

157094

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU'NDA
ERİTROSİT DEFORMABİLİTESİ VE PLAZMA VİSKOZİTESİ**

Dr. Esin İLERİ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Neslihan DİKMENOĞLU

ANKARA
2004

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanması, deneylerin yapılması ve tezin yazılması aşamalarında yardım, destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen; kendisiyle çalışmaktan mutlu olduğum tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Neslihan Dikmenoğlu'na; bana deneylerin her aşamasında yardımcı olan değerli çalışma arkadaşım Araş. Gör. Sayın Nurten Seringeç'e; çalışma konusu olan hastaları bize yönlendiren Sayın Dr. Bülent Çiftçi'ye; bölümün tüm olanaklarından yararlanmamızı sağlayan ve çalışmamıza destek olan Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abit Yalçın Rıdvanağaoğlu'na; ayrıca hiçbir karşılık beklemezsiniz çalışmamıza katılan tüm deneklere teşekkür ederim.

ÖZET

İleri E., Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Eritrosit Deformabilitesi ve Plazma Viskozitesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2004

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) uyku sırasında tekrarlayan tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonu ve devam eden respiratuar çabaya rağmen aralıklı olarak hava akımında durma (apne) veya azalmalar (hipopne) ile seyreden bir sendromdur. Alveolar ventilasyonda yetersizliğe yol açan bu durum oksijen satürasyonunda azalma ve karbondioksit birikmesi ile sonuçlanır. Bir kişide uyurken saatte en az 5 adet 10 saniyeden uzun apne ve/veya hipopne görülmesi OSAS tanısı koydurur. Miyokard enfarktüsleri ve inmeler, özellikle sabah saatlerinde ve OSAS hastalarında normal kişilere kıyasla daha sık gözlenir. Ancak bugüne kadar OSAS'lı hastalardaki kardiyovasküler ve serebrovasküler morbiditenin altında yatan patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu durumdan kan viskozitesindeki artışın sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bu çalışmada OSAS hastalarında, kan viskozitesini etkileyen 2 parametrenin: eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ağır OSAS tanısı almış, Apne-Hipopne İndeksi 30'dan büyük olan 11 hastadan ve yaş ile cinsiyetleri uyumlu sigara içmeyen 11 sağlıklı kişiden sabah (08:30-09:00) ve akşam (16:30-17:30) günde iki kez kan alınmıştır. Eritrosit deformabilitesi ölçümleri filtrasyon metodu kullanılarak yapılmıştır. Hematokritleri %10 olan eritrosit süspansiyonlarının 1ml'si 37°C'de, yerçekiminin etkisi altında 5µm por çaplı polikarbonat filtrelerden süzölmüştür. Eritrosit süspansiyonunun geçiş süresi PBS'e oranlanarak deformabilite indeksi hesaplanmıştır. Plazma viskozitesi, cone-plate viskometre ile 11.25 ile 450 sn⁻¹ arasında değişen 6 farklı kayma hızında ölçülerek ortalamaları alınmıştır. Kan sayımları elektronik bir kan sayım cihazı ile yapılmıştır. Veriler, Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi, Mann-Whitney U Testi ve Spearman Korelasyon Testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Eritrosit deformabilitesi indeksleri karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grupları arasında ya da sabah ve akşam değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak OSAS'lı hastaların sabah ölçülen plazma viskoziteleri, akşama göre daha yüksek (p<0.02) ve hem sabah (p=0.002) hem de akşam (p<0.02) ölçülen değerleri de kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, ağır OSAS hastalarında plazma viskozitesi akşam daha düşük olmakla beraber tüm gün boyunca yüksek seyretmektedir. Kan viskozitesini arttıran bu durum, OSAS hastalarında sabah saatlerinde daha sık gözlenen kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteye katkıda bulunuyor olabilir.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, eritrosit deformabilitesi, plazma viskozitesi, hematokrit

ABSTRACT

İleri E., Erythrocyte deformability and plasma viscosity in obstructive sleep apnea syndrome, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Physiology, Ankara 2004

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is characterized by repeated complete or partial obstructions of the upper respiratory tract during sleep, causing intermittent cessations of breathing (apneas) or reductions in airflow (hypopneas) despite ongoing respiratory effort. Insufficiency in adequate alveolar ventilation usually results in oxygen desaturation and carbon dioxide retention. OSAS is defined by the presence of at least 5 obstructive apneas, hypopneas, or both for at least 10 seconds per hour while the patient is sleeping. Myocardial infarctions and strokes happen more frequently in OSAS patients and cardiovascular problems occur frequently during morning hours. Today the pathophysiological mechanism behind these cardiovascular and cerebrovascular events is not well understood. Blood viscosity has been reported to be responsible for these complications. The present study aimed to examine in OSAS patients, two of the parameters that influence blood viscosity: erythrocyte deformability and plasma viscosity. 11 patients with severe OSAS and 11 healthy nonsmoking volunteers of similar sex, age and BMI were studied. Venous blood samples were obtained twice a day: in the morning (08:30-09:00 a.m.) and in the evening (16:30-17:30 p.m.). Erythrocyte deformability was studied by filtration method. Erythrocyte suspensions of 10% Hct were prepared and 1 ml of the suspension was filtered at 37°C through polycarbonate membranes having 5µm pore diameter. Results were expressed as the ratio of the filtration time for the erythrocyte suspension to buffer: deformability index. Plasma viscosity was measured by cone-plate viscometer at 37°C at 6 different shear rates ranging between 11.25 and 450 sn^{-1} and average of the measurements was taken. Blood counts were made with an electronic counter. Results were analyzed by Wilcoxon Signed Ranks Test, Mann-Whitney U Test and Spearman Correlation Test. No erythrocyte deformability changes were observed between patients and controls or between morning and evening measurements. But OSAS patients had a higher plasma viscosity in the morning ($p < 0.02$) and both morning ($p = 0.002$) and evening values ($p < 0.02$) were higher than controls. As a conclusion, the plasma viscosity, although lower in the evening, is higher in severe OSAS patients throughout the day. This condition results in an increase in whole blood viscosity and it may contribute to the increased incidence of cardiovascular events in OSAS patients in the morning.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, erythrocyte deformability, plasma viscosity, hematocrit

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| KAPAK | i |
| İÇ KAPAK | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| İNGİLİZCE ÖZET | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| KISALTMALAR | ix |
| ŞEKİLLER | x |
| TABLolar | xi |
| GİRİŞ | 1 |
| AMAÇ | 2 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. HEMOREOLOJİ | 3 |
| 2.1.1. Kan Akımının Özellikleri | 3 |
| 2.1.2. Viskozite | 4 |
| 2.1.2.a. Kanın Viskozitesini Etkileyen Faktörler | 7 |
| 2.1.2.a.1. Plazma Viskozitesi | 7 |
| 2.1.2.a.2. Hematokrit | 8 |
| 2.1.2.a.3. Eritrosit Agregasyonu | 9 |
| 2.1.2.a.4. Kan Hücrelerinin Şekil Değişirme Yeteneği (Eritrosit Deformabilitesi) | 10 |
| 2.2. UYKU | 16 |
| 2.2.1. Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler | 18 |
| 2.2.2. Uykuda Solunumun Kontrolü | 19 |
| 2.3. UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI | 21 |
| 2.4. UYKU APNESİ | 22 |
| 2.5. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS) | 25 |
| 2.5.1. Tanım | 25 |
| 2.5.2. OSAS'da Tanı | 25 |
| 2.5.3. OSAS'ın Patofizyolojisi | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 2.5.4. OSAS Hastalarında Tedavi | 33 |
| 2.5.4.a. Önlemler | 33 |
| 2.5.4.b. Medikal tedavi | 33 |
| 2.5.4.c. Ağız ve burun içi aletler | 34 |
| 2.5.4.d. Cerrahi tedavi | 34 |
| 2.5.5. OSAS ve Kardiyovasküler Hastalıklar | 34 |
| 2.5.5.a. OSAS ve Hipertansiyon | 35 |
| 2.5.5.b. OSAS ve Koroner Arter Hastalığı | 37 |
| 2.5.5.c. OSAS ve Kardiyak Aritmiler | 38 |
| 2.5.5.d. OSAS ve Kalp Yetmezliği | 39 |
| 2.5.6. OSAS ve Serebrovasküler Hastalıklar | 40 |
| 2.5.7. OSAS ve Lipid Peroksidasyonu | 41 |
| 2.5.8. OSAS ve Kan Viskozitesi | 43 |
| 3.YÖNTEM VE GEREÇLER | 45 |
| 3.1. Hasta Grubu | 45 |
| 3.2. Kontrol Grubu | 46 |
| 3.3. Hemoreolojik İncelemeler | 47 |
| 3.3.1. Eritrosit Deformabilitesi | 47 |
| 3.3.2. Plazma Viskozitesi | 48 |
| 3.3.3. Kan Sayımı Değerleri | 48 |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme | 48 |
| 3.5. Etik Kurul İzni | 48 |
| 4. BULGULAR | 49 |
| 4.1. Deneklerin Genel Özellikleri | 49 |
| 4.2. Eritrosit Deformabilite İndeksi | 51 |
| 4.3. Plazma Viskozitesi Değerleri | 51 |
| 4.4. RDW Değerleri | 52 |
| 4.5. Plazma Viskozitesi ile Gece Ölçülen Ortalama O ₂ Satürasyon Değerleri Arasındaki İlişki | 52 |
| 4.6. Hemoglobin, hematokrit ve MCV değerleri | 53 |
| 4.7. AHI ile Gece Ölçülen Ortalama O ₂ Satürasyonu Arasındaki İlişki | 54 |

| | |
|--|----|
| 4.8. AHI ile BMI Arasındaki İlişki | 54 |
| 4.9. Hastaların Plazma Viskozitesi ile AHI Arasındaki İlişki | 55 |
| 4.10. Hastaların Plazma Viskozitesi ile BMI Arasındaki İlişki | 55 |
| 4.11. Hastaların Sabah Ölçülen RDW değerleri ile Gece Ölçülen Ortalama O ₂ Satürasyonları Arasındaki İlişki | 55 |
| TARTIŞMA | 56 |
| SONUÇ | 65 |
| KAYNAKLAR | 66 |



KISALTMALAR

| | |
|--------------------|--|
| AHI | Apne-Hipopne İndeksi |
| ANP | Atriyal Natriüretik Peptid |
| BİPAP | İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı |
| BMI | Vücut Kitle İndeksi |
| EEG | Elektroensefalogram |
| EKG | Elektrokardiyografi |
| EMG | Elektromiyogram |
| EOG | Elektrookülogram |
| Hb | Hemoglobin |
| Hct | Hematokrit |
| LDL | Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| MCH | Ortalama Eritrosit Hemoglobini |
| MCHC | Ortalama Eritrosit Hemoglobin Yoğunluğu |
| MCV | Ortalama Eritrosit Hacmi |
| NO | Nitrik Oksit |
| NREM | Non rapid eye movement |
| O ₂ Sat | Oksijen Satürasyonu |
| OSAS | Ostrüktif Uyku Apne Sendromu |
| Pa | Paskal |
| PaCO ₂ | Parsiyel Karbon Dioksit Basıncı |
| PaO ₂ | Parsiyel Oksijen Basıncı |
| PSG | Polisomnografi |
| RBC | Kırmızı Küre |
| RDW | Kırmızı Küre Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width) |
| REM | Hızlı Göz Hareketleri (Rapid eye Movement) |
| SPHB | Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı |
| TIA | Geçici İskemik Atak |
| WBC | Beyaz Küre |

ŞEKİLLER

| Şekil Adı | Sayfa |
|---|-------|
| 1. Şekil 2.1: Eritrosit hücre zarı ile zar iskeleti arasındaki ilişki | 13 |
| 2. Şekil 2.2: Hipopne örneği | 23 |
| 3. Şekil 2.3: Obstrüktif apne örneği | 23 |
| 4. Şekil 2.4: Santral apne örneği | 24 |
| 5. Şekil 2.5: Mikst apne örneği | 24 |
| 6. Şekil 2.6: SPHB tedavisinin etkisi | 33 |
| 7. Şekil 2.7: Uyku sırasında, 3 farklı kişiden 10 dakika boyunca, non-invaziv bir yöntemle alınan kan basıncı kayıtları | 36 |
| 8. Şekil 4.1: Hasta ve kontrol gruplarında deformabilite indeksi | 51 |
| 9. Şekil 4.2: Hasta ve kontrol gruplarında plazma viskozitesi | 51 |
| 10. Şekil 4.3: Hasta ve kontrol gruplarının sabah ölçülen RDW değerleri | 52 |
| 11. Şekil 4.4: Hasta grubunda sabah ölçülen plazma viskozitesi ile gece ölçülen ortalama O ₂ satürasyonu arasındaki ilişki | 52 |
| 12. Şekil 4.5: Hasta ve kontrol gruplarının sabah ölçülen Hb, Hct ve MCV değerleri | 53 |
| 13. Şekil 4.6: Hastaların sabah ve akşam ölçülen hematokrit değerleri | 53 |
| 24. Şekil 4.7: Hastaların AHI'leri ile gece ölçülen ortalama O ₂ satürasyonları arasındaki ilişki | 54 |
| 25. Şekil 4.8: Hastaların AHI'leri ile BMI arasındaki ilişki | 54 |

(Kavramları açıklayıcı şekiller, şekil 2.2–2.5, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezi'nin kayıtlarından alınmıştır.)

TABLULAR

| Tablo Adı | Sayfa |
|---|--------------|
| 1. Tablo 4.1: Hasta grubunun genel özellikleri | 49 |
| 2. Tablo 4.2: Kontrol grubunun genel özellikleri | 50 |
| 3. Tablo 4.3: Kontrol ve hasta gruplarının kan sayımı değerleri | 50 |



1.GİRİŞ

Dokuların ihtiyacı olan maddelerin dağıtılması ve atık maddelerin uzaklaştırılabilmesi için kanın damarlar içinde sürekli hareket etmesi gerekir. Doku perfüzyonu kanı pompalayan kalbin yarattığı basınç, kanın içinde aktığı damarın direnci ve kanın akışkanlık özelliklerine bağlıdır. Kan Reolojisi (Hemoreoloji) kanın ve plazmanın deformasyon ve akım özelliklerini; kan ile temas eden damarların reolojik özelliklerini; kan ve damar sistemi ile ilaçlar, plazma genişleticiler veya prostetik cihazlar gibi yabancı maddeler arasındaki etkileşimi inceleyen bilim dalıdır.

Kanın akmaya karşı gösterdiği dirence "Kan Viskozitesi" adı verilir. Kanın viskozitesi, kanın yapısındaki molekül ve hücrelerin iç sürtünmesinden kaynaklanır. Plazma ve hücreler kanın viskozitesine doğrudan katkıda bulunurlar. Kan viskozitesini etkileyen başlıca dört parametre vardır: plazma viskozitesi, hematokrit, eritrosit agregasyonu ve kan hücrelerinin şekil değiştirme yeteneği (deformabilitesi).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) uyku sırasında aralıklı olarak tekrarlayan tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonları ve devam eden solunum çabasına rağmen, hava akımında durma (apne) veya azalmalar (hipopne) ile seyreden bir sendromdur. Alveol ventilasyonunda yetersizliğe yol açan bu durum, kanda oksijen saturasyonunun azalması ve karbondioksit birikmesi ile sonuçlanır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların sık eşlik ettiği bir hastalıktır. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, kalp yetmezliği ve inmeler obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda görülen başlıca komplikasyonlardır. Bu hastalarda görülen tekrarlayan noktürnal hipoksemi, kardiak ve vasküler hastalıkların patofizyolojisinde yer alan bir seri nöral, hüморal, inflamatuvar, metabolik ve hematolojik mekanizmayı harekete geçirir.

OSAS hastalarındaki kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların gelişiminden kan viskozitesindeki artışın sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak şimdiye kadar bu hastalarda yapılan çalışmalarda kan viskozitesini oluşturan parametreler ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

AMAÇ:

Bu çalışmada OSAS hastalarında kan viskozitesini etkileyen iki parametre: eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HEMOREOLOJİ

Reoloji, bir maddenin belirli bir kuvvetin etkisi altında nasıl şekil değiştirdiğini (deformasyon) ve aktığını inceleyen bilim dalıdır. Akım süregelen bir şekil değiştirme olarak tanımlanabilir. Kan Reolojisi (Hemoreoloji), kanın ve plazmanın deformasyon ve akım özelliklerini; kan ile temas eden damarların reoloji ile ilgili özelliklerini; kan ve damar sistemi ile ilaçlar, plazma genişleticiler veya prostetik cihazlar gibi yabancı maddeler arasındaki etkileşimi inceleyen bilim dalıdır.

Kan akımını sağlayan kuvvet, kalbin pompalama sırasında oluşturduğu basınçtır. Akım sırasında kan hücreleri ve plazma bu basıncın etkisiyle şekil değiştirirler. Kalbin pompalama gücünün azalması veya kan elemanlarının şekil değiştirmeye olan dirençlerinin artması, kan akımını yavaşlatır (Lowe ve ark., 1998; Stoltz ve ark., 1999).

2.1.1. Kan Akımının Özellikleri:

Bir sıvı, bir tüp içerisinde yüksek enerji içeren noktadan düşük enerji içeren noktaya doğru akarken, enerjinin büyük bir kısmını, kendi içindeki ve tüple arasındaki sürtünmeyi yenebilmek için harcar. Akmaya karşı bir direnç oluşturan bu sürtünme, kısmen tübün kısmen de akan sıvının yapısından kaynaklanır (Lowe ve ark., 1998). Bu özellikler Hagen-Poiseuille Eşitliği ile açıklanabilir:

$$\text{Hagen-Poiseuille Eşitliği: } Q = \frac{\Delta P \times \pi r^4}{8 L \times \eta} = \frac{\Delta P}{R}$$

Q: akım hızı, ΔP : basınç farkı, r: tübün yarıçapı, L: tübün uzunluğu, η : sıvının viskozitesi, R: direnç

Hagen-Poiseuille Eşitliği'ni vücudumuzdaki damar sistemine ve kana uygulamak mümkündür:

$$\text{Kan Akımının Hızı} = \frac{\text{Damar Sisteminin Başlangıcı ile Bitişi Arasındaki Basınç Farkı}}{\text{Damar Direnci} \times \text{Kan Viskozitesi}}$$

Hagen-Poiseuille yasasına göre, laminar akım koşullarında, akım direnci, damarın geometrik özelliklerinden (damarın çapı ve uzunluğu) kaynaklanan damar direncine ve sıvının akıma direncine yani viskozitesine bağlıdır. Doku perfüzyonunun sağlanmasında basınç farkını oluşturan kalbin pompa kuvveti ve akım direncine katkıda bulunan damar geometrisi kadar kanın akışkanlık özellikleri de son derece önemlidir.

2.1.2. Viskozite:

Akışkanlık bir sıvının ne kolaylıkla aktığının ölçütüdür. Viskozite ise akışkanlığın tersidir; sıvı veya yarı sıvıların molekülleri arasındaki iç sürtünmeden dolayı, akıma ve şekil değişikliğine karşı gösterdikleri dirençtir. Viskozite çok kısaca "bir sıvının iç sürtünmesi" olarak tanımlanabilir.

Sıvılar laminar akım sırasında birbirine komşu paralel tabakalar halinde hareket ederler. Tabakaların akım sırasında birbirleri üzerinde hareket etmesine "kayma" (*shear*) adı verilir. Bir sıvı tabakası komşu tabaka üzerinde kayarken, bir sürtünme meydana gelir. Sıvı akabilmek için bu sürtünme kuvvetini yenmeye çalışır. Söz konusu sürtünme kuvvetinin büyüklüğü sıvının yapısına göre değişir (Stoltz ve ark., 1999). Sürtünme sonucunda, sıvıların akmaya karşı gösterdiği bu dirence "Viskozite" (1/akışkanlık) adı verilir (Lowe ve ark., 1998).

Bir sıvının yüzeyine teğet bir kuvvet uygulanırsa, komşu sıvı tabakalarının birbirleri üzerinde hareket etmesi ile laminar akım meydana gelir. Bir sıvı tabakasının komşu sıvı tabakası üzerinde hareket etmesini sağlayan, birim alan başına uygulanan kuvvete "kayma kuvveti" (*shear stress*) adı verilir. Birimi Paskal (Pa)'dır ($1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2 = 10 \text{ dyn/cm}^2$) (Lowe ve ark., 1998; Stoltz ve ark., 1999). Laminar akım sırasında kayma hızları tabakalar arasında farklılık gösterir. Dış sıvı tabakalarında hız düşük, kayma kuvveti yüksekken; merkezdeki tabakada hız maksimum, kayma kuvveti düşüktür (Koenig ve Ernst, 1992).

