

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE HİDROSTATİK FAKTÖRÜN  
DERİ KAN DOLAŞIMI KONTROL MEKANİZMALARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**EMEL ÇETİN**

**DANIŐMAN: PROF. DR. FERHAN ESEN**

**MAYIS-2014**

**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI**

**SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE HİDROSTATİK FAKTÖRÜN  
DERİ KAN DOLAŞIMI KONTROL MEKANİZMALARI  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**EMEL ÇETİN**

**DANIŐMAN: PROF. DR. FERHAN ESEN**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Emel ÇETİN'in Yüksek Lisans Tezi olarak hazırladığı "Sağlıklı Gönüllülerde Hidrostatik Faktörün Deri Kan Dolaşımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek "KABUL" edilmiştir.

12/05/2014

Üye:

Prof. Dr. Hamza ESEN



Üye:

Prof. Dr. Ferhan ESEN



Üye:

Prof. Dr. Ziya KAYGISIZ



Üye:

Prof. Dr. Kubilay UZUNER



Üye:

Prof. Dr. Yasemin AYDIN



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 15.05.2014.. tarih ve 1002/4676.. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof. Dr. KAZIM ÖZDAMAR

Enstitü Müdürü



## ÖZET

### **Sağlıklı Gönüllülerde Hidrostatik Faktörün Deri Kan Dolaşımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi**

Hidrostatik basıncın ekstremitelere özgü etkileri, deri kan akımı kontrol mekanizmaları açısından iyi bir şekilde incelenmemiştir. Bu nedenle, hidrostatik basıncın (23 mmHg) mikrovasküler fonksiyonlar üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek için kişiler yüzükoyun ve sırtüstü yatma pozisyonlarında iken kol ve bacağı düşey olarak sarkıtılarak her iki ekstremitede de meydana gelen değişiklikleri inceledik. Bu çalışmaya 25 sağlıklı genç denek gönüllü olarak katıldı. Deri kan akımı, lokal hidrostatik basınç uygulanmasından önce ve sonra önkolun volar ve bacağın gaiter bölgelerinden laser Doppler akış ölçer (LDF) kullanılarak ölçüldü. Deri vasküler yatakların kontrol mekanizmalarını incelemek için denekler sırtüstü yatma pozisyonunda iken bazal durum ve hidrostatik faktör etkisiyle artan basınç altında lokal ısısal uyarın (42 °C) uygulandı. Hızlı Fourier dönüşümü (FFT) LDF sinyallerinin güç spektral yoğunluklarını (PSD) hesaplamak için kullanıldı. PSD eğrilerinin integrali 1'e normalize edildi ve kardiyak ( I: 0.6 – 2,0 Hz), solunum ( II: 0,6 – 0,145 Hz), miyojenik ( III: 0,145 – 0,052 Hz), nörojenik ( 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 sistemin bağıl katkısını belirlemek için kullanıldı. Volar bölge gaiter bölge ile karşılaştırıldığında miyojenik ve endotelial osilasyonların gücü, hidrostatik basınç uygulanması sırasında vazodilatör uyarınla değişmemiştir. Sonuçlar açıkça, hidrostatik basınç nedeniyle volar bölgedeki kan akımının miyojenik ve endotelial kontrol mekanizmalarında önemli fonksiyon kaybının olduğunu göstermektedir. Yüksek kan basıncı nedeniyle ortaya çıkan mikrovasküler patolojileri belirlemek için en uygun kayıt bölgesinin volar bölge olduğu önerilmektedir. Gaiter bölgede, dereceli olarak artan hidrostatik basınca karşı fonksiyonel adaptasyon meydana geldiği söylenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Deri kan akımı; güç spektrumu yoğunluğu; laser Doppler akış ölçer; hidrostatik basınç.

## **SUMMARY**

### **Effect of Hydrostatic Factor on the control mechanisms of skin blood flow in healthy volunteers**

Limb specific effects of hydrostatic pressure on the control mechanisms of skin blood flow are not well studied. Therefore, we evaluated changes in microvascular functions with hydrostatic pressure (23 mmHg) in each limb by vertically hanging the arm and leg in prone and supine position respectively. Twenty five healthy young subjects participated voluntarily in this study. Skin blood flow was measured by laser Doppler flowmeter (LDF) from the volar region of the forearm and from the gaiter area of the leg before and following application of local hydrostatic pressure. Local heat (42°C) was applied to assess the control mechanisms of cutaneous vascular beds: under increased pressure and during basal condition at supine rest. The fast Fourier transformation (FFT) was used to calculate the power spectral density (PSD) of LDF signals. The integral of PSD curve was normalized to 1 and the integral of its six regions, cardiac (I: 0,6 - 2Hz), respiratory (II: 0,145 - 0,6), myogenic (III: 0,052 - 0,145Hz), neurogenic (IV: 0,021-0,052Hz) NO related endothelial activity (V: 0,0095 - 0,021Hz) and non-NO related endothelial activity (VI: 0,005 - 0,0095Hz), was used to evaluate the relative contribution of each control systems. Collectively, in volar region compared with gaiter area, the powers of the myogenic and endothelial oscillations were not changed with vasodilator stimulus during hydrostatic pressure application. The results clearly indicated that there is significant function loss in the myogenic and endothelial control mechanisms of blood flow in the volar region due to hydrostatic pressure. It is suggested that volar region is the best recording region for detecting microvascular pathology due to high blood pressure. This may explain the functional adaptation to gradual increase in hydrostatic pressure in the gaiter area.

**Key words:** Skin blood flow; power spectral density; laser Doppler flowmetry; hydrostatic pressure.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	v
SUMMARY .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLO DİZİNİ .....	ix
ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ.....	x
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Derinin Anatomik Yapısı ve Fizyolojisi.....	2
2.1.1 Epidermis .....	2
2.1.2 Dermis .....	3
2.1.3 Subdermis.....	3
2.2 Deri Kan Dolaşım Sisteminin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri.....	3
2.2.1 Deri Kan Dolaşımının Yapısal Özellikleri .....	3
2.2.2 Deri Kan Dolaşımının Fonksiyonel Özellikleri .....	5
2.3 İnsan Derisinin Optik Özellikleri .....	6
2.4 Deri Kan Dolaşımı Kontrol Mekanizmaları .....	7
2.4.1 Kardiyak Kontrol.....	7
2.4.2 Solunum Aktivitesinin Mikrodolaşım Üzerindeki Etkisi.....	8
2.4.3 Miyojenik Kontrol.....	9
2.4.4 Nörojenik Kontrol .....	11
2.4.5 Endotelial Kontrol .....	13
2.4.6 Metabolik Kontrol .....	15
2.5 Hidrostatik Faktörün Kardiyovasküler Sistem Açısından Önemi .....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1 Araştırma Grupları.....	20
3.2 Deri Kan Akımı Sinyallerini Elde Etme Yöntemi ve Kayıtlama Sistemi .....	21
3.3 Deri Kan Akımı Ölçümü .....	22
3.4 Deneysel Verilerin Analizi .....	24
3.4.1 Spektral analiz .....	24
3.4.2 İstatistiksel Analiz .....	26
4. BULGULAR .....	27
4.1 Kardiyak Kontrol.....	31

4.2	Solunum Sistemi Kontrolü .....	32
4.3	İntrinsik Miyojenik Kontrol.....	33
4.4	Sempatik Nörojenik Kontrol .....	34
4.5	Endotelial Kontrol: NO'ya Bağımlı .....	35
4.6	Endotelial Kontrol: NO'dan Bağımsız .....	36
5.	TARTIŞMA .....	37
5.1	Kardiyak Kontrol.....	39
5.2	Solunum Sistemi Kontrolü .....	40
5.3	İntrinsik Miyojenik Kontrol.....	41
5.4	Sempatik Nörojenik Kontrol .....	42
5.5	Endotelial Kontrol: NO'ya Bağımlı .....	42
5.6	Endotelial Kontrol: NO'dan Bağımsız .....	43
6.	SONUÇ .....	44
7.	ÖNERİLER .....	45
	KAYNAKLAR DİZİNİ .....	46
	EKLER .....	51
	ÖZGEÇMİŞ .....	



## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo 3.1:</b> Araştırmaya katılan sağlıklı gönüllülere ait demografik ve klinik veriler.....	21
--	----

## ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ

Şekil 2.1: Derinin tabakaları ve LDF tekniği ile deri yüzeyinden kayıtlanan kan akımı sinyalinin oluşturduğu vasküler yapılar.....	2
Şekil 2.2: Vasküler yapılar ve anatomik özelliklerine göre gruplanan el ve önkol bölümleri...	4
Şekil 2.3: Bacakta deri kan akımı gözlemlerinde kullanılan gaiter bölge. ....	5
Şekil 2.4: Farklı dalga boylarına sahip lazer ışınlarının deri dokusundaki sızma derinlikleri...	7
Şekil 2.5: Kan akımı kontrol mekanizmalarına ait frekans bantları. ....	7
Şekil 2.6: Ani basınç yükselmesine karşı arteriyollerde meydana gelen miyojenik yanıt .....	9
Şekil 2.7: Endotelden türeyen ve vasküler düz kas üzerinde gevşeme oluşturan çeşitli faktörler. ....	11
Şekil 2.8: Lokal ısıl uyarının deri mikrovasküler yapılarında oluşturduğu vazodilatasyon yanıtı için önerilen model. ....	12
Şekil 2.9: Deri kan akımında uygulanan lokal ısıl uyarana karşı oluşan yanıt.....	13
Şekil 2.10: Akson refleksi ilke şeması. ....	13
Şekil 2.11: İnsan derisindeki lokal ısıtma yanıtları ve vazodilatör mekanizmaları .....	14
Şekil 2.12: Lokal metabolik vazodilatör hipotezi .....	16
Şekil 2.13: Vasküler basınç üzerinde yerçekiminin etkisi .....	17
Şekil 2.14: Yatar pozisyondan ayakta duruş pozisyonuna geçildiğinde gerçekleşen kardiyovasküler mekanizmalar.....	18
Şekil 3.1: Deri mikrovasküler kan dolaşım sistemi ve LDF yöntemi ile bağıl deri kan akımını ölçmede prob yerleşimini gösteren çizim.....	22
Şekil 3.2: Kollara uygulanan araştırma protokolü. ....	23
Şekil 3.3: Bacaklara uygulanan araştırma protokolü. ....	23
Şekil 4.1: Çalışmaya katılan bir kişide ön kolun volar bölgesinden kayıtlanan kan akımı sinyalleri .....	27
Şekil 4.2: Şekil 4.1’de görülen kan akımı sinyallerinin (a), (b), (c) ve (d) bölgelerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrileri.....	28
Şekil 4.3: Çalışmaya katılan bir kişide bacağın gaiter bölgesinden kayıtlanan kan akımı sinyalleri. ....	29
Şekil 4.4: Şekil 4.3’de görülen kan akımı sinyallerinin (a), (b), (c) ve (d) bölgelerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrileri.....	30
Şekil 4.5: Kardiyak kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerden kayıtlanan kan akımı sinyallerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağıl katkısı .....	31
Şekil 4.6: Solunumla ilişkili kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerden kayıtlanan kan akımı sinyallerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağıl katkısı .....	32
Şekil 4.7: Miyojenik kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerden kayıtlanan kan akımı sinyallerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağıl katkısı .....	33
Şekil 4.8: Nörojenik kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağıl katkısı.....	34
Şekil 4.9: NO’ya bağımlı endotelial kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağıl katkısı.....	35

**Şekil 4.10:** NO'dan bağımsız endotelial kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağlı katkısı..... 36

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>LDF:</b>	Lazer Doppler akış ölçer (Laser Doppler flowmeter)
<b>AVA:</b>	Arteriyovenöz anastomoz
<b>ACh:</b>	Asetilkolin
<b>PWV:</b>	Puls dalgası yayılma hızı (Pulse wave velocity)
<b>AI:</b>	Büyütme indisi (Augmentation index)
<b>IP<sub>3</sub>:</b>	İnozitol trifosfat
<b>GTP:</b>	Guanozin trifosfat
<b>ATP:</b>	Adenozin trifosfat
<b>cAMP:</b>	Döngüsel adenozin monofosfat
<b>cGMP:</b>	Döngüsel guanozin monofosfat
<b>SR:</b>	Sarkoplazmik retikulum
<b>NOS:</b>	Nitrik oksit sentaz
<b>EDHF:</b>	Endotelden salınan hiperpolarize edici faktör
<b>AA:</b>	Araşidonik asit
<b>PGI<sub>2</sub>:</b>	Prostasiklin
<b>HSP90:</b>	Heatshock protein 90
<b>BPU:</b>	Bağlı deri kan akımı (Blood perfusion unit)
<b>FFT:</b>	Hızlı Fourier dönüşümü (Fast Fourier transform)
<b>PSD:</b>	Güç Spektrum Yoğunluğu (Power spectral density)

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

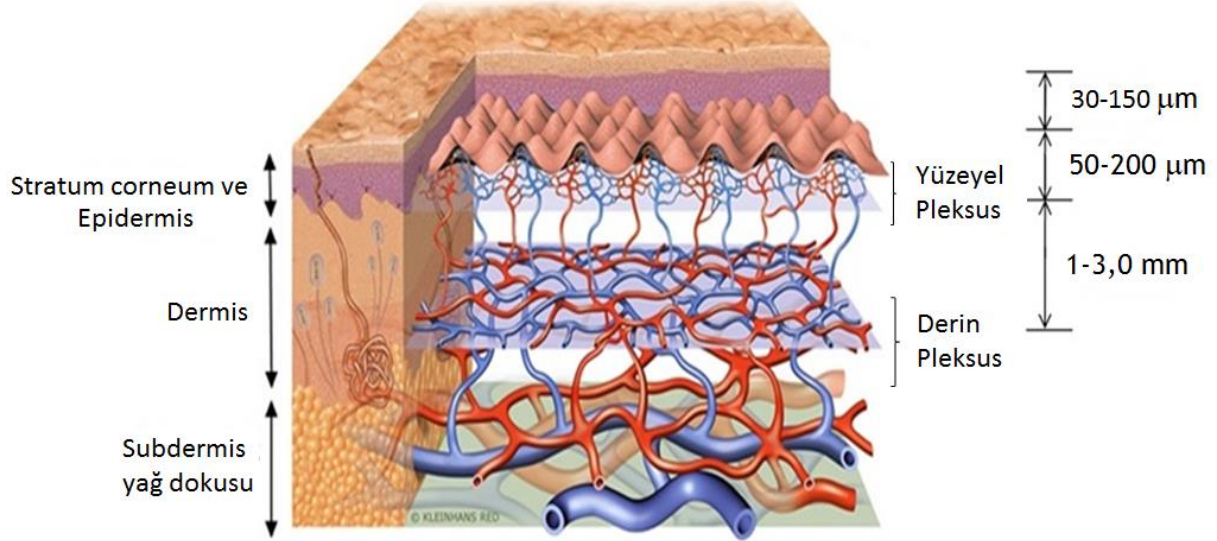
Kardiyovasküler parametreler genellikle kişi hareketsizken ve çoğu durumda da yatarken değerlendirilir. Ölçme işlemini kolaylaştırdığı için tercih edilen böyle bir değerlendirme ilgilenilen fizyolojik bilgi üzerinde etkili olabilecek dış faktörleri engeller. Yatma pozisyonu günlük yaşamın bir bölümü için uygun olsa bile vücut aktivitesinin büyük bölümü gün boyunca hareketi ve ayakta dik durmayı gerektirir. Ayakta dik durma, yer çekimi nedeni ile insan kardiyovasküler sistemini düzenleyen süreçleri zorlayan bir etkiye sahiptir. Sağlıklı bir bireyde yer çekimi nedeni ile oluşan hidrostatik faktörün venöz dönüş üzerindeki etkisi kardiyak fonksiyonlarda da değişikliğe neden olur [1]. Hidrostatik faktör, hem iletim arterlerinin çeperlerinin biyomekanik özelliklerinde hem de periferik vasküler yapıların kan akımına karşı gösterdikleri dirençte değişikliklere neden olur. Artan kan basıncının endotel fonksiyon bozukluğu üzerinde etkili olduğu hipertansiyon gibi rahatsızlıklarda gösterilmiştir [2, 3]. Bu bulgular temel alındığında hidrostatik faktörden etkilenen vasküler yapılarla beslenen mikrovasküler yapılarda ne gibi değişiklikler olduğu sorusu gündeme gelir. Yapılan araştırmalarda genel olarak büyük vasküler yapılar daha ilgi çekici olduğundan daha çok incelenmiş, deri kan dolaşım sistemi gibi yapılarla ilgilenilmemiştir.

Günün büyük bir bölümünde hidrostatik faktör etkisinde kalan vasküler yapılarda endotel fonksiyon bozukluğu gelişebilir ve arteriyoskleroza kadar giden bir süreçten söz edilebilir. Çalışmamızda volar ve gaiter bölgelerdeki deri kan dolaşımını inceleyerek bu düşüncenin doğruluğunu sınımayı ve hidrostatik faktörün vasküler fonksiyon bozukluğundaki önemini ortaya koymayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Derinin Anatomik Yapısı ve Fizyolojisi

Deri, insan vücudunun dış yüzeyini saran ve aynı zamanda çevre ile organizma arasındaki iletişimi sağlayan bir organdır. Deri yerine getirdiği fonksiyonlarla uyumlu karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu karmaşık yapı, epidermis (dış deri), dermis (iç deri) ve subdermis (deri altı) olarak adlandırılan üç farklı tabakadan oluşmuştur (Şekil 2.1). Deri bölgeden bölgeye değişen heterojen bir yapıya sahiptir.



Şekil 2. 1: Derinin tabakaları ve LDF tekniği ile deri yüzeyinden kayıtlanan kan akımı sinyalini oluşturan vasküler yapılar (PhD Sigrig PETERS'in izni ile [4]).

#### 2.1.1 Epidermis

Epidermis, deri yüzeyinden iç dokulara doğru sırası ile *Stratum corneum*, *Stratum lucidum*, *Stratum granulosum*, *Stratum spinosum* ve *Stratum basale* olarak adlandırılan tabakalardan oluşur. Bu tabakanın kalınlığı ilgilenilen vücut bölümüne, yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Bu tabakalardaki epidermal hücrelerin kaynağı, *Stratum basale* olarak adlandırılan en alttaki tabakadır. Hücrelerin deri yüzeyine göçleri sırasında uğradıkları morfolojik değişiklikler deri tabakaları arasındaki ayrımın temelini oluşturmaktadır. *Stratum corneum* epiderminin canlı olmayan en dış tabakasıdır ve vücut için tehlikeli olan maddelerin çevreden organizma içine geçişini engelleme görevini üstlenir [5].

Bu tabaka, deriye rengini veren pigmentleri üreten melanositleri ve diğer hücreleri içerir. Epidermis tabakasında damarlar bulunmaz. Dolayısıyla bölgenin beslenmesi, alt tabakada bulunan dermisten doğrudan geçiş (difüzyon) yoluyla gerçekleşir [5].

### **2.1.2 Dermis**

Dermis deriye esnekliğini veren lifleri, damarları ve sinirleri içeren bir dokudur. Dermis, kollajen liflerinin yoğunluğu ve düzeni dikkate alındığında birbirinden ayırdedilebilen ve *Stratum papillare* ile *Stratum reticulare* olarak adlandırılan iki tabakadan oluşur. *Stratum reticulare*'de konumlanan arteriyoller ve venüllerden oluşan kan damarları, epidermise bitişik olan *Stratum papillare*'de bir kapiller ağ ile sonlanırlar (Şekil 2.1) [5].

### **2.1.3 Subdermis**

Dermis tabakasının altında *Subdermis* denilen tabaka yer alır. *Subdermis* hem mekanik hem de ısısal yalıtımda rol oynayan yağ hücrelerini içerir ve gevşek bağ dokusundan oluşmuştur [5].

## **2.2 Deri Kan Dolaşım Sisteminin Yapısal ve Fonksiyonel Özellikleri**

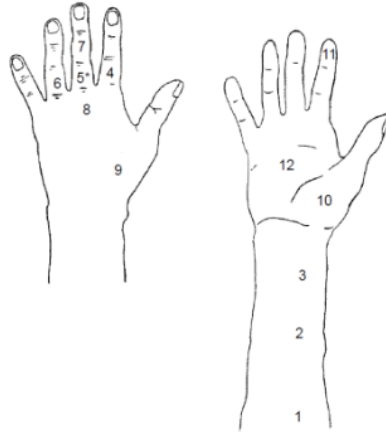
Kalp gibi önemli organlardaki mikrovasküler yapılarla benzer işlevlere sahip olup olmadığı açık bir biçimde gösterilmese de günümüzde deri mikrovasküler yapılarının tüm mikrovasküler yapıları temsil ettiği düşüncesi genel kabul görmektedir. Girişim gerektirmeyen çeşitli yöntemlerin birlikte uygulanabilmesine olanak sağlaması ve kan akımı sinyalinin analizinden elde edilen bilgilerle lokal kontrol mekanizmaları arasındaki ilişkilerin büyük ölçüde kurulmuş olması nedeniyle de deri kan akımının incelenmesi tercih edilmektedir [6].

