.M. & Kenney, W.L. (2020). Historical reviews of assessment human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. *European Journal of Applied Physiology* 120, 1-16. doi: 10.1007/s00421-019-04246-y.
- Lüscher, T.F. (1997). *The endothelium in cardiovascular disease, pathophysiology, clinical presentation and pharmacotherapy*. Bern: Springer.
- Mancuso, M., Bonanni, E., LoGerfo, A., Orsucci, D., Maestri, M., Chico, L., DiCoscio, E., Fabbrini, M., Siciliano, G. & Murri, L. (2012). Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*, 13(6), 632-636. doi: 10.1016/j.sleep.2011.10.030.
- Marcus, N.J., Philippi, N.R., Bird, C.E., Li, Y.L., Schultz, H.D. & Morgan, B.J. (2012). Effect of AT1 Receptor Blockade on Intermittent Hypoxia-Induced Endothelial Dysfunction. *Respiratory Physiology Neurobiology*, 15, 183(2), 67–74. doi:10.1016/j.resp.2012.05.025.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Maniaci, A., Iannella, G., Cocuzza, S., Vicini, C., Magliulo, G., Ferlito, S., Cammaroto, G., Meccariello, G., De Vito, A., Nicolai, A., Pace, A., Artico, M. & Taurone, S. (2021). Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients. *J. Clin. Med.*, *10*, 277. doi: 10.3390/jcm10020277.
- McNicholas, W.T. & Bonsignore, M.R. (2007). Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.*, *29*, 156–178. doi: 10.1183/09031936.00027406.
- Minson, C.T., Berry, L.T. & Joyner, M.J. (2001). Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *Appl. Physiol.*, *91*, 1619–1626. doi: 10.1152/jappl.2001.91.4.1619.
- Muñoz-Hernandez, R., Vallejo-Vaz1, A.J., Armengol, A.S., Moreno-Luna, R., Caballero-Eraso, C., Macher, H.C., Villar, J., Merino, A.M., Castell, J., Capote, F. & Stiefel, P. (2015). Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Endothelial Function and Markers of Endothelialization. Changes after CPAP. *Plos One*, *10*(3), e0122091. doi: 10.1371/journal.pone.0122091.
- Mutlu, G.M. & Rubinstein, I. (2000). Obstructive sleep apnea syndrome-associated nocturnal myocardial ischemia. *Chest*, *117*, 1534-1535. doi:10.1378/chest.117.6.1534.
- Olopade, C.O., Christon, J.A., Zakkar, M., Swedler, W.I., Rubinstein, I., Hua, C & Scheff, P.A. (1997). Exhaled Pentane and Nitric Oxide Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, *11*, 1500-1504. doi: 10.1378/chest.111.6.1500.
- Ozbebit, F.Y., Esen, F., Gulec, S. & Esen, H. (2004). Evaluation of forearm microvascular blood flow regulation by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and curve analysis: contribution of axon reflex. *Microvascular Research*, *67*, 207 – 214. doi:10.1016/j.mvr.2004.01.001.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Patil, S.P., Schneider, H., Schwartz, A.R. & Smith, P.L. (2007). Adult Obstructive Sleep Apnea. *Chest.*, 132(1), 325. doi: 10.1378/chest.07-0040.
- Patt, B.T., Jarjoura, D., Haddad, D.N., Sen, C.K., Roy, S., Flavahan, N.A. & Khayat, R.N. (2010). Endothelial Dysfunction in the Microcirculation of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.*, Vol. 182, 1540–1545. doi:10.1164/rccm.201002-0162OC.
- Podtaev, S., Stepanov, R., Smirnova, E. & Loran, E. (2015). Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction. *Microvascular Research*, 97, 109–114. doi: 10.1016/j.mvr.2014.10.003.
- Roustit, M. & Cracowski, J.L. (2011). Non-invasive assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation*, 19, 47–64. doi:10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
- Sahebjami, H. (1998). Changes in Urinary Uric Acid Excretion in Obstructive Sleep Apnea Before and After Therapy With Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Clinical Investigation: Sleep and Breathing*, Volume 113(6), 1604-1608. doi:10.1378/chest.113.6.1604.
- Sateia, M.J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest*, 146(5), 1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Schulz, R., Mahmoudi, S., Hattar, K., Sibelius, U., Olschewski, H. & Mayer, K. (2000). Enhanced Release of Superoxide From Polymorphnuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. Impact of Continuius Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.*, 62, 566-570.
- Shamsuzzaman, A.S.M., Gersh, B.J. & Somers, V.K. (2003). Obstructive Sleep Apnea. Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA*, Vol. 290, No.14. doi:10.1001/jama.290.14.1906.

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sparks, H.V. (1999). Learning the regulation of peripheral blood flow. *Am. J. Physiol.* 277, S164–S173. doi: 10.1152/advances.1999.277.6.S164.
- Tomiyama, S. & Yamashina, A. (2010). Non-invasive Vascular Function Tests. *Circ J*, 74(1), 24-33. doi: 10.1253/circj.cj-09-0534.
- Ursavaş, A. (2014). Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti? Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi, 2(2), 139-15. doi:10.5152/gghs.2014.0002.
- Vanhoutte, P.M. (2004). Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history. *Pharmacol Res*, 49(6), 503-8. doi: 10.1016/j.phrs.2003.11.015.