İki komşu sıvı tabakası arasındaki hız farkının, bu tabakaların arasındaki uzaklığa bölünmesiyle elde edilen hız gradientine "kayma hızı" (*shear rate*) adı verilir. Birimi $1/\text{sn}$ 'dir. Laminar akım koşullarında bir sıvının viskozitesi sıvının birim alanına uygulanan kuvvetin (kayma kuvveti) sıvı içindeki hız gradientine (kayma hızı) oranı olarak tanımlanır. Birimi $\text{mPa}\cdot\text{sn}$ 'dir. $1 \text{ mPa}\cdot\text{sn} = 1 \text{ centipose (cP)} = 10^{-2} \text{ dyn}\cdot\text{sn}/\text{cm}$ (Lowe ve ark., 1998; Stoltz ve ark., 1999)

Kanın akmaya karşı gösterdiği dirence "Kan Viskozitesi" adı verilir. Kan eritrosit, lökosit, trombosit gibi hücrelerin; proteinlerin ve ufak moleküllerin plazma içindeki süspansiyonudur. Hücreler sürekli olarak birbirleriyle ve plazma proteinleri ile etkileşirler. Kanın viskozitesi, bu etkileşimlerin oluşturduğu iç sürtünmeden kaynaklanır. İç sürtünme kanda bulunan hücre ve proteinlerin biçim, büyüklük ve aralarındaki çekim kuvvetinden etkilenir.

Kanın örnek teşkil ettiği sıvı süspansiyonlarında viskozite sadece sıvının yapısına bağlı olarak değil akım yoğunluğuna bağlı olarak da değişir. Sıvılar viskozitelerindeki değişkenliğe göre iki grupta incelenebilirler:

1. Newtonian Sıvılar: Sabit sıcaklık ve basınçta viskoziteleri sabit olan ideal sıvılardır ve bu koşullarda kayma kuvveti ile kayma hızı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Su, plazma ve serum gibi basit sıvılar Newtonian

sıvılara örnek olarak verilebilirler. Bu sıvıların viskozitesini yalnızca sıvının yapısı belirler; viskozite kayma hızından bağımsızdır.

2. Non-Newtonian Sıvılar: Viskoziteleri sabit olmayan ve akımın yoğunluğundan etkilenen sıvılardır. Kan non-Newtonian bir sıvıdır. Kayma hızı arttıkça kanın viskozitesi azalır. Düşük kayma hızlarında eritrositler agregatlar oluştururlar. Bu durum viskoziteyi artırır. Kayma hızı arttırıldığında ise agregatlar parçalanmaya ve kanın viskozitesi düşmeye başlar (kayma incilmesi). Eritrositlerin şekil değiştirmesi de bu düşüşe katkıda bulunur. Agregatlar tamamen parçalandıktan sonra kayma hızı arttırılmaya devam edildiğinde viskozitenin de azalmaya devam ettiği görülür. Bu azalma ise yalnızca eritrositlerin şekil değiştirme yeteneğinin (deformabilite) bir sonucudur (Stoltz ve ark., 1999). Normal dolaşım koşullarında büyük damarlarda kayma hızı yüksektir ve eritrositlerin şekil değiştirme yeteneklerine bağlı olarak da kan viskozitesi düşüktür.

Büyük arteriyollerde eritrositlerin deformabilite ve agregasyon özelliklerine bağlı olarak "aksiyal migrasyon" denilen bir olay gerçekleşir. Eritrositler kayma kuvvetinin çok yüksek olduğu damar duvarından uzaklaşıp, kayma kuvvetinin çok düşük veya sıfır olduğu merkezde toplanma eğilimi gösterirler. Böylece merkezde hızla akan eritrositlerin çevresinde plazmadan zengin bir tabaka oluşur. Eritrositlerin aksiyal migrasyonu sebebiyle, kanın damar duvarı ile en çok temas halinde bulunan kısmı plazmadır. Endotel yüzeyine etki eden plazmanın kayma kuvveti prostasiklin, nitrik oksit gibi otakoidlerin salınımına neden olur ve damar çapının düzenlenmesine katkıda bulunur (Lowe ve ark., 1998; Tomiyama ve ark., 2000).

Damar çapı küçüldükçe toplam kesit alanı arttığı için kan akımı yavaşlar. Buna bağlı olarak viskozitenin artması beklense de, "Fahreus-Lindqvist Etkisi" nedeniyle akım kolaydır. Damarlar çatallaşıp, çapları küçüldükçe eritrositler damarın ortasında hızlı hareket eden tabakada tek sıra halinde akarlar; damar duvarına yakın seyreden plazma miktarı artar. Böylece

kan akımı damar çapının küçülmesine ve akımın azalmasına rağmen devam eder (Pries ve ark., 1986; Stoltz ve ark., 1999).

2.1.2.a. Kanın Viskozitesini Etkileyen Faktörler:

Kan plazma içindeki hücrelerden oluşan bir süspansiyondur; viskozitesi suyun viskozitesinin 3-4.5 katıdır. Kanın viskozitesi sıcaklık ve kayma hızı gibi fiziksel koşullardan ve kanın içeriğinden etkilenir. Plazma ve hücreler kanın viskozitesine doğrudan katkıda bulunurlar (Stoltz ve ark., 1999). Proteinlerin ve başta eritrositler olmak üzere hücrelerin plazma içindeki varlığı laminar akım çizgilerini etkileyerek viskoziteyi büyütür çünkü hücreler ve proteinler, laminar akım çizgilerini birbirlerine doğru iterek tabakalar arasındaki sürtünmeyi arttırmaya çalışırlar.

Kan viskozitesini belirleyen başlıca dört etken vardır:

- plazma viskozitesi
- hematokrit
- eritrosit agregasyonu
- kan hücrelerinin şekil değiştirme yeteneği (eritrosit deformabilitesi)

2.1.2.a.1. Plazma Viskozitesi:

Plazma, proteinlerin ve ufak moleküllerin su içinde oluşturdukları bir süspansiyondur. Bunların varlığı plazmanın viskozitesinin suyunkinden büyük olmasına yol açar. Plazmanın viskozitesi genellikle suyla karşılaştırılarak ifade edilir. 37°C'deki plazmanın viskozitesi ortalama 1.25 mPa.sn 'dır (1.15-1.35); yani aynı sıcaklıktaki suyun viskozitesinin yaklaşık 1.8 katıdır (0.69 mPa.sn) (Lowe ve ark., 1998). Plazmanın akışkanlığı ise suyun %55-60'ıdır.

Plazmanın ana maddesi su olduğu için, plazma viskozitesinin temel belirleyicisi vücudun hidrasyon durumudur. Plazmanın protein içeriği ve

sıcaklık da plazma viskozitesinde önemli olan etkenlerdir. Plazma içindeki proteinler ve ufak moleküller laminar akım çizgilerini etkileyerek plazma viskozitesini artırırlar; ancak Newtonian bir sıvı olan plazmanın viskozitesi kayma hızından etkilenmez.

Plazma ile suyun viskozitesi arasındaki fark, %98 oranında, içerdiği fibrinojen, α_2 -makroglobulin, immunoglobulinler gibi proteinlere; %2 oranında da tuzlara ve glikoza bağlıdır. Bir proteinin plazmadaki yoğunluğu, büyüklüğü ve asimetrisi arttıkça akım çizgilerini daha çok bozacağı için, plazma viskozitesine etkisi artar. Fibrinojen, plazma proteinlerinin %4'ünü oluşturmasına rağmen plazma viskozitesine katkısı yaklaşık %22 oranındadır. Fibrinojenin bu etkisi yüksek molekül ağırlığından ve asimetrik, ince uzun bir yapıya sahip olmasından kaynaklanır (Lowe ve ark., 1998). Fibrinojen ayrıca eritrosit agregasyonunu da artırır (Stoltz ve ark.,1999).

Plazma viskozitesi kan viskozitesinin temel belirleyicilerinden biridir ve hematokrit değerlerinden bağımsız olarak plazma viskozitesinde meydana gelecek herhangi bir artış kan viskozitesini de artırır.

2.1.2.a.2. Hematokrit:

Hematokrit, kanın içindeki şekilli elemanların hacminin, toplam kan hacmine oranıdır. Hematokrit düzeyinin artması kan viskozitesini artırır. Bu viskozite artışı düşük kayma hızlarında çok daha belirgindir. Çünkü hematokritin artması, düşük kayma hızlarında zaten var olan, eritrosit agregasyonunu daha da artırır. Dolayısıyla da efektif hücre hacminin artmasına, akım çizgilerinin (*streamline*) bozulmasına ve bunların sonucunda da kan viskozitesinin artmasına neden olur (Lowe ve ark., 1998).

Hematokritin viskozite üzerindeki etkisi karmaşıktır. Hematokrit değerleri %20 ile %60 arasında değişirken, hematokritin doğrusal olarak

artmasına karşılık kan viskozitesi logaritmik olarak artar. %60'ın üzerindeki hematokrit değerlerinde ise kan viskozitesindeki artış daha da belirginleşir (Lowe ve ark., 1998). Diğer yandan hematokrit değerlerinin %95'in üzerine çıktığı durumlarda dahi kan akımının durmadığı gösterilmiştir (Stoltz ve ark., 1999). Bu olay eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri ile açıklanmaktadır.

2.1.2.a.3. Eritrosit Agregasyonu:

Eritrositlerin dış yüzünde onlara negatif yük kazandıran, 'Glikokaliks' olarak da adlandırılan, N-asetilnöraminik asit (sialik asit) bulunur. Böylece hücreler arasında itici bir elektrostatik kuvvet oluşur. Eritrositler arasında daha kısa mesafelerde etkili olan ve eritrositleri birbirine çeken Van der Waals kuvveti de bulunmaktadır. Eritrositlerin agregasyonunda bu iki kuvvet arasındaki denge ve hücreler arasındaki mesafe rol oynar. Normal fizyolojik koşullar altında, normal pH ve iyonik kuvvette, çekim kuvveti oldukça azdır ve hücreler glikokaliksleri nedeniyle birbirlerini iterler.

Ancak kan akımı tamamen durduğunda veya yavaşladığında eritrositler geniş diskoid yüzeylerinden birbirleri üzerine yapışmaya başlar; silindirik halde agregatlar (rulolar) oluştururlar. Kanın düşük kayma hızlarında yüksek viskoziteye sahip olmasının nedeni rulolardır. Bu durum süspansiyon içindeki parçacıkların boyutunu büyüttüğü için rulolar kan akımını tek tek eritrositlerin yaptığından daha çok etkilerler. Eritrosit agregasyonu fizyolojik bir olaydır ve geri dönüşümlüdür. Düşük akım hızlarında oluşan agregatlar akımın hızlanması ile parçalanırlar. Akım hızındaki artma büyük agregatların daha ufak agregatlara parçalanmasına neden olur. Kayma kuvveti 0.2 Pa'nın üzerine çıkınca tüm rulolar parçalanır. Agregat büyüklüğündeki değişiklik, akımı hızlandırarak viskozitede azalmaya neden olur. Bu olaya "kayma incilmesi" adı verilir.

Durgun haldeki kanda maksimum agregasyon vardır. Kanın yeniden akmasını sağlamak için gereken minimum kuvvete *Yield Kuvvet* adı verilir. Bu

değer kan için normalde oldukça düşüktür (0.004 Pa). Yield kuvvetin özellikle venüllerde önemli olduğu sanılmaktadır. Kayma hızının zaten düşük olduğu bu damarlarda, perfüzyon basıncının düşmesi kayma hızını daha da düşürür ve rulolar meydana gelir. Yield kuvvet ne kadar düşük olursa olsun, venlerde böyle bir durumda bulunan kanı tekrar normal dolaşım düzeyine döndürmek zordur.

Eritrositlerin agregasyonu eritrosit zarı ile fibrinojen ve globulin gibi plazma proteinlerinin etkileşiminin bir sonucudur. Fibrinojen, immünglobulin G ve albüminin plazma düzeylerinin artması halinde eritrosit agregasyonu hızlanır. Yield kuvvet özellikle kandaki fibrinojen yoğunluğundan ve hematokrit değerinden etkilenir (Lowe ve ark., 1998).

Eritrosit agregasyonunun artması klinikte bazı sorunlar yaratabilir (Stoltz ve ark., 1999):

- kan akımı, özellikle post-kapiller damarlarda yavaşlar.
- kapillerdeki eritrosit hacmi azalır
- eritrosit deformabilitesi bozulur.
- periferik direnç artar.
- venöz tromboz gelişimine yatkınlık oluşur.
- anoksi gelişmesi sonucu doku hasarı meydana gelir.

2.1.2.a.4. Kan Hücrelerinin Şekil Değiştirme Yeteneği (Eritrosit Deformabilitesi):

Kan içerisindeki hücrelerin oranlarına bakıldığında, en büyük değeri eritrositlerin aldığı görülür. Dolaşımdaki her 1000 eritrosite karşılık, 1 lökosit ve yaklaşık 60 trombosit vardır. Bu nedenle kan reolojisini eritrositlerin belirlediği kabul edilebilir. Eritrosit deformabilitesi, eritrositlerin elastik yapıya sahip hücre zarlarının dış kuvvetlerin etkisiyle şekil değiştirmesi ve bu kuvvetler ortadan kalktığında yeniden bikonkav disk şeklini kazanmasıdır.

Çapları eritrositlerle aynı olan ancak eritrositlere kıyasla daha sert yapıda olan elemanlardan meydana gelen ve eritrositlerin kandaki yoğunluğu ile aynı yoğunlukta olan bir süspansiyonun viskozitesi, kana göre çok daha fazladır. Dintenfass (1962) eritrositlerin plazmada sert cisimler gibi değil, sıvı damlaları gibi hareket ettiklerini öne sürmüştür. Eritrositlerin plazma içinde şekil değiştirebilen sıvı damlaları şeklinde hareket etmeleri, kanı sıvı içindeki sıvı damlalarından oluşmuş bir emülsiyon haline getirir (Lowe ve ark., 1998). Eritrositlerin bu özellikleri yeterli kayma kuvvetlerinde ortaya çıkar. Akım yavaşlarsa eritrositler, bir sıvı damlası gibi davranamaz ve agregatlar oluştururlar.

Eritrositler yaklaşık 8μ çaplı hücrelerdir ve dolaşımında 3μ çaplı kapillerlerden geçebilirler. Eritrositler çekirdek içermemeleri, düşük olan internal viskoziteleri, yüksek yüzey-hacim oranları ve zarlarının yüksek viskoelastisitesi ile bu amaca çok uygun hücrelerdir (Stuart, 1985; Stoltz ve ark., 1999).

a) Eritrositlerin Internal Viskozitesi:

Eritrositler, organelleri olmayan ve 100 \AA kalınlığında ince bir zarla çevrili hücrelerdir. Sitoplazmaları hemoglobin solüsyonundan ve enzimlerden oluşur. Eritrosit içinde en fazla miktarda bulunan protein olan hemoglobinin yoğunluğu, hücre içi sıvının viskozitesini ve dolayısıyla da deformabiliteyi etkiler (Shiga ve ark., 1990).

Eritrosit ağırlığının %70'ini su oluşturur (Shiga ve ark., 1990). Olgun eritrositlerde yeni hemoglobin sentezi olmadığından, hücreye sıvı giriş çıkışları hücre içi hemoglobin yoğunluğunu etkiler. Normalde ortalama eritrosit hemoglobini (MCH) 29 pgr, ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu (MCHC) 34 gr/dl'dir. Eritrosit içindeki hemoglobin normal yoğunluğundayken hücre içi viskozitesi düşüktür. Hücrenin su ve potasyum içeriğindeki azalmaya bağlı olarak hemoglobin yoğunluğunun artması sitoplazmik viskoziteyi artırarak

deformabilitede azalmaya neden olur. Hücre içi kalsiyum yoğunluğunun artması hem eritrositlerden dışarı potasyum ve su sızmasına (Gardos Etkisi), dolayısıyla internal viskozitenin artmasına sebep olur hem de zar iskeleti proteinleri arasında çapraz bağları arttırarak deformabiliteyi bozar. Hücre içi iyon dengesini ATP kullanarak dengeleyen eritrositler, ATP'den yoksun kaldıklarında da şekil değiştirme yetenekleri belirgin olarak azalır.

b) Eritrositlerin Yüzey-Hacim Oranı (Hücre Şekli):

Normal eritrositler bikonkav disk şeklindedir ve ortalama $90 \mu\text{m}^3$ hacime sahiptirler. Eritrositler bu hacmi içlerine almak için gerekenden daha büyük yüzey alanına sahiptirler ($\approx 140 \mu\text{m}^2$). Eritrositlerin yüzey/hacim oranının bu sayede bir küreninkinden büyük olması eritrositlerin yüzey alanlarını arttırmadan şekil değiştirebilmelerini sağlar. Eritrositler hipotonik ortamda hemolize uğramadan hacimlerini 1.5-1.8 kat arttırabilirler ancak hücrenin su içeriğinin artması yüzey/hacim oranını değiştirerek deformabiliteyi olumsuz yönde etkiler. Hipertonik ortamda ise bunun tam tersi olur (Shiga ve ark., 1990).

c) Eritrosit Zarının Viskoelastisitesi:

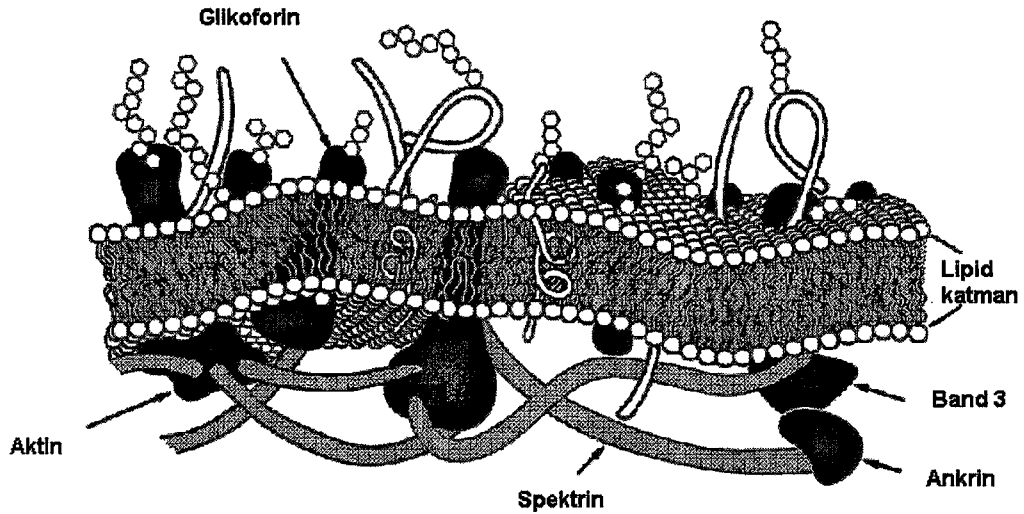
Deformabilitenin ana belirleyicilerinden biri de hücre zarının mekanik özelliğidir. Eritrositlerin şekil değiştirme özelliklerinden hücre zarının yapısı ve zar iskeleti sorumludur. Zar iskeleti sayesinde eritrositler kapillerlerdeki şekil değişimi sırasında patlamaya karşı koyabilirler.

Zar yaklaşık 6 nm kalınlığındadır (Kılınç ve ark., 1993) ve %52 oranında protein, %40 oranında lipid ve %8 oranında karbonhidrat içerir (Nakao, 2002). Eritrosit zar lipidlerinin yaklaşık %25'i kolesterolden, %60'ı fosfolipidlerden, %5-10'u glikolipidlerden ve küçük bir kısmı da kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri, sulfatidler ve triaçilgliserolden oluşur. Fosfolipidlerden, fosfatidil etanolamin, fosfatidil kolin ve sfingomiyelinlerin

herbiri yaklaşık %15-16 oranında bulunurken, fosfatidil serin %7-8 oranında bulunur (Kılınç ve ark., 1993). Sfingomyelin ve fosfatidilkolin'in %75'i zarın dış katında; fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin ve fosfatidilinositol'ün %80'i iç katında yer alır (Jain, 1984; Nakao, 2002). Zarda kolesterolün artması membran akışkanlığını azaltarak deformabiliteyi bozar (Shiga ve ark., 1990).

Eritrosit zar proteinleri, yerleşimlerine göre integral proteinler ve periferik proteinler olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. İntegral proteinler zarı boydan boya katederler (ör: Glikoforinler). Periferik proteinlerin bir kısmı zarın iç ya da dış kısmına tutunarak reseptör veya enzim görevi görürken, diğer kısmı zarın iç kısmına bağlı bulunan özel bir iskelet yapısı oluşturur (Shiga ve ark., 1990).

Eritrositlere bikonkav disk şeklini ve mekanik özelliklerini “zar iskeleti” verir. Bu yapı sayesinde eritrositler kapillerlerden geçerken kolayca şekil değiştirirler ve sonra da eski şekillerine geri dönebilirler. Zar iskeleti, eritrositlerin lipid zarının hemen altında yer alan proteinlerden oluşmuş bir yapıdır. Zar iskeleti hücrenin içine girmeden lipid zara paralel olarak uzanır ve membranın iç yüzüne protein-protein, protein-lipid bağları ile tutunur.