### **2.2.1 Deri Kan Dolaşımının Yapısal Özellikleri**

Deri damar sistemi birbiri ile ilişki içerisinde olan iki temel pleksustan oluşur. Subpapiller veya yüzeysel pleksus olarak adlandırılan damar ağı, dermal papillayı besleyen kapillerler, arteriyol sonlanmaları ve venüllerden oluşmuştur. Derinde dermal – subdermal ara

yüzde ise daha büyük damarların bulunduğu diğer pleksus yer alır (Şekil 2.1) [5]. Deri yüzeyine yakın bölgelerde beslenme görevini yerini getiren kılcal damarlar ve onun altında ise vücut sıcaklığının düzenlenmesinde rol üstlenen arteriyoller/venüller yer alır. Mikrovasküler yapılar olarak adlandırılan ve arteriyoller, kapillerler ve venüllerden oluşan bu damar ağları bütün vücutta aynı dağılıma sahip değildir ve bölgesel farklılıklar gösterir. Elin palmar bölgesi termoregülasyonda rol oynayan arteriyovenöz anastomozlar (AVA) açısından zengindir [7].

İçerdiği vasküler yapılar ve deri anatomisi açısından ön kol ile eli bölgelere ayıran şematik bir resim Şekil 2.2’de verilmiştir. Ön kolda 1, 2 ile 3 ve elin dorsal yüzeyinde 8 ile 9 numaralı bölgelerdeki vasküler yapılar beslenmeden sorumludur. Elin palmar bölgesi (10 ve 12 numaralı bölgeler) ile parmak ucunda (11 numaralı bölge) yukarıda da ifade edildiği gibi çok sayıda AVA vardır. Parmakların dış yüzeyinde 4, 5, 6 ve 7 numaralı bölgelerdeki AVA sayısı palmar bölgedekinden daha azdır. Mikrovasküler yapılarda görülen bu çeşitlilik nedeni ile farklı bölgelerden ölçülen kan akımı da değişkenlik gösterir [7].



**Şekil 2.2:** Vasküler yapılar ve anatomik özelliklerine göre gruplanan el ve önkol bölümleri [7].

Mikrovasküler fonksiyon değerlendirilmek amacıyla genel olarak ön kolun volar bölgesinden ölçülen deri kan akımı kullanılmakla birlikte, bacakta gaiter bölge de bazı özel hastalıklarda uygun ölçüm yeri olarak kullanılmaktadır (Şekil 2.3) [8]. Örneğin, diyabet ve kronik varis hastalarının üst ekstremitelerde damarlarında önemli değişiklik olmaksızın alt ekstremitelerinde mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun olduğu gaiter bölgeden yapılan kayıtlarla gösterilmiştir [9, 10].





Şekil 2.3: Bacakta deri kan akımı gözlemlerinde kullanılan gaiter bölge.

### 2.2.2 Deri Kan Dolaşımının Fonksiyonel Özellikleri

Deri kan akımının görevlerinden biri vücut sıcaklığını düzenlemektir. Vücuttaki hücrelerin metabolik aktivitesi sonucunda ısı üretilir ve vücut sıcaklığının sabit tutulabilmesi için üretilen bu ısının kaybedilmesi gerekir. Bu açıdan deri, ortaya çıkan bu ısının çevreye aktarılmasındaki temel organdır. Çeşitli metabolik aktivitelere ve çevresel koşullara yanıt olmak üzere deri kan akımında ortaya çıkan değişiklikler sıcaklık düzenlenmesinden sorumlu temel mekanizmaları oluşturur [11].

Deri sıcaklığındaki düşme deri kan akımında küçülmeye neden olur, bunun tersi de doğrudur. Dinlenim kalp çıkışının % 6'sı dolayında olan deri kan akımı, ısı kaybının engellenmesinin gerektiği durumlarda normal değerinin 1/20'sine kadar düşebilir. Isı kaybı gerektiğinde ise normal değerinin 7 katı dolaylarına kadar çıkabilir. Deri kan dolaşımı ısı kaybını veya ısının korunumunu kolaylaştırıcı yönde yapısal uyum gösterir. Derideki mikrodamarlar arasındaki bağlantılar son derece özelleşmiş ve karmaşık bir yapıya sahiptir. Birbirleri ile bağlantılı venlerin oluşturduğu damar ağı *venöz pleksus* olarak adlandırılır ve deri kan hacminin en büyük bölümü bu vasküler yataklarda bulunur. Venöz pleksus vazokonstriktör sempatik sinirlerce yoğun bir inervasyona sahiptir. Bu lifler aktive olduklarında kan venöz pleksusdan dışarıya doğru yer değiştirir ve bu ısı kaybını azaltmaya yardımcı olur. Derinin en büyük vücut organlarından biri olması nedeni ile venöz konstriksiyon önemli miktarda kanın merkezi venöz havuza kaydırılmasını sağlayabilir [11].

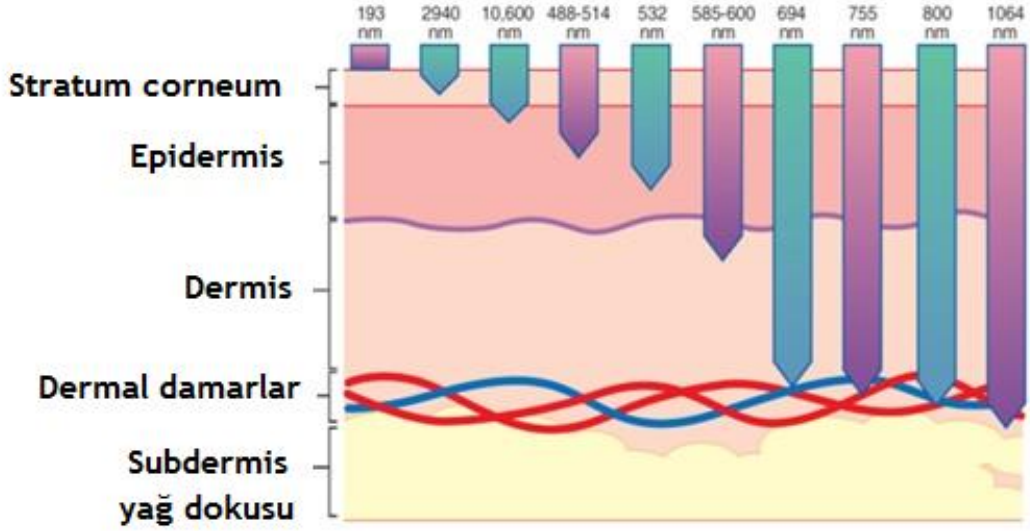
Refleks sempatik nöral aktivite deri kan akımı üzerinde önemli fakat karmaşık etkilere sahiptir. Deri direnç damarları, yoğun bir sempatik vazokonstriktör sinir inervasyonuna sahiptir ve bu liflerin normal tonik aktivitesi nedeni ile bu damarlar yüksek derecede nörojenik tonusa sahiptir. Vücut sıcaklığı normalin üzerine yükseldiğinde deri kan akımı refleks mekanizma sonucu artırılır. Eller, kulaklar ve burun gibi belli alanlardaki

vazodilatasyon sempatik vazokonstriktör tonusun azalması ile ortaya çıkar. Ön kol, alın, sırt ve göğüs gibi diğer alanlardaki deride görülen vazodilatasyon ise vücudun ısınmasının sempatik vazokonstriktör tonusun ortadan kaldırmasını gerektirdiği noktaya ulaşıldığında görülür. Bu aktif vazodilatasyon bu bölgelerdeki terlemenin ortaya çıkışı ile de yakından ilişkilidir. İnsanda derideki ter bezleri asetilkolin (ACh) serbestleştiren sempatik kolinerjik liflerce inerve edilirler. Bu sinirlerin aktivasyonu terleme ve deride belirgin bir vazodilatasyon oluşturur [11].

Deri kan damarları lokal deri sıcaklığı değişikliklerine yanıtta bulunurlar. Lokal soğutma lokal vazokonstriksiyon, lokal ısıtma ise lokal vazodilatasyonla sonuçlanır [11].

### 2.3 İnsan Derisinin Optik Özellikleri

Deri kan akımının optik yöntemler kullanılarak gözlenmesinde deri yüzeyinden deri kan damar sistemine doğru yönlendirilen laser ışığından yararlanır. Böyle bir uygulamada, kullanılan enerji yansıma, kırılma, soğrulma ve saçılmaya uğrar. Bu nedenle, derinin epidermis olarak adlandırılan ve yüzeyinden kan damarlarına kadar olan bölümünün laser ışığı ile etkileşimi ve bu etkileşimde rol oynayan optik özellikleri önemlidir. Epiderminin vücudu elektromanyetik enerjinin etkilerinden koruduğu bilinmektedir. Gelen elektromanyetik enerjinin %5-7'si epiderminin *Stratum corneum* tabakası tarafından geri yansıtılır. Bunun yanı sıra elektromanyetik enerji epidermis tabakasında soğrulmaya, kollajen liflerde saçılmaya uğrar. Tüm bu yansıma, soğrulma ve saçılma gibi olaylar nedeniyle elektromanyetik enerjinin dokudaki girginliği sınırlıdır. Örneğin kısa dalga boylu elektromanyetik enerji, uzun dalga boylu olandan daha fazla soğrulur ve derideki sızma derinliği daha küçüktür. Çeşitli dalga boyuna sahip elektromanyetik enerjilerin deri dokusu içine girginlikleri Şekil 2.4'te verilmiştir. Bu şekle göre kan damarlarından bilgi toplamada kullanılacak elektromanyetik enerjinin dalga boyunun 700 nm ve daha büyük olması gerektiği kolayca görülebilir. Tezimizde de bu bilgi göz önünde bulundurulmuş ve dalga boyu 780 nm olan bir laser ışık kaynağından yararlanılmıştır [12].



Şekil 2.4: Farklı dalga boylarına sahip laser ışınlarının deri dokusundaki sızma derinlikleri [13].

## 2.4 Deri Kan Dolaşımı Kontrol Mekanizmaları

Kan akımı kontrol mekanizmaları karmaşık bir bütündür ve temel olarak merkezi ve lokal kontrol olmak üzere ikiye ayrılır. Çeşitli frekans bantlarında osilatör benzeri davranışlar sergileyen bu kontrol mekanizmaları Şekil 2.5'te görüldüğü gibi özetlenebilir.



Şekil 2.5: Kan akımı kontrol mekanizmalarına ait frekans bantları.

### 2.4.1 Kardiyak Kontrol

Dolaşım sistemindeki kan akımı, kalbin kanı pompalaması sırasında kan basıncının belli bir değere ulaştırılmasıyla gerçekleşir. Bu pompalama etkinliği nedeniyle dolaşım

sisteminin arteriyel bölümündeki kan akımı pulsludur (0,6 – 2,0 Hz). Bunun doğal sonucu olarak dolaşım sistemi üzerinde geleneksel olarak yürütülen çalışmalar makrodolaşımdaki (iletim arterleri) kan akımının pulslu, mikrodolaşımdaki (arteriyoller, kapillerler ve venüller) kan akımının ise düzgün (laminar) ve kararlı olduğu düşüncesini temel alırlar. Bununla birlikte, makro ve mikro dolaşımın birbirlerinden bağımsız sistemler değildir ve ventriküllerin kanı pompalaması sırasında oluşan kan basıncı pulsları ile ona eşlik eden pulslu kan akımı, dolaşım sistemi boyunca mikrovasküler yapılara doğru iletilirken yansımaya da uğrarlar. İletim ve yansımalar sonucu damarlar içinde ileri ve geri her iki yönde de hareket eden kan akımı/basıncı pulsları nedeniyle makro ile mikrovasküler yapılar arasındaki etkileşim çok önemlidir [14]. Bu nedenle, vasküler sistemdeki basınç dalgası yansımaları ile bunun merkezi/sistemik arteriyel yapıların esneklik özelliklerini belirlemedeki rolü oldukça yoğun bir biçimde araştırılmıştır. Örneğin, arteriyel sistemin esneklik/sertlik (elasticity/stiffness) özelliğini belirlemede, puls dalgası yayılma hızı (pulse wave velocity, PWV) ve büyütme indisi (augmentation index, AI) olarak tanımlanan iki büyüklük klinik tanıda da kullanılmaktadır [15]. Makrodolaşımın çok önemli özelliklerinden biri kanın damarlardaki pulslu akışını sönümlendirmek (cushioning function) ve mikrovasküler yapılarda oldukça düzgün bir kan akımı oluşturmaktır [15, 16]. Arteriyel sistemin esneklik özellikleri ile ilişkili bu işlevin yerine getirilememesi durumunda, kan basıncı ve kan akımı pulslarının mikrovasküler yapılara kadar ulaşarak kan akımının bu damarlardaki düzgün akışını bozabileceği öngörülebilir. Bundan da ötede, mikrovasküler yapılarda görülen fonksiyonel ve yapısal bozuklukların kan akımının bu önlenemeyen pulslu karakterinden kaynaklandığı düşünülebilir. Örneğin, hipertansiyonda arteriyollerde görülen lümen daralması ile kapiller yoğunluğunda görülen azalmanın bu normal dışı iletimden kaynaklandığı belirtilmektedir [16, 17]. Hipertansiyonlu hastalarda, mikrovasküler kan akımının normal dışı pulslu karaktere sahip olduğunu gösterecek şekilde, mikrovasküler yapılardaki kardiyak sinyallerin sağlıklı bireylerdekinden daha büyük olduğu gösterilmiştir [2].

#### **2.4.2 Solunum Aktivitesinin Mikrodolaşım Üzerindeki Etkisi**

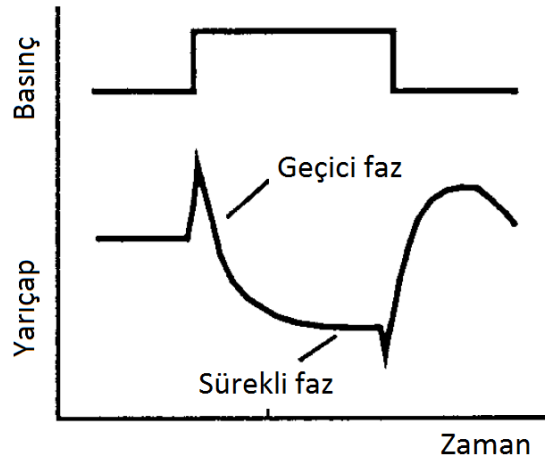
Dolaşım sistemindeki kan akımı, kalbin kanı pompalayarak dolaşım sisteminin arteriyel bölümünde oluşturduğu basınç farkı ile solunum sisteminin venöz dönüş için oluşturduğu basınç farkı ve vasküler sistemin kan akışına karşı gösterdiği direnç tarafından yönetilir (Pouiseuille Yasası). Bu nedenle, kardiyak pulsasyonların yanısıra solunum

sisteminin aktivitesine eşlik eden sinyaller (0,145 – 0,6 Hz) de kan akımında ve mikrodolaşımda görülebilir.

### 2.4.3 Miyojenik Kontrol

#### 2.4.3.1 İntrensik miyojenik yanıt

Arteriyollerdeki vasküler düz kaslar, ani basınç değişimine karşı miyojenik etki olarak adlandırılan [18] ve kan akımı sinyalinin 0,052 Hz ile 0,145 Hz frekans bandında yer alan bir mekanizma ile yanıtta bulunurlar [19]. Buna göre, pulsla birlikte artan ani basınca karşı arteriyollerin yanıtı kasılma, basınç düşmesine karşı yanıtı ise gevşeme şeklindedir (Şekil 2.6). Bu yolla, sağlıklı arteriyoller pulsları söndürme ve kapillerlerde oldukça düzgün bir kan akımı oluşturma işlevini yerine getirirler. Bu davranışın doğal sonucu olarak, sağlıklı bir mikrovasküler yapıdaki kan akımının pulslu olma özelliğini büyük ölçüde yitireceği söylenebilir. Sağlıklı bireylerde miyojenik sistemin uyarılara yanıtta bulunması onun aktif olduğunun göstergesidir.



Şekil 2.6: Ani basınç yükselmesine karşı arteriyollerde meydana gelen miyojenik yanıt [18].

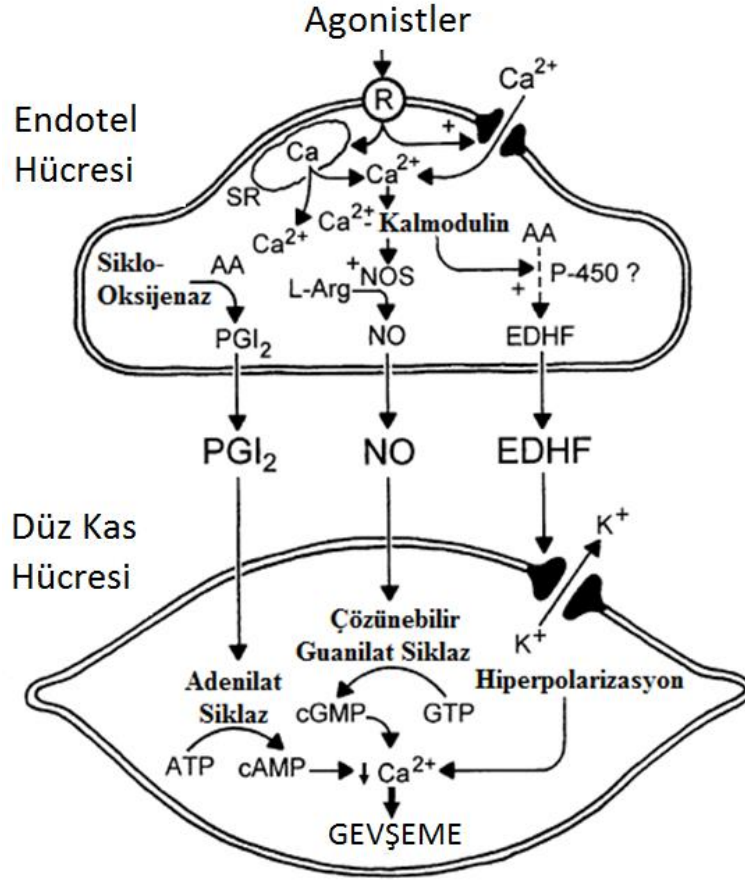
#### 2.4.3.2 Miyojenik sistemin diğer vasküler kontrol mekanizmaları ile etkileşimi

Vasküler miyojenik yanıt, arteriyollerdeki düz kasların transmüral basınçtaki değişikliklere karşı kendi iç özellikleri sonucunda ortaya koydukları yanıtıdır. Bunun ötesinde vasküler düz kaslar metabolik, nöral ve makaslama zoru gibi diğer lokal kontrol mekanizmaları ile etkileşerek kasılma ve gevşeme yanıtlarında da bulunurlar.

Kılcal damarlar hariç tüm damarların çeperlerinde yer alan vasküler düz kas hücreleri kasılma aktiviteleri ile damarların yarıçapını değiştirerek kan akımını kontrol ederler. Kan basıncının damarları sürekli genişlemeye zorlayan bir faktör olması nedeniyle, vasküler düz kas hücrelerinin damarlardaki aktif gerilmeyi uzun zaman sürdürebilmeleri gerekir. Mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, düz kas hücreleri ile gerilme bir kez oluşturulduğunda gerilmenin devamlılığı için çok az enerji harcanması gerektiği ifade edilmektedir [11].

Vasküler düz kas kasılma aktivitesinin düzenlenmesinde sadece hücre içi serbest kalsiyum iyonu konsantrasyonu değil, kasılma sisteminin kalsiyuma karşı duyarlılığındaki değişiklikler de rol oynamaktadır. Zar potansiyelinde değişiklik olsa da olmasa da hücre içi serbest kalsiyum düzeyi değişebilmektedir. Düz kas yüzeyindeki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının varlığı nedeni ile depolarizasyon düz kasta kasılma, damarda daralma (elektro-mekanik çiftlenim) oluştururken, hiperpolarizasyon ise gevşeme ve damarda genişleme oluşturmaktadır. Nörotransmitterler gibi kimyasal ajanlar ise zar potansiyelinde oluşacak değişikliklere gereksinim duymadan etki ile kasılma oluşturabilmektedir (farmako-mekanik çiftlenim). Bu ikinci durumda, örneğin bir vazokonstriktör ajanın reseptörü ile etkileşimi iki nedenle hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa neden olmaktadır. Bunlardan biri, aktive olan reseptörün reseptör aracılı kalsiyum kanallarını açarak içeri kalsiyum iyonik akısına olanak sağlamasıdır. Diğeri ise, aktive olan reseptörün sarkoplazmik retikulum gibi hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyum serbestleşmesini sağlayan inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>) gibi hücre içi ikincil haberci oluşumunu etkilemesidir. Her iki süreçte de aktive olan reseptör öncelikle guanozin trifosfat (GTP) bağlayan proteini (G protein) uyarır. Böyle reseptör bağlantılı G proteinler sonunda özgün hücresel yanıtların oluştuğu olaylar dizisini başlatan bir etkiye sahiptir.