Şekil 2.1: Eritrosit hücre zarı ile zar iskeleti arasındaki ilişki

Zar iskeleti spektrin, ankirin, aktin, band 3, protein 4.1 gibi proteinlerin etkileşimi ile oluşan özel bir ağ yapısıdır. Spektrin, zar iskeletinin ana bileşenidir. 100 nm uzunluğunda, yüksek molekül ağırlıklı, çubuk şeklinde ve heterodimer yapısında (α ve β) bir proteindir. İki heterodimer baş kısımlarından birleşerek spektrin tetramerini oluştururlar. Spektrin tetramerinin baş kısmı ankirine, kuyruk kısımları ise kısa aktin filamentine ve band 4.1'e bağlanır. 5-6 spektrin tetramerinin 13-14 adet G-aktin molekülü tarafından oluşturulan kısa aktin filamenti ile oluşturduğu yapıya "junctional kompleks" adı verilir. Spektrin tetramerlerinin ve junctional kompleks'in oluşması zarın düzlemsel bütünlüğünden sorumludur (Sikorski ve ark., 2000). Ankirin spektrini band 3 proteinine bağlar. Zar iskeleti ile lipid zar arasındaki bağlantı spektrin-ankirin-band 3 ve protein4.1-glikoforinC-spektrin/aktin etkileşimleri ile sağlanır (Shiga ve ark., 1990; Sikorski ve ark., 2000; Chang ve Low, 2001). Zar iskeleti lipid membrana ankirin ve glikoforinC aracılığı ile non-kovalent olarak bağlanır (Wong, 2004). Spektrin-ankirin-band 3 etkileşimi zarın sağlamlığından (stabilite); protein 4.1-glikoforinC-spektrin/aktin etkileşimi ise zarın şeklinden ve esnekliğinden sorumludur (Chang ve Low, 2001). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda spektrin lipit zarın hidrofobik bölgeleri ile doğrudan etkileştiği ve membran akışkanlığına katkı sağladığı gösterilmiştir (Sikorski ve ark., 2000).

Eritrositler, kendi çaplarından küçük olan kapillerlerden geçebilmek için şekil değiştirirler. Eritrosit zar iskeletinin özel yapısı, eritrositin yüzey alanını değiştirmeksizin boyutlarını değiştirmesine olanak sağlar. Akım çok yavaşken serbestçe yüzen bir eritrositin, akım yönünde diskoid şeklini değiştirmeden hareket ettiği, fakat hücre zarının sitoplazma etrafında sürekli döndüğü belirlenmiştir. Schmid-Schonbein eritrosit zarındaki bu dönme hareketini "tank paleti hareketi"ne benzetmiştir (Fischer ve ark., 1978). Eritrosit tank paleti hareketi ile kanın akışına uyum sağlar ve hem sitoplazma hem de zar uzayarak deforme olur.

Eritrositlere yüksek kayma kuvvetleri uygulandığında, kayma kuvvetine paralel olarak uzarlar (elongasyon). Kayma kuvveti arttırılacak olursa, eritrositler uzun eksenleri akım yönüne paralel olan elipsler oluştururlar (oriyantasyon = yönlenme). Tank paleti hareketi, elongasyon ve oriyantasyon sayesinde eritrositler şekil değiştirerek laminar akım çizgilerini çok fazla etkilemezler.

Eritrositin zar iskeletinde oluşan hasarlar ya da proteinlerin arasında fazladan meydana gelen bağlar zarın özel ağ yapısını değiştirerek, eritrositlerin şekil değiştirme yeteneğini azaltır. Deformabilitesi azalmış bir eritrositin kapillerlerden geçişi (mikrodolaşım) zorlaşır. Mikrodolaşımında, eritrosit deformabilitesi akıma karşı direncin ana belirleyicilerinden biridir. Eritrositler sadece kapiller akım sırasında şekil değiştirmezler. Kayma kuvvetinin yüksek olduğu damarlarda da akıma uyum sağlayarak elips, kurşun, paraşüt ve terliğe benzetilen şekiller alırlar (Tsukada ve ark., 2001). Yani zar iskeletindeki değişiklikler makrodolaşımı da etkilemektedir. Büyük damarlarda eritrosit deformabilitesi, yüksek olan hidrodinamik direnci azaltır. Viskozite, yüksek kayma hızlarında eritrositlerin deformabilitesi ile azalır. Deformabilitesi bozuk olan eritrositler kanın viskozitesini arttırarak dolaşım bozukluğuna neden olurlar. Akım sırasında yüksek kayma hızlarında (makrodolaşım) deformabilite ve hematokrit önemli iken, düşük kayma hızlarında (mikrodolaşım) eritrosit agregasyonu önem kazanır.

2.2. UYKU

Uyku, 24 saatlik sirkadyan endojen ritim içinde kişinin duyuşal veya bir diğer uyarana ile uyanabildiği geçici bir bilinçsizlik sürecidir (Guyton & Hall, 2001). Uykusu sırasında, beynin uyanıklığı sağlayan kısımlarının işlevinde periyodik, fizyolojik bir baskılanma olur (Culebros, 2002).

Uykunun oluşumunda ve düzenlenmesinde görev alan nöral merkezler beyin sapı, diensefalona ve talamusta yerleşmişlerdir; bu merkezlerden çıkan uyarılar çeşitli yollarla serebral kortekse iletilirler. Uykunun sirkadyan ritmini hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek düzenler. NREM (Non Rapid Eye Movement) uykusu, bazal ön beyin ve medulla oblangatadaki nöronlar ile orta beyin ve diensefalondaki nöronların etkileşimi; REM (Rapid Eye Movement; Hızlı Göz Hareketi) uykusu, ise kaudal orta beyin ve pontadaki nöronlar ile medulla oblangata ve ön beyindeki nöronların etkileşimi sonucunda oluşur. Sonuç olarak uykusu, farklı transmitterler kullanan birçok nöron topluluğunun aktif etkileşimi ile gerçekleştirilir. Uykusu döngüsünün temel değişimleri inhibitör ve eksitator nörotransmitterlerin karşılıklı etkileşimlerine bağlıdır. (Kandel ve ark., 2000; Guyton & Hall, 2001).

Uykusu, düzenli aralıklarla birbirini takip eden 4-7 adet uykusu döngüsünden oluşur. Polisomnografi adı verilen, Elektroensefalogram (EEG), Elektrokülogram (EOG) ve Submental Elektromiyogram (EMG) ile elde edilen kayıtların bir arada değerlendirildiği bir yöntemle uykunun evreleri incelenebilir.

Bir uykusu döngüsü, NREM ve REM adı verilen 2 uykusu evresinden oluşana, 90-100 dk süren, aktif ve karmaşık bir süreçtir. Normal yetişkin bir insanın uykusu NREM uykusu ile başlar. Bunu REM uykusu izler. Daha sonra NREM ve REM uykuları gece boyunca döngüler halinde tekrarlanırlar (Carskadon ve Dement, 2000; Shneerson, 2000).

NREM uyku genç bir erişkinde toplam uyku süresinin yaklaşık olarak %75'ini kapsar. NREM uyku 4 evreye ayrılır:

Evre 1'de kişi uyanıklıktan uykuya doğru geçiş yapar. Düşük voltajlı, mikst frekanslı EEG dalgaları ve yavaş göz yuvarlanma hareketi vardır. EEG'de sakin uyanıklık sırasında görülen parieto-okspital alfa ritminin yerini, düşük amplitüdü 4-7 Hz'lik teta dalgaları alır. Dış uyaranlara cevap azalmıştır, bilinç vardır fakat gerçekle ilişkili değildir. Uyku süresinin %2-5'ini oluşturur (Carskadon ve Dement, 2000; Shneerson, 2000; Culebros, 2002).

Evre 2'de uyku içcikleri (0,5-2 sn süren 12-14 Hz aktiviteli börtler) ve K kompleksi adı verilen yüksek voltajlı bifazik dalgalara, düşük voltajlı bir zemin EEG aktivitesi eşlik eder. Kalp ve solunum hızları düzenli, ancak yavaştır. Evre 1'de azalmaya başlayan kas tonusu, Evre 2 de daha da azalır. Bu evre uykunun %50-60'ını oluşturur (Culebros, 2002).

Evre 3 ve Evre 4 genellikle "Yavaş Dalga Uykusu" (delta uykusu veya derin uyku) adı altında ve beraber değerlendirilirler. Yüksek amplitüdü teta (4-7 Hz) ve delta (1-3 Hz) dalgalarından oluşurlar. Kas tonusundaki azalma Evre 1 ve 2'ye kıyasla daha da belirgindir. Genç bir erişkin, toplam uyku süresinin %15-20'sini bu iki evrede geçirir. Evre 3 ve 4 uykusunda arousal oluşturmak için, genellikle Evre 1 ve 2 uykusundan çok daha büyük uyaranlar gerekir. Evre 4 uykunun en derin olduğu evredir. Bu dönemde metabolizma, solunum, kalp hızı yavaşlar; beyin kan akımı azalır.

Uykunun ilk 30-45 dakikası içinde birbirini izleyen 4 evre, ikinci 30-45 dakika içinde aynı evreleri ters yönde geçerek geriye döner ve REM uykusuna geçiş olur. REM uykusu evresinde düşük voltajlı, değişen frekansta bir EEG aktivitesi görülür ve hızlı göz hareketleri mevcuttur. EEG aktivitesi uyanıklık haline çok benzer, bu sebeple "paradoks uyku" adı da verilmektedir. Kişide hemen hemen tüm iskelet kaslarında geçici bir paralizi meydana gelir.

Beyin kan akımı, beyin ısı ve metabolik hız belirgin olarak artar. Uykunun başlangıcından yaklaşık 90 dakika sonra, 5-10 dakika süren ilk REM uykusu gözlenir ve gece boyunca her 90 dakikada bir yinelenir. Her döngü bir öncekinden daha uzun sürer. Genç erişkinlerde uyku süresinin % 20-25'i REM uykusunda geçer; yaşlanmayla beraber bu oran %15-20'lere düşer. Bu evrede kişinin kendiliğinden uyanması NREM Evre 3 ve 4'e göre daha kolaydır (Carskadon ve Dement, 2000; Kandel ve ark., 2000; Shneerson, 2000; Culebros, 2002).

2.2.1. Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler:

Uykunun NREM ve REM dönemlerinde farklı fizyolojik değişiklikler görülür. Uyku sırasında oluşan bu fizyolojik değişiklikler, somatik ve otonom sinir sistemlerini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerini etkiler (Guyton & Hall, 2001).

NREM döneminde nöronal aktivite düşüktür; metabolik hız ve beyin ısı ise en düşük seviyesindedir. Sempatik sistem aktivitesi azalır, buna bağlı olarak da kalp hızı ve kan basıncı düşer. Parasempatik sistemde ise tam ters etki görülür ve aktivitesi artar. Uyku sırasında, otonom sinir sisteminin sempatik-parasempatik dengelerinin değişmesi, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde bazı fizyolojik değişiklikler yaratır (Guyton & Hall, 2001). NREM uykuda parasempatik aktivasyon sebebiyle kalp hızı, kan basıncı, atım hacmi, kalp debisi ve periferik damar direnci azalır (Somers ve ark., 1993). Kan basıncı NREM Evre 1 ve 2'de %5-9 oranında, Evre 3 ve 4'de %8-14 oranında; kalp hızı ise NREM döneminde %5-10 oranında düşer (Shepard, 1992; Köktürk, 2000).

REM evresinde aralıklarda oluşan vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle, kan basıncı ve kalp hızı değişkenlik gösterir. REM

döneminde, NREM dönemine kıyasla kan basıncı %5 daha yüksek olmasına rağmen, genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncı değerlerinin altındadır (Shepard, 1992; Portman, 2003). REM döneminde, sempatik aktivasyon, hemodinamideki değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle, miyokard infarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler, sıklıkla bu evrede görülür (Portman, 2003).

2.2.2. Uykuda Solunumun Kontrolü:

Uyanıklıkta solunumun kontrolünden medulla oblongata ve pontaki respiratuar nöronlar sorumludur. Medullada oblongatadaki solunum merkezi nöronları, fizyolojik durumlarda solunum paternini değiştirmek için gerekli uyarıları üç şekilde alırlar (Orem ve Kubin, 2000):

1. Kimyasal uyarı: Kemoreseptörler tarafından PaO_2 , $PaCO_2$ ve pH'daki değişimler iletilir.
2. Mekanik uyarı: Akciğer ve göğüs duvarındaki reseptörler tarafından iletilir.
3. İstemli kontrol: Serebral korteksten iletilir.

Uyku sırasında istemli kontrol kaybolur ve uyanıklık halinde düşük PaO_2 - $PaCO_2$ değerlerine verilen solunum cevabı, uykuda azalır. Hem hipoksik hem de hiperkapnik cevaplar en çok REM uykusu sırasında baskılanır. Var olan bilgilerle uyku sırasında hangi nedenlerle solunum cevabının azaldığını tam olarak söylemek mümkün değildir (Douglas, 2000).

NREM uykusunda solunum cevabının azalmasının en önemli nedeninin, uyanıklıktaki solunuma ait uyarıların uykuda kaybolması olduğu öne sürülmektedir. Diğer olası nedenler ise metabolik hızın azalması ve uyku sırasında hava yolu direncinin artmasıdır. NREM uykusunun başlangıcında, kararlı olmayan dönemde (Evre1-2), düzenli salınım gösteren ardışık bir solunum paterni vardır. Ventilasyon orta derecede azalmıştır ve PaO_2 ve

PaCO₂ değerlerinde dalgalanmalar görülür. Kararlı, derin NREM uykusunda ise ilk dönemden daha belirgin hipoventilasyonla birlikte düzenli bir solunum paterni oluşur. Bu dönemdeki hipoventilasyonun, azalmış solunum dürtüsü ve uyku nedeniyle gelişen artmış üst hava yolu direncinin yenilmesindeki bir sorundan kaynaklandığı düşünülmektedir. NREM uykusu sırasında ventilasyon mekanikleri bozulmaz. NREM uykusu sırasında solunum kimyasal uyarılar tarafından tetiklenen otomatik sistemle kontrol edilir, medullada oblangatadaki bir grup nöron bu otomatik sistemin merkezini oluşturur (Douglas , 2000; Krieger, 2000).

REM uykusu düzensiz, yzeyssel solunumla karakterizedir. Solunumun hem genliğinde hem de frekansında düzensizlik izlenir. Medulla oblangatadaki solunumla ilgili nöronlar REM uykusu sırasında oldukça değişken bir işlev gösterirler. Bunun nedeni REM uykusu sırasında bu nöronlara hem baskılayıcı hem de uyarıcı sinyallerin iletilmesidir. İnhibitör sinyallerin, uyku sırasında solunumla ilgili motor nöronlardaki serotoninerjik uyarının ortadan kalkmasıyla oluştukları düşünülmektedir. Uyarıcı sinyallerin kaynağı ise bilinmemektedir. REM uykusunda gelişen hipoksi ve hiperkapniye verilen solunum cevabının, NREM uykusuna kıyasla, daha az olması, REM uykusu sırasında değişen santral sinir sistemi işlevlerine bağlanmıştır (Douglas , 2000; Krieger, 2000)

Uyku sırasında solunum cevabının değişmesi, normal kişilerde belirgin bir sorun yaratmazken, hipoksik kronik bronşiti, amfizemi olan ve hipoksiye yol açan diğer solunum hastalıklarına sahip kişilerde hipoksemi artabilir. Dış uyaranlara uyku sırasında belirgin duyarsızlık oluşması, hastaların önemli bir süre arousal gelişmeden hipoksik ve hiperkapnik kalmalarına neden olur (Douglas , 2000; Krieger, 2000).

2.3. UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI

(Thorpy , 2000; Köktürk, 2001):

Uyku bozukluklarını sınıflandırmak amacıyla 1990 yılında Amerikan Uyku Hastalıkları Derneği (ASDA) tarafından 5 yıllık bir çalışmayı takiben Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) oluşturulmuştur. Küçük revizyonlarla yenilenmiş formu 1997 yılında yayınlanmıştır (ASDA, 1997). Bu sınıflama 4 majör kategori altında toplanan 84 uyku bozukluğunu içermektedir. Başlıklar halinde;

ASDA-ICSD Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ASDA, 1997):

A. Dissomnialar: Uykunun başlatılması ve devam ettirilmesinde sorun vardır; aşırı uyku hali ile birlikte seyreden uyku bozukluklarıdır.

a) İntrensek uyku bozuklukları:

1. Psikofizyolojik insomni
2. Uyku halinin algılanmaması
3. İdiopatik insomni
4. Narkolepsi
5. Rekürren hipersomni
6. İdiopatik hipersomni
7. Posttravmatik hipersomni
8. Obstrüktif uyku apne sendromu
9. Santral uyku apne sendromu
10. Santral alveoler hipoventilasyon sendromu
11. Periyodik ekstremite hareketi bozukluğu
12. Huzursuz bacak sendromu

b) Ekstresek uyku bozuklukları

c) Sirkadyan ritim bozuklukları

B. Parasomniler: Primer olarak insomni veya aşırı uyku hali yakınmalarına yol açmayanlar

- a) Arousal bozuklukları
- b) Uyku-uyanıklık geçiş bozuklukları
- c) REM uykusu ile ilgili parasomniler
- d) Diğer parasomniler

C. Medikal veya psikiyatrik hastalıklarla ilgili uyku bozuklukları

- a) Mental hastalıklarla ilgili olanlar
- b) Nörolojik hastalıklarla ilgili olanlar
- c) Diğer medikal hastalıklarla ilgili olanlar

D. Diğer uyku bozuklukları: Kesin uyku bozukluğu olarak kabul edilmeleri için yeterli bilgi, kanıt bulunmayan durumlar

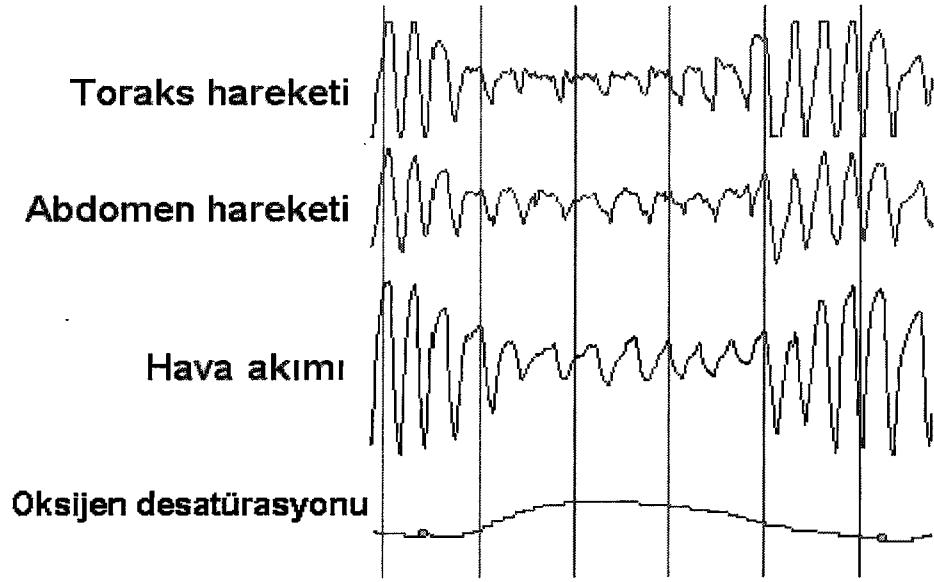
2.4. UYKU APNESİ

Uyku apnesi, uyku sırasında solunumun durmasıdır. Normal kişilerde de uyku sırasında birkaç kısa uyku apne dönemi görülebilir. Yaşla birlikte sıklığı artar. Erkeklerde kadınlardan daha sıktır. Fizyolojik uyku apnesi, gecede 30'u aşmaz ve en fazla 10 saniye sürer.

Patolojik ve semptomatik apne genellikle gecede yüzlerce kez, 10 saniyeden uzun dönemlerden oluşur ve kan oksijen (O₂) satürasyonunda tekrarlayan azalma ile seyreder.

Apne: Minimum 10 saniye süre ile ağız ve burundan hava akımının durmasıdır. Apneler genellikle O₂ satürasyonunda %2-4' lük düşüşe yol açarlar ve arousal ile sonlanırlar.

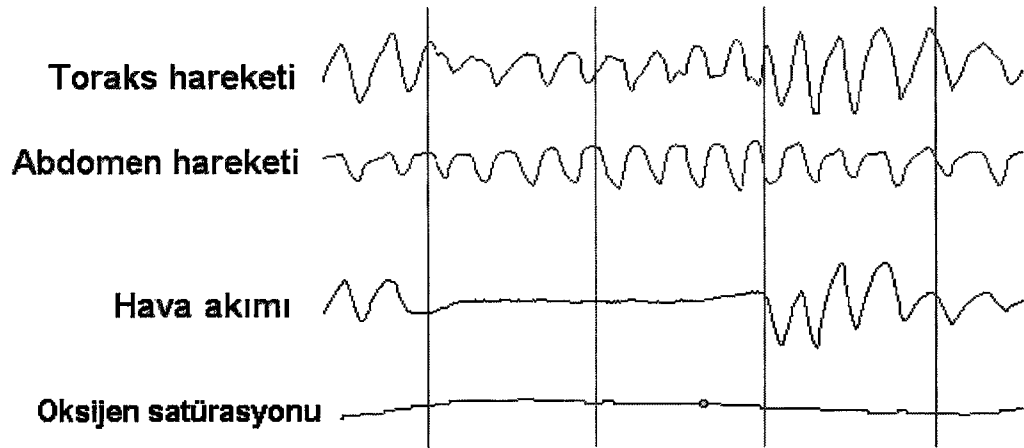
Hipopne: Minimum 10 saniye süre ile hava akımının %30-50 azalması, bu durumun arousala sonuçlanması veya takiben O₂ satürasyonunda minimum %2-4'lük düşüş saptanmasıdır.



Şekil 2.2: Hipopne örneği

Respiratuar ölçümlerle uyku apnesinin 3 tipi tanımlanmıştır (Cutler ve ark., 2002):

1. Obstrüktif apne (üst solunum yolu apnesi): Diyafram ve göğüs duvarı intratorasik basınçtaki değişikliklerle hareket eder fakat obstrüksiyon nedeniyle ağız ve burunda hava akımı yoktur. En sık görülen tiptir.



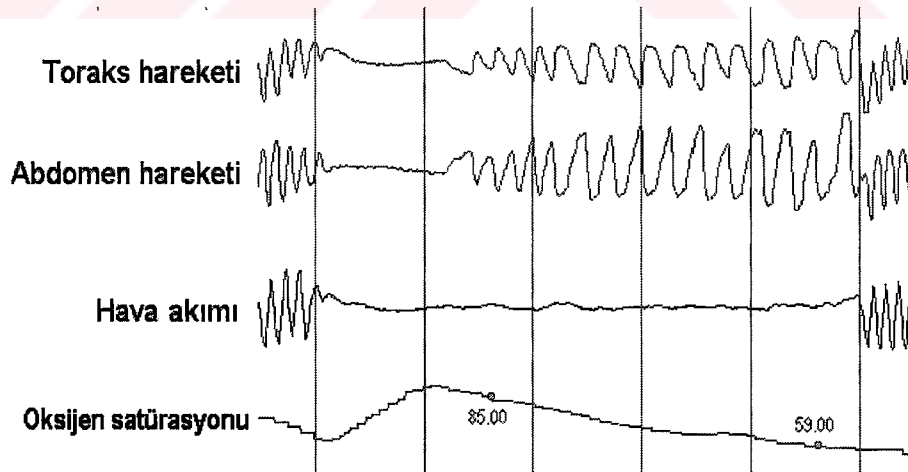
Şekil 2.3: Obstrüktif apne örneği

2. Santral apne: Hem solunum kaslarında solunum çabası hem de ağız veya burunda hava akımı yoktur. Santral sinir sistemindeki solunum kontrol merkezinden inspirasyon kaslarına uyarı iletiminin durmasından kaynaklanır. Daha az görülür.



Şekil 2.4: Santral apne örneği

3. Mikst apne: Birçok apne döneminde santral bileşene obstrüktif apnenin de eklenmesi ile meydana gelir. Başlangıçta santral tipte olan apnenin, daha sonra solunum çabası başlamasına rağmen devam etmesidir.



Şekil 2.5: Mikst apne örneği

2.5. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.5.1. Tanım:

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), uyku sırasında aralıklı olarak tekrarlayan tam veya kısmi üst hava yolu obstrüksiyonları ve devam eden solunum çabasına rağmen, hava akımında durma (apne) veya azalmalar (hipopne) ve hava akımının yeniden sağlanabilmesi için uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler (*arousal*) ile seyreden bir sendromdur (Eisensehr ve Noachtar, 2001; Qureshi ve Ballard, 2003; Fogel ve ark., 2004). Alveol ventilasyonunda yetersizliğe yol açan bu durum, kanda oksijen saturasyonunun azalması ve karbondioksit birikmesi ile sonuçlanır (The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999; Phillips ve Somers 2000).

2.5.2. OSAS'da Tanı:

Toplumda prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda ise %2'dir (Kandel ve ark., 2000; Stradling ve Davies, 2004). Erişkinlerde, astım ve diabetes mellitusdan daha sık görülen bir hastalık olduğu bildirilmiştir.

OSAS'a 40 yaşın üzerindeki erkeklerde daha sık rastlanmaktadır (Qureshi ve Ballard, 2003). Özellikle gövdenin üst yarısındaki obezite OSAS'a yatkınlık yaratmaktadır. Mikrognati, retrognati, faringeal yumuşak veya lenfoid doku hipertrofisi, tonsil hipertrofisi, nazal obstrüksiyon, makroglossi gibi anatomik anomaliler; hipotiroidi veya akromegali gibi endokrin anomaliler bu hastalarda sık görülmektedir. Alkol, sigara ve sedatif ilaç kullanımı da hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999; Malhotra ve White, 2002; Hankey ve Wardlaw, 2002).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalar genellikle gün içi uykuya meyil, uykuda aşırı horlama ve nefes durması şikayetleri ile uyku kliniklerine başvururlar. En sık gözlenen semptom horlamadır (Kandel ve ark., 2000). Geceleri uykunun çok fazla bölünmesi sonucu, hastalarda gün içinde aşırı bir uyku hali görülür. Gündüz aşırı uyku halinin ölçülmesinde objektif, pratik ve çabuk uygulanabilir bir test olan Epworth Uykululuk Skalası kullanılmaktadır. Epworth Uykululuk Skalası gündüz aşırı uyku halinin ölçümü için tüm dünyada en sık uygulanan testtir. Bu skalada elde edilen toplam puan 12'nin üzerinde ise, gün içinde aşırı bir uyku eğilimi vardır denebilir.

Epworth Uykululuk Skalası

Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?

| | |
|-----------------|----------|
| Kesinlikle yok | (0 puan) |
| Düşük olasılık | (1 puan) |
| Orta olasılık | (2 puan) |
| Yüksek olasılık | (3 puan) |

1. Oturup, gazete okurken
2. Televizyon izlerken
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (sinema, tiyatro, konser vs.)
4. Ara vermeden 1 saatten uzun süren araba yolculuğu sırasında
5. Öğleden sonra uzanınca
6. Sohbet ederken
7. Alkol alınmamış bir öğle yemeğinden sonra sessiz bir ortamda otururken
8. Araba kullanırken trafik ışıklarında durduğunuzda

Hastalarda ayrıca sabahları başağrısı, konsantrasyon kaybı, kişilik değişiklikleri, depresyon, yakın hafızada azalma ve zihinsel faaliyet güçlüğü gibi nörokognitif şikayetler de görülür (Kandel ve ark., 2000; Lattimore ve ark., 2003). Bu şikayetler, iş ve trafik kazası riski yaratarak, kişi ve toplum sağlığını tehlikeye sokmaları bakımından önemlilerdir (Olson ve ark., 2003). Obezite, konjestif kalp yetmezliği, sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmiler, noktürnal anjina, noktürnal enüresis, seksüel disfonksiyon, gastroözefajiyal reflü ve insomnia hastalığa eşlik eden klinik bulgular arasındadır (The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999; Malhotra ve White, 2002; Lattimore ve ark., 2003).

Polisomnografi (PSG) Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun tanısında kullanılan ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. PSG ilk kez 1965'te Gastaut tarafından kullanılmıştır. 1970'lerin başında JW Holland, W.C Dement ve D.M Raynal önderliğindeki bir grup araştırmacı solunum ve kardiyak alıcılardan elde edilen kayıtları EEG, EMG ve göz hareketleriyle (EOG) birleştirmişler ve bugünkü PSG'nin temellerini atmışlardır (Carskadon ve Rechtschaffen, 2000; Butkov, 2002).

Bu yöntemde, solunuma ait oronazal hava akımı ile göğüs ve karın duvarı hareketleri gibi parametrelerin yanısıra; uykunun kalitesinin ve evrelerinin belirlenmesi için EEG, EOG ve EMG ile kortikal beyin aktiviteleri de bir gece boyunca kaydedilmektedir. Ayrıca elektrokardiyografi (EKG), kan basıncı, oksijen satürasyonu ve bacak hareketlerinin takibi de yapılmaktadır (Schlosshan ve Elliott , 2004).

Standart polisomnografik kayıt parametreleri (Carskadon ve Rechtschaffen, 2000; Butkov, 2002):

- 1) EEG: Santral ve oksipital lokalizasyonlardan kaydedilir (C3 veya C4 ve O1 veya O2).
- 2) EOG: Sağ ve sol dış kantusa yerleştirilen elektrotlarla kaydedilir.

- 3) Çene EMG'si: Çene kasları üzerine yerleştirilen elektrotlarla kaydedilir.
- 4) Bacak EMG'si: Sağ ve sol anterior tibialis kaslarından kaydedilir.
- 5) EKG: Modifiye D2 ile göğüs duvarından kaydedilir.
- 6) Nasal veya oral hava akımı, ısıyı ya da basıncı algılayan nasal/oral sensörlerden çıkan sinyallerle kaydedilir.
- 7) Solunum çabası göğüs duvarına ve karın bölgesine yerleştirilen kemer şeklindeki alıcıların sinyallerinden kaydedilir.
- 8) Oksimetri: Parmak probu kullanılarak pulse oksimetreden kaydedilir.
- 9) Vücut pozisyonu: Özel bir sensör (*body position sensor*) ile kaydedilir.
- 10) Deneyimli bir teknisyen tarafından sürekli ses/video kaydı ve davranışsal gözlem yapılır.

Bu veriler elde edildikten sonra, polisomnografinin skorlanması ve yorumu Rechtschaffen ve Kales kriterlerine uygun olarak yapılır (Rechtschaffen ve Kales, 1968).

Bir kişide polisomnografi ile saatte en az 5 adet, 10 saniyeden uzun apne ve/veya hipopne saptanması OSAS tanısı koydurur (The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). Apne ve hipopneler benzer patofizyoloji ve sonuçlara sahip oldukları ve oksijen satürasyonunu düşürdükleri için beraberce değerlendirilirler. Bir saatte oluşan apne ve hipopnelerin sayısına Apne-Hipopne İndeksi (AHI) adı verilir (Shamsuzzaman ve ark., 2003).

-Apne indeksi: Uyku sırasında saatteki apne sayısı

-Apne-hipopne indeksi (AHI): Uyku sırasında saatteki apne ve hipopne sayılarının toplamı

-Solunumsal arousal indeksi (Respiratory disturbance index-RDI): Uyku sırasında solunumsal olaylara bağlı saatteki arousal (uyuyor iken uyanmak veya daha yüzeysel bir uyku evresine geçmek) sayısı

OSAS hastalığının şiddetine göre 3'e ayrılır (The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999; Lattimore ve ark., 2003):

1. AHI 5 ile 15 arasında ise hafif şiddette OSAS
2. AHI 15 ile 30 arasında ise orta şiddette OSAS
3. AHI 30'dan büyük ise ağır şiddette OSAS

OSAS hastalarının uyku sırasında elde edilen ses kayıtlarında düzensiz, gürültülü horlama; EEG kayıtlarında ise Evre 1 NREM döneminde belirgin bir uzama; Evre 3-4 NREM ve REM dönemlerinde kısalma ve çok sayıda arousal olduğu görülmektedir. Sıklıkla 10-50 saniye süren apne ve hipopneler görüldüğü gibi, REM döneminde dakikalarca süren hipopneler de görülebilmektedir. Supin pozisyondayken apne dönemleri daha belirgin hale gelir (The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). Apneler hem REM hem de NREM dönemlerinde meydana gelmekle beraber REM dönemlerinde daha sık görülürler (Brooks ve Phillipson; Bassetti ve Gugger, 2002).

OSAS'ta PSG bulguları şöyle özetlenebilir (Bassiri ve Guillemineault, 2000; Köktürk ve Ulukavak Çiftçi, 2002):

- Yüzeysel uykuda (NREM Evre 1 ve 2) artma, derin uykuda (NREM Evre 3 ve 4) ve REM uykusunda azalma
- Sık tekrarlayan apne, hipopne ve arousallar
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon dönemleri
- REM uykusunda apnelerin sıklığı, süresi ve oksijen desatürasyonunda artma
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri
- Apne sırasında bradikardi; apne sonrası dönemde ise taşikardi ve aritmiler

2.5.3. OSAS'ın Patofizyolojisi:

Faringeal hava yolu; solunum, konuşma ve yutma gibi önemli işlevleri olan karmaşık bir yapıdır ve açık kalabilmesi büyük oranda kasların aktivitesine bağlıdır. Üst hava yolunu açık tutan başlıca etken ise faringeal dilatör kasların aktivitesidir. Kişi uyanırken faringeal dilatör kasların aktivitesi artırılarak hava yolu açık tutulmaya çalışılır (Fogel ve ark., 2004) ancak bu koruyucu mekanizma uyku sırasında devre dışı kalır ve faringeal hava yolunda daralma kaçınılmaz olur. Orta beyin ve pons arasında yerleşmiş REM uykusunun düzenlenmesinden sorumlu, Nükleus Retikülaris Pontis Oralis'te yer alan, uyku sırasındaki kas tonusu azalmasından sorumlu olan bir grup hücrenin aktivitesinin, OSAS'lı hastalarda arttığı düşünülmektedir (Kandel ve ark., 2000).

Üst hava yolunun kapanmasına neden olan en etkili kuvvet, inspirasyon sırasında oluşan negatif basınçtır. Burun boşluğundan itibaren hava yolunun herhangi bir yerinde oluşan bir daralma, havanın akciğerlere girişi sırasında daha büyük bir negatif basınç oluşmasına sebep olur (McNicholas, 2003). Obstrüktif Uyku Apneli hastalarda üst hava yolu tıkanmalarına anatomik bir yatkınlık söz konusudur (Fogel ve ark., 2004) ve tipik yeri farinkstir (Qureshi ve Ballard, 2003). Obstrüktif uyku apneli kişilerde orofaringeal daralmaya yola açan kemik, eklem, kas ve yumuşak doku anormallikleri saptanmıştır (Qureshi ve Ballard, 2003).

OSAS'lılarda üst hava yolunda meydana gelen kapanma, akciğerlerde gaz değiş-tokuşunu engelleyerek apneye sebep olur. Ortaya çıkan hipoksik-hiperkapneik durum, soluk alma çabası yaratır ancak obstrüksiyon nedeniyle soluk alma gerçekleşemez ve hipoksi artmaya devam eder. En sonunda oluşan ağır hipoksik-hiperkapneik durum, apneyi sonlandıracak bir nefes alma çabası yaratır. Bu çaba arousal (uykudan daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçiş) gelişimi ile sonuçlanır. Bu olay, bir gece boyunca yüzlerce kez meydana gelir. Soluk alma ve alveol ventilasyonundaki

bu döngüsel değişiklikler, kardiyovasküler sistem üzerinde önemli etkiler yaratır. Uyku sırasında yaşanan obstrüktif apneler, OSAS'lı hastalarda kalp hızı, pulmoner ve sistemik kan basıncı ile sağ ve sol ventriküler atım hacminde değişiklikler meydana getirir (Weiss ve ark., 1999; Lorenzi-Filho ve Bradley).

Obstrüktif apnelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri karmaşıktır.

Bu etki 3 fazda incelenmektedir :

1. Faz I'de normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi olup kalp hızı normaldir.
2. Faz II apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları artar; kalp debisi ise azalır.
3. Faz III'de apne sonlanır. Bu fazda arousal gelişimi ile solunum tekrar başlar. Oksijen satürasyonu yükselir, kalp hızı ve kan basıncı ise en yüksek seviyesine ulaşır. En yüksek kalp hızı ve arteriyal basınç, arousal ile apnenin sonlanmasından hemen sonraki 5-7 sn içinde, hipoksemi halen devam ederken gözlenir. Apne, REM uykusu sırasında ortaya çıkarsa bu değişiklikler daha da belirginleşir (Weiss ve ark., 1999).

Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan üç temel mekanizma vardır:

1. Intratorasik Negatif Basınç Artışı: Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda, muhtemelen üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin azalması sonucu (Kandel ve ark., 2000), küçük ve kapanmaya meyilli farekslerinin daralması ile apneler ortaya çıkmaktadır. Obstrüktif apneler sırasında kapalı olan üst havayoluna karşı inspirasyon çabası intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir. Apneler sırasında intratorasik negatif basıncın -80 cm H₂O civarına kadar düşebileceği bildirilmiştir (Shiomi ve ark., 1991).

Negatif intratorasik basınç;

- a. Katekolamin salınımını artırır.
- b. Kalbe venöz dönüşü arttırarak ve interventriküler septumu sola kaydırarak, sol ventrikül kompliyansını ve sol ventrikül diyastol sonu hacmini azaltır (Köktürk , 2000; Kraiczi ve ark., 2001).
- c. Torasik aortadan kanın boşalmasını geciktirerek sol ventrikül ardyükünü artırır (Roux ve ark., 2000).

Apne sırasında oluşan negatif intratorasik basınç, hipertansiyon ve diğer kardiyak komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Weiss ve ark., 1999).

2. Hipoksemi: Hipoksemi karotid kemoreseptörlerini uyararak (Fletcher, 2000) ve güçlü bir vasokonstriktör olan endotelin üretimini arttırarak (Kourembanas ve ark., 1991) yaygın vazokonstriksiyona neden olur. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; alveol hipoksisine bağlı pulmoner vasokonstriksiyon ile pulmoner hipertansiyon da oluşabilmektedir (Köktürk, 2000).

3. Sempatik Aktivasyon ve Katekolamin Salınımı: Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran arousal, sempatik aktivasyona ve katekolaminlerin salınımına neden olmaktadır (Garcia-Rio ve ark., 2000). Kalp hızı ve kan basıncındaki değişikliklerden primer olarak artan sempatik sistem aktivasyonu sorumludur. Apnenin sonunda artmış olan sempatik sistem aktivitesi, sistemik ve pulmoner dolaşımda vasokonstriksiyona sebep olur. Ayrıca OSAS'lı hastalarda sempatik sistem aktivitesinin uyanırken de sağlıklı kişilere oranla yüksek olduğu gösterilmiştir. Gün içi sempatik aktivitenin kronik olarak yüksek seyretmesi, OSAS'lı hastalarda hipertansiyon ve kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler hastalıkların altında yatan neden olarak düşünülmektedir.

2.5.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Tedavi

Uygulanacak tedavi yöntemi; polisomnografi ile belirlenen AHİ, eşlik eden hastalıklar, kardiyovasküler risk faktörleri, hastanın sosyal durumu ve tedaviye uyumu dikkate alınarak belirlenir.

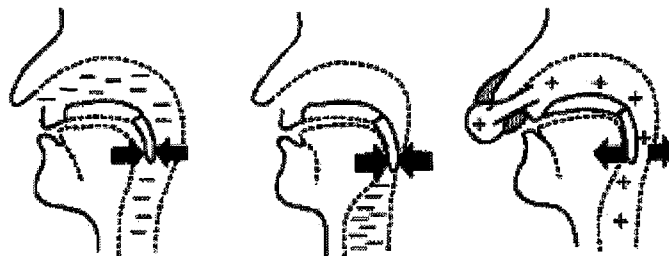
2.5.4.a. Önlemler

Öncelikle, hastalık için risk yaratan faktörlerin ortadan kaldırılması önerilmektedir. Hastaya zayıflaması ve sigara, alkol, sedatif ilaç alımını kesmesi gerektiği anlatılmalıdır. Uyku pozisyonunun düzenlenmesi de bazı hastalarda işe yarayabilir. Hastanın yan pozisyonda veya başı 30-60° desteklenerek uyuması, farinksi stabilize ederek apne frekansında azalma sağlayabilir (Qureshi ve Ballard, 2003). Kilolu olmayan ve hafif OSAS tanısı almış kişiler, pozisyon düzenlemesine daha olumlu yanıt vermektedir.

2.5.4.b. Medikal tedavi

Dekonjestanlar, intranasal steroidler ve protriptilin gibi ilaçlar, tedavi amaçlı olarak OSAS'da kullanılıyor olsalar da, apnelerin azaltılmasında etkin bir rolü ve geniş çaplı bir kullanımları yoktur.

OSAS tedavisinde en etkili ve yaygın olarak kullanılan tedavi yöntemi Nazal Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (SPHB)'dir. Bu tedavinin amacı, kapanma sırasında oluşan negatif basıncı yenmektir. Hastalara bir burun veya yüz maskesi ile, 7-15 cm H₂O değerinde pozitif basınç verilir. SPHB tedavisini yüksek basınca karşı nefes verirken zorlandığı için tolere edemeyen hastalara İki Seviyeli Pozitif Hava Yolu Basıncı (BiPAP) tedavisi uygulanır.



Şekil 2.6: SPHB tedavisinin etkisi

2.5.4.c. Ağız ve burun içi aletler

OSAS tedavisinde kullanılan ağız ve burun içi aletlerin amacı retroglossal tıkanmayı önlemektir. Yaygın kullanımı olmayan bu aletler daha çok hafif şiddetteki veya SPHB tedavisini tolere edemeyen hastalarda tercih edilmektedir (Malhotra ve White, 2002).