Hiperpolarizasyon düz kas gevşemesine ve damar genişlemesine neden olan mekanizmalardan biridir. Bununla birlikte, kimyasal vazodilatör ajanların farmako-mekanik çiftlenim yolu ile düz kas gevşemesine neden oldukları en azından iki genel mekanizma vardır. Bunlardan birinde reseptör G proteini aracılığı ile adenilat siklaza bağlanmaktadır. Adenilat siklaz ise ATP nin cAMP ye dönüşümünü katalizlemektedir. Hücre içi cAMP düzeyinin artması ile proteinlerin fosforilasyonuna neden olan protein kinaz A aktive olmaktadır. Tüm bunlar, dışarı kalsiyum iyonik akısının arttığı, zarın hiperpolarize olduğu ve kasılma sisteminin kalsiyuma duyarlılığının azaldığı bir vazodilatasyonla sonuçlanmaktadır (Şekil 2.7) [20, 21].



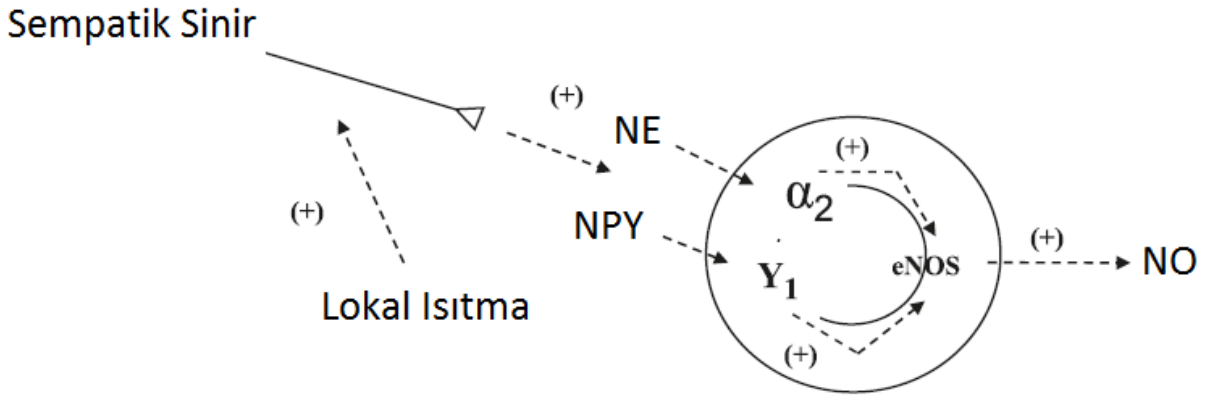
**Şekil 2.7:** Endotelden türeyen ve vasküler düz kas üzerinde gevşeme oluşturan çeşitli faktörler. Endotel reseptörü R'nin aktivasyonu ile  $Ca^{2+}$  iyonları hücre içine girer. Endotel hücrenin agonistlerce aktivasyonu durumunda, inozitol trifosfat ( $IP_3$ )'daki artış sarkoplazmik retikulumdan (SR)  $Ca^{2+}$  iyonlarının salınımına ve bu iyonun sitoplazmadaki konsantrasyonunun artışına katkıda bulunabilir. Kalmodulinle etkileşiminin ardından,  $Ca^{2+}$ , NO sentazı (NOS) aktive edebilir, endotelden türeyen hiperpolarize edici faktör (EDHF) serbestleşmesine öncülük edebilir, siklo-oksijenaz aracılığı ile araşidonik asitten (AA) prostasiklin ( $PGI_2$ ) oluşumunu hızlandırabilir. NO, guanozin trifosfat (GTP)'den dögüsel guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu aktive ederek gevşemeyi sağlar. Prostasiklin adenozin trifosfat (ATP)'den dögüsel adenozin monofosfat (cAMP) oluşumunu aktive ederek gevşemeyi sağlar. EDHF,  $K^+$  kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur ve gevşemeyi sağlar [22].

cAMP ye ek olarak cGMP de düz kas gevşemesine neden olan diğeri bir hücre içi ikincil habercidir. Bu ikinci mekanizmada vasküler endotel tarafından oluşturulabilen azot oksit (NO) önemli bir vazodilatör madde olarak rol almaktadır. NO düz kas içine kolaylıkla difüzelebilmekte ve GTP den cGMP oluşumuna neden olan guanil siklazı aktive etmektedir (Şekil 2.7).

#### 2.4.4 Nörojenik Kontrol

Deride, tüy içermeyen bölgelerde, arteriyoller sadece noradrenerjik sempatik vazokonstriktör sinirlerce inerve edilirler [23]. Bu nöral yapılar sürekli ve ritmik bir biçimde

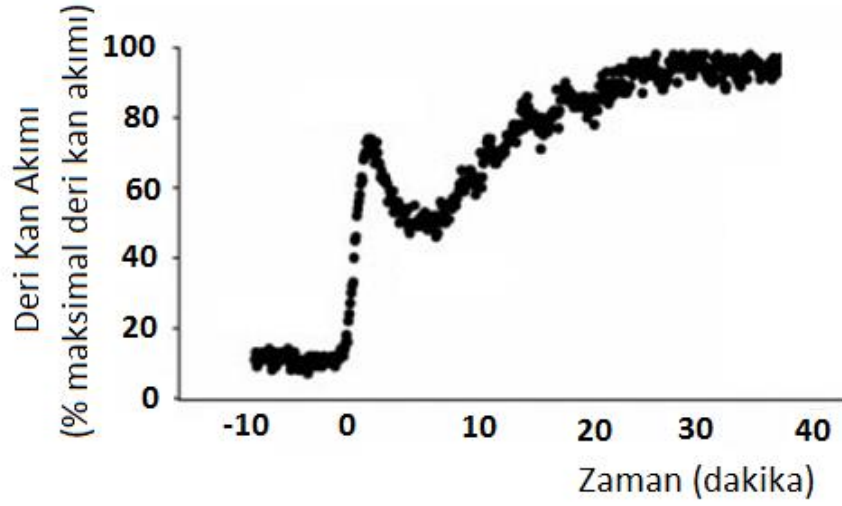
aktif olduklarından bağlantıda buldukları vasküler yapılar da sürekli olarak kasılma ve gevşeme etkinliğinde bulunurlar. Bu ritmik kasılma ve gevşeme aktivitesinin, kan akımı sinyalinde 0,021 Hz ile 0,052 Hz aralığındaki bir frekans bandında yer aldığı gösterilmiştir [19, 24, 25]. Ayrıca, deride lokal ısıl uyarana karşı tam bir vazodilatasyon yanıtı gözlenebilmesi için adrenerjik vazokonstriktör sinirlerin sağlıklı ve fonksiyonel olmaları gerektiği ifade edilmektedir [26]. Bu sempatik sinirlerin deri mikrovasküler yapılarının lokal ısıl uyarana yanıtı üzerindeki etkileri şöyle bir modelle açıklanmaktadır: Lokal ısıl uyarın, noradrenalin ve nöropeptid Y salınımında artışa neden olacak şekilde sempatik vazokonstriktör sinirleri uyarır. Bu salınan maddeler NO üretimini gerçekleştiren endotelial NO sentaz enzimini uyarmak için endoteldeki  $\alpha_2$  ve Y1 reseptörlerine bağlanırlar [26]. Böylece, üretilen NO deri mikrovasküler yapılarında vazodilatasyon meydana getirir (Şekil 2.8).



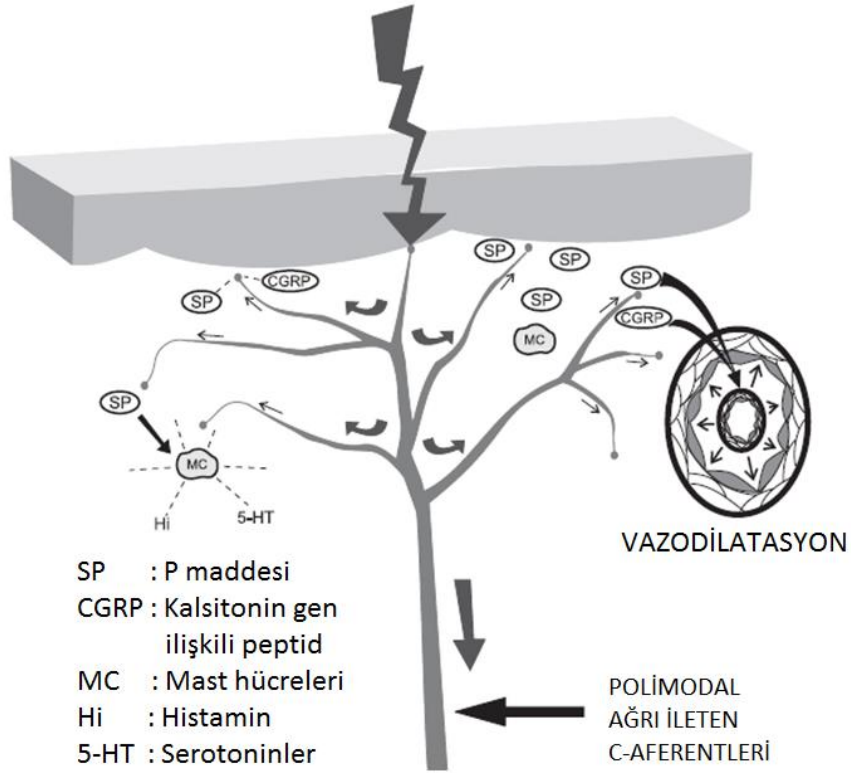
**Şekil 2.8:** Lokal ısıl uyarının deri mikrovasküler yapılarında oluşturduğu vazodilatasyon yanıtı için önerilen model [26].

Lokal ısıl uyarın biri akson refleksi oluşumu, diğeri ise NO sentezi olmak üzere iki mekanizmayı kullanarak vazodilatasyon oluşturur (Şekil 2.9). Gerçek nörotransmitterin hangisi olduğu henüz bilinmemekle birlikte, akson refleksi P maddesi ve/veya kalsitonin genleşkili peptidi salgılayan aferent C liflerinin aktivasyonu sonucunda gerçekleşir (Şekil 2.10) [23, 27]. Sempatik vazokonstriktör sinirlerin sağlıklı ve fonksiyonel olmaları akson refleksi için de çok önemlidir. Bu sinirlerin aktivitesinin inhibe edilmesi akson refleksini ortadan kaldırmaktadır [26]. Kısacası lokal ısıl uyarana karşı tam bir yanıt oluşabilmesi hem NO gibi ajanlara hem de sempatik vazokonstriktör sinirlerin aktivitesine bağlıdır.





Şekil 2.9: Deri kan akımında uygulanan lokal ısısal uyarana karşı oluşan yanıt [27].



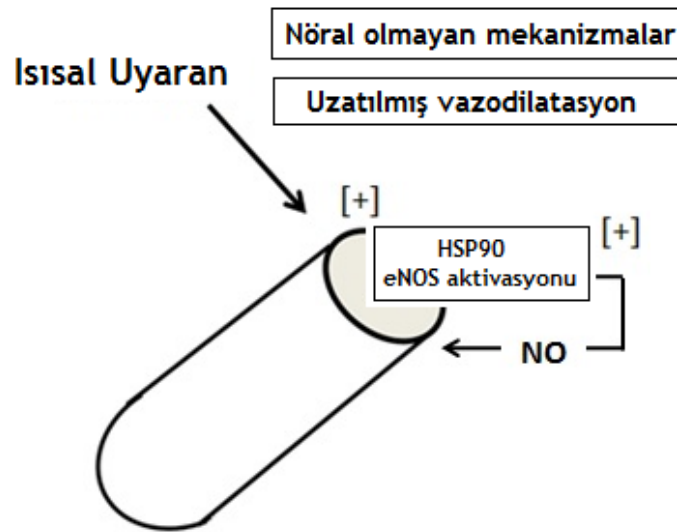
Şekil 2.10: Akson refleksi ilke şeması.

#### 2.4.5 Endotelial Kontrol

Endotel hücreler vasküler sistemin iç yüzeyinin tamamını kapsarlar. Yapılan çalışmalar endotel tabakasının olmaması durumunda kan damarlarının yanıtlarının

farklılaştığını göstermiştir. Örneğin, ACh sağlıklı bir damarda vazodilatasyon oluştururken, endotel tabakası sıyrılan bir damarda vazokonstriksiyona neden olur [28]. Bu ve benzeri sonuçlar endotel hücrelerinin lokal kimyasallar oluşturarak düz kas hücre tonusunu etkileyebileceklerini, arteriyollerin yarıçapını kontrol edebileceklerini gösterir. Örneğin sağlıklı damarlara ACh infüzyonu sonucu gözlenen vazodilatör etkiden NO sorumludur. NO, endotel hücrelerde, L-arginine'den NO-sentaz (NOS) enzimi aracılığı ile üretilmektedir. NOS hücre içi  $Ca^{2+}$  düzeyindeki artışla aktive olmaktadır. NO lipidlerde kolayca çözünebilen ve oluşmasının ardından cGMP üretimini tetikleyerek gevşeme oluşturduğu komşu düz kas hücrelerine doğru kolayca difüzlenebilen bir moleküldür.

Sağlıklı bireylerde deri mikrovasküler yapılarının lokal ısısal uyarana karşı yanıtı dilatasyondur ve deri sıcaklığının  $42^{\circ}C$  da tutulması durumunda deri kan akımı maksimum değerine ulaşır. Nörojenik kontrol başlığı altında da ifade edildiği gibi bu yanıtın ortaya çıkmasında rol alan mekanizmalardan biri akson refleksidir. Ayrıca, lokal olarak endotelden NO salınması da ısısal uyarana yanıt olarak oluşan dilatasyonda rol alan diğer bir mekanizmadır (Şekil 2.7). NO'ya bağımlı endotelial aktivite kan akımı sinyalinin spektral analizinde 0,0095 Hz ile 0,021 Hz aralığındaki frekans bandında yer alırken 0,005 Hz ile 0,0095 Hz aralığındaki frekans bandında yer alan diğer sürecin endotelden salınan hiperpolarize edici faktör (EDHF) ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir [19]. Lokal ısısal uyarının Şekil 2.11'de tanımlanandan farklı olarak, heath shock protein 90 (HSP90) aracılığı ile endotelial NO sentazı aktive ettiği ve bu yolla NO üretimini sağladığı belirtilmektedir [23, 29].



Şekil 2.11: İnsan derisindeki lokal ısıtma yanıtları ve vazodilatör mekanizmaları [23].

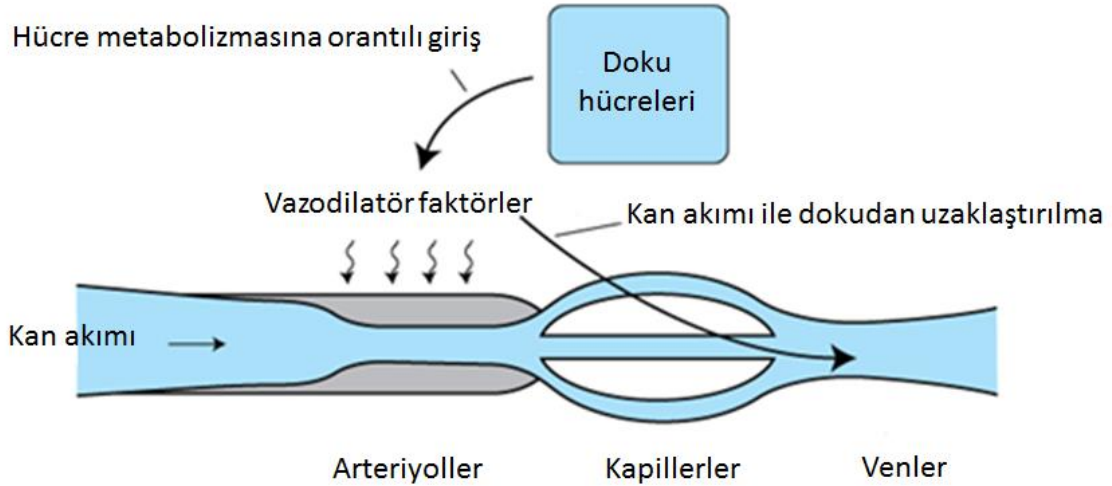
## 2.4.6 Metabolik Kontrol

Arteriyoller kan akımını kontrol ettikleri organda bulunurlar. Böylece, arteriyoller ve onların çeperlerindeki düz kaslar içinde buldukları organın hücrelerarası sıvılarının kimyasal kompozisyonunun etkisi altındadırlar. Pek çok maddenin hücrelerarası bölgedeki konsantrasyonu dokunun metabolik aktivitesi ile onun kan kaynağı arasındaki dengeyi yansıtır. Örneğin hücrelerarası bölgedeki oksijen düzeyi, dokuyu oluşturan hücrelerin kan akımının sağladığından daha fazla oksijen tüketmeleri durumunda düşecektir. Tersine kan akımı daha fazla oksijen sağladığında oksijen düzeyi yükselecektir. Kabaca tüm vasküler yataklarda düşük oksijen etkisinde kalmak arteriyoller tonusu küçültürek vazodilatasyona neden olurken oksijen düzeyinin yükselmesi vazokonstriksiyonla sonuçlanır. Kan akımı ve oksijen sağlama dokuların oksijen gereksinimlerinin altına düştüğünde, arteriyollerin çevresindeki oksijen düzeyi düşer, arteriyoller gevşerler ve organa yönelik kan akımı artar.

Pek çok madde oksijen gibi dokularda bulunur ve vasküler düz kasların tonusunu etkileyebilir. Örneğin, iskelet kaslarının metabolik aktivitesi egzersizle arttığında sadece oksijenin dokudaki düzeyi azalmakla kalmaz; karbondioksit,  $H^+$  ve  $K^+$  gibi maddelerin dokudaki düzeyleri de artar. Tüm bu kimyasal değişiklikler arteriyollerde dilatasyona neden olur. Bunlara ek olarak, pek çok dokudaki hücreler metabolik aktivitedeki artma veya oksijen eksikliği ile son derece güçlü bir vazodilatör ajan olan adenozin serbestleştirirler.

Henüz, yukarıda sıralanan metabolik değişikliklerden hangilerinin kan akımının lokal metabolik kontrolünde daha önemli oldukları bilinmemektedir. Arteriyoller tonus tüm bu faktörlerin birlikte etkinliğine bağlı gibi görünmektedir.

Lokal metabolik kontrol Şekil 2.12'de anlaşılmayı kolaylaştırmak için şematik olarak verilmiştir. Şekilde, vazodilatör faktörler hücrelerarası bölgeye doku metabolizması ile orantılı olarak girmektedirler. Bu vazodilatör faktörler dokudan kan akımı ile uzaklaştırılmaktadır. Kan akımı, doku metabolizması hızı karşısında yetersiz kaldığında hücrelerarası vazodilatör madde konsantrasyonu artacak ve arteriyoller dilate olacaklardır. Bu durumda kan akımı artacaktır. Süreç, kan akımının dokunun metabolik hızını dengelediği ve vazodilatör faktörlerin birikimini engellediği noktaya kadar devam edecektir. Aynı sistem kan akımının metabolik hızın gerektirdiğinden daha büyük olması durumunda da çalışacak ve metabolik vazodilatör faktörlerdeki azalmaya paralel olarak kan akımı küçülecektir.



Şekil 2.12: Lokal metabolik vazodilatör hipotezi [11].

Lokal metabolik mekanizmalar lokal kan akımı kontrol mekanizmalarının en önemlilerindedir. Bu mekanizmalar sayesinde bireysel organlar kan akımlarını metabolik gereksinimleri ile uyumlu olacak şekilde düzenlerler. 0,005 Hz ile 0,0095 Hz aralığındaki frekans bandında yer alan vazodilatasyonun endotelden salınan hiperpolarize edici faktör (EDHF) ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir [19].

## 2.5 Hidrostatik Faktörün Kardiyovasküler Sistem Açısından Önemi

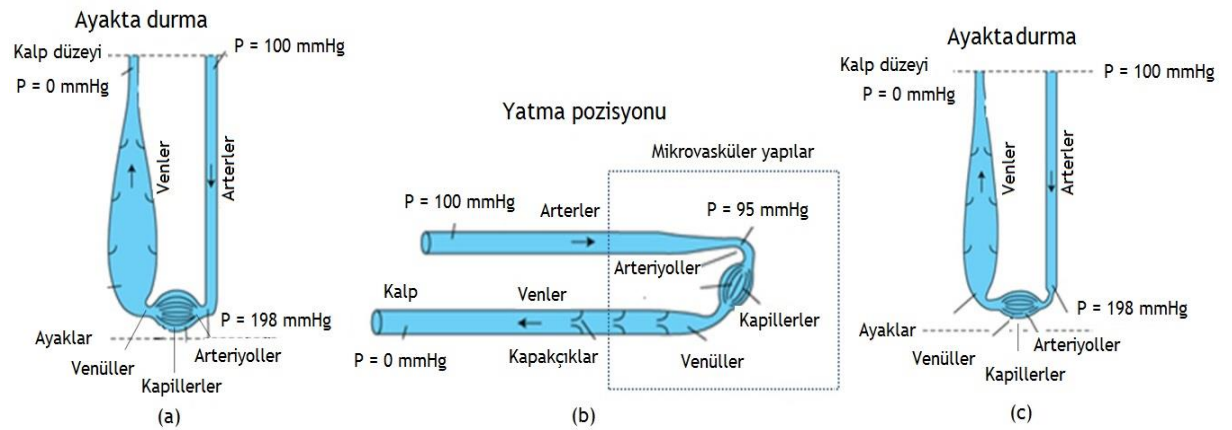
Bir sıvının içinde bulunduğu kabın tabanına yerçekimi kuvveti etkisi nedeniyle uygulamış olduğu basınca *hidrostatik faktör* adı verilir. Yüksekliği  $h$ , yoğunluğu  $d$  olan bir sıvı sütunu için  $g$  yerçekimi ivmesini göstermek üzere hidrostatik faktör:

$$P_h = h \cdot d \cdot g$$

eşitliği ile tanımlıdır. Benzer şekilde ayakta dik duran birinin damarlarında ortaya çıkan kan basıncı da yerçekiminden etkilenir ve bu nedenle kalbin pompalama etkinliği sonucu oluşan kan basıncı konumdan konuma değişkenlik gösterir. Dolaşımda hidrostatik faktör ayakta dik duran bir kişide yerçekimi nedeni ile ortaya çıkan ve kalp düzeyinden olan düşey uzaklıkla değişen kan basıncı olarak tanımlanır. Buna göre ayakta dik duran birinin kalp seviyesi referans alındığında, bunun altındaki bölgelerdeki kan basıncı kalbin oluşturduğu basınçtan hidrostatik faktör kadar büyük, üzerindeki bölgelerdeki kan basıncı ise hidrostatik faktör

kadar daha küçük olacaktır. Örneğin yetişkin bir kişinin aortundaki ortalama kan basıncı normal olarak  $P_a=100$  mmHg dolayındadır. Ayakta dik duran bu kişinin aortu ile ayak arterleri arasındaki düşey uzaklık 1,35 m ise hidrostatik faktör nedeniyle oluşacak basınç farkının  $P_h=103$  mmHg olduğu hesaplanabilir. Böylece bu kişinin ayak arterlerindeki kan basıncı hidrostatik faktör nedeniyle  $P = P_a + P_h = 100 + 103 = 203$  mmHg olacaktır (Şekil 2.13a). Yatar durumdaki bir birey için ise yerçekiminin etkisi ihmal edilebileceğinden sistemik dolaşımın farklı noktalarındaki basınç farkları ( $\Delta P$ ), kan akımı ( $Q$ ) ve vasküler direnç ( $R$ ) arasında Poiseuille yasasının ( $\Delta P=Q.R$ ) geçerli olacağı ve sadece bu yasa ile uyumlu basınç değişikliklerinin görüleceği ifade edilebilir (Şekil 2.13b). Yerçekiminin arteriyel ve venöz basınçlar üzerinde aynı etkiye sahip olduğu dikkate alındığında arteriyovenöz basınç farkının değişmeyeceği ve ayakta dik durmanın tek başına alt ekstremitelerdeki kan akımını değiştiremeyeceği söylenebilir [11].

Kardiyovasküler sistem vücut pozisyonundaki değişimlere bağlı olarak ortaya çıkan yukarıda tanımlanan basınç değişimlerine karşı çeşitli yollarla yanıtta bulunur. Örneğin ayakta dik durmanın kardiyovasküler sistemde oluşturduğu birincil olumsuz etkiler ve bunlara karşı ortaya çıkan yanıtlar Şekil 2.14’de görülmektedir. Venöz transmural basınçtaki artışın normal bir yetişkinde periferik venleri genişletmesi bu olumsuz etkilerden biridir. Kardiyovasküler sistemin yanıtlarına örnek olarak, yatar durumdan ayakta dik duruş pozisyonuna geçişte sempatik sinirlerin refleks aktivasyonunun eşlik etmesi gösterilebilir. Sempatik aktivasyon nedeniyle oluşan vazokonstriksiyon, yerçekiminin alt ekstremitelerde oluşturduğu istenmeyen etkileri iyileştirmede kısmen etkilidir (Şekil 2.13c) [11].



**Şekil 2.13:** Vasküler basınç üzerinde yerçekiminin etkisi. (a) ayakta dik duruş pozisyonundaki bir kişinin vasküler basınçlarına hidrostatik faktörün etkisi. (b) yatış pozisyonundaki bir kişinin vasküler basınçlarındaki değişim. Aorttan arteriyollere kadar olan basınç düşmesinin nedeni vasküler dirençtir ve bu düşme, kan kalbe geri dönene kadar devam eder. (c) ayakta dik duruş pozisyonunda sempatik stimülasyonun dengeleyici etkisi [11].



bölgelerdeki deri kan akımının kendilerine kan sağlayan makrovasküler yapılardaki fonksiyonel değişiklikler/bozuklukları yansıtabileceği düşünülebilir [2, 8]. Bu fonksiyonel değişiklikleri oluşturabilecek olası faktörlerden biri hidrostatik faktördür. Sağlıklı bireyler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalar sempatik vazokonstriktör yanıtların bacaklardaki makrovasküler yapılarda, vazodilatör ajanlara yanıtların ise kollardaki makrovasküler yapılarda daha güçlü olduğunu göstermiştir [2, 30-32]. Yaşlanma ile ortaya çıkan fonksiyon kayıpları ve periferik arteriyel rahatsızlıklar daha çok alt ekstremitelerde görülmektedir [31, 33, 34]. Kardiyovasküler rahatsızlıklarda alt ekstremitelerdeki iletim arterlerinde görülen fonksiyonel ve yapısal değişiklikler daha önemlidir [35, 36]. Kol ve bacağın makrovasküler yapıları arasındaki farklılıkları ortaya koyan pek çok çalışma olmakla birlikte, deri kan dolaşımındaki bölgesel farklılıklar sadece diyabetli hastalarda incelenmiştir [9].

Doğrudan kanıtlar ortaya konmamış olmakla birlikte, hidrostatik faktörün alt ve üst ekstremiteler arasındaki farklılığın nedeni olabileceği öne sürülmüştür. Bilindiği gibi alt ekstremiteler hidrostatik faktörden daha çok etkilenmektedir. Örneğin, hidrostatik faktörle oluşturulan kısa süreli kan basıncı artışının, üst ekstremitelerdeki makrovasküler yapıların endotele bağımlı vazodilatasyonunu alt ekstremitelerinkinden daha fazla zayıflattığı gösterilmiştir [1]. Bununla birlikte, bu davranışı alt ekstremitelerin hidrostatik faktöre fonksiyonel adaptasyonu ile ilişkilendirmenin çok açık olmadığı belirtilmektedir [1]. Vasküler patolojilerin alt ekstremitelerde daha yaygın görülmesine karşılık, alt ve üst ekstremitelerdeki deri kan dolaşımını kontrol eden mekanizmalar arasında farklılık olup olmadığı esansiyel hipertansiyonlu hastalarda incelenmiştir [8]. Fakat sağlıklı kişilerde alt ve üst ekstremitelerdeki deri kan dolaşımını kontrol eden mekanizmalar arasında farklılık olup olmadığını gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Araştırma Grupları

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1). Çalışmaya katılacak kişiler, önce yapılacak uygulamalar ve toplanacak bilgiler konusunda ayrıntılı olarak "Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile bilgilendirilmiştir (EK-2). Bireyler, araştırmaya katılması için herhangi bir zorlama yapılmadan ya da ikna edilmeden, kişinin kendi hür iradesi ile kabul ettiğini belirtmesinin ardından araştırmaya alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülerden aşağıda sıralanan kriterlere uyanlar çalışmaya dâhil edilmiş ve çalışmada Helsinki Deklarasyonu 2008 prensiplerine uyulmuştur. Çalışmaya (24 ± 5 yıl) 14 kadın ve 11 erkek olmak üzere 25 sağlıklı gönüllü katılmıştır.

Çalışmaya alınan bireylerin aşağıda belirtilen kriterleri sağlamasına dikkat edilmiştir.

*Çalışmaya dâhil olma kriterleri:*

- Sigara içmemek,
- Vücut kütle indisi 30 kg/m<sup>2</sup> değerinin altında kalmak,
- Dinlenim kan basıncı değeri < 140/90 mmHg olmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve Reynaud hastalığı gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Ailesinde kalp hastalığı hikâyesi olmamak,
- Doğum kontrol hapı dâhil, aspirin vb ilaçları almamak ve alkol kullanmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat çalışmadan 12 saat öncesine kadar yorucu bir fiziksel egzersiz yapmamak.

Araştırmaya dâhil edilen kişilerin demografik ve klinik verileri Tablo 3.1'de sunulmuştur.



**Tablo 3.1 :** Araştırmaya katılan sağlıklı gönüllülere ait demografik ve klinik veriler

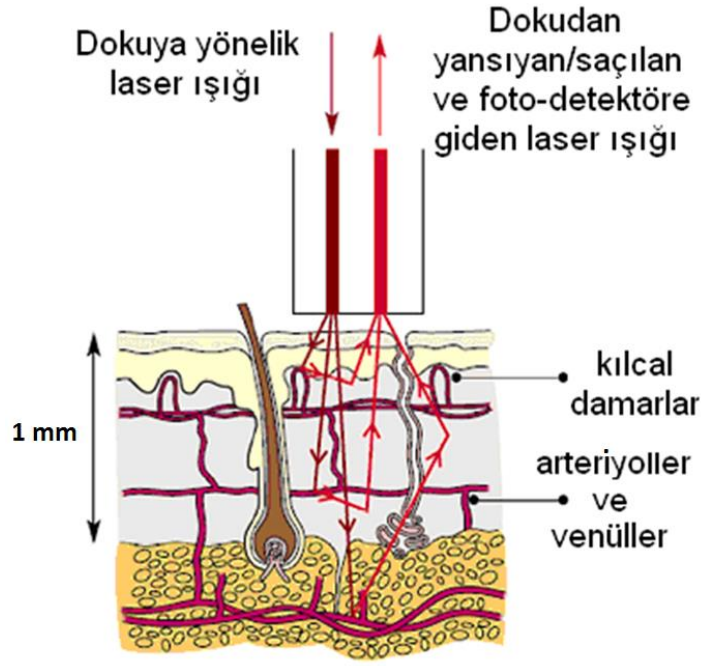
Sağlıklı Gönüllüler (n = 25)	
Yaş	24 ± 5
Boyu	171 ± 9 cm
Kilosu	65 ± 13 kg
Vücut kütle indisi	22 ± 3
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110 ± 11
Diastolik kan basıncı (mmHg)	71 ± 9

Çevresel sıcaklık periferik kan akımı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Buna ek olarak, deney odasının sıcaklığının kişinin geldiği ortamın sıcaklığından farklı oluşu da uyum açısından çok önemlidir. Bu nedenle, tüm kayıtlar  $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$  sıcaklıktaki sessiz bir odada kişiler araştırma protokolünde belirtilen pozisyonlara getirilerek alınmıştır. Sıcaklığın oluşturabileceği olumsuz etkileri azaltmanın diğer bir yolu ise sıcaklığa bağlı olmayan kan akımı bölgelerini seçmektir. Bu nedenle, ön koldan ve bacadan alınan kayıtlarda kan akımı değişiminin büyük ölçüde beslenmeyle ilişkili olduğu volar ve gaiter bölgeler kullanılmıştır.

### 3.2 Deri Kan Akımı Sinyallerini Elde Etme Yöntemi ve Kayıtlama Sistemi

Çalışmamızda, bağıl deri kan akımı (blood perfusion unit, BPU) bilgisi, dalgaboyu 780 nm ve çıkış gücü 1 mW olan bir laser ışığı kaynağını kullanan LDF modülü ile saptanmıştır. Bu yöntem ile yapılan gözlemlerde bilgi edinilen doku derinliği yaklaşık 1 mm [37-44], kan akımının gözlemlendiği doku hacmi ise yaklaşık  $1 \text{ mm}^3$  [12, 37, 39, 44, 45] değerine sahiptir (Şekil 3.1). Mikrovasküler kan akımı ölçümlerinden elde edilen veriler, herhangi bir ayırım yapılmaksızın kılcal damarlar, arteriyoller ve venüllerden gelen bilgileri içerir [46]. Mikrovasküler sistemde ölçülebilen akış hızı değerleri ise 0,01-10 mm/s aralığındadır [44, 47].

LDF modülünden çıkan bilgiler, analizlenmek üzere analog verileri sayısal verilere dönüştüren bir veri toplama sistemi (Data Acquisition System; Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) ile bir bilgisayara aktarılmıştır. Bilgisayara veri aktarmada, örnekleme hızı 200 örnek/s olarak seçilmiştir.



**Şekil 3.1:** Deri mikrovasküler kan dolaşım sistemi ve LDF yöntemi ile bağıl deri kan akımını ölçmede prob yerleşimini gösteren çizim.

Çalışmamızda, deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyarın kullanılmıştır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm<sup>2</sup> yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyarın uygulamayı sağlayan bir sistemden (Moor Instruments Co., Devon, UK) yararlanılmıştır. Yüzeysel deri sıcaklığını  $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$  doğrulukla 45°C değerine kadar ısıtma olanağı sağlayan bu sistemin probu, ısıtılan bölgenin merkezindeki kan akımı değişikliğini ölçebilmek için LDF modülünün probu ile birlikte kullanılabilir. Böylece, biri diğerinin merkezine yerleştirilen ve biri kan akımı ölçmeyi, diğeri ise ısısal uyarın uygulamayı sağlayan iki probdan oluşan bu sistem çift taraflı yapışkan bir bant ile kan akımının ölçüleceği deri yüzeyine, ön kolda volar, ayakta gaiter bölgeye yapıştırılmıştır.

### 3.3 Deri Kan Akımı Ölçümü

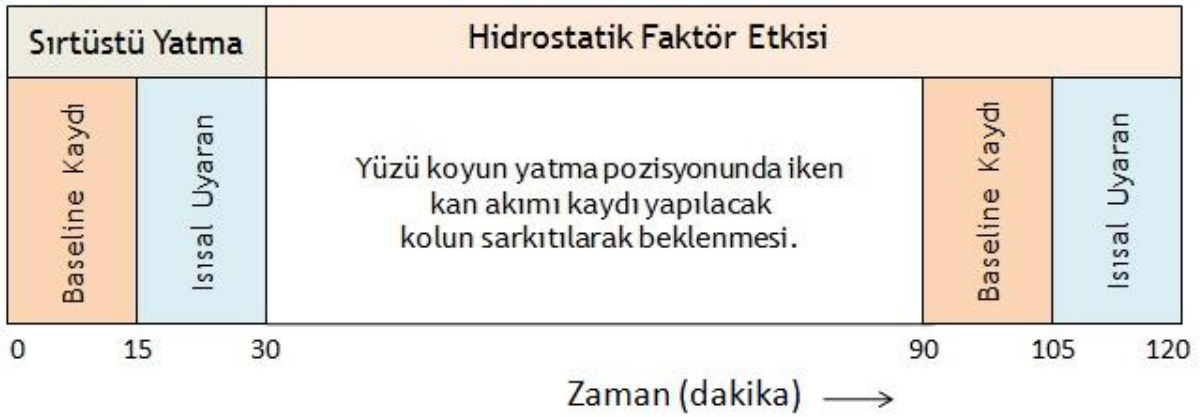
Kan akımı ölçme işlemine başlamadan önce kişiler en az yarım saat süre ile dinlendirilmiş ve ardından kan basınçları ölçülmüştür. Daha sonra, kişiler sırt üstü yatma pozisyonunda iken, 15'er dakikalık iki bölümden oluşan 30 dakikalık bazal durum kayıtları alınmıştır. İlk 15 dakikalık bölümde baseline kaydı alınmış ve hemen lokal ısısal uyarın (42°C) uygulanarak ikinci 15 dakikalık bölüm tamamlanmıştır.

Bazal kayıtların alınmasından sonra hidrostatik faktörün etkisini görebilmek için kişilerin ölçüm yapılacak kol ve bacakları bir saat boyunca yüksek bir yerden aşağı doğru sarkıtılmıştır. Böyle bir işlem sonucu uygulanan hidrostatik faktörün değeri yaklaşık olarak ön kol ve bacak için aynı ve yaklaşık olarak 23 mmHg'dır.

Bu şekilde hidrostatik faktör etkisi oluşturulduktan sonra kayıtların alınacağı kol ve bacak sarkık durumda tutularak ön kol volar bölgeden alınacak kayıtlar için kişiler yüzükoyun, bacağın gaiter bölgesinden alınacak kayıtlar için sırt üstü yatırılmıştır. İster ön kol volar bölge, ister bacak gaiter bölge olsun hidrostatik faktör etkisi oluşturulduktan sonra 30 dakikalık kayıtlar alınmıştır. Alınan kayıtlar, bazal kayıtlara benzer şekilde 15 dakikalık baseline ve 15 dakikalık ısısal uyarana yanıtlar olacak şekilde kayıtlanmıştır.

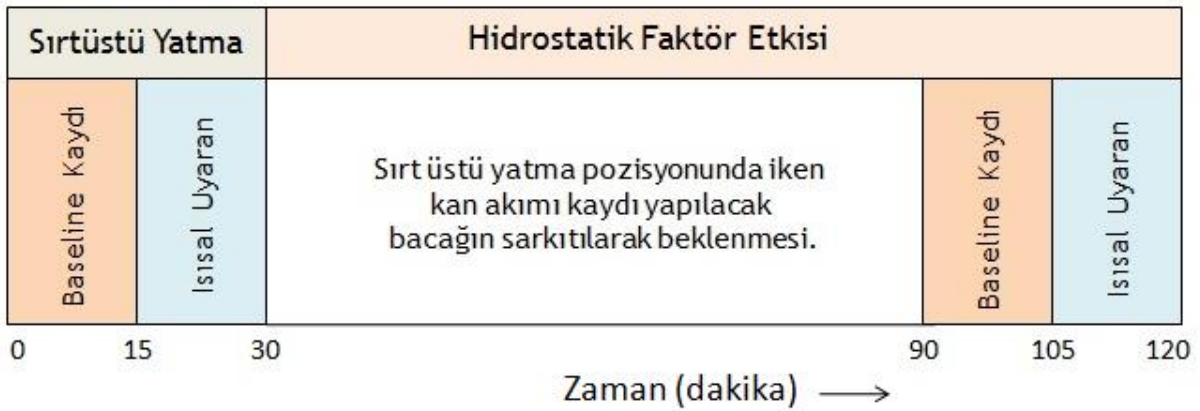
Araştırma sırasında uygulanan Protokol-1 ve Protokol-2, Şekil. 3.2 ve 3.3'de gösterilmiştir.

#### Protokol-1:



Şekil 3.2: Kollara uygulanan araştırma protokolü.

#### Protokol-2:



Şekil 3.3: Bacaklara uygulanan araştırma protokolü.

## 3.4 Deneysel Verilerin Analizi

### 3.4.1 Spektral analiz

Laser Doppler yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı gözlem yapılan yerin konumuna hatta gözlem zamanına bağımlı olan değişken özellikler taşır. Yöntemin bu zayıf yönlerinden biraz olsun kurtulabilmek için, zamana bağlı LD sinyali yerine onun bileşenlerini frekansa bağlı olarak belirlemeyi olanaklı kılan spektrum analizi veya LD sinyalinin lineer olmayan özelliklerini ortaya koyan fraktal analiz gibi analiz yöntemleri geliştirilmiştir [3, 48, 49].

Spektral analiz yöntemleri (örneğin Fast Fourier Transform, FFT), laser Doppler (LD) yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı sinyalinin, her biri farklı bir kontrol mekanizması ile ilişkisi olan 6 farklı frekans bandına ayrılabilceğini göstermektedir. Bunlardan lokal kontrol mekanizmaları ve bu mekanizmaların frekans bantları: NO'dan-bağımsız endotelial aktivite (0,005-0,0095 Hz), NO'ya-bağımlı endotelial aktivite (0,0095-0,021 Hz), sempatik nörojenik aktivite (0,021-0,052 Hz) ve intrinsik miyojenik aktivite (0,052-0,145 Hz) şeklinde sıralanmaktadır [19]. Lokal mekanizmaların aktiviteleri ile ilişkili bu sinyallere ek olarak, kalbin pompalama etkinliğini yansıtan ve arteriyel sistemce mikrovasküler yapılara kadar iletilen kardiyak pulslar (0,6-2 Hz) ve solunum sistemi aktivitesi ile ilgili sinyaller (0,145-0,6 Hz) de Fourier spektrumunda görülmektedir [19, 49]. Böylece, mikrovasküler yapılardaki kan akımını kontrol eden ve biri bu yapıların kendi özünde olan lokal (miyojenik, nörojenik, NO) diğeri ise bu sistemi dışarıdan etkileyen merkezi (kalp-solunum sistemi) olmak üzere iç (intrinsic) ve dış (extrinsic) iki sistemden söz edilebilir [48].

Bazal kan akımı kayıtlarının ve lokal ısısal uyarana karşı elde edilen yanıtların spektral analizlerinde AcqKnowledge Software (Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) adlı bir bilgisayar yazılımından yararlanılmıştır. Bu yazılım kullanılarak güç spektrumu yoğunluğu (power spectral density, PSD) olarak adlandırılan ve zamana bağlı LD sinyallerinin frekans uzayındaki dönüşümlerini veren işlemler gerçekleştirilmiştir. Kullanılan algoritma 2'nin tam katı olan sayıda veri kullanmayı gerektirdiğinden tüm hesaplamalarda  $2^{17}$  veri kullanılmıştır. Ayrıca, bu sinyalin eğilimleri (trend) yok edilmiş, sinyalin başlangıç ve bitim noktalarındaki verilere ait 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. Örnekleme hızı (200 örnek/s) ve  $2^{17}$  olan toplam örnek sayısı dikkate alındığında spektrumdan elde edilebilecek en düşük ve en yüksek frekanslı bileşenlerin frekanslarının sırası ile 0,003 Hz ve 100 Hz olacağı kolayca görülebilir. Bu değerlerin literatürde verilen en düşük frekanslı lokal mekanizma (0,005 Hz) ile en yüksek frekanslı merkezi mekanizmayı (2 Hz) kapsadığı açıktır. Bununla birlikte, güç spektrumu kardiyak frekansın harmoniklerini de içerebilmekte ve yüksek frekans sınırı 16 Hz değerine doğru yanaşabilmektedir [16]. Bu nedenle, bu çalışmada üst frekans sınırı 2 Hz yerine 16 Hz olarak alınmıştır.