2.5.4.d. Cerrahi tedavi

Diğer tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı hastalarda tıkanmanın olduğu bölgeye cerrahi tedavi uygulanmaktadır. Kraniofasial anomalileri olan hastalarda, cerrahi tedavi diğer tedavilere oranla daha çok başarı sağlamaktadır. Eğer tüm bu tedaviler de başarısız kalırsa, hastalara trakeostomi açılması gündeme gelmektedir.

2.5.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu kardiyovasküler hastalıkların sık eşlik ettiği bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar hafif şiddetteki OSAS'ın dahi belirgin klinik bulgular yarattığını ortaya koymuştur (Qureshi ve Ballard, 2003). Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda görülen başlıca komplikasyonlardır. Ancak bugüne kadar uyku apneli hastalardaki kardiyovasküler morbiditenin altında yatan patofizyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu hastalarda görülen tekrarlayan noktürnal hipoksemi, kardiyak ve vasküler hastalıkların patofizyolojisinde yer alan bir seri nöral, hümorale, inflamatuvar, metabolik ve hematolojik mekanizmayı başlatır (Shamsuzzaman ve ark., 2003).

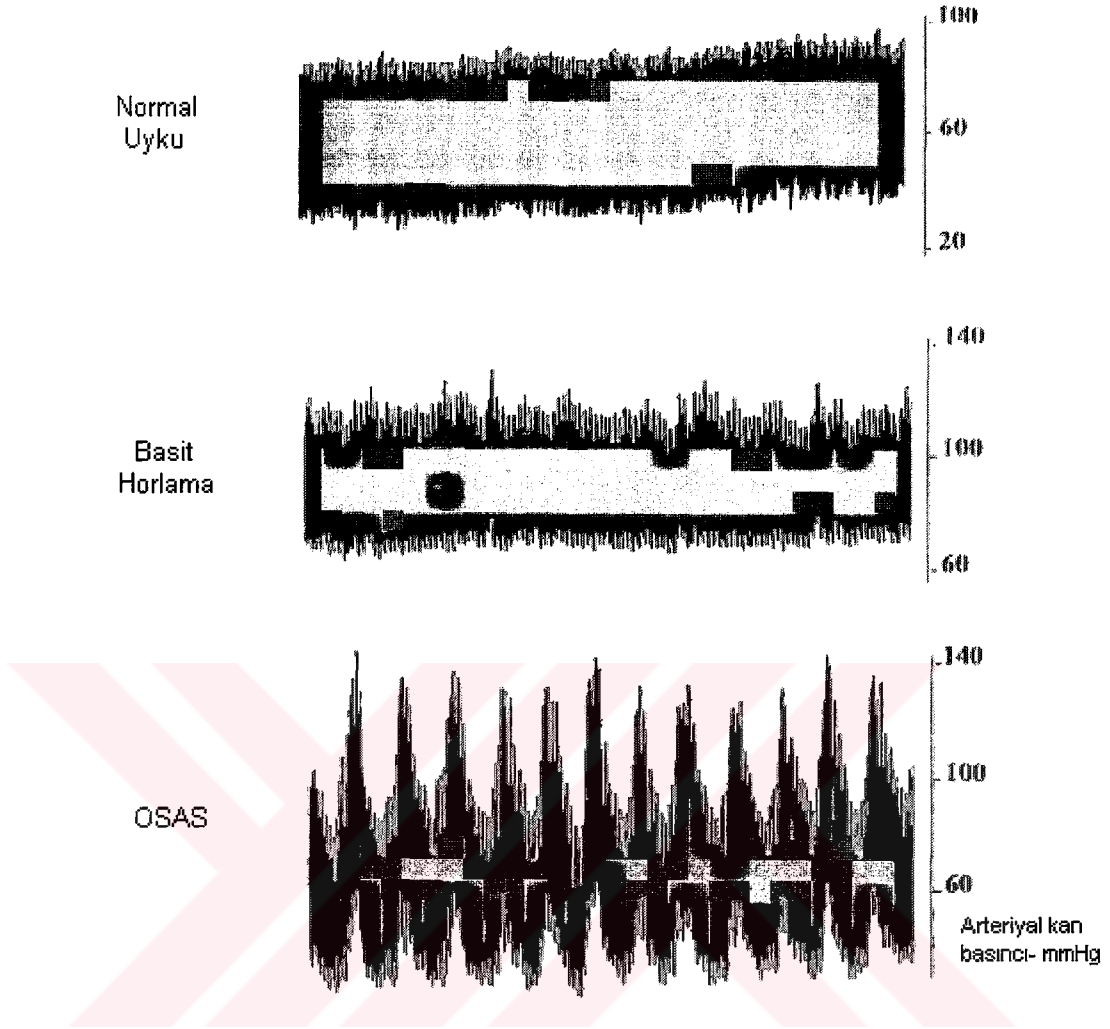
Obstrüktif uyku apne sendromu ile hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklar arasında kesin bir bağ olduğuna dair bulgular her geçen gün artmaktadır. OSAS'lı

hastaların %40'ında hipertansiyon görülürken, orta yaşlı hipertansif erkeklerin yaklaşık %30'unda da OSAS görülmektedir. OSAS'lı hastalarda apne ve hipopnelerin yarattığı noktürnal hipoksemi ve artmış adrenerjik tonus kardiak iskemiye neden olabilmektedir. Ayrıca, OSAS'lı hastalar kardiak aritmi oluşumuna daha yatkındır (Qureshi ve Ballard, 2003). Tedavi edilmeyen OSAS hastalarında kardiyovasküler morbiditenin kaçınılmaz olduğu bildirilmektedir (Peker ve ark., 2000).

2.5.5.a. OSAS ve Hipertansiyon

Obstrüktif uyku apne sendromunda en sık görülen kardiyovasküler komplikasyon hipertansiyondur. OSAS hastalarında uyku sırasında meydana gelen arteriyal kan basıncı artışları, normal ve uykusunda horlayan kişilere kıyasla daha fazla olmaktadır (Şelik 2.7). Lindberg ve ark.'ları prospektif çalışmalarında 30-69 yaşları arasında 2668 erkek olguyu; horlama, gündüz uykululuk ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından 10 yıl süreyle izlemiş; habitüel horlaması olanların %12.5'inde ve olmayanların %7.4'ünde hipertansiyon saptamışlardır. Bu çalışmada habitüel horlamanın, hipertansiyon için yaş, beden kitle indeksi, sigara, alkol kullanımı ve fizik aktiviteden bağımsız bir risk faktörü olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Lindberg ve ark., 1998).

Lavie ve ark.'larının (2000) populasyon tarama çalışmasında, OSAS şüphesi ile uyku kliniğine sevk edilen 20-85 yaşları arasında 2677 olgudan, 1426'sında OSAS saptanmış ve bu olguların %45.3'ünün hipertansif olduğu belirlenmiştir. Hastaların apne-hipopne indeksleri arttıkça sistolik ve diastolik kan basınçlarının da arttığı bulunmuştur. Obstrüktif uyku apne sendromu olmayan 1249 olguda ise %22.8 oranında hipertansiyon saptanmıştır.



Şekil 2.7: Uyku sırasında, 3 farklı kişiden 10 dakika boyunca, non-invaziv bir yöntemle alınan kan basıncı kayıtları

Peker ve ark. (2002) 30-69 yaşları arasında, hipertansiyonu veya başka bir kardiyolojik hastalığı olmayan, 60'ı OSAS'lı 122'si sağlıklı, toplam 182 orta yaşlı erkek olguyu prospektif olarak 7 yıl izlemişler; OSAS'lı olguların %36.7'sinde, OSAS'lı olmayanların ise %6.6'sında, 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalığın ortaya çıktığını görmüşlerdir. Obstrüktif uyku apne sendromu olan 52 olgudan tedaviyi etkin şekilde kullanamayan 37 olgunun %56.8'inde kardiyovasküler komplikasyon görülürken, tedavinin etkin şekilde uygulandığı 15 olguda kardiyovasküler komplikasyon oranı %6.7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar OSAS'ın, hipertansiyon için diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Wilcox ve ark. (1993) SPHB ile etkin şekilde tedavi edilen OSAS'lı hastaların, vücut ağırlıklarından ve alkol kullanımlarından bağımsız olarak, hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarının düştüğünü bulmuşlardır.

Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda, diğer hipertansif hastalardan farklı olarak, gece ve sabah kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksektir. Bazı OSAS'lı olgularda ise hastalığın ağırlığına bağlı olarak, yalnızca nokturnal hipertansiyon olabilir. Özellikle tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyon olgularının, OSAS açısından sorgulanmaları ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir.

2.5.5.b. OSAS ve Koroner Arter Hastalığı

OSAS ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Uyku sırasındaki apne dönemlerine bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin birleşik etkisinin; ateroskleroz gelişimine, dolayısıyla da myokardiyal enfarktüse yol açtığı düşünülmektedir (Hung ve ark., 1990; Weiss ve ark., 1999). Pekçok çalışma uyanmayı izleyen ilk birkaç saatte myokard enfarktüsü riskinin arttığını göstermektedir (Li, 2003; Guo ve Stein, 2003). OSAS'lı hastalarda sabah saatlerinde artan adrenerjik tonusun bu olaydan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (Aboyans ve ark., 2000). Birçok retrospektif (Schafer ve ark., 1997) ve prospektif (Mooe ve ark., 2001) çalışmada, uykuya bağlı solunum bozukluklarının koroner arter hastalığı için ciddi bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Schafer ve ark. (1999) çalışmalarında anjiyografi ile koroner arter hastalığı tespit edilen 223 olguda %30.5 oranında, koroner arter hastalığı tespit edilemeyen 66 olguda ise %19,7 oranında OSAS (AHI>10) saptamışlardır. Koroner arter hastalığı olanların ortalama AHI indeksleri, olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Koroner arter hastalığı ve

OSAS birlikteliği olan olguların %30 kadarında ise, uykunun özellikle REM döneminde miyokardiyal iskemi gelişmektedir (Aboyans ve ark., 2000). Bu nedenle koroner arter hastalığı tanısı konulan hastaların, OSAS açısından değerlendirilmesi gereklidir.

2.5.5.c. OSAS ve Kardiyak Aritmiler

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda kardiyak aritmilere oldukça sık rastlanmakta ve hastalığın şiddeti arttıkça aritmi görülme riski de artmaktadır (Lattimore ve ark., 2003). OSAS'lılarda apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının N.vagus'u ve hipokseminin de karotis cisimciğini uarması ile bradiaritmiler oluşmaktadır. Arousal oluşumu ile apnenin sonlanması vagal uyarılmayı azaltmakta, böylece apneleri takiben taşiaritmiler oluşabilmektedir.

Hem taşiaritmiler hem de bradiaritmiler, OSAS'da görülen kardiyovasküler morbiditeye katkıda bulunmaktadır (Lattimore ve ark., 2003). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda oksijen desatürasyonu ile aritmilerin ilişkisini araştıran çalışmalarda, supraventriküler bradi ve taşiaritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Cutler ve ark'nın (2002) bildirdiğine göre, Shepard ve ark. oksijen satürasyonu %60'ın altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığının belirgin olarak arttığını görmüşlerdir.

Bradiaritmiler sıklıkla REM uykusunda gelişir. OSAS'lı hastaların %10'unda atriyoventriküler blok ve asistol görülebilir (Cutler ve ark., 2002). Cutler ve ark'nın (2002) bildirdiğine göre, Guilleminault ve ark.'nın 400 olguluk geniş serisinde; %7 sinüzal bradikardi, %11 sinüzal arrest, %8-20 AV blok saptanmıştır. Bunun dışında sinüzal taşikardi ve ventriküler taşikardilere de rastlanmaktadır. Ventriküler taşikardi %0-15 gibi yüksek bir oranda

görülmektedir. Nadiren apneler sırasında ciddi ritim bozuklukları ve ani ölümler görülebilir.

2.5.5.d. OSAS ve Kalp Yetmezliği

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların yarısından çoğunda sol ve/veya sağ kalp yetmezliğine rastlanmaktadır. Apneler sırasında -80 cmH_2O 'un altına düşen intratorasik negatif basınç, sağ kalbe venöz dönüşü arttırarak; interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu hacminde azalmaya neden olur (Kraiczi ve ark., 2001). Diğer yandan, negatif intratorasik basıncın etkisi ile torasik aortadan kanın boşalması gecikir ve sol ventrikül ardyükü artar. Tüm bunlar atım hacmini azaltır; azalmış atım hacmi ile apne sırasında oluşan bradikardi ise kalp debisini düşürür.

Obstrüktif uyku apne sendromununun tedavi edilmesi ile apnelerin ve hipopnelerin önlenmesi sayesinde, kardiyovasküler komplikasyonlarda da düzelme olduğu bildirilmiştir. Endikasyonu olan hastalarda uygulanan SPHB tedavisi ile noradrenalin sekresyonu ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu azalmakta, bozulmuş olan vasodilatatör yanıt düzelmekte; böylece hipertansiyon, angina ve aritmiler kontrol altına alınmakta ve kalp yetmezliğinde de düzelme sağlanmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromu olan olgularda kardiyovasküler komplikasyonlara sık rastlandığı için, OSAS'lı hastalar kardiyak açıdan dikkatle değerlendirilmelidir. Diğer yandan hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmi ve kalp yetmezliği tanısı ile izlenen tüm olguların, özellikle de uygulanan tedavilere yeterli yanıt alınamayan kalp hastalığı olan hastaların, OSAS açısından değerlendirilmeleri gereklidir. Obstrüktif uyku apne sendromununun tedavisi ile apne ve hipopnelerin kontrolü, kardiyolojik semptomların da daha kolay kontrol altına alınmasını sağlamaktadır.

2.5.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Serebrovasküler Hastalıklar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve serebrovasküler hastalıklar arasındaki ilişki bilinmekle beraber, yakın zamana kadar hastalığın bir sebep mi yoksa sonuç mu olduğu üzerinde durulmuştur. Bulbar veya hemisferik infarktların uyku apnesi yaratma riski vardır ancak iskemik ve hemorajik inmeler ile geçici iskemik ataklar (TIA)'ın oluşma riskinin sabah saatlerinde daha yüksek olduğu (Elliott, 1998; Neau ve ark., 2002) ve farklı inme tiplerinde bile aynı şiddette ve obstrüktif tipte uyku apnelerinin olduğu dikkate alınınca (Yaggi ve Mohsenin, 2004), bunun sonuçtan çok sebep olduğu kanısına varılmıştır.

OSAS'ın seyri sırasında oluşan hipoksi ve hiperkapni, beyin damarlarının genişlemesine ve sonuçta da beyin ödeme ve kafa içi basıncının döngüsel olarak artmasına sebep olmaktadır (Yaggi ve Mohsenin, 2004). Hiperkapninin vazodilatör etkilerine rağmen, OSAS hastalarında uyku sırasında serebral kan akımı azalmaktadır (Köktürk, 2000). Bu durum da, serebrovasküler dolaşımı bozarak iskemik serebrovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Serebral hemodinamideki bu değişiklikler SPHB tedavisi ile normale dönmektedir. (Xilong ve ark., 2003).

OSAS hastalarında sabah saatlerinde arttığı gözlenen fibrinojen konsantrasyonu (Chin ve ark., 1996) da serebrovasküler hastalıkların oluşumuna katkıda bulunuyor olabilir. Ayrıca hipoksinin yol açtığı aterosklerotik olaylar da serebrovasküler hastalıklara zemin yaratmaktadır (Yaggi ve Mohsenin, 2004).

2.5.7. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Lipid Peroksidasyonu

Biyolojik sistemler, birçok fizyolojik ve patolojik olayda serbest oksijen radikalleri üretirler. OSAS'da görülen aralıklı hipoksinin de, iskemi-reperfüzyon hasarı yaratarak; oksijen radikallerinin, özellikle de süperoksit anyonlarının oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (Prabhakar, 2002).

Bir molekülün elektronları, normalde çiftler halinde bulunurlar ve bir atomik orbita etrafında dönerler. Serbest radikaller ise dış orbitalarında bir veya daha fazla çiftleşmemiş tek elektron içeren moleküllerdir (Reiter, 1998). Bir molekül bir elektron kazanarak veya bir elektron kaybederek serbest bir radikal haline gelir. Bir radikal, oluştuktan sonra tek elektronunu bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), bir başka molekülden elektron alıp çift hale gelebilir (oksidasyon), ya da non-radikal bir moleküle eklenebilir (Erbaş, 1993). Organizmada meydana gelen zararlı serbest radikallerin bazıları; süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$) ve singlet oksijen molekülü (1O_2)'dür.

Serbest radikaller çok reaktif moleküllerdir. Varlıkları kısa sürelidir (birkaç milisaniye) ve biyolojik ortamlarda çok küçük yoğunluklarda (10^{-11}) bulunurlar (Marshall ve William, 1995). Non-radikal maddelerle reaksiyona girip yeni serbest radikaller oluşturabilirler. Serbest radikallerin yol açtığı hücrel hasarlardan en iyi bilineni lipid peroksidasyonudur. Peroksidasyona en duyarlı olan yapılar poliansatüre yağ asitleridir (Yavuzer, 1993).

Son yıllarda, obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığını gösteren çalışmalar yapılmıştır. Barcelo ve ark. (2000) OSAS'lı hastalarda lipid peroksidasyonunun arttığını ve kronik SPHB tedavisi ile azaldığını göstermişlerdir. Artmış lipid peroksidasyonu OSAS'ın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini açıklamakta kullanılacak bir ipucu olabilir. Aynı yıl, Schulz ve ark. (2000) da iskemi-reperfüzyon hasarına benzer sonuçları olabileceğini düşündükleri OSAS'ta oksidatif stresin varlığını

araştıran bir çalışma planlamışlardır. Bu çalışmada tedavi almamış OSAS'lı hastaların dolaşımında nötrofillerden, kontrol grubuna kıyasla, daha çok süperoksit anyonu salındığı; 2 gecelik SPHB tedavisini takiben azalmaya başladığı, ancak uzun dönem tedavinin ardından normal seviyesine döndüğü bulunmuştur.

Dyugovskaya ve ark. (2002), OSAS'lılarda gece boyu tekrarlanan apne-hipopnelerin, monosit ve endotel aktivasyonuna neden olarak oksidatif metabolizmayı ve ateroskleroza harekete geçirdiğini söylemektedirler. Lavie (2003) da OSAS'ın pek çok mekanizmayı harekete geçiren bir hastalık olduğunu; oksijen radikal üretiminin, lökosit adezyonunun, homosistein konsantrasyonunun, okside LDL miktarının artmasının ve nitrik oksit (NO) seviyesinin azalmasının, bu hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığını ileri sürmektedirler.

OSAS'lı hastalarda antioksidan kapasitenin sağlıklı kişilere göre daha düşük olduğunu ileri süren çalışmalar (Christou ve ark., 2003) olduğu gibi; OSAS ile oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu arasında ilişki kuramayan çalışmalar da vardır (Öztürk ve ark., 2003).

OSAS'ın seyri sırasında oluşabilecek bir oksidatif stres, dolaşımda seyreden hücreleri ve en çok da eritrositleri etkileyecektir. Eritrositler oksidatif hasara çok açıktırlar. Oksijen taşıyıcısı oldukları için aralıksız olarak yüksek oksijene ve serbest radikallere maruz kalırlar (Kurata ve ark., 1993). Eritrositlerde doymamış yağ asitleri, moleküler oksijen ve demir iyonlarının bol miktarda bulunması, bu hücreleri aerobik ortamda oluşan oksijen radikallerinin zararlı etkilerine açık ve duyarlı yapmaktadır. Oksidan bir maddeye maruz kalan eritrositlerde hem zar lipidleri hem de proteinler bir takım değişikliklere uğramaktadır. Oksidan maddelerin neden olduğu hasar, zar proteinleri ve lipidlerinin yanısıra sitozolik proteinlerin yapısında da tahribata neden olmakta ve bu nedenle hücrenin hayati işlevlerini olumsuz yönde etkilemektedir (Kılınç ve ark., 1993).

Eritrositlerde hergün toplam hemoglobinin %3'ü oksihemoglobinden methemoglobine dönüşür ve bu reaksiyon sırasında süperoksit anyon radikalleri açığa çıkar. Hücre dışında ise, granülositler ve makrofajlar süperoksit anyon radikalleri ve hidrojen peroksit açığa çıkarırlar. Eritrositler 120 günlük yaşam süreleri boyunca membran lipid ve protein içeriklerinde, enzim aktivitelerinde, iyon geçirgenliklerinde, büyüklüklerinde ve deformabilitelerinde değişimler geçirirler (Kurata ve ark.,1993). Artmış oksidatif stress koşullarında eritrositlerdeki bu değişimler daha büyük ve belirgin olarak karşımıza çıkar. Eritrosit işlevlerinin bozulması da hemoreolojik patolojilere sebep olur.

2.5.8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kan Viskozitesi

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda sempatik aktivitenin, arteriyal hipertansiyonun ve kardiyak aritmilerin arttığı bilinmesine rağmen artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların altında yatan fizyopatoloji bugün için netlik kazanmamıştır. OSAS'lı hastalarda bazı hematolojik değişikliklerin olduğu, son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmaya başlanmıştır. Nobili ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada, 12 ağır OSAS'lı hastanın hematokrit, fibrinojen ve tam kan viskozitesi değerlerinin sabah saatlerinde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. 2002'de Reinhart ve ark. ise en az 6 aydır SPHB tedavisi almakta olan 13 OSAS'ının plazma viskozitelerinin, hematokrit ve fibrinojen değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda tedaviye tek gece ara verilmesinin bu parametrelerde bir fark yaratmadığını bulmuşlardır.