Yine aynı bilgisayar yazılımının matematiksel işlemleri gerçekleştirebilme özelliği kullanılarak PSD eğrilerinin integralleri 1'e normalize edilmiştir. Diğer bir deyişle, her bir PSD eğrisinin integrali (I) 1'e eşit olacak şekilde düşey eksendeki değerler yeniden hesaplanmıştır. Buradaki amaç, mekanizmaların toplam güç spektrumu içindeki bağıl paylarını (lokal,  $I_L$  ve merkezi,  $I_M$ ) belirlemek ve bulunan sonuçları birbirleri ile karşılaştırılabilir verilere dönüştürmektir. Böylece,

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

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

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

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

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

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

eşitlikleri ile tanımlı olmak üzere,

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

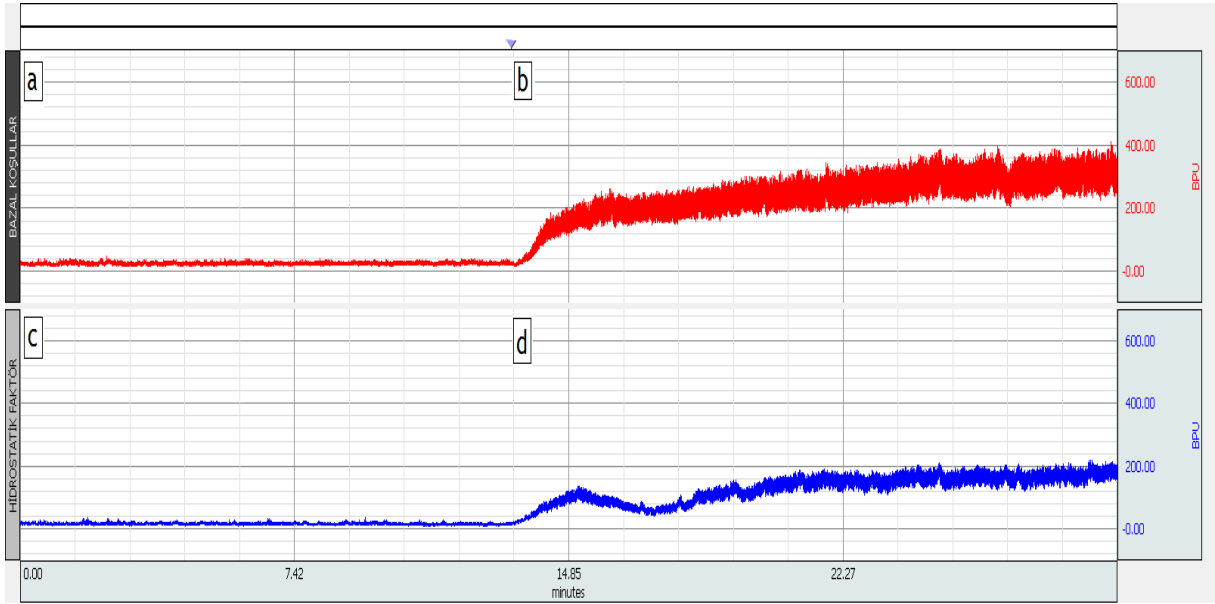
yazılabilir. Açıkça görüleceği gibi, bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları onların frekans bandına karşılık gelen bölümde eğri altındaki alana eşittir.

### 3.4.2 İstatistiksel Analiz

Verilenin istatistiksel analizinde GraphPad Prism 6.0 paket programı kullanılmıştır. Grupların verileri ortalama  $\pm$  standart hata şeklinde ifade edilmiştir. Bireylerden elde edilen verilere Kolmogorov - Smirnov normalite testi uygulanmış, bu testi geçen verilerin ortalama değerleri arasındaki farklılıkları belirlemek için Repeated Measures ANOVA [50], farklılıkların karşılaştırılmasında ise "Sidak çoklu karşılaştırma testi" kullanılmıştır.

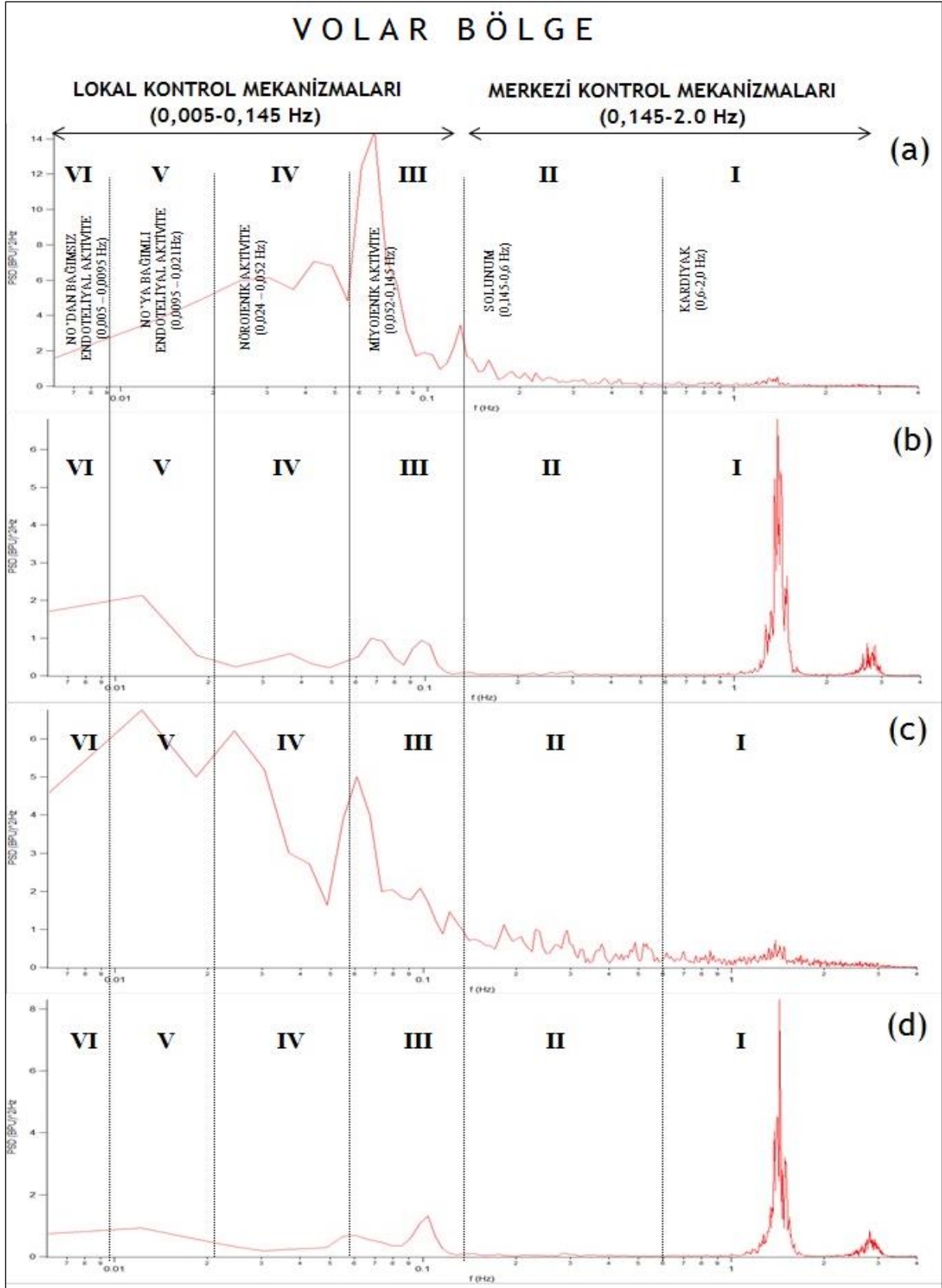
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan sağlıklı gönüllü grubun elemanlarını temsil eden bir kişiden kayıtlanan deri kan akımı örnekleri Şekil 4.1 (ön kolda volar bölge) ve Şekil 4.3’de (ayakta gaiter bölge) verilmiştir. Bu şekillerde (a) ile tanımlı başlangıç bölgeleri herhangi bir uyarının uygulanmadığı durumda ve yatar pozisyonda gözlenen bazal (B) kan akımı bilgilerine karşılıktır. Bu şekillerin (b) bölgeleri ısısal uyarana (T) karşı oluşan yanıtları göstermektedir. Kişinin yine yatar durumda olduğu (c) ile tanımlı başlangıç bölgelerinde ise sadece kan akımının gözlenmek istendiği ekstremiteye hidrostatik faktör uygulanmış ve kan akımı sinyalleri bu koşullar altında kayıtlanmıştır. Eğrilerin (d) ile tanımlı bölgelerinde hidrostatik faktöre ek olarak ısısal uyarının da uygulandığı ve bu iki uyarana karşı oluşan kan akımı yanıtlarının gözlendiği bir durum söz konusudur.



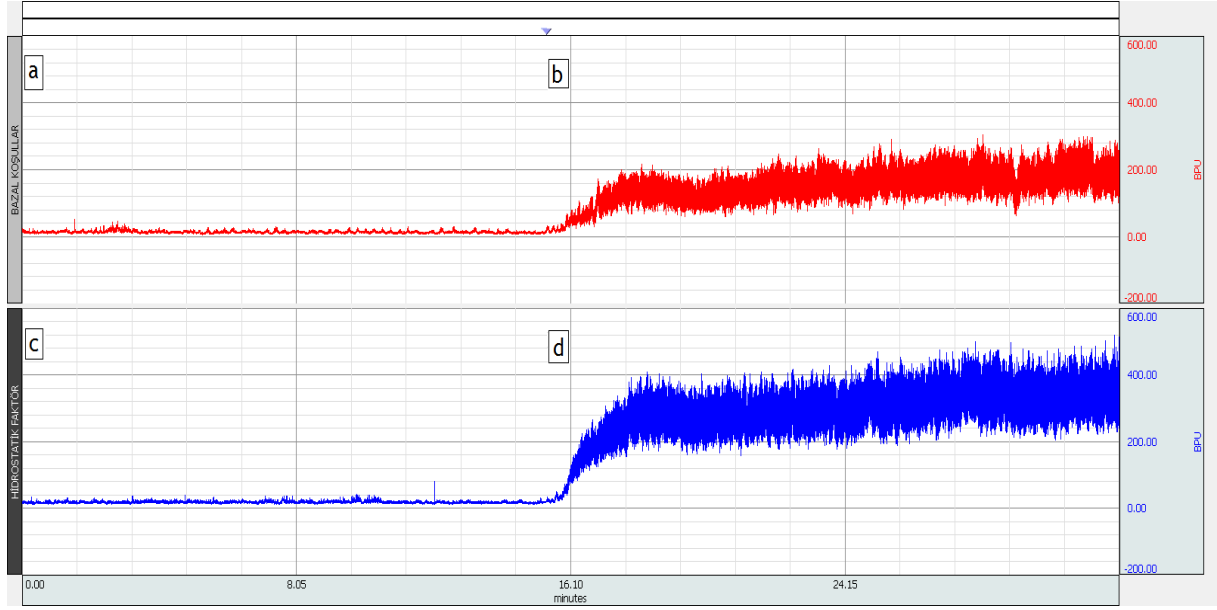
**Şekil 4.1:** Çalışmaya katılan bir kişide ön kolun volar bölgesinden kayıtlanan kan akımı sinyalleri. (a) bazal durum kaydını, (b) lokal ısısal uyarana yanıtı, (c) sadece hidrostatik faktör varken elde edilen kan akımı sinyalini, (d) hidrostatik faktör varlığında lokal ısısal uyarana yanıtı göstermektedir.

Yukarıda Şekil 4.1’de görülen kan akımı sinyallerinin (a), (b), (c) ve (d) ile gösterilen bölgelerinin Fourier analizi sonucu bulunan ve integrali 1’e normalize edilmiş güç spektrumu yoğunluğu eğrileri Şekil 4.2’de verilmiştir. Burada (a), (b), (c) ve (d) ile gösterilen spektrumlar Şekil 4.1’in aynı harflerle tanımlanan bölgelerine karşılıktır.



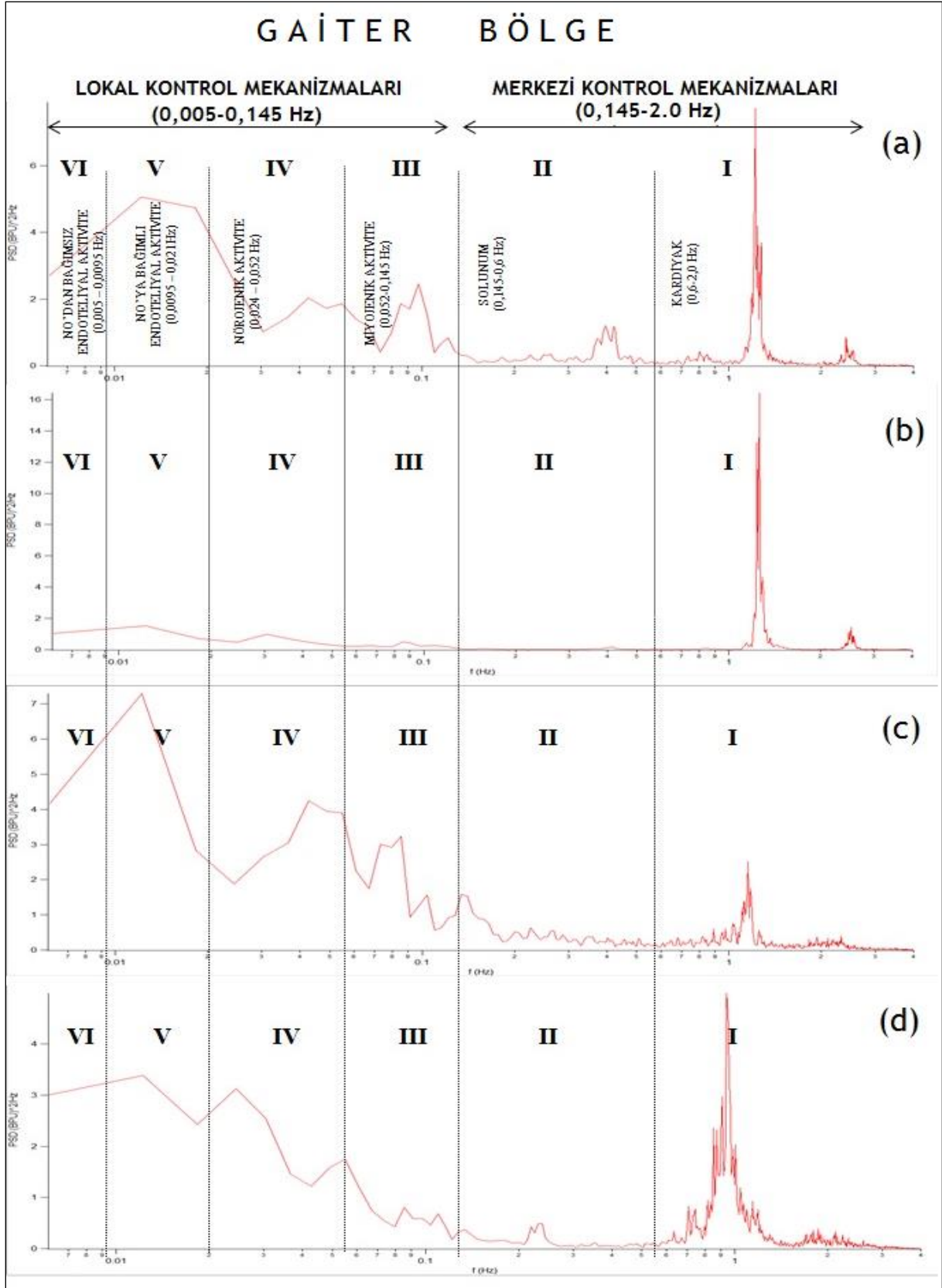
**Şekil 4.2:** Şekil 4.1’de görülen kan akımı sinyallerinin (a), (b), (c) ve (d) bölgelerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. (a) bazal (b) ısısal uyarın (c) hidrostatik faktör (d) hidrostatik faktörle birlikte ısısal uyarın uygulandığı durum için hesaplanan spektrumları göstermektedir.





**Şekil 4.3:** Çalışmaya katılan bir kişide bacağın gaiter bölgesinden kayıtlanan kan akımı sinyalleri. (a) bazal durum kaydını, (b) lokal ısısal uyarana yanıtı, (c) sadece hidrostatik faktör varken elde edilen kan akımı sinyalini, (d) hidrostatik faktör varlığında lokal ısısal uyarana yanıtı göstermektedir.

Yukarıda Şekil 4.3’de görülen kan akımı sinyallerinin (a), (b), (c) ve (d) ile gösterilen bölgelerinin Fourier analizi sonucu bulunan ve integrali 1’e normalize edilmiş güç spektrumu yoğunluğu eğrileri Şekil 4.4’te verilmiştir. Burada (a), (b), (c) ve (d) ile gösterilen spektrumlar Şekil 4.3’ün aynı harflerle tanımlanan bölgelerine karşılıktır.

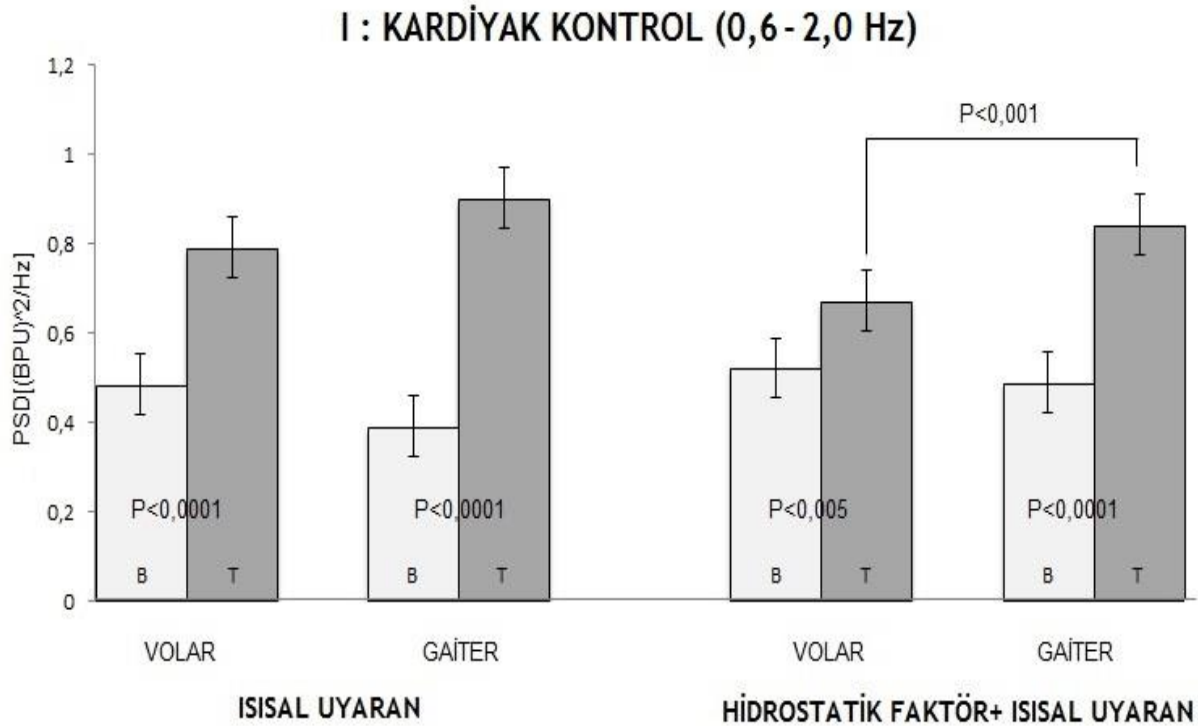


**Şekil 4.4:** Şekil 4.3’de görülen kan akımı sinyallerinin (a), (b), (c) ve (d) bölgelerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. (a) bazal (b) ısısal uyarın (c) hidrostatik faktör (d) hidrostatik faktörle birlikte ısısal uyarın uygulandığı durum için hesaplanan spektrumları göstermektedir.

Kan akımının kardiyak, solunum, miyojenik, nörojenik, NO'ya bağımlı ve NO'dan bağımsız endotelial kontrol mekanizmalarının bağıl güç spektrum yoğunluğu verileri üzerinde yapılan istatistiksel analizler ve bu analizlerden elde edilen bulgular aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

#### 4.1 Kardiyak Kontrol

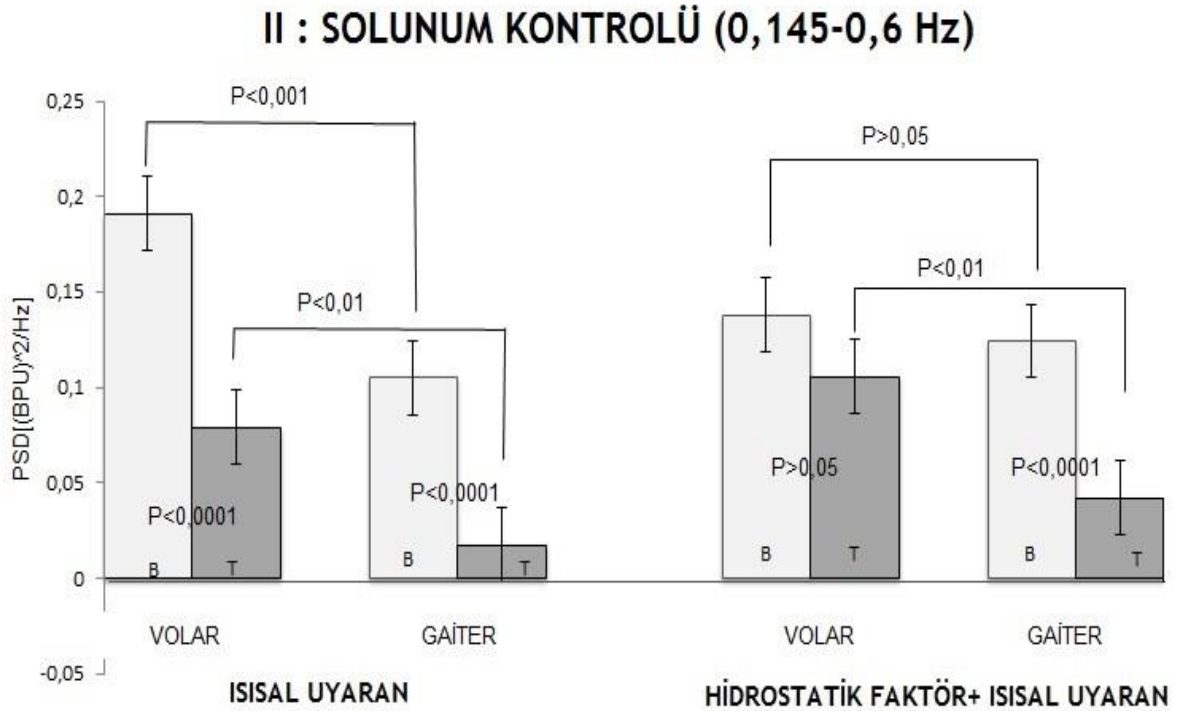
Volar ve gaiter bölgeler için hesaplanan kardiyak bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağıl katkısı, ısısal uyararla artmaktadır ( $p < 0,0001$ ). Lokal hidrostatik faktör bu sonuç üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bununla birlikte lokal hidrostatik faktör varlığında gaiter bölgenin ısısal uyarana göstermiş olduğu yanıt volar bölgedekinden daha büyüktür ( $p < 0,001$ ) (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5:** Kardiyak kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerden kayıtlanan kan akımı sinyallerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağıl katkısı. Veriler ortalama değer ± standart hatayı, B bazal, T ise ısısal uyararı göstermektedir. ANOVA:  $p < 0,0001$

## 4.2 Solunum Sistemi Kontrolü

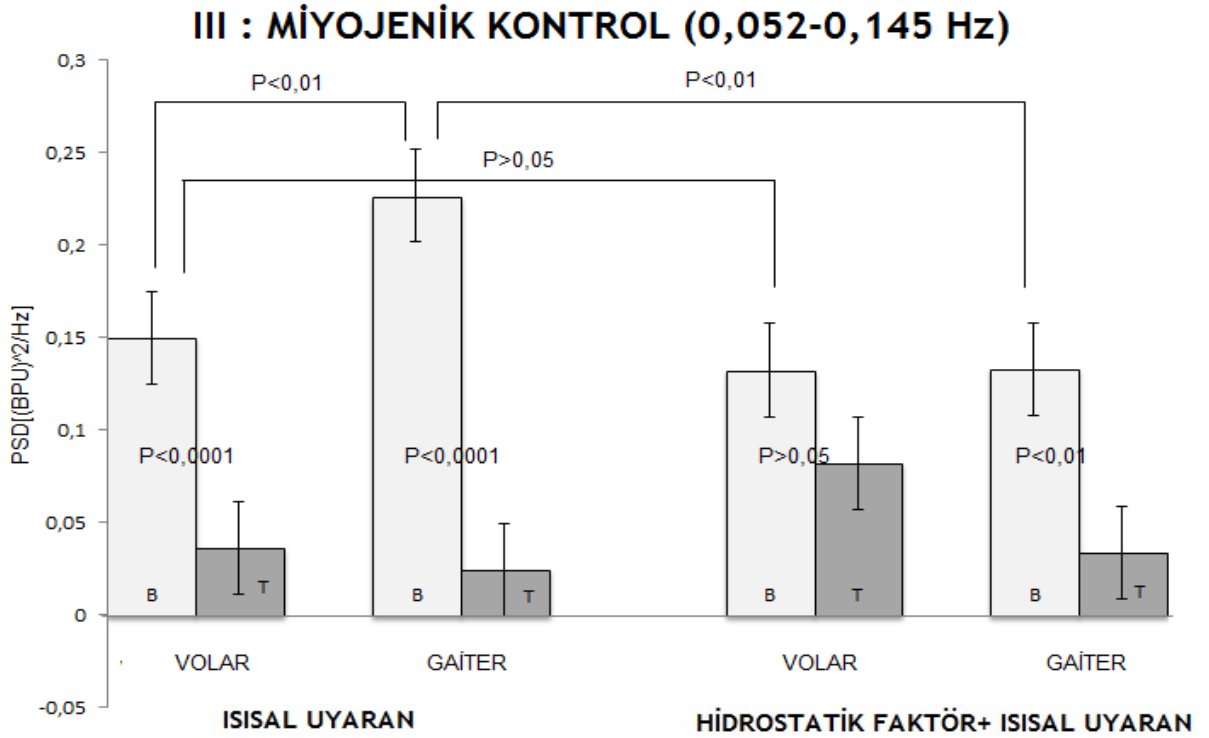
Bazal koşullarda solunum sisteminden kaynaklanan bileşenin toplam güç spektrumu yoğunluğuna bağlı katkısı, volar bölgede gaiter bölgeden daha büyüktür ve ısıl uyararla birlikte her iki bölgede de anlamlı bir küçülme gözlenmektedir ( $p < 0,0001$ ). Bununla birlikte, bu küçülme gaiter bölgede volar bölgedekinden daha büyüktür. Volar ve gaiter bölgelerde solunum sisteminden kaynaklanan bileşenlerin bağlı katkıları arasında görülen farklılıklar lokal hidrostatik faktör varlığında ortadan kalkmaktadır ( $p > 0,05$ ). Ancak lokal hidrostatik faktör ve ısıl uyarının birlikte uygulandığı durumda volar – gaiter yanıt farklılığı tekrar ortaya çıkmaktadır ( $p < 0,01$ ). Isıl uyarın kayıtlama bölgeleri hidrostatik faktör etkisi altındayken, gaiter bölgede meydana gelen yanıt, volar bölgede gözlenen yanıtta daha büyüktür. Lokal hidrostatik faktör volar bölgenin ısıl uyarana yanıtında anlamlı bir farklılık oluşturmamaktadır (Şekil 4.6).



**Şekil 4.6:** Solunumla ilişkili kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerden kayıtlanan kan akımı sinyallerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağlı katkısı. Veriler ortalama değer  $\pm$  standart hatayı göstermektedir. ANOVA:  $p < 0,0001$

### 4.3 İntrensik Miyojenik Kontrol

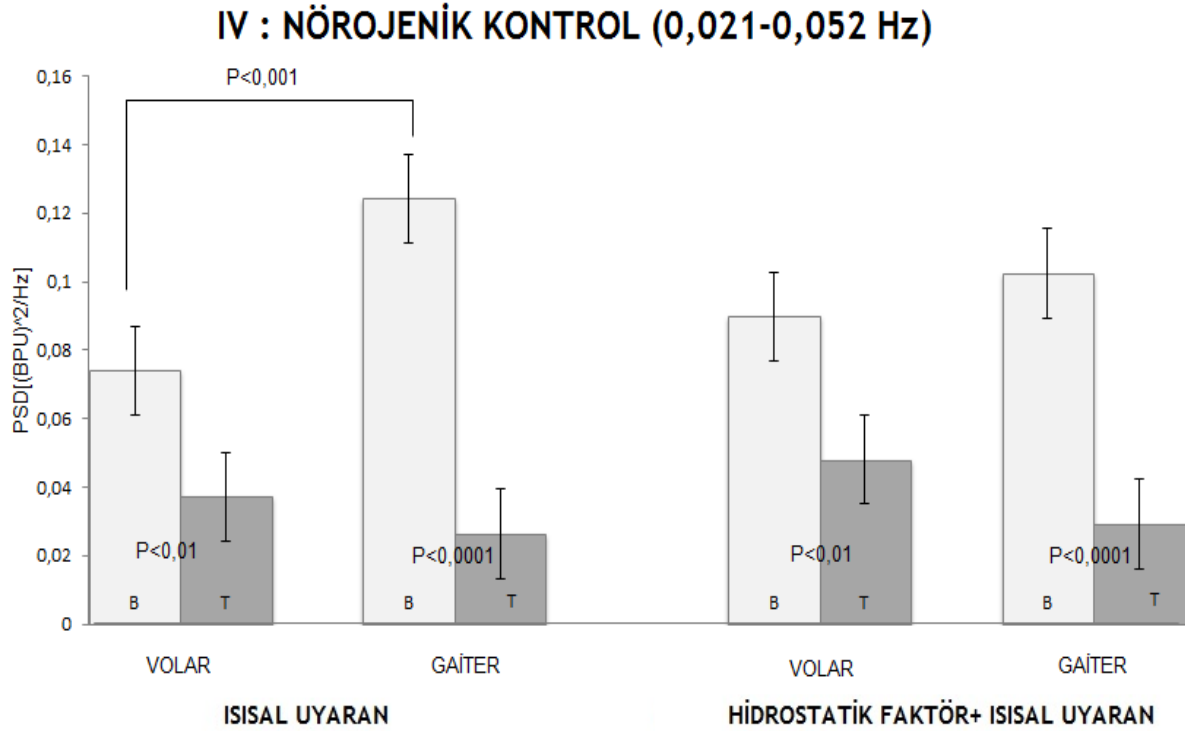
Miyojenik bileşenin toplam güç spektrumu yoğunluğuna bazal koşullardaki bağlı katkısı gaiter bölgede volar bölgedekinden daha büyüktür (Şekil 4.7). Bu katkı, ısısal uyararla, volar ve gaiter bölgelerde anlamlı bir azalma göstermektedir ( $p < 0,0001$ ). Hidrostatik faktör kolun bazal koşullarında bir değişikliğe yol açmazken ( $p > 0,05$ ) gaiter bölgenin katkısını küçültmekte ve volar ile gaiter bölgeler arasında bazal koşullar altında gözlenen farklılığı ortadan kaldırmaktadır. Hidrostatik faktör varlığında volar bölgede ısısal uyarana yanıt gözlenmezken ( $p > 0,05$ ) gaiter bölgede belirgin bir yanıt gözlenmiştir ( $p < 0,01$ ).



**Şekil 4.7:** Miyojenik kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerden kayıtlanan kan akımı sinyallerinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağlı katkısı. Veriler ortalama değer  $\pm$  standart hatayı göstermektedir. ANOVA:  $p < 0,0001$ .

#### 4.4 Sempatik Nörojenik Kontrol

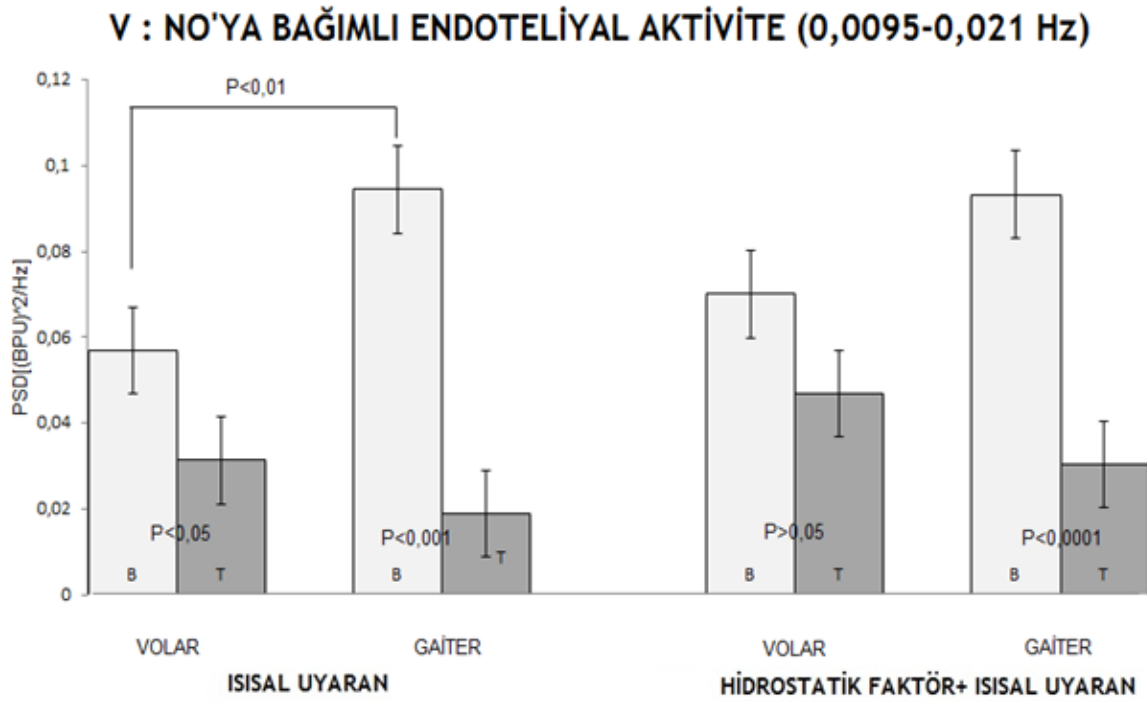
Sempatik nörojenik bileşenin bazal koşullardaki toplam güç spektrumu yoğunluğuna bağlı katkısı gaiter bölgede volar bölgedekinden daha büyüktür (Şekil 4.8). Bu katkı, ısısal uyarana birlikte, volar ve gaiter bölgelerde anlamlı bir azalma göstermektedir. Hidrostatik faktör kolun bazal koşullarında bir değişikliğe yol açmazken ( $p>0,05$ ) gaiter bölgenin katkısını küçültmekte ve volar ile gaiter bölgeler arasında bazal koşullar altında gözlenen farklılığı ortadan kaldırmaktadır. Volar ve gaiter bölgelerde hidrostatik faktör varlığında da ısısal uyarana karşı anlamlı yanıtlar gözlenmektedir. Bununla birlikte, bu yanıtlar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).



**Şekil 4.8:** Nörojenik kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağlı katkısı. Veriler ortalama değer  $\pm$  standart hatayı göstermektedir. ANOVA:  $p < 0,0001$

#### 4.5 Endotelial Kontrol: NO'ya Bağımlı

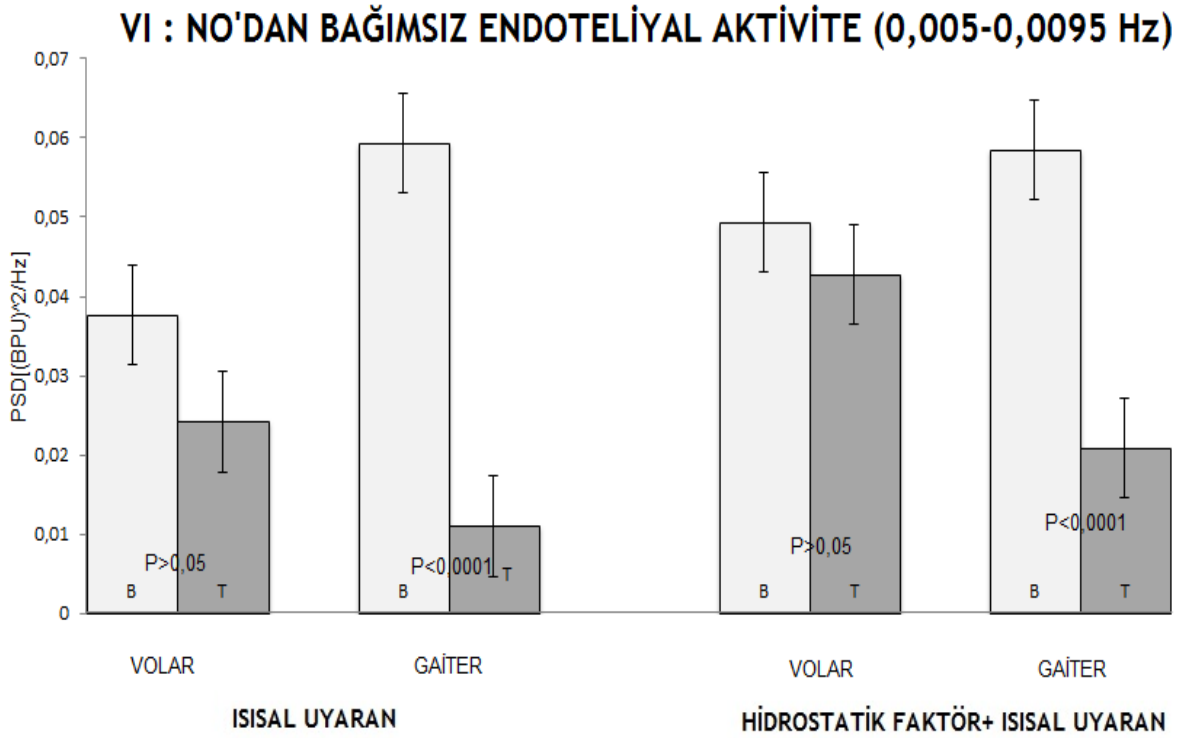
Bazal koşullarda NO'ya bağımlı endotelial bileşenin toplam güç spektrumu yoğunluğuna bağlı katkısı gaiter bölgede volar bölgedekinden daha büyüktür (Şekil 4.9). Bu bileşen volar bölgede ısısal uyararla değişmezken ( $p>0,05$ ) gaiter bölgede anlamlı bir yanıt oluşturur ( $p<0,001$ ). Başlangıçta bazal koşullarda görülen volar –gaiter bağıl katkı farklılığı hidrostatik faktör etkisi altında ortadan kalkmaktadır. Bunun yanı sıra, hidrostatik faktöre ek olarak ısısal uyarı uygulandığında da volar bölgede belirgin bir yanıt gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Oysa, gaiter bölgede, bu ikili uyarana karşı yanıtlar anlamlı bir biçimde farklıdır ( $p<0,0001$ ).



**Şekil 4.9:** NO'ya bağımlı endotelial kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağlı katkısı. Veriler ortalama değer  $\pm$  standart hatayı göstermektedir. ANOVA:  $p < 0,0001$

#### 4.6 Endotelial Kontrol: NO'dan Bağımsız

Bazal koşullarda NO'dan bağımsız endotelial bileşenin toplam güç spektrumu yoğunluğuna bağlı katkısı gaiter ve volar bölgeler arasında farklılık göstermemektedir (Şekil 4.10). Bu bileşen volar bölgede ısısal uyarana değişmezken ( $p>0,05$ ) gaiter bölgede anlamlı bir yanıt oluşturmaktadır ( $p<0,0001$ ). Bunun yanı sıra, hidrostatik faktöre ek olarak ısısal uyarana uygulandığında da volar bölgede belirgin bir yanıt gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Oysa, gaiter bölgede, bu ikili uyarana karşı yanıtlar anlamlı bir biçimde farklıdır ( $p<0,0001$ ).



**Şekil 4.10:** NO'dan bağımsız endotelial kontrol mekanizmasının volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerine bağlı katkısı. Veriler ortalama değer ± standart hatayı göstermektedir. ANOVA:  $p < 0,0001$



## 5. TARTIŞMA

Farklılığın nedeni ve altında yatan mekanizmalar çok iyi anlaşılmamış olmakla birlikte, iletim arterlerinde arteriyoskleroz görülmesinin ekstremiteler arasında farklılık gösterdiği çok iyi bilinmektedir [1, 8, 32, 34, 51, 52]. Alt ekstremitelerin daha büyük hidrostatik basınç etkisinde kalmaları nedeni ile artan basıncın endotel fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği ve alt ekstremitelerdeki vasküler yapıların arteriyoskleroza eğilimini artıracığı düşünülebilir. Bunun tersine, sağlıklı genç bireyler dikkate alındığında, alt ekstremitelerdeki vasküler yapıların büyüme sürecinde yavaş yavaş artan hidrostatik basınca adaptasyonunun gerçekleşeceği ve bu kişilerde ekstremiteler üzerine kısa süre uygulanacak hidrostatik basıncın uyum sağlamamış üst ekstremitelerdeki vasküler yapıları alt ekstremitelerdekenden daha çok etkileyebileceği de öne sürülebilir. Bu konu iletim arterlerinde incelenmiş olmakla birlikte, bu arterlerin beslediği mikrovasküler yapılarda incelenmemiştir. Bu nedenle, tezimizde, hidrostatik faktörün mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık. Buna ek olarak, deri kan dolaşımının mikrodolaşımı temsil edebileceği düşüncesi bilim dünyasında yaygınlaşıyor olmakla birlikte, deri kan akımının kayıtladığı vücut bölgesinin bu temsildeki önemi yeterince tartışılmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmanın amaçlarından bir diğeri de farklı anatomik bölgelerin bu temsildeki yerini belirlemektir.

İlk olarak, yatar pozisyondaki kişinin kayıt alınacak kolu sarkıtılarak ön koldaki iletim arterleri ve onların beslediği mikrovasküler yapılar üzerinde hidrostatik basınç gradyenti oluşturduk. Kan akımının kayıtladığı ön kolun volar bölgesindeki hidrostatik faktörün aynısını bacakta gaiter bölgede de oluşturabilmek için yatar pozisyondaki kişinin kayıt yapılacak ekstremitelerinin dizinden itibaren düşey doğrultuda sarkıtılmasını sağladık. Hidrostatik faktörün 60 dakika süre ile uygulanmasının ardından, hidrostatik faktör etkisi devam ederken ısısal uyarı uygulayıp kan akımı kontrol mekanizmalarının durumunu değerlendirdik. Bunu gerçekleştirebilmek için, kan akımı sinyalinin spektral analizinden ve kontrol mekanizmalarının hesaplanan spektrumdaki frekans bantlarından yararlandık. Hipotezimizle uyumlu olarak, hidrostatik faktörün, ön kolun volar bölgesindeki miyojenik kontrol mekanizmalarını bacağın gaiter bölgesinden daha çok etkilediği bulgusunu elde ettik. Gaiter bölgedeki yanıtlar volar bölgedekenden daha büyüktü. Bacağın gaiter bölgesinin hidrostatik basınca karşı korunduğunu düşündüren bu bulgularımız bacağın sürekli yüksek

basınç etkisinde kaldığı ve hidrostatik faktörle baş edebilmek için gerekli uyumu sağladığı gerçeği ile açıklanabilir. Benzer bir düşünce ile ön koldaki volar bölgenin hidrostatik faktöre karşı daha duyarlı olması ve kolayca etkilendiği için yanıtlarının küçülmesi, bu bölgenin doğal olarak düşük hidrostatik faktör etkisinde kaldığı gerçeği ile ilişkilendirilebilir.

Alt ve üst ekstremiteler arasındaki vasküler fonksiyon farklılığının olası nedenlerinden birisi olarak hidrostatik faktör gösterilmiştir [1]. Hidrostatik faktörün bebeklikten yetişkinliğe oldukça uzun bir zaman diliminde yavaş yavaş arttığı ve büyümenin durması ile de günlük yaşamdaki postüral değişiklikler dışında değişmediği dikkate alındığında vasküler yapıların bu sürece uyumundan söz edilebilir. Tezimizde, etkisinde kaldıkları hidrostatik faktörün farklı olması nedeni ile uyumları arasında da farklılık olduğu düşünülen ön kolun volar ve bacağıın gaiter bölgelerine 60 dakikalık süreyle uygulanan aynı büyüklükteki (23 mmHg) hidrostatik faktörün etkisi incelenmiştir. Burada sözü edilen uyum, vasküler düz kaslar ve vasküler endotel gibi öğelerin oldukça uzun bir zaman diliminde yavaş bir biçimde artan basınca uyumudur. Bilindiği gibi, vasküler düz kaslar transmüral basınçtaki artmaya kasılma, azalmaya ise gevşeyerek yanıtta bulunmaktadır. Miyojenik yanıt olarak adlandırılan bu davranış sağlıklı arteriyollerin önemli özelliklerinden biridir [18]. Bu davranış, basınçtaki herhangi bir artma durumunda arteriyollerin kasılarak daralmalarını ve kılcal damarlardaki kan akımının sabit tutulmasını sağlar. Bununla birlikte, hidrostatik faktör gibi gün boyunca varlığını sürdüren bir kan basıncı artışı karşısında başlangıçta vasküler tonusta görülen artmanın ilerleyen dönemde damar çeperinin yeniden şekillendiği bir durumla sonuçlanması beklenir. Böylece, aynı kan akımı kontrolünün (yarıçap kontrolü) daha yüksek basınçta sürdürülebilmesi, Laplace Yasası'na göre, damar çeperinin kalınlaşmasını gerektirir [53]. Hidrostatik faktörün daha büyük olması nedeniyle böyle bir fonksiyonel adaptasyon sürecinin alt ekstremitelerde daha etkin olacağını düşünmek çok doğaldır. Böyle bir uyum süreci, hidrostatik faktör ve hipertansiyon gibi nedenlerle artan kan basıncı karşısında, alt ekstremitelere avantaj sağlayabilir. Diğer bir deyişle, böyle bir uyum sürecini yaşamamış olan üst ekstremitelerin hidrostatik faktörden/hipertansiyondan daha çok etkileneceği beklenebilir. Durum böyle ise alt ve üst ekstremitelerdeki deri kan akımı kontrol mekanizmalarında ortaya çıkacak değişiklikler bunu yansıtmalıdır. Alt ve üst ekstremitelerden elde edilen bulguların karşılaştırılması ile ulaşılan sonuçlar aşağıdaki gibi tartışılabilir.

## 5.1 Kardiyak Kontrol

Kardiyak sistemin volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarının kontrolündeki payını kalbin etkinliğini yansıtan (0,6-2,0 Hz) frekanslı bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirledik (Şekil 4.2 ve Şekil 4.4). Bu katkının hidrostatik faktör ve/veya lokal ısısız uyarana değişip değişmediğini araştırdık. Lokal ısısız uyarana, biri akson refleksi ve diğeri NO olmak üzere iki mekanizmayı kullanarak vazodilatasyon oluşturduğundan [27, 29] mikrovasküler kan akımı artar. Buradaki temel soru, kan akımının pulslu olmasından sorumlu kardiyak sinyallerin toplam sinyaldeki payının vazodilatasyonla artıp artmadığıdır. Tezimizde, ısısız uyarının, kardiyak kontrolün payını her iki gözlem bölgesinde (volar ve gaiter) de artırdığı bulgusunu elde ettik ( $p < 0,0001$ ). Lokal hidrostatik faktör, tek başına kardiyak kontrol üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmazken ( $p > 0,05$ ), lokal hidrostatik faktör uygulanıyorken gaiter bölgenin ısısız uyarana yanıtı volar bölgeninkinden daha büyük olmaktadır ( $p < 0,001$ ) (Şekil 4.5). Gerçekte kardiyak pulsasyonların mikrodolaşımda görülmeleri arteriyel/arteriyol sistemlerinin pulsaları sönümlendirme işlevlerini çok iyi yerine getirmediklerinin göstergesidir ve pulslu kan akımı istenen bir özellik değildir [16]. Buna ek olarak, gaiter bölge volar bölgeden daha uzaktadır ve bu nedenle de gaiter bölgedeki pulsasyonların Poiseuille Yasası gereğince daha fazla sönümlenmesi beklenir [53]. Yatar pozisyon için gaiter ve volar bölgeler arasında böyle bir farklılık gözlenmemekle birlikte, en azından pulsasyonların bir ekstremitede arttığını gösteren bir bulgu da elde edilmemiştir. Alt ekstremitelerin hidrostatik faktöre uyumu söz konusu ise bu uyumun olumlu sonuçlarını gösterecek şekilde, uygulanacak bir hidrostatik faktör bu ekstremiteleri üst ekstremitelerden daha az etkilemelidir. Bu düşüncenin doğal sonucu olarak, kardiyak sinyallerin alt ekstremitelerdeki katkısı da küçülmelidir. Oysa bunun tam tersi, kardiyak sinyallerin alt ekstremitelerdeki katkısının hidrostatik faktörle arttığını gösteren bir bulgu (ısısız uyarana yanıt, aynı hidrostatik faktör etkisindeki gaiter bölgede volar bölgede görüldenden daha büyüktür) elde edilmiştir (Şekil 4.5). Alt ekstremitelerdeki damarların artan basınca uyumu sürecinde damar çeperlerinde oluşacak kalınlaşmanın zamanla damar esnekliğini, miyojenik yanıtı ve böylece damarların pulsaları sönümlendirme işlevini kötüleştireceği dikkate alındığında gaiter bölgedeki pulsasyonların daha büyük olması gerektiği ileri sürülebilir. Kardiyak pulsasyonların gaiter bölgede hidrostatik faktörle daha büyük artış gösterdiği bulgusu nedeniyle bu son düşünce akla daha yatkın gibi görünmektedir. Bununla birlikte, yukarıda ifade edilen düşüncenin doğruluğu ekstremitelerin miyojenik yanıtları incelenerek

sınanabilir. Normal bir vasküler yapının miyojenik yanıtının, kardiyak pulsasyonları sönümlendirecek şekilde, kardiyak pulsasyonlardaki artışla birlikte artması veya kardiyak pulsasyonlardaki azalmayla uyumlu olarak azalması beklenir. Buna göre, gaiter bölge kan akımındaki kardiyak pulsasyonların artması arteriyoler miyojenik yanıtın onunla uyumlu artmadığı şeklinde yorumlanabilir. Buna rağmen, pulsasyonların zorlaması nedeni ile miyojenik yanıtın ulaşılabilir maksimum düzeye ulaşacağı da ileri sürülebilir.

Bulgularımıza göre, volar bölgenin miyojenik katkısı hidrostatik faktör ile değişmezken, gaiter bölgede daha büyük olan bağıl miyojenik katkı hidrostatik faktörün etkisi ile volar bölgenin düzeyine düşmektedir (Şekil 4.7). Bu sonuç, gaiter bölgenin günlük yaşamda sürekli etkisinde kaldığı hidrostatik faktörce belirlenen normal koşullarına döndüğü düşüncesi ile açıklanabilir. Gerçekten de aynı hidrostatik faktör etkisinde kalan gaiter bölgede ısıl uyarana karşı miyojenik yanıt gözlenirken volar bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir yanıt yoktur ( $p>0,05$ ). Diğer bir deyişle, uyum sağlamadığı uyarana etkisinde kalan volar bölge hidrostatik faktörden daha çok etkilenmektedir. Hidrostatik faktör etkisinde olmayan volar bölgenin ısıl uyarana karşı miyojenik yanıtı da bu düşüncüyü desteklemektedir (Şekil 4.7). Muhtemelen, volar bölgenin uyum sağlamadığı hidrostatik faktöre karşı oluşturduğu vazokonstriksiyon yanıtı nedeni ile bu bölgeden gelen bağıl kardiyak katkı da küçülmekte ve gaiter bölge kardiyak katkısının büyüdüğü izlenimi yaratmaktadır. Oysa gaiter bölge kardiyak sinyalinin vazodilatasyonla ulaştığı düzey hidrostatik faktör etkisiyle değişmemektedir (Şekil 4.5).

## 5.2 Solunum Sistemi Kontrolü

Solunum sisteminin volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan (0,145-0,6 Hz) frekans bandındaki bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağıl katkıları ile belirlenmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.4). Solunum sistemi venöz dönüş için gerekli basınç farkına katkıda bulunarak volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarında artış sağlayabilir. Tezimizde, volar bölge gibi kalbe daha yakın olan bölgelerde solunum sisteminin etkinliğinin daha fazla hissedileceği izlenimini verecek şekilde bu katkı volar bölgede daha büyüktür. Vazodilatasyon solunum sisteminin etkinliğinin hissedilmesini küçülten bir etkiye sahiptir ve bu etki gaiter bölgede daha fazladır (Şekil 4.6). Lokal hidrostatik faktör ise başlangıçta elde edilen volar ve gaiter bölgeler arasındaki farkı ortadan

kaldırırken, volar ve gaiter bölgelerin ısısal uyarana verdikleri yanıtlar arasındaki farklılıkta bir değişikliğe yol açmamıştır. Ancak lokal hidrostatik faktör volar bölgede ısısal uyarana başlangıçta verilen yanıt farklılığını ortadan kaldırmıştır.

### 5.3 İntrinsik Miyojenik Kontrol

Miyojenik sistemin volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan (0,052-0,145 Hz) frekans bandındaki bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirlenmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.4). Yatar durumda ve bazal koşullarda, miyojenik sistemin gaiter bölgedeki kan akımının kontrolüne katkısının volar bölge için bulduğumuzdan daha büyük olduğu sonucunu elde ettik. Bu sonuç, hidrostatik faktör gibi ek bir basınca uyum sağlamış bir sistemin kendisini zorlayan bu etkiden kurtulduğu bir pozisyonda işlevlerini daha kolay ve daha güçlü sürdüreceği düşüncesi ile açıklanabilir. Vazodilatasyon miyojenik sistemin kan akımı kontrolüne olan bağlı katkısını küçültmektedir (Şekil 4.7) ve bu açıdan ekstremiteler arasında fark gözlenmemiştir. Hidrostatik faktör, ilginç bir biçimde, volar bölgenin bağlı miyojenik katkısını etkilemezken gaiter bölgenin miyojenik katkısında küçülmeye ve volar bölgedeki ile aynı düzeye inmesine neden olmaktadır. Bu bulgu, gaiter bölgenin zaten uyum sağladığı hidrostatik faktör koşullarına geri döndüğü volar bölgenin ise kendisini zorlayan bu yeni koşullara eski durumunu koruyarak uyum sağlamak çabasına girdiği şeklinde yorumlanmıştır. Çünkü hidrostatik faktör etkisindeki volar bölge ısısal uyarana karşı yanıtını yitirirken gaiter bölge bu yanıtını sürdürmeye devam etmektedir (Şekil 4.7). Volar bölgede, hidrostatik faktör etkisinde görülen bu miyojenik yanıt kaybı hidrostatik faktöre karşı oluşan vazokonstriksiyonla açıklanabilir. Deneysel bulgularımız, üst ekstremitelerdeki miyojenik sistemin artan basınca duyarlılığının alt ekstremitelerdekinden daha fazla olduğunu ve böyle bir artıştan daha kolay etkilendiğini düşündürür. Kısa dönemde vazodilatör uyarılara karşı yanıtları kötüleştiren basınç artışı, uzun dönemde vasküler yaşlanmayı hızlandıran bir etkiye de sahip olabilir. Bununla birlikte, bu bulgu tüm patolojilerin alt ekstremitelerde daha yaygın görüldüğünü belirten literatür bilgisini açıklamaktan uzaktır [1, 8, 32, 34, 51].

#### **5.4 Sempatik Nörojenik Kontrol**

Sempatik nörojenik sistemin volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan (0,021-0,052 Hz) frekans bandındaki bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirlenmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.4). Sempatik nörojenik kontrol açısından volar ve gaiter bölgeler arasındaki temel farklılık yatar durumdaki bazal sinyalin gaiter bölgede daha büyük olmasıdır (Şekil 4.8). Bu bulgu, günlük yaşamda hidrostatik faktör baskısı altındaki alt ekstremitenin bu baskıdan kurtulmasıyla ortaya çıkan duruma yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bunun dışında, ısısız uyaran ve hidrostatik faktöre karşı ortaya çıkan yanıtlar arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 4.8).

#### **5.5 Endotelial Kontrol: NO'ya Bağımlı**

NO'ya bağımlı endotelial kontrol sistemin volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan (0,0095-0,021 Hz) frekans bandındaki bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirlenmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.4). Endotelial kontrolün NO'ya bağımlı bileşeninin volar bölgedeki kan akımı kontrolüne katkısı için ısısız uyaranla değişen anlamlı yanıtlar elde edilememiştir (Şekil 4.9). Oysa zamana bağlı kan akımı sinyalleri, bu bileşenin inceleme yapılan kişilerde aktif olduğunu gösteren bulgular vermiştir (Şek. 4.1b, Şek.4.1d, Şek. 4.3 b ve Şek.4.3d). Bu çelişkinin olası nedenlerinden biri, kullanılan analiz yönteminin, spektrumun çok düşük frekanslı bölgesinde duyarlı sonuç verme yeteneğinin azalması ve buna bağlı olarak küçük verilerdeki dalgalanmanın artması olabilir. Gaiter bölgede görüldüğü gibi, güç spektrumu yoğunluğu değerleri arttıkça verilerdeki dalgalanmanın azalması istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görülen bulgular değerlendirildiğinde, deneysel sonuçlarımız, yatar pozisyonda iken hidrostatik faktör etkisinden kurtulan gaiter bölgedeki endotelial aktivitenin volar bölgedekinden daha büyük olduğunu göstermektedir. Bunun tersine, hidrostatik faktör volar bölgenin NO'ya bağımlı yanıtını anlamsızlaştırmaktadır. Bu sonuç, endotelin basınç artışından olumsuz etkilenen en önemli hedef organ olması ile ilişkilendirilebilir. Gerçekten de volar bölgedeki bu bulgu, artan kan basıncının endotelin yükünü artırdığı, zamanından önce yaşlanmasına neden olduğu ve fonksiyon kaybına uğradığı düşüncesi [54] ile tutarlıdır. Bununla birlikte, endotelin hidrostatik faktöre uyumu gibi bir düşüncüyü çağrıştıracak şekilde gaiter bölgenin hidrostatik

faktör varlığında da yanıtını sürdürdüğü açıkça görülmektedir (Şekil 4.9). Arteriyel basınçtaki yükselmenin endotelial fonksiyonlar üzerindeki etkisini inceleyen [55], aynen çalışmamızda olduğu gibi, tekrarlanan yüksek basınç etkisinde kalan vasküler yapıların basınç etkisinde kalmayan vasküler yapılardan daha az etkilendiğini göstermişlerdir. Çalışmamızın sonuçları, esansiyel hipertansiyonlu (EHT) hastalar üzerinde yapılan volar-gaiter bölge karşılaştırmasının [8] sonuçları ile de tutarlıdır. İki çalışma arasındaki tek fark, EHT'li hastalardaki yüksek arteriyel kan basıncının etkisi yerine sağlıklı bireylerde ekstremiteler üzerine uygulanan hidrostatik faktörün etkisinin incelenmiş olmasıdır.

### **5.6 Endotelial Kontrol: NO'dan Bağımsız**

NO'dan bağımsız endotelial kontrol sisteminin volar ve gaiter bölgelerdeki kan akımlarının kontrolündeki payı bu sistemin etkinliğini yansıtan (0,005-0,0095 Hz) frekans bandındaki bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağlı katkıları ile belirlenmiştir (Şekil 4.2 ve Şekil 4.4). Bu kontrol sisteminin etkinliğini yansıtan bulgularımız NO'ya bağımlı endotelial kontrol ile benzerlik göstermektedir. Yine, yatar pozisyona geçişle birlikte hidrostatik faktör etkisinden kurtulan gaiter bölgenin endotelial aktivitesinin volar bölgeninkinden daha büyük olduğu bulunmuştur. Hidrostatik faktör uygulanan volar bölgenin ısıl uyarana yanıtı ortadan kalkarken aynı etki altındaki gaiter bölge yanıtını sürdürmeye devam etmektedir.

Bu sonuçlar, volar bölgedeki endotel hücrelerin basınca duyarlılığının gaiter bölgedeki hücrelerin basınca duyarlılığından daha yüksek olduğunu ve daha kolay fonksiyon kaybına uğradıklarını gösterir. Doğrudan kanıtlar olmasa da, bu durum hidrostatik faktörün bacaklara sağladığı fonksiyonel adaptasyon ile ilişkilendirilebilir.

## 6. SONUÇ

Tezimizde, volar ve gaiter bölgelerdeki deri kan dolaşımı kontrol mekanizmalarının hidrostatik faktörden aynı şekilde etkilenmedikleri sonucu elde edilmiştir. İlgilenilen bölgelerdeki her bir kontrol mekanizmasının bağıl güç spektrumu yoğunluğu verileri ve bu verilerin bir lokal vazodilatör etki (ısısal uyarı) ile değişimi, bireylerin sırt üstü dinlenme pozisyonunda yattıkları ve sadece ilgilenilen ekstremiteye hidrostatik faktör uygulandığı durumlarda kayıtlanan kan akımı sinyallerinin spektral analizi kullanılarak incelenmiştir. Deneysel sonuçlarımız, hidrostatik faktörün, volar bölgedeki mikrovasküler yapıların miyojenik ve endotelial kontrol mekanizmalarını olumsuz etkilediğini bu yapıların vazodilatasyon yanıtları üzerinde olumsuz sonuçlar oluşturduğunu göstermektedir. Artan kan basıncına karşı gelişen miyojenik/endotelial yanıt kaybı, uzun dönemde, vasküler patolojilerin gelişmesine de katkıda bulunabilir. Tezimizde, büyüme sürecinde değişken hidrostatik faktör etkisinde kalarak ona uyum sağlayacağı düşünülen gaiter bölge mikrovasküler yapıları kontrol mekanizmalarının hidrostatik faktörden olumsuz etkilenmedikleri bulunmuştur. Bulgularımız miyojenik ve endotelial sistemin fonksiyonel adaptasyonunu destekleyen sonuçlar ortaya koymakla birlikte, bu ekstremitelere özgü mikrovasküler farklılıkların postüre dayalı yapısal ve fonksiyonel uyumun sonucunda mı gerçekleştiğini belirlemek daha ileri çalışmaları gerektirir.

Ekstremitelerde görülen vasküler yanıt farklılığına neden olan mekanizmaları anlamak rahatsızlıkların tedavisinde yeni stratejileri geliştirmeye katkının yanısıra tanısal amaçla kullanılacak bölgelerin seçiminde de büyük önem taşır. Ön kolun volar bölgesinin vasküler yapılarının basınca duyarlılığının bacağın gaiter bölgesininkinden daha yüksek olduğunu gösteren bulgularımız, vasküler patolojilerin saptanmasında ön kolun volar bölgesinin tercihli olarak kullanılması gerektiğini gösterir. Böyle bir bulgu temeline dayandırılmamış olsa bile, volar bölge, mikrovasküler yapıları temsil ettiği düşünülen ve bu amaçla yaygın bir biçimde kullanılan bir bölgedir [1-3, 8, 27, 56]. Çalışmamız bu düşünceyi değerli kılan somut veriler sunar.



## 7. ÖNERİLER

Tezimizde belirtilmesi ve gelecek çalışmalarda dikkate alınması gerekli konular şöyle özetlenebilir. Kol sarkıtma modeli bacağı dizden bükerek sarkıtma sırasında oluşan hidrostatik faktöre eşdeğer bir etki uygulamayı sağlasa bile, bu yolla ön kolda volar bölgeye uygulanan ek basınç, günlük hayatta ayakta dik durma sırasında bacaklarda gaiter bölge üzerine uygulanan hidrostatik faktörden daha küçüktür. Bunun yanı sıra, hidrostatik faktörün uygulanma süresi bu faktörün tüm olumsuz etkilerini görmek için yeterli olmayabilir. Büyüme sürecinde ve uzun dönemde yavaş yavaş artan bir basınç etkisinde gelişen adaptasyon sürecinin vasküler yaşlanma ve vasküler patolojilerin gelişimindeki önemi yapı fonksiyon ilişkisinin araştırılmasını gerektirir ve tezimizde bu yapılmamıştır. Son olarak, spektral analiz için Fast Fourier Analizi yerine Wavelet Analizi kullanılarak düşük frekans bantlarındaki kontrol mekanizmaları daha incelikli olarak elde edilebilir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Padilla, J., et al., *Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response*. American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, 2009. **297**(3): p. H1103-H1108.
2. Esen, F., et al., *Investigation of Cardiac Pulsations in the Cutaneous Circulation in Patients with Essential Hypertension*. J Med Sci, 2013. **33**(2): p. 344-52.
3. Esen, F., et al., *Fractal scaling of laser Doppler flowmetry time series in patients with essential hypertension*. Microvasc Res, 2011. **82**(3): p. 291-5.
4. *Skin Care Forum*. 2013; Available from: [http://www.skin-care-forum.basf.com/images/40\\_das-adersystem-der-haut/scf40\\_blood\\_vessel\\_system.jpg?sfvrsn=2](http://www.skin-care-forum.basf.com/images/40_das-adersystem-der-haut/scf40_blood_vessel_system.jpg?sfvrsn=2).
5. James, D.W.D., T.G. Berger, and D.M. Elston, *Andrew's Diseases of The Skin: Clinical Dermatology*. 2011: Elsevier.
6. Holowatz, L.A., C.S. Thompson-Torgerson, and W.L. Kenney, *The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(1): p. 370-2.
7. Gardner - Medwin, J.M.e.a., *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, 1997. **43**(4): p. 391-397.
8. Esen, F., N. Ata, and H. Esen, *Comparative study of the upper and lower limb skin blood flow control mechanisms in patients with essential hypertension*. Anadolu Kardiyol Derg, 2014. **14**(0).
9. Urbancic-Rovan, V., et al., *Skin blood flow in the upper and lower extremities of diabetic patients with and without autonomic neuropathy*. J Vasc Res, 2004. **41**(6): p. 535-45.
10. Klonizakis, M., et al., *Exercise training improves cutaneous microvascular endothelial function in post-surgical varicose vein patients*. Microvasc Res, 2009. **78**(1): p. 67-70.
11. Morhman, D.E. and L.J. Heller, *Cardiovascular Physiology*. 7 ed. 2010, USA: The McGraw-Hill.

12. Oberg, P.A., *Laser-Doppler flowmetry*. Crit Rev Biomed Eng, 1990. **18**(2): p. 125-63.
13. Barankin, B. and A. Freiman, *Derma Notes: Clinical Dermatology Pocket Guide*. 2006.
14. Feihl, F., L. Liaudet, and B. Waeber, *The macrocirculation and microcirculation of hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2009. **11**(3): p. 182-9.
15. Tomiyama, H. and A. Yamashina, *Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application*. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2010. **74**(1): p. 24-33.
16. Nichols, W.W., M. O'Rourke, and C. Vlachopoulos, *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 2005, London: Hodder Arnold.
17. Pries, A.R. and T.W. Secomb, *Structural adaptation of microvascular networks and development of hypertension*. Microcirculation, 2002. **9**(4): p. 305-14.
18. Davis, M.J. and M.A. Hill, *Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response*. Physiol Rev, 1999. **79**(2): p. 387-423.
19. Kvandal, P., et al., *Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin*. Microvasc Res, 2006. **72**(3): p. 120-7.
20. Hall, J.A. and A.C. Guyton, *Tıbbi Fizyoloji*. 2007. 1110.
21. Barrett, K.E., et al., *Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi*. 2011: Nobel Tıp Kitabevi. 712.
22. Vanhoutte, P.M., *Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history*. Pharmacol Res, 2004. **49**(6): p. 503-8.
23. Kellogg, D.L., Jr., *In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges*. J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(5): p. 1709-18.
24. Soderstrom, T., et al., *Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. **284**(5): p. H1638-46.
25. Krupatkin, A.I., *The influence of the sympathetic innervation on the skin microvascular tone and blood flow oscillations*. Human Physiology, 2006. **32**(5): p. 584-592.
26. Hodges, G.J. and J.M. Johnson, *Adrenergic control of the human cutaneous circulation*. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2009. **34**(5): p. 829-839.

27. Minson, C.T., L.T. Berry, and M.J. Joyner, *Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating*. J Appl Physiol (1985), 2001. **91**(4): p. 1619-26.
28. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
29. Roustit, M. and J.L. Cracowski, *Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods*. Microcirculation, 2012. **19**(1): p. 47-64.
30. Walther, G., et al., *Flow-mediated dilation and exercise-induced hyperaemia in highly trained athletes: comparison of the upper and lower limb vasculature*. Acta Physiol (Oxf), 2008. **193**(2): p. 139-50.
31. Wray, D.W., et al., *Heterogeneous limb vascular responsiveness to shear stimuli during dynamic exercise in humans*. J Appl Physiol (1985), 2005. **99**(1): p. 81-6.
32. Newcomer, S.C., et al., *Different vasodilator responses of human arms and legs*. J Physiol, 2004. **556**(Pt 3): p. 1001-11.
33. Nishiyama, S.K., D.W. Wray, and R.S. Richardson, *Aging affects vascular structure and function in a limb-specific manner*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(5): p. 1661-70.
34. Sanada, H., et al., *Vascular function in patients with lower extremity peripheral arterial disease: a comparison of functions in upper and lower extremities*. Atherosclerosis, 2005. **178**(1): p. 179-85.
35. Angerer, P., et al., *Endothelial function of the popliteal artery in patients with coronary artery disease*. Atherosclerosis, 2001. **155**(1): p. 187-93.
36. Kroger, K., et al., *Atherosclerotic lesions are more frequent in femoral arteries than in carotid arteries independent of increasing number of risk factors*. Angiology, 1999. **50**(8): p. 649-54.
37. Bornmyr, S. and H. Svensson, *Thermography and laser-Doppler flowmetry for monitoring changes in finger skin blood flow upon cigarette smoking*. Clinical Physiology, 1991. **11**(2): p. 135-141.
38. Braverman, I.M., A. Keh, and D. Goldminz, *Correlation of Laser Doppler Wave Patterns with Underlying Microvascular Anatomy*. J Investig Dermatol. **95**(3): p. 4.
39. Frerichs, K. and G. Feuerstein, *Laser-doppler flowmetry*. Molecular and Chemical Neuropathology, 1990. **12**(1): p. 55-70.

40. Lindberg, L.G., T. Tamura, and P.A. Oberg, *Photoplethysmography. Part I. Comparison with laser Doppler flowmetry*. Med Biol Eng Comput, 1991. **29**(1): p. 40-7.
41. Rendell, M.S., et al., *Post-exercise cutaneous hyperaemia resulting from local exercise of an extremity*. Clinical Physiology, 1997. **17**(3): p. 213-224.
42. Schabauer, A.M.A. and T.W. Rooke, *Cutaneous Laser Doppler Flowmetry: Applications and Findings*. Mayo Clinic Proceedings, 1994. **69**(6): p. 564-574.
43. Sundberg, S., *Acute Effects and Long-Term Variations in Skin Blood Flow Measured with Laser Doppler Flowmetry*. Scand. J. Clin. Lab. Invest, 1984. **44**(4): p. 341-345.
44. Özbebit, F., *Deri Kan Akımı Dinamiğinin Laser Doppler Flowmetre Tekniğı İle İncelenmesi*, in *Biyofizik*. 2002, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi: Eskişehir.
45. Saumet, J.L., P. Abraham, and A. Jardel, *Cutaneous Vasodilation Induced by Local Warming, Sodium Nitroprusside, and Bretylium Iontophoresis on the Hand*. Microvascular Research, 1998. **56**(3): p. 212-217.
46. Adrichem, L.N.A.V., *Laser Doppler Flowmetry in Microvascular Surgery*. 1992, Drukkerij University. p. 184.
47. Kernick, D.P. and A.C. Shore, *Characteristics of laser Doppler perfusion imaging in vitro and in vivo*. Physiol Meas, 2000. **21**(2): p. 333-40.
48. Esen, F. and H. Esen, *Detrended fluctuation analysis of laser Doppler flowmetry time series: the effect of extrinsic and intrinsic factors on the fractal scaling of microvascular blood flow*. Physiol Meas, 2006. **27**(11): p. 1241-53.
49. Bernjak, A., et al., *Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after beta1-blockade treatment*. Microvasc Res, 2008. **76**(3): p. 224-32.
50. Girden, E.R., *ANOVA: Repeated Measures*. Sage University Papers, ed. M.S. Lewis-Beck. 1992, Iowa City USA.
51. Malhotra, A., et al., *Blood Pressure Changes in the Leg on Standing*. The Journal of Clinical Hypertension, 2002. **4**(5): p. 350-354.
52. Nicolaides, A.N., et al., *Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence*. Int Angiol, 2008. **27**(1): p. 1-59.
53. Pehlivan, F., *Biyofizik*. 1997, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık 412.
54. Tang, E.H. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension?* Pflugers Arch, 2010. **459**(6): p. 995-1004.

55. Jurva, J.W., et al., *The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(3): p. 588-9.
56. Özbebit, F.Y., et al., *Evaluation of forearm microvascular blood flow regulation by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and curve analysis: contribution of axon reflex*. Microvascular Research, 2004. **67**(3): p. 207-214.

## EKLER

### EK-1:

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU  
KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sağlıklı gönüllülerde hidrostatik faktörün deri kan dolaşımı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkilerinin incelenmesi			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ferhan ESEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyofizik			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Deneysel			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yüksek Lisans Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU  
KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	31.10.2012	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	31.10.2012	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>	1- Protokol (Şema) 2- Araştırma Akış Şeması 3- İyi Klinik Uygulamalar Taahhütnamesi (İmzalı) 4- Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi (İmzalı) 5- Özgeçmiş Formları 6- Literatür Örnekleri		
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No: 01</b>	<b>Tarih: 03.01.2013</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde sunulan görüşler doğrultusunda çalışmanın olumlu bulunduğu toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	<b>Prof.Dr.Selma METİNTAŞ</b>


Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Selma METİNTAŞ	Halk Sağlığı	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mahmut KEBAPÇI	Radyoloji	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Arş. Gör. Nilüfer DEMİRSOY	Tıp Tarihi ve Etik	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ	Tıbbi Farmakoloji	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nilüfer ERKASAP	Fizyoloji	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hikmet BAŞMAK	Göz Hastalıkları	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cengiz ÇETİN	Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. S.Sinan ÖZALP	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	



ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU  
KARAR FORMU

Prof. Dr. Özkan ALATAŞ	Tıbbi Biyokimya	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Varol ŞAHİNTÜRK	Histoloji-Embriyoloji	Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Öğr.Gör. Dr. Meral GÜRBÜZ	Hukuk	Anadolu Üniversitesi Hukuk Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Alaattin ÇOBAN	Halkla İlişkiler, Protokol Müdürü	Sarar Şirketler Gurubu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Ramazan ÖZER	Makine Yüksek Mühendisi	Eskişehir İl Özel İdaresi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma

	<b>İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI</b>  ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<b>Doküman Adı:</b> KADB-F14-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 09.04.2012
		<b>Sayfa No:</b> 54/70
		<b>Onaylayan:</b> DB

## EK-2


Katılmış olduğunuz bu çalışma, bir tez çalışması olup, tezin adı SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLERDE HİDROSTATİK FAKTÖRÜN DERİ KAN DOLAŞIMI KONTROL MEKANİZMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ' dir.

Bu araştırma, sürekli hidrostatik faktör etkisinde kalan vasküler yapılarda endotel fonksiyon bozukluğunun gelişmesi ve arteriyoskleroza kadar giden bir süreç oluşabileceği düşüncesinin doğruluğunu sınımayı ve hidrostatik faktörün vasküler fonksiyon bozukluğundaki önemini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Bu araştırma süresince size herhangi bir tedavi uygulanmayacak, herhangi bir ilaç verilmeyecek, kan alınmayacak ve deri bütünlüğünüz bozulmayacaktır. Ancak, araştırmaya dâhil edilebilme kriterlerinin belirlenmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin elenmesi amacıyla, çalışmalara başlanmadan önce Aile Hekimliği öğretim üyesi Prof. Dr. Murat ÜNALACAK tarafından belirlenen tetkiklerin yapılabilmesi için kan vermeniz gerekecektir.

Deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyarın kullanılacaktır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm<sup>2</sup> yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyarın uygulamayı sağlayan bir sistemden yararlanılacaktır. Deri yüzeyinize yerleştirilen ısıtıcı prob sayesinde yüzeysel deri sıcaklığınız 42°C'ye kadar çıkartılacaktır. Deri kan akımınız, deri yüzeyine yerleştirilen lazer Doppler akımölçer aracılığı ile non-invaziv olarak kayıtlanacaktır. Ayrıca EKG kaydınız, I. derivasyon olmak üzere kayıtlanacaktır. Parmak ucuna yerleştirilen fotopletismograf ile parmak ucuna gelen bağıl kan hacminiz kayıtlanacaktır. Kayıt almaya başlamadan önce bir süre dinlendirilecek ve daha sonra tansiyonunuz ölçülecektir. Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre iki gündür. Araştırma süresince size uygulanacak işlemler EK-1'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Bu araştırma ile ilgili olarak, kan akımı ölçümlerinin iyi sonuç vermesi için 1 gece önceden kafeinli içecekler tüketmemeniz ve aspirin almamanız önerilmektedir. Ancak bu öneriye uyup uymamak sizin sorumluluğunuzdadır. Araştırmaya dâhil olabilmemiz için aşağıdaki kriterleri sağlamanız gerekmektedir:

	<b>İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI</b>  ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<b>Doküman Adı:</b> KADB-F14-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 09.04.2012
		<b>Sayfa No:</b> 2/70
		<b>Onaylayan:</b> DB

- Sigara içmemek,
- Vücut kütle indisi 30 kg/m<sup>2</sup> değerinin altında kalmak,
- Dinlenme kan basıncı değeri < 140/90 mmHg olmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve Reynaud hastalığı gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Ailesinde kalp hastalığı hikayesi olmamak,
- Doğum kontrol hapı dahil, aspirin vb ilaçları almamak ve alkol kullanmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat çalışmadan 12 saat öncesine kadar yorucu bir fiziksel egzersiz yapmamak.

Araştırma sürecinde yapılan analizlerde sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili aklınıza takılan bir soru olduğunda 0537 607 42 83 no'lu telefondan Araştırma Görevlisi Emel Çetin'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki ölçümler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan çekilebilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel bir duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri ve sorumluları, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğiniz takdirde kendinize ait tıbbi bilgilere verilerin analizlenmesinin ardından ulaşabilirsiniz.

 <p>Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu</p>	<b>İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI</b>  ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	<b>Doküman Adı:</b> KADB-F14-R.00
		<b>Yayın Tarihi:</b> 09.04.2012
		<b>Sayfa No:</b> 3/70
		<b>Onaylayan:</b> DB

### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama, ikna çabası ve baskı olmaksızın serbest irademle büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

### **Gönüllünün,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,**

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

### **Açıklamaları yapan araştırmacının,**

Adı-Soyadı: Emel Çetin

Görevi: Araştırma Görevlisi

Adresi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Biyofizik Abd.

Tel.-Faks: 0222 229 39 79- 4602

Tarih ve İmza:

### **Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

**Adı-Soyadı:** Emel ÇETİN

**Doğum yeri ve tarihi:** İstanbul-18.01.1986

**Uyruğu:** T.C.

**E-posta:** cetine@ogu.edu.tr

### Eğitim Durumu

**2011-2014:** (*Yüksek Lisans*) Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı.

**2008-2011:** (*Yüksek Lisans*) İstanbul Teknik Üniversitesi Enerji Enstitüsü Enerji Bilim ve Teknoloji Anabilim Dalı.

**2008-2009:** (*Tezsiz Yüksek Lisans*) İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Öğretmenliği Tezsiz Yüksek Lisans Programı.

**2004-2008:** (*Lisans*) Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü.

**2000-2004:** (*Lise*) Zeytinburnu İhsan Mermerci Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı).

### Mesleki Deneyim

**2007 -2008:** Kaynarca Kadro Dershanesi, Fizik Öğretmeni.

**2011 (Nisan-Temmuz):** Karabük Eskipazar Seyhan Cengiz Turhan Anadolu Lisesi, Fizik Öğretmeni.

**2011 (Nisan – Temmuz):** Karabük Eskipazar Çok Programlı Lisesi, Fizik Öğretmeni.

**2011- Devam ediyor:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi.

### Yayımlar

**E. Cetin, N. Altinsoy, and Y. Örgün,**"Natural radioactivity levels of granites used in Turkey" Radiat Prot Dosimetry (2012) 151(2): 299-305 first published online February 14, 2012 doi:10.1093/rpd/ncs007.

**Çetin, E.**, Altinsoy, N., Örgün, Y., (2010), Natural Radioactivity Levels of Granites Used in Turkey, International Symposium on In Situ Nuclear Metrology As a Tool for Radioecology, Book of Abstracts p.30, Dubna (Russia), October 20-23, 2010.

**Çetin, E.**, Altinsoy, N., Örgün, Y., Ataksor, B., (2012), Measurement of Radon Exhalation Rates in Commercial Granite Tiles Used in Turkey, International Symposium on In Situ Nuclear Metrology As a Tool for Radioecology, Book of Abstracts p.77, Brussels (Belgium), June 11-15, 2012.

**Çetin, E.**, Tütüncü, B., Esen, F., Unalacak, M., (2013), "Sağlıklı Gönüllülerde Mental Stresin Deri Kan Dolaşımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi (The effects of mental stress on the skin blood flow)", Ulusal Sinirbilimleri Kongresi (National Neuroscience Congress), 28 April-01 May 2013.

### **Bilimsel Etkinlikler**

**Ödüller:** TÜBİTAK Yayın Teşvik Ödülü (2012).

### **Katılan kurslar ve eğitim programları:**

Biyo&Nano Teknoloji Kongresi, 1-3 Ekim 2013, İstanbul.

25. Ulusal Biyofizik Kongresi, 24-27 Eylül 2013, Trabzon.

Sağlık Bilimlerinde Mikrodenetleyici (Arduino) Kullanımı Kursu, 24 Eylül 2013, Trabzon.

Stereoloji Uygulamalarında Alternatif Yöntemler: Yazılım ve Mekanik Donanım Olmaksızın Optik Parçalama ile Hücre Sayımı Kursu, 28 Nisan 2013, İzmir.

11. Ulusal Sinirbilim Kongresi, 28 Nisan – 1 Mayıs 2013, İzmir.

II. Hücre Ölümü Araştırma Teknikleri Teorik Kursu, 1-2 Kasım 2012, Eskişehir.

4. Uluslararası Hücre Zarları ve Oksidatif Stres Kongresi: Kalsiyum Sinyali ve TRP Kanalları, 26-29 Haziran 2012, Isparta.

Elektrofizyoloji Kursu, 30 Haziran 2012, Isparta.

6<sup>th</sup> International Symposium INSINUME 2012, 11-15 Haziran 2012, Brüksel, Belçika.

ESOGU Deney Hayvanları Kullanımı ile İlgili Eğitim Programı, 07-18 Mayıs 2012, Eskişehir.

5th International Symposium INSINUME 2010, 20-23 Ekim 2010, Dubna, Rusya.