Krieger ve ark. (1990), tek gecelik bir SPHB tedavisinin sabahki hematokrit değerlerini düşürdüğünü buldukları çalışmadan iki yıl sonra (Krieger ve ark., 1992), uzun süreli SPHB tedavisinin de sabahki hematokritte ve eritrosit sayısında belirgin azalma sağladığını göstermişlerdir.

Yapılan bu çalışmalarla, OSAS hastalarında bazı hemoreolojik değişikliklerin oluştuğu ve kan viskozitesinin arttığı artık bilinmektedir. Ancak

kan viskozitesinde meydana gelen artmanın, kan viskozitesini belirleyen parametrelerden hangilerine bağlı olduğu halen tartişma konusudur. Biz de bu çalışmada, ağır OSAS olgularında kan viskozitesini belirleyen parametrelerden plazma viskozitesini ve eritrosit deformabilitesini incelemeyi amaçladık.



3. YÖNTEM VE GEREÇLER:

3.1. Hasta Grubu:

Ekim 2003 – Mayıs 2004 tarihleri arasında Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarında Polisomnografi ile ağır OSAS tanısı alan ve apne-hipopne indeksi (AHI) 30'dan büyük olan 39-61 yaşları arasında, 11 hasta (3 kadın - 8 erkek) çalışmaya alındı. Her hastaya çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı onam formu imzalatıldı ve Etik Komite izni alındı.

Araştırmaya alınan hastalara, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezi'nde, uyku testi öncesi, uykuya ilgili şikayetlerini ve uyku bozukluklarında gelişebilecek olan bulgularını belirlemek amacıyla anket formu doldurtuldu. Bu anket formu ile hastaların horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi OSAS temel bulgularını gösterip göstermedikleri değerlendirildi. Gündüz aşırı uyku halini objektif olarak değerlendirmek amacıyla Epworth Uykululuk Skalası kullanıldı. Bu skala ile elde edilen puan 12'nin üzerinde ise gündüz aşırı uyku hali olduğu kabul edildi.

Hastalar ön değerlendirilmeden sonra, randevu verilerek bir gece uyku laboratuvarına polisomnografi testi yapılmak üzere çağrıldılar. Hastalardan laboratuvara gelecekleri gün, gün içinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları, alkol ya da uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler, vs) kullanmamaları istendi. Gece saat 21.30'da laboratuvara gelen hastalar hazırlanarak, ortalama saat 23.00'te kayıda başlandı. Kayıt sabah hastaların uyandığı saatte sonlandırıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların EEG, EOG, çene altı ve bilateral tibial elektromiyogramları ve EKG'leri polisomnografi ile kaydedildi. Nasal-oral '*thermistor*' ile hava akımı ve torakoabdominal '*piezoelektrik*'

kemerler ile solunum eforu ölçüldü. Arteriyal oksihemoglobin satürasyonu ise Medcare Monet Porti 5-16/ASD model pulse oksimetre cihazı ile ölçüldü. Bütün veriler bilgisayarlı polisomnografi sisteminde (Rembrandt Analysis Manager Software version 5.2, Medcare Automation, Netherland) toplandı.

Uyku evreleri 30 saniyelik dönemlerle Rechtschaffen ve Kales kriterlerine göre değerlendirildi. Her dönemde hastaların apne-hipopne sayıları, EEG arousalları, oksihemoglobin desatürasyonları saptandı. Ayrıca uyanıklık, REM ve NREM, solunum sayıları hesaplandı.

Hastaların AHI ortalaması 55.2 ± 24.53 /saat ve vücut kitle indekslerinin (BMI) ortalaması 31.06 ± 3.71 idi.

Hastalardan dört tanesi diabetes mellitus ve beş tanesi hipertansiyon tanısı ile izlenmekteydi ve bu sebeple çeşitli ilaçlar kullanmaktaydılar. Hastaların sadece iki tanesi sigara içmekteydi.

3.2. Kontrol Grubu:

Kontrol grubu için hastalarla benzer yaş ve cinsiyette, sigara içmeyen sağlıklı kişilerle temasa geçildi ve çalışma hakkında bilgi verildi. 11 kişi hastalara uygulanan hemoreolojik prosedürün aynısının kendilerine de uygulanmasını kabul etti. Bu kişiler 3'ü kadın, 8'i erkek; 38 ile 60 yaşları arasında; tıbbi hikayeleri ve genel muayeneleri itibari ile sağlıklı kişilerdi. Hiçbirisinde kardiyovasküler hastalık, diyabet gibi kronik bir hastalık yoktu ve ilaç kullanmıyorlardı.

Bu kişilerde OSAS semptomlarının varlığı (ör: horlama, tanıklı apne, günüçi aşırı uykululuk, gibi...) bir anket yardımı ile araştırıldı. Kontrollerin Epworth Uykululuk Skala ortalaması 4'ten küçük idi. BMI'leri ortalama 26.5 ± 3.14 idi.

3.3. Hemoreolojik İncelemeler:

Hasta ve kontrol gruplarından kan örnekleri bir gecelik açlığı takiben sabah saat 08:30 ile 09:00 saatleri arasında, akşam ise 16:30 ile 17:30 saatleri arasında iki kez, oturur pozisyondayken ante-kübital venden heparinize bir enjektör ile alındı. Kanlar alınır alınmaz işlem yapılmak üzere +4 °C'deki soğuk odaya götürüldü. Ölçümler kan alındıktan sonra en geç 2 saat içinde gerçekleştirildi.

3.3.1. Eritrosit Deformabilitesi:

Eritrosit deformabiliteleri "Filtrasyon Yöntemi" kullanılarak ölçüldü. Bu amaçla %10'luk eritrosit süspansiyonları hazırlandı. Heparinize kan örnekleri santrifüjlendikten sonra plazma kısmı viskozite ölçümleri için ayrıldı. Lökosit ve trombosit katmanı (buffy coat) yine pipet yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra eritrosit kitlesi izotonik PBS tamponu (lt'de 8.0 gr NaCl, 0.2 gr KCl, 1.15 gr Na₂HPO₄, 0.2 gr KH₂PO₄; pH= 7.4) ile yıkandı; lökosit, trombosit ve plazma proteinlerini tamamen uzaklaştırmak için 2 kez lökosit filtresinden (Immugard RC III) geçirildi.

Tekrar santrifüjlenen kan örneklerinden elde edilen eritrosit paketleri kullanılarak, PBS tamponu içinde %10'luk eritrosit süspansiyonları hazırlandı. 1ml %10'luk eritrosit süspansiyonu, 37°C'de, yerçekiminin etkisi altında, 5µm çaplı silindirik porları olan polikarbonat filtrelerden (Whatman Nucleopore) süzüldü. Süzülme süresi bölümümüzde geliştirilen (Hacettepe Araştırma Fonu Proje No: 96.01.101.002), fiber optik sistem ile çalışan elektronik bir cihaz aracılığıyla ölçüldü.

1ml %10'luk eritrosit süspansiyonunun filtreden geçiş süresi, aynı filtreden 1 ml tampon çözeltinin geçiş süresine oranlanarak deformabilite indeksi bulundu. Deformabilite indeksinin büyümesi, eritrositlerin deformabilite yeteneğinin azaldığını ifade ediyordu.

Deformabilite İndeksi = $DI = T_1/T_2$

T_1 : 1ml %10'luk eritrosit süspansiyonunun filtreden geçiş süresi

T_2 : 1 ml tampon çözeltinin filtreden geçiş süresi

3.3.2. Plazma Viskozitesi:

Plazma viskozitesi cone-plate viskometre ile 11.25 ile 450 sn^{-1} arasında değişen, altı farklı kayma hızında ölçüldü. Ölçümler 37°C'de gerçekleştirildi, altı ölçümün ortalaması alındı.

3.3.3. Kan Sayımı Değerleri:

Sabah ve akşam alınan kan örneklerinde, hasta ve kontrol gruplarındaki her deneğin hemoglobin, hematokrit, lökosit, eritrosit, trombosit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), RDW (Kırmızı Küre Dağılım Genişliği-Red Cell Distribution Width) değerleri ölçüldü. Ölçümler elektronik bir kan sayım cihazı ile yapıldı.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

Deneylerden elde edilen sonuçlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın yardımıyla "SPSS for Windows" istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde bağımlı gruplarda Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi, bağımsız gruplarda Mann-Whitney U Testi ve ölçülen parametreler arasındaki ilişkinin saptanmasında da Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değerlendirmesi için yanılma olasılığı (P değeri) 0.05 olarak seçildi. Test sonuçları $P < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul İzni:

Bu araştırma H.Ü.T.F. Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 23.10.2003 tarih ve FON 03/33-11 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR:

4.1. Deneklerin Genel Özellikleri:

Tablo 4.1'de hasta grubunu, tablo 4.2'de kontrol grubunu oluşturan deneklerin genel özellikleri gösterilmiştir. Hastaların kan sayımı değerleri toplu halde tablo 4.3'te bulunmaktadır.

Hasta ve kontrol gruplarındaki denekler yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi yönünden benzer gruplar oluşturmaktadır. Hastaların yaş ortalaması 50.18 ± 8.06 (ortalama \pm standart sapma) ve vücut kitle indekslerinin (BMI) ortalaması $31.06 \pm 3,71 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması 46.36 ± 8.52 ve vücut kitle indekslerinin (BMI) ortalaması ise $26.56 \pm 3.14 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur.

Hastaların apne-hipopne indeks ortalaması $55,2 \pm 24.53/\text{saat}$ 'dir. Hastaların gece ölçülen O_2 satürasyonu ortalaması $\%91 \pm 2.19$; gündüz ölçülen O_2 satürasyon ortalaması $\%94.82 \pm 1.99$ 'dur.

Tablo 4.1: Hasta grubunun genel özellikleri

| Hasta no | Cinsiyet | Yaş | BMI (kg/m ²) | AHI | Ort. O ₂ Sat gece (%) | Ort. O ₂ Sat gündüz (%) |
|----------|----------|-----|--------------------------|-------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1 | E | 46 | 30.12 | 56.45 | 90 | 96 |
| 2 | K | 61 | 38.65 | 51.29 | 92 | 97 |
| 3 | E | 43 | 31.74 | 41.75 | 94 | 96 |
| 4 | E | 42 | 29.70 | 33.38 | 92 | 97 |
| 5 | E | 50 | 33.79 | 92.39 | 86 | 94 |
| 6 | E | 56 | 24.91 | 34.00 | 92 | 97 |
| 7 | E | 42 | 28.40 | 55.98 | 90 | 93 |
| 8 | K | 39 | 33.59 | 56.92 | 92 | 93 |
| 9 | E | 57 | 30.47 | 34.70 | 93 | 95 |
| 10 | K | 59 | 27.34 | 41.38 | 91 | 94 |
| 11 | E | 57 | 33 | 109 | 89 | 91 |

Tablo 4.2: Kontrol grubunun genel özellikleri

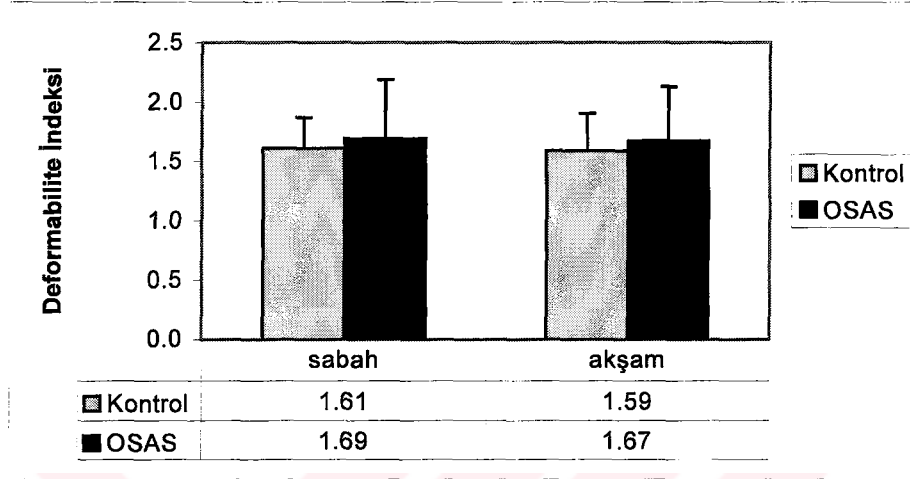
| Denek no | Cinsiyet | Yaş | BMI (kg/m ²) | Epworth Uykululuk sakası |
|----------|----------|-----|--------------------------|--------------------------|
| 1 | E | 49 | 32.00 | 4 |
| 2 | E | 39 | 27.76 | 8 |
| 3 | K | 39 | 23.67 | 6 |
| 4 | E | 40 | 24.86 | 0 |
| 5 | K | 54 | 26.56 | 4 |
| 6 | E | 60 | 29.98 | 3 |
| 7 | K | 58 | 28.04 | 2 |
| 8 | E | 47 | 23.80 | 3 |
| 9 | E | 36 | 29.01 | 5 |
| 10 | E | 49 | 24.07 | 3 |
| 11 | E | 38 | 21.78 | 5 |

Tablo 4.3: Kontrol ve hasta gruplarının kan sayımı değerleri (ortalama \pm std. sapma)

| | | WBC (10 ³ / μ l) | RBC (10 ⁶ / μ l) | Hb (g/dl) | Hct (%) | MCV (fl) | MCH (pgr) | MCHC (gr/dl) | RDW (%) |
|----------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Kontrol | Sabah | 6.08 (\pm 1.74) | 4.93 (\pm 0.47) | 14.34 (\pm 0.90) | 42.09 (\pm 3.04) | 85.59 (\pm 3.03) | 29.19 (\pm 1.47) | 34.07 (\pm 0.75) | 12.95 (\pm 0.38) |
| | Akşam | 6.44 (\pm 1.15) | 4.53 (\pm 0.49) | 13.79 (\pm 1.03) | 38.66 (\pm 4.17) | 85.45 (\pm 3.25) | 30.62 (\pm 2.58) | 35.87 (\pm 3.05) | 13.00 (\pm 0.33) |
| OSAS | Sabah | 7.82 (\pm 2.57) | 4.78 (\pm 0.48) | 13.58 (\pm 1.58) | 40.58 (\pm 3.99) | 85.33 (\pm 8.29) | 28.85 (\pm 2.73) | 33.40 (\pm 1.23) | 13.69 (\pm 1.00) |
| | Akşam | 7.79 (\pm 1.44) | 4.74 (\pm 0.64) | 13.38 (\pm 1.75) | 40.04 (\pm 4.73) | 84.88 (\pm 7.97) | 28.40 (\pm 3.18) | 33.38 (\pm 0.96) | 13.63 (\pm 1.03) |

4.2. Eritrosit Deformabilite İndeksi:

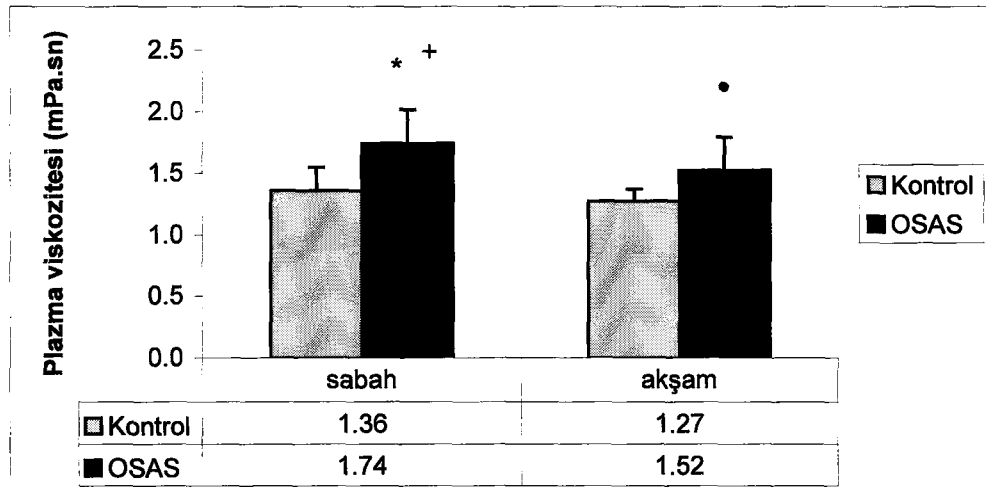
Eritrosit deformabilite indeksleri karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0.05$). Grupların sabah ve akşam ölçülen değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($P>0.05$) (Şekil 4.1)



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol gruplarında deformabilite indeksi

4.3. Plazma Viskozitesi Değerleri:

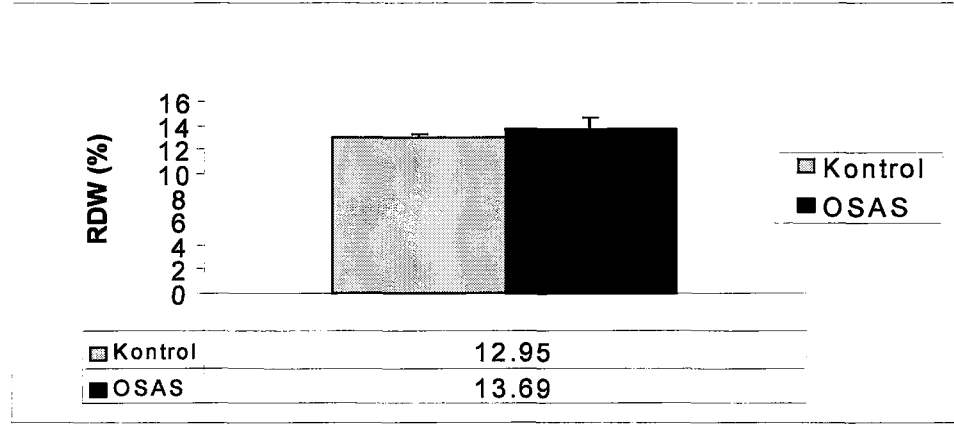
OSAS'lı hastaların sabah ölçülen plazma viskoziteleri, akşama göre daha yüksek (+) ($P< 0.02$) ve hem sabah (*) ($P=0.002$) hem de akşam (•) ($P< 0.02$) ölçülen değerleri de kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Kontrol grubunun sabah ve akşam ölçülen viskozite değerleri arasında ise anlamlı bir fark yoktu.



Şekil 4.2: Hasta ve kontrol gruplarında plazma viskozitesi

4.4. RDW Değerleri:

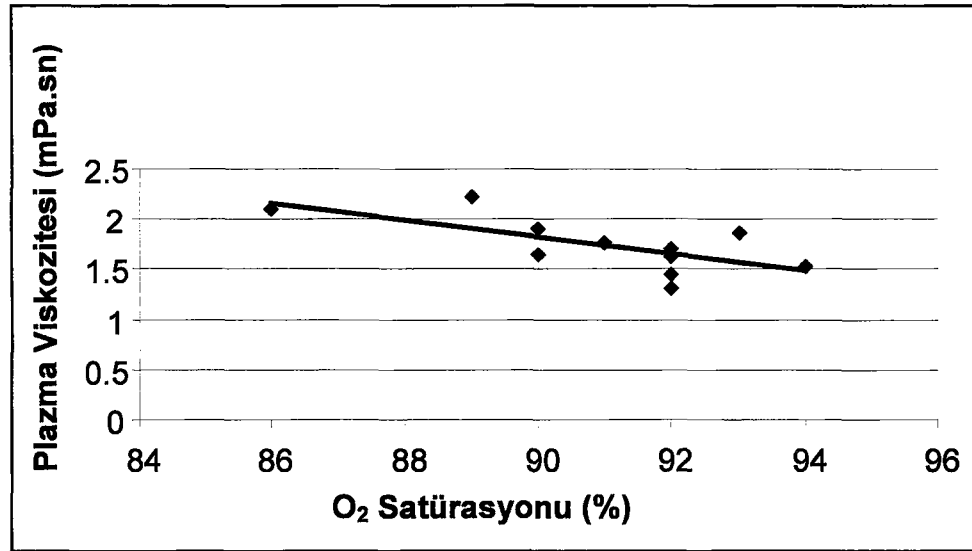
Hastaların sabah ölçülen RDW değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($P<0.05$).



Şekil 4.3: Hasta ve kontrol gruplarının sabah ölçülen RDW değerleri

4.5. Plazma Viskozitesi ile Gece Ölçülen Ortalama O₂ Satürasyon Değerleri Arasındaki İlişki:

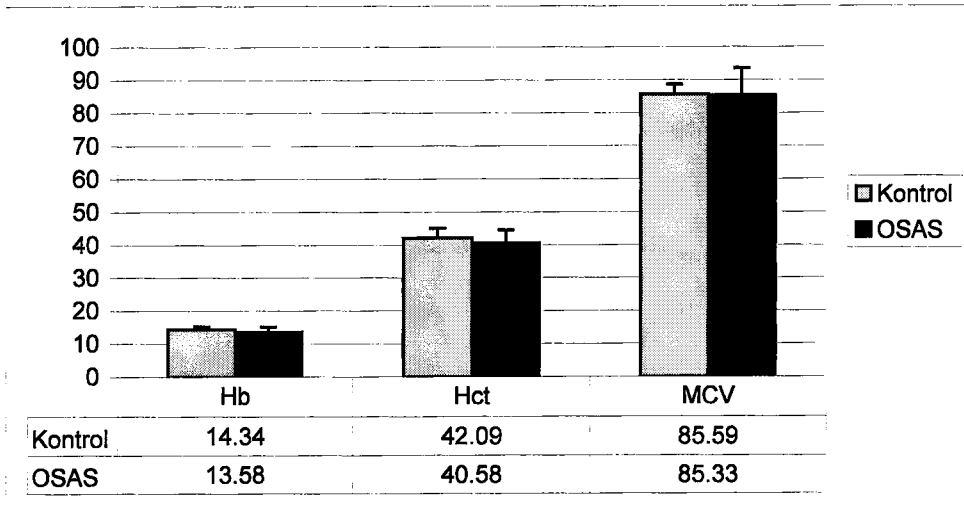
Hastaların sabah ölçülen viskozite değerleri ile gece ölçülen ortalama O₂ satürasyon değerleri arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.648$, $P<0.035$).



Şekil 4.4. Hasta grubunda sabah ölçülen plazma viskozitesi ile gece ölçülen ort. O₂ satürasyonu arasındaki ilişki

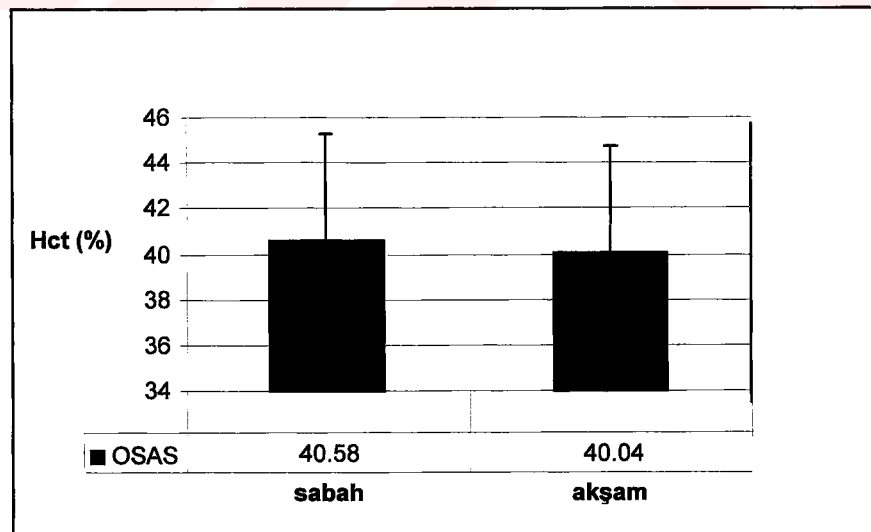
4.6. Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) ve MCV değerleri

Hastaların sabah ve akşam ölçülen Hb, Hct ve MCV değerleri ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı ($P > 0.05$).



Şekil 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının sabah ölçülen Hb, Hct ve MCV değerleri

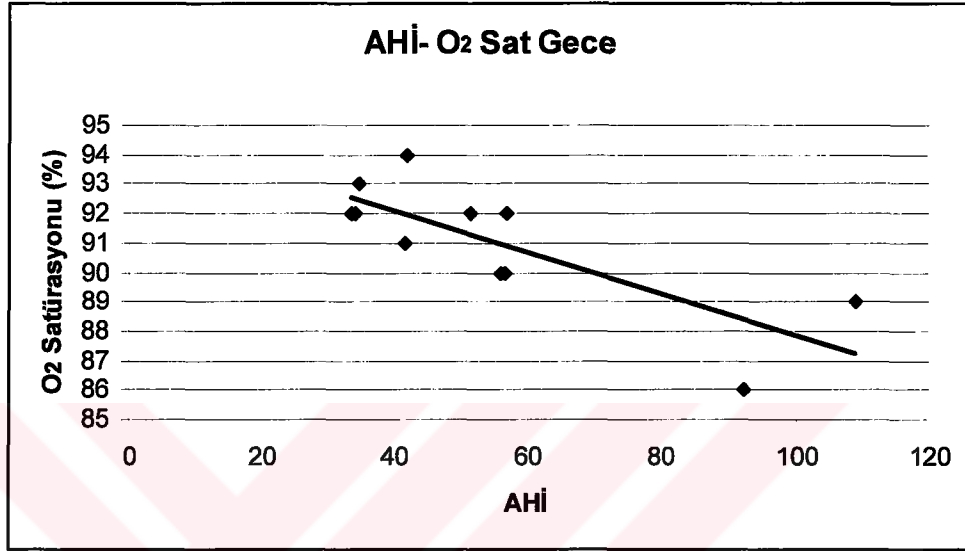
Hastaların sabah ve akşam ölçülen Hct değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P > 0.05$). Kontrol grubunun sabah ölçülen hematokrit değerleri ise akşama göre daha yüksekti ($P < 0.03$)



Şekil 4.6 Hastaların sabah ve akşam ölçülen hematokrit değerleri

4.7. AHİ ile Gece Ölçülen Ortalama O₂ Satürasyonu Arasındaki İlişki

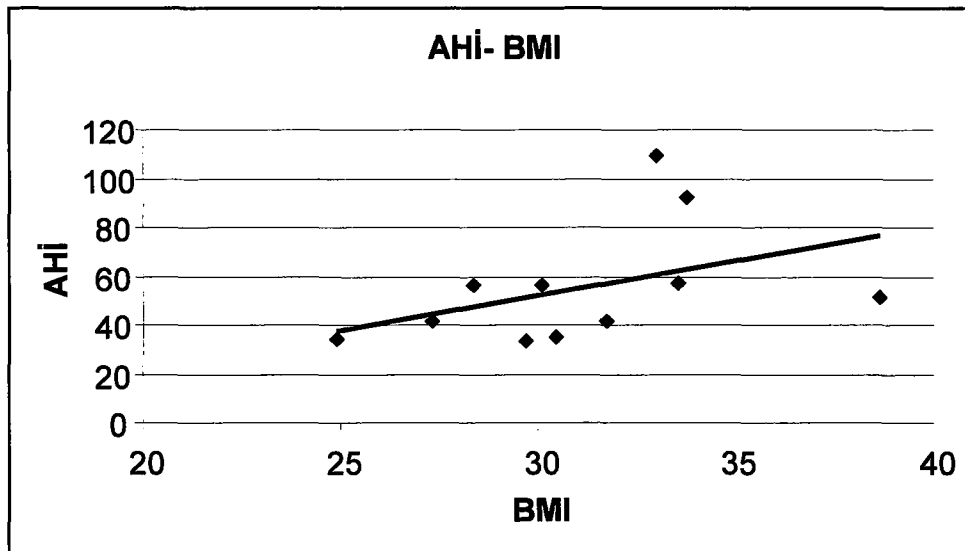
Hastaların apne-hipopne indeksleri ile gece ölçülen ortalama O₂ satürasyonu arasında negatif korelasyon bulundu ($r=-0.667$, $P<0.03$)



Şekil 4.7 Hastaların AHİ'leri ile gece ölçülen ortalama O₂ satürasyonları arasındaki ilişki

4.8. AHİ ile BMI Arasındaki İlişki:

Hastaların apne-hipopne indeksleri (AHİ) ile vücut kitle indeksleri (BMI) arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0.609$, $P<0.03$)



Şekil 4.8 Hastaların AHİ'leri ile BMI arasındaki ilişki

4.9. Hastaların Plazma Viskozitesi ile AHİ Arasındaki İlişki:

Hastaların sabah ölçülen plazma viskoziteleri ile AHİ arasında korelasyon bulunamadı ($r=0.491$, $P>0.05$).

4.10. Hastaların Plazma Viskozitesi ile BMİ Arasındaki İlişki:

Hastaların sabah ölçülen plazma viskoziteleri ile BMİ arasında korelasyon bulunamadı ($r=0.555$, $P>0.05$).

4.11. Hastaların Sabah Ölçülen RDW değerleri ile Gece Ölçülen Ortalama O₂ Satürasyonları Arasındaki İlişki:

Hastaların sabah ölçülen RDW değerleri ile gece ölçülen ortalama O₂ satürasyonları arasında korelasyon bulunamadı ($r=0.433$, $P>0.05$).

5. TARTIŞMA

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) toplumda görülme sıklığı yüksek olan, sonuçları uykuda ölüme kadar varabilen bir uyku solunum bozukluğu hastalığıdır ve kardiyovasküler-serebrovasküler komplikasyonlar bu hastalığa sıklıkla eşlik eder. Bu hastalıkta karşımıza çıkan vasküler riskin altında yatan mekanizmalar bugün için netlik kazanmamıştır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, OSAS hastalarında sabah saatlerinde hematokrit, fibrinojen ve tam kan viskozitesi değerlerinin yüksek olduğu ortaya konmuştur (Chin ve ark., 1996; Nobili ve ark., 2000). Ayrıca bu hastalarda artmış plazma viskozitesi, artmış platelet aktivasyonu ve agregasyonu, azalmış fibrinolitik aktivite ve hemokonsantrasyon gibi bir takım hematolojik değişikliklerden de söz edilmektedir (Nobili ve ark., 2000; Reinhart ve ark., 2002). Tüm bu değişiklikler, kan viskozitesini etkileyerek OSAS'lı hastalardaki vasküler hastalıkların zeminine katkıda bulunuyor olabilirler.

Bu çalışmada, OSAS hastalarında görülen kardiyovasküler-serebrovasküler komplikasyonların fizyopatolojisine, kan viskozitesinin belirleyicilerinden olan plazma viskozitesi ve eritrosit deformabilitesi değişikliklerinin katkısı araştırılmıştır. Bu çalışma, Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda gece yaşanan hipoksinin, sabah saatlerinde eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesi üzerine etkisinin olup olmadığını; akşama kadar normal solunum ve oksijenizasyonla olası bir düzelmeyen yaşanıp yaşanmadığını incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında kan viskozitesini belirleyen parametrelerden olan eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesinin ölçülmesinin yanısıra; eritrosit sayısı, hematokrit, hemoglobin, MCV, MCH, MCHC ve RDW değerleri ölçülerek, eritrosit deformabilitesi ve kan viskozitesi üzerine olası etkilerinin saptanması planlanmıştır.

Çalışmamızın sonucunda, OSAS hastalarında eritrosit deformabilite indeksinin, az da olsa, uzamış olduğunu görmemize rağmen, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İncelediğimiz hemoglobin, MCV, MCH ve MCHC değerleri de hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermemiştir. MCHC eritrositlerin internal viskozitelerini yansıtan bir parametredir ve MCHC değerinin artması deformabiliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. MCV değerinin artması da eritrositlerin belli çapta porlara sahip filtrelerden geçişini dolayısıyla deformabiliteyi güçleştirmektedir. Sözü geçen parametrelerde gruplar arası fark bulunamaması, çalışmamızda gösterdiğimiz deformabilite bulguları ile uyum içindedir. OSAS hastalarında, eritrosit deformabilitesinde kontrol grubuna kıyasla bir fark bulunamazken, plazma viskozitesinin OSAS hastalarında sabahları daha yüksek olmakla beraber tüm gün boyunca yüksek seyrettiği bulunmuştur. Kan viskozitesinin belirleyicilerinden biri olan hematokrit değeri de gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu da bize, OSAS'ta kan viskozitesindeki artışın, büyük oranda plazma viskozitesinin artmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Kan akımını, kan damarlarının geometrisi ve perfüzyon basıncı gibi akım şartları ve kan viskozitesi, hematokrit, plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi ve aksiyal migrasyon gibi kanın akım özellikleri belirler. Bu parametreler birbirleri ve diğer vücut işlevleri ile etkileşim halindedirler. Plazma viskozitesi kan akımının düzenlenmesinde büyük bir önem taşır ve kardiyovasküler riski belirleyen parametrelerden biri olarak kabul edilir. Kan viskozitesi arttığında nabız basıncında azalma, periferik ödem ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler belirtiler oluşabilir (Koenig ve Ernst, 1992).

Kan viskozitesindeki değişikliklerin kan akımını en çok etkilediği yer, eritrositlerin çapından daha dar çapa sahip olan kapiller yatak ve dolaşımdaki en düşük akım hızına sahip olan venlerdir. Kan viskozitesinin artması özellikle venöz sistemde akımı engelleyerek, lokal ve sistemik dolaşım bozukluklarına

sebepl olur. Dolaşım sistemi viskozite artışına vazodilatasyon ile cevap verir ancak cevap yeterli olmazsa kapillerlerde akım yavaşlar ve staz riski doğar. Akım hızının düşmesi, elips şeklini almış eritrositlerin dinlenim hallerindeki diskoid şekillerine geri dönmelerine sebepl olur. Eritrositlerin tank-paleti hareketi de bu koşullarda sekteye uğrar. Eritrosit agregasyonunu da artmaya başlar. Kayma kuvvetinin azalması damar endotel hücreleri arasındaki etkileşimi bozmaya ve hücreler arası bağlantıları genişletmeye başlar. Değişen endotel yapısı polimorfonükleer lökositleri aktive eder ve hasarlı endotele yapışmalarına sebepl olur. Trombositler de burada birikirler. Tüm bu olanlar, ateroskleroz gelişimine neden olur (Koenig ve Ernst, 1992).

Ayrıca, plazma fibrinojen konsantrasyonunun artması da, vasküler hastalıklar açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Wilhelmsen ve ark., 1984). Fibrinojen, faktör VII, plazma viskozitesi, hematokrit, eritrosit agregasyonu ve beyaz küre sayısı gibi hemoreolojik etkenler, akut trombotik olayların gelişiminde önemli oldukları gibi ateroskleroz fizyopatolojisinde de rol alırlar (Koenig ve Ernst, 1992).

Viskozitedeki artışa cevaben kan akımını arttırmaya çalışan diğler bir mekanizma, kan basıncının artırılmasıdır. Bu da, dolaşımdaki yükü artırır ve hipertansiyona meyil yaratır. Bu sebeple atherosklerozu, hipertansiyonu ve kardiyak iskemisi olan hastalarda kan akımını arttırmak için vazodilatasyon yerine, kan viskozitesinin düşürülmesi daha uygun bir tedavi yolu olabilir. Daha düşük kan viskozitesi, kan basıncını ve damar duvarındaki sürtünmeyi azaltarak, atherosklerotik hasara neden olan etkenleri hafifletecektir (Çınar ve ark., 1999).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda gece boyu yaşanan hipoksinin ve arousal'ların sonucu olarak, sabahları kan basıncı ve sempatik aktivitenin normal kişilere kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir. OSAS'lılarda sabahki kan basıncı değerleri, akşam değerlerine kıyasla daha yüksektir. Bu hastalarda kan basıncındaki değişiklikler döngüsel bir patern izlerler ve apne

dönemleri ile uyumludurlar. OSAS'lı bir hasta, hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca geceleri veya gün boyu hipertansif olabilir (Köktürk, 2000). Kan basıncı, kan akımı ve vasküler direncin yanısıra, kanın reoloji ile ilgili özelliklerinden de etkilenir. Hipertansiyon, trombotik olaylara yatkınlık yaratarak OSAS hastalarında gözlenen kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için zemin yaratıyor olabilir. Esansiyel hipertansiyonu olanlarda hematokrit, fibrinojen, plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonunda artma ve eritrosit deformabilitesinde bozulma saptanmaktadır. OSAS'lılarda görülen artmış kan basıncı, kan viskozitesinin değişmesine neden oluyor olabilir (Sandhagen, 1999).

Dolaşım sisteminde kan basıncı, kan viskozitesi ve hematokrit değeri arasında güçlü bir etkileşim söz konusudur. Hematokrit değeri %25 ile %60 arasında değişirken, her %11'lik hematokrit artışı kan viskozitesinde %20'lik artışa neden olur. Bu durumda Hagen-Poiseuille Eşitliği'ne göre kan akım hızı %16 oranında azalır ve doku iskemisi için risk yaratır. Dolaşım sistemini dengede, yani kan akımını iskemiye önleyecek seviyede tutabilmek için kan basıncında %20'lik bir artışa veya yaklaşık %5'lik bir vazodilatasyona ihtiyaç vardır. Atherosklerotik ve hatta birçok normal damarın vazodilatasyon kapasitesinin az olduğu göz önünde bulundurulacak olursa, böyle bir durumda doku perfüzyonun sağlanmasında kan basıncı artışının kaçınılmaz olduğu söylenebilir (Çınar ve ark., 1999; 2001).

Bugün, pek çok hastalığın bir ritime sahip olduğu ve bazı dönemlerde riskinin arttığı bilinmektedir. Hastalarda özellikle sabah saatlerinde kalp krizlerinin ve inmelerin daha sık meydana geldiği gözlenmektedir. Örneğin sabah 6 ile öğlen 12 saatleri arasında kalp krizi riskinin %40, ani kardiyak ölümlerin %29 ve inmelerin de %49 oranında arttığı bulunmuştur (Cohen ve ark., 1997). Kalp hızı, kan basıncı, plazma norepinefrin seviyesi ve renin aktivitesinin sabah saatlerinde daha yüksek olduğu ve sonuçta artan miyokard oksijen ihtiyacının sabahları iskemik ataklara neden olabileceği düşünülmektedir. Tam kan viskozitesinin de sabah saatlerinde arttığına dair bulgular vardır (Ehrly ve

Jung, 1973). Pekçok araştırmacı yüksek kan viskozitesi, hematokrit ve plazma fibrinojen düzeylerinin iskemik hastalıkların sabah saatlerindeki artışından sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür (Wood ve Kee, 1985; Pocock ve ark., 1989). OSAS'ta sabah saatlerinde kan viskozitesinin yüksek bulunması, OSAS'ın sabah saatlerindeki bu artmış kalp krizi ve inmelerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanların OSAS açısından değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Ancak ağır OSAS hastalarında kan viskozitesinin tüm gün boyunca yüksek seyretmesi, bu hastalıkta ortaya çıkan komplikasyonlardan diüurnal ritimden çok, hastalığın seyrine bağılı gelişen patolojilerin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Sabah saatlerinde OSAS hastalarının plazma viskozitelerinin akşama kıyasla daha yüksek olması, OSAS'lılarda sabah saatlerinde kanın yoğunlaşmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Sağlıklı kişilerde uyku sırasında idrar akımı ve sodyum itrahi azalır. OSAS'lılarda ise uyku sırasında, intratorasik negatif basınç artışının neden olduğu atrial distansiyon sonucu atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımının arttığı gösterilmiştir (Krieger,1998). ANP, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar ve plazma renin aktivitesi azalır. Dolayısıyla da, böbreklerden su ve sodyum atılımı artar (Warley ve Stradling, 1988; Köktürk, 2000). Bu değişiklikler kan hacminin azalmasına ve dolayısıyla kan basıncının azalmasına yol açar. Bunun da, OSAS'lı hastalarda görülen kan basıncı yükselmesine karşı dengeleyici ve bir yerde koruyucu bir mekanizma olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu mekanizma ile su kaybederek yoğunlaşan kanın viskozitesi de artar. Çalışmamızın, literatürle uyumlu sonuçlarından biri olan OSAS hastalarındaki artmış plazma viskozitesi, bu hastalarda ANP'in geceleri fazla salınmasından kaynaklanıyor olabilir. Ancak, bu hastalarda plazma viskozitesinin tüm gün boyunca yüksek seyrediyor olması etkili başka faktörlerin de olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonucunda bulduğumuz yüksek plazma viskozitesinin sebebi fibrinojen sentezinin artması olabilir. Plazma viskozitesini fibrinojen, α_2 -

makroglobulin, immunoglobulin-M gibi küre şeklinde olmayan, yüksek molekül ağırlıklı proteinler etkilerler. Fibrinojen miktarı yüksekse kan akımı bozulur. İnflamasyon, fibrinojen sentezinin artmasına yol açan faktörlerden biridir (Imoberdorf ve ark., 2001). OSAS'ta lokal ve sistemik inflamasyon olduğuna dair elde edilen kanıtlar her geçen gün artmaktadır (Hatipoğlu ve Rubinstein, 2003). Bu hastalarda obstrüksiyon bölgesinde horlamaya bağlı travmanın yarattığı bir nazal inflamasyon vardır. Gece yaşanan hipoksiler de bir iskemi-reperfüzyon hasarı yaratarak sistemik inflamasyona sebep olurlar. Schulz ve ark. (2000), OSAS hastalarında polimorfonükleer lökositlerden süperoksit anyonu salınımının kontrol grubuna ve akciğer kanseri grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Dyugovskaya ve ark. (2002) da OSAS'lılarda monosit adezyon molekülü ekspresyonun ve oksidatif metabolizmanın arttığını bulmuşlardır. Dolayısıyla OSAS'ta ortaya çıkan inflamasyon, fibrinojen sentezini sonuçta da plazma viskozitesini artırıyor olabilir.

Eritrositler inflamasyon sonucu oluşabilecek oksidatif hasara açık hücrelerdir. Oksidatif stres sonucu oluşan radikaller, hücre zar lipidlerini peroksidederek hücrelerin erken yaşlanmalarına ve dolaşımdan uzaklaştırılmalarına sebep olurlar. Bu çalışmada, OSAS hastalarında eritrosit deformabilitesinde kontrol grubuna göre bir fark bulunamamıştır. OSAS hastalarında sözü edilen artmış inflamasyon ve oksidatif strese rağmen eritrosit deformabilitesinin etkilenmemesi bu hastalardaki yüksek RDW ile açıklanabilir.

RDW, OSAS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. RDW, eritrosit popülasyonu içindeki hücrelerin büyüklükleri arasındaki dağılımı gösteren bir indekstir. Eritrositlerde görülen anizositoz hakkında bilgi verir. Anizositoz, eritrosit boyutlarındaki farklılığın bir ifadesidir. Eritrosit popülasyonundaki hücrelerin büyüklüğü ile ilgili bir değişiklik ilk olarak RDW artışı şeklinde karşımıza çıkar. Retikülosit sayısı artarsa ve popülasyon heterojen dağılırsa RDW yüksek bulunur. Retikülosit artışı da yeni kan yapımının bir göstergesidir. OSAS hastalarında eritrositlerin deformabilite

yeteneğinde beklenebilecek bir azalmayı, hipoksinin indüklediği artmış yeni eritrosit yapımı engelliyor olabilir. Genç eritrositlerin deformabilite yeteneği yüksektir ve eritrositler yaşlandıkça deformabilite yetenekleri azalır. Yaşlanan eritrositlerde sitoplazma viskozitesinin artması, yüzey-hacim oranının düşmesi ve hücre zarının elastikiyetinin azalması deformabiliteyi azaltır. Azalan eritrosit deformabilitesi, eritrositlerin dalak sinüslerinde yakalanarak ortadan kaldırılmalarına neden olur (Sutera ve ark., 1985; Bosch FH ve ark., 1994). Sonuç olarak, OSAS hastalarında dolaşımda daha çok sayıda genç eritrositin bulunması, eritrositlerin deformabilite yeteneğinde meydana gelebilecek bir azalmayı engelliyor olabilir.

OSAS hastalarında artmış serebrovasküler hastalık riski de artmış olan kan viskozitesine bağlı olabilir. Kan viskozitesi her organ gibi beyin kan akımının da temel belirleyicilerinden biridir. Kan viskozitesinin bir kısmından sorumlu olan plazma viskozitesi azalırsa, beyin kan akımının artması beklenir. Aslında, kan veya plazma viskozitesindeki 2-3 katlık değişiklikler serebral kan akımında değişiklik yaratmazlar. Normal koşullar altında beyin kan akımını, serebral perfüzyon basıncı ve beyin damarlarındaki direnç belirler. Beyin damarlarındaki direnç, intrakraniyal arterlerin çapı ile kan viskozitesinden etkilenir. Serebral perfüzyon basıncının sabit tutulduğu koşullarda, beyin kan akımı değişikliklerinden, direnç damarları olan küçük intrakraniyal arter çaplarının değişmesi sorumludur.

Beyin kan akımı, perfüzyon basıncındaki orta dereceli değişikliklerde nisbeten sabit kalır. Bu olgu, yani "serebral otheregölasyon", beyni düşük perfüzyon basınçlarında hipoksi; yüksek perfüzyon basınçlarında ödem tehlikesinden korur. Normotansif kişilerde otheregölasyon, ortalama arteriyel basınç 60 ile 150 mmHg arasında değişiyorken sağlanabilmektedir ve bu sınırlar içinde beyin kan akımı göreceli olarak sabittir. Bu kan basıncı sınırlarının dışına çıkıldığı zaman beyin kan akımı, pasif olarak perfüzyon basıncındaki iniş ve çıkışlara ayak uydurur. Otheregölasyon yetersiz kalıp azaldığında beyinde hipoperfüzyon meydana gelir. Tam tersi, ortalama arteriyel basınç

otoregölasyonun dengeleyemeyeceği kadar artarsa, direnç damarları daha fazla vazokonstriksiyonu devam ettiremezler. Bazı damarlar kasılı iken bir kısmında genişlemeler görülür. Kan basıncı daha da artacak olursa sonunda tüm damarlar genişler ve beyin kan akımı çok artar. Bu da serebrovasküler endotelin ve kan-beyin bariyerinin zarar görmesine sebep olur.

Serebral otoregölasyonun sağlanmasında nörojenik, miyojenik ve metabolik faktörler görev alırlar. Miyojenik teoriye göre direnç damarlarındaki düz kaslar basınç artışlarına kasılarak ve basınç düşüşlerine gevşeyerek cevap verirler. Metabolik hipoteze göre ise, beyin kan akımının azalması beyinden direnç damarlarını genişleten bazı vazoaktif maddelerin salınmasına neden olur. Beyin kan akımı, kan oksijen konsantrasyonuna çok duyarlıdır. Arteriyal PO₂ seviyesinin düşmesi beyin kan akımını artırır. Karbondioksit beyin kan damarlarında genişleme yaratmaktadır. Hipoksi hem serebral direnç damarlarında direkt etkisi ile hem de vazoaktif ajanların salınımını sağlayarak beyin kan akımını eski düzeyine çıkarmaya çalışır. pH'nın düşmesi ve laktat birikimi de vazodilatasyon yaparak beyin kan akımının artırılmasına yardım eder (Markus, 2004).

Arteriyal kan gazları, serebral otoregölasyon ve metabolik mekanizmalar gibi pek çok fizyolojik değişken beyin kan akımını etkiler. Beyin kan akımı normal sınırlar içindeyken otoregölasyon sayesinde kan viskozitesinin artmasına rağmen kan akımı sabit tutulabilir. Ancak beyin kan akımını arttıran koşullar var ise, kan viskozitesindeki artış beyin kan akımını etkiler ve regölasyon bozular. Hiperkapni veya hipoksi sebebiyle serebral kan akımı artarken, viskozite de artacak olursa serebral kan akımınının yeterince artması engellenir (Tomiya ve ark., 2000; Markus, 2004).

Ağır derecede OSAS'lı hastalarda obstrüktif apne sırasında kafa içi basıncı artar. Bu artış obstrüktif apne ile birlikte ve apnenin hemen sonrasında en yüksek seviyeye ulaşır. PO₂ değişikliklerine vücudun yanıtı, serebral ve koroner arter sistemine daha fazla kan akımı sağlamaktır. Oysa

hiperkapninin vazodilatör etkilerine rağmen, apneik hastalarda uyku sırasında beyin kan akımı azalmaktadır. Hatta bu hastalarda uyanırken bile beyin kan akımında tam ve bölgesel azalmalar olabilmektedir (Köktürk, 2000).

Çalışmamızda hastaların gece ölçülen ortalama O_2 satürasyonları ile plazma viskoziteleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu, OSAS hastalarında gece yaşanan hipoksinin plazma viskozitesini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Hastaların gece ölçülen ortalama O_2 satürasyonları plazma viskozitesi ile korele edildiğinde anlamlı bulunurken, AHI ile korelasyon bulunamaması, bize ağır OSAS hastalarında kardiyovasküler-serebrovasküler komplikasyon oluşması riski açısından, O_2 satürasyonunun AHI'den daha önemli olabileceğini düşündürmüştür.

OSAS ve hemoreolojik değişiklikleri araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak biz, ağır OSAS olgularında plazma viskozitesinin gün boyu yüksek seyrettiğini bulduk. Dolayısıyla, ağır OSAS'ta komplikasyon riskinin daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Bu sebeple, AHI'nin OSAS hastalarının değerlendirilmesinde ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde en önemli kriter olarak ele alınmasının, ağır OSAS hastalarında yetersiz kalabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonunda BMI ile AHI arasında pozitif korelasyon saptanması da OSAS'ta obezitenin bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Obez kişiler, hastalığa daha yatkındırlar ve hastalığın şiddeti de obezitenin derecesi ile orantılı olarak artmaktadır.

6. SONUÇ

Araştırmamızdan elde edilen bulgular ışığında, ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda plazma viskozitesinin sabahları daha yüksek olmakla beraber, tüm gün boyunca yüksek seyrettiğini; eritrosit deformabilitesinin ise etkilenmediğini söyleyebiliriz.

Hastaların sabahki plazma viskoziteleri ile apne-hipopne indeksleri (AHI) arasında korelasyon bulunamazken, sabahki plazma viskoziteleri ile gece ölçülen ortalama O₂ satürasyonu arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu bize, ağır OSAS hastalarının değerlendirilmesinde O₂ satürasyonunun AHI'den daha önemli olabileceğini; O₂ satürasyonunun düşük seyrettiği hastalarda iskemik ve vasküler riskin daha da artabileceğini düşündürmektedir.

Hastaların AHI ile vücut kitle indeksleri (BMI) arasında pozitif korelasyon bulunması, obezitenin OSAS'ta bağımsız bir risk faktörü olduğunu kanıtlamaktadır. Obez hastalar OSAS açısından risk altındadırlar.

Çalışmamızın sonucunda, ağır OSAS hastalarının RDW değerlerinin yüksek olduğunu bulduk. OSAS ile ilgili olarak literatürde daha önce rastlamadığımız bir bulgu olan RDW yüksekliği, bize OSAS hastalarında hipoksiye bağlı olarak yeni kan yapımının arttığını düşündürmektedir. Hastalıkta görülen artmış inflamasyona rağmen eritrositlerin deformabilite yeteneğinde azalma saptanmaması, genç eritrositlerin yüksek deformabilite yeteneği ile açıklanabilir.

Sonuç olarak, ağır OSAS hastalarında sabahları daha yüksek olmak üzere gün içinde hep yüksek seyreden plazma viskozitesi, bu hastalıkta görülen komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunuyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, Tapie P, Tabaraud F, Pesteil F, Bertin F, Lascar M, Virot P. Is the morning peak of acute myocardial infarction's onset due to sleep-related breathing disorders? *Cardiology*; 94; 188-192; 2000
2. ASDA (American Sleep Disorders Association) International Classification of Sleep Disorders. Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997.
3. Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agustí AGN. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J*; 16: 644-647, 2000
4. Bassetti CL, Gugger M. Sleep disordered breathing in neurologic diseases. *Swiss Med Wkly*;132; 109-115; 2002
5. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T., Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 869-878, 2000
6. Bosch FH, Were JM, Schipper L, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Huls T, Willekens DLA, Wichers G, Halie MR. Determinants of red blood cell deformability in relation to cell age. *Eur J Haematol*, 52, 35-41, 1994
7. Brooks D, Phillipson EA. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. Insights from Animal Models. "Lung Biology in Health and Disease" Vol 146: Sleep Apnea: Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease, Chapter 15, s. 443-455
8. Butkov N. Polysomnography. In: Lee-Chiong JR TL, Sateia MJ, Carskadon MA eds. *Sleep Medicine*, Canada, Harley & Belfus Inc., 605-638, 2002
9. Carskadon MA, Dement W.C. Normal human sleep: an overview. In: Kryger M.H, Roth T., Dement W.C. eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 15-25, 2000

10. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1197-1216, 2000
11. Chang SH, Low PS. Regulation of the glycophorinC-protein 4.1 membrane-to-skeleton bridge and evaluation of its contribution to erythrocyte membrane stability. The Journal of Biological Chemistry, Vol 276, No 25, Issue of June 22, 22223-22230, 2001
12. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Am J Respir Crit Care Med Vol 153, 1972-1976, 1996
13. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Antioxidant capacity in Obstructive Sleep apnea patients. Sleep Medicine; Vol 4; 225-228; 2003
14. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, MullerJE, Mittleman MA. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. Am Hearth J, 79, 1512-1515, 1997
15. Culebros A. Normal sleep. In: Lee-Chiong JR T.L, Sateia M.J, Carskadon M.A eds. Sleep Medicine, Canada, Harley & Belfus Inc., 1-6, 2002
16. Cutler MJ, Hamdan A, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep Apnea: from the Nose to the Heart. J Am Board Fam Pract; 15(2); 128-141; 2002
17. Çınar Y, Demir G, Paç M, Çınar AB. Effect of hematocrit on blood pressure via hyperviscosity. American Journal of Hypertension, 12, 739-743, 1999
18. Çınar Y, Şenyol AM, Duman K. Blood Viscosity and Blood Pressure: Role of Temperature and Hyperglycemia. American Journal of Hypertension; 14(5); part1; 433-438; May 2001
19. Dintenfass L. Considerations of the internal viscosity of red cells and its effect on the viscosity of whole blood. Angiology, 13, 333-344, Aug 1962
20. Douglas NJ. Respiratory Physiology: Control of ventilation. In: Kryger MH, Roth T., Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 221-228, 2000

21. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J of Resp and Crit Care Med*, 165(7), 934-939, April 2002
22. Eisensehr I, Noachtar S. Haematological aspects of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*, vol 5, no 3, 207-221, 2001
23. Ehrly AM, Jung G. Circadian rhythm of human blood viscosity. *Biorheology*, 10, 577-583, 1973
24. Elliott WJ. Circadian Variation in the Timing of Stroke Onset A Meta-analysis. *Stroke*; 29(5); 992-996; 1998
25. Erbaş D. Hücre-II oksidan stres ve hücre hasarı: Radikal kavramı ve oksijen radikalleri. *TTB Tıpta Temel Bilimler Kolu, Sonbahar Okulu, Kızılcahamam*, s 3, 1993
26. Fischer TM, Stohr-Liesen M, Schmid-Schönbein H. The red cell as a fluid droplet: Tank-tread motion of human erythrocyte in shear flow. *Science*, 202, 894-896, 1978
27. Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respiration Physiology*; 119; 189-197; 2000
28. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*; 59 ,159-163, 2004
29. Garcia-Rio F, Racinero MA, Pino JM, Martinez I, Ortuno F, Villasante C, Villamor J. Sleep Apnea and Hypertension; The role of Peripheral Chemoreceptors and the Sympathetic System. *Chest*, 117, 5, 1417-1425, 2000
30. Guo YF, Stein PK. Circadian rhythm in the Cardiovascular System: Chronocardiology. *American Heart Journal*; Vol 145; No 5; 779-786; May 2003
31. Guyton AC, Hall JE. Beynin etkinlik durumları-Uyku; Beyin dalgaları; Epilepsi; Psikozlar; "Textbook of Medical Physiology-Tıbbi Fizyoloji"de Nobel Tıp Kitabevi, 10. edisyon, Ankara,761-780, 2001
32. Hankey GJ, Wardlaw JM. *Clinical Neurology*, Manson Pub. Ltd., London, UK, s 57, 2002

33. Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Pathogenesis: A working hypothesis. *Respiration*, 70, 665-671, 2003
34. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *The Lancet*; Vol 336; No 4; 261-264; August 1990
35. Imoberdorf R, Garlick PJ, McNurlan MA, Casella GA, Peheim E, Turgay M, Bartsch P, Ballmer PE. Enhanced synthesis of albumin and fibrinogen at high altitude. *J Appl Physiol*, 90, 528-537, 2001
36. Jain SK. The accumulation of malonyldialdehyde, a product of fatty acid peroxidation, can disturb aminophospholipid organization in the membrane bilayer of human erythrocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, vol 259, no 6, 3391-3394, March 1984
37. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principals of Neural Science*. 4th ed., Bölüm 47-48, s:936-958, 2000
38. Kılınç A, Onaran İ, Sökmen N, Yalçın SA. Hücre-II oksidan stres ve hücre hasarı: Serbest radikal hasarında in vitro model olarak eritrositler. *TTB tıpta temel bilimler kolu, sonbahar okulu, Kızılcahamam*, s 77-78, 1993
39. Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. *Atherosclerosis*, 94, 93-107, 1992
40. Kourembanas S, Marsden PA, McQuillan LP, Faller DV. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *J Clin Invest*, 88, 1054-1057, 1991
41. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*; 48(3): 273-289, 2000
42. Köktürk O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve ayırıcı tanısı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*; 49(1): 175-182, 2001
43. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*; 50(4): 527-535, 2002

44. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of Vascular Endothelial Function and Left Ventricular Filling: Association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*; 119; 4; 1085-1091; April 2001
45. Krieger J, Sforza E, Barthelmebs M, Imbs JL, Kurtz D. Overnight decrease in hematocrit after nasal CPAP treatment in patients with OSA. *Chest*, 97, 729-730, 1990
46. Krieger J, Sforza E, Delanoe C, Petiau C. Decrease in haematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients. *Eur Respir J*, 5, 228-233, 1992
47. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. *Eur Respir Mon*, 10, 183-199, 1998
48. Krieger J. Respiratory Physiology: Breathing during sleep in normal subjects. In: Kryger MH, Roth T., Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 229-24, 2000
49. Kurata M, Suzuki M, Agar NS. Mini review- Antioxidant systems and erythrocyte life-span in mammals. *Comp. Biochem. Physiol*, vol 106B, no 3, 477-487, 1993
50. Lattimore JDL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*; Vol 41; No 9; 1429-1437 ; 2003
51. Lavie L. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome-an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*; Vol7; No 1; 35-51 ; 2003
52. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*; Vol 320; 479-482; Feb 2000
53. Li JJ. Circadian variation in myocardial ischemia: the possible mechanisms involving in this phenomenon. *Medical Hypotheses*; 61(2); 240-243; 2003

54. Lindberg E, Janson C, Gislason T, Svardsudd K, Hetta J, Boman G. Snoring and hypertension: a 10 year follow-up. *Eur Respir J*; 11; 884-889; 1998
55. Lorenzi-Filho G, Bradley TG. Cardiac function in Sleep Apnea. "Lung Biology in Health and Disease" Vol 146: Sleep Apnea: Implications in Cardiovascular and Cerebrovascular Disease, Chapter 13, s. 377-410
56. Lowe GDO, Pearson TC, Stuart J, Thomas DJ, Walker CHM. *Clinical Blood Rheology*, Volume I, CRC Press, Boca Raton-Florida, s 1-85, 1998
57. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *The Lancet*, vol 360, July 20, 2002.
58. Markus HS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 353-361, 2004
59. Marshall, William J., *Clinical biochemistry : metabolic and clinical aspects* Churchill Livingstone Edinburgh, Chapter 42, s 765-777, 1995
60. McNicholas WT. Sleep apnoea syndrome today: much done, more to do. *Sleep Medicine Reviews*, Vol 7, No: 1, 3-7, 2003
61. Moe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-Disordered Breathing and coronary artery disease: Long-term Prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*; Vol 164; 1910-1913 , 2001
62. Nakao M. New insights into regulation of erythrocyte shape. *Curr Opin in Hematol*, 9, 127-132, 2002
63. Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ, Gil R. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Medicine Reviews*, Vol 6; 457-469, 2002
64. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, Carli FD, Ferrillo F, Nobili F. Morning increase of whole blood viscosity in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*; 22; 21-27 , 2000
65. Olson EJ, Moore WR, Morgenthaler TI, Gay PC, Staats BA. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Mayo Clin Proc*, 78, 1545-1552, 2003
66. Orem J, Kubin L. Respiratory Physiology: Central neural control. In: Kryger MH, Roth T., Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 205-220, 2000

67. Öztürk L, Mansour B, Yüksel M, Yalçın AS, Çelikoğlu F, Gökhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clinica Chimica Acta*; 332; 83-88 , 2003
68. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J of Resp and Crit Care Med*, 162, 81-86, 2000
69. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged men with Obstructive Sleep Apnea: A 7 year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*; Vol 166; 159-165, 2002
70. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respiration Physiology*, 119, 181-187, 2000
71. Pocock SJ, Ashby D, Shaper AG, Walker M, Broughton PMG. Diurnal variations in serum biochemical and haematological measurements. *J Clin Pathol*, 42, 172-179, 1989
72. Portman RJ. While you were sleeping. *J Pediatr*, 142, 93-95, 2003
73. Prabhakar NR. Sleep Apneas: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med*; Vol 165; No 7; 859-860; April 2002
74. Pries AR, Ley K, Gaehtgens P. Generalization of the Fahraeus principle for microvessel networks. *Am J Physiology*, 251 (6 Pt 2), H1324-1332, 1986
75. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea *J Allergy In Immunology*, Vol 112, No 4, 643-651, Oct 2003
76. Rechtschaffen A, Kales A, eds. A manual of standardized terminology: Techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, Calif.: UCLA. Brain information service/ Brain Research Institute; 1968.
77. Reinhart WH, Oswald J, Walter R, Kuhn M. Blood viscosity and platelet function in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*; 27; 201-207 ; 2002

78. Reiter JR. Cytoprotective properties of melatonin: presumed association with oxidative damage and aging. *Nutrition*, Vol 14, No 9, 1998
79. Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med*, 108, 396-402, 2000
80. Sandhagen B. Red cell fluidity in hypertension. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 21, 179-181, 1999
81. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-Related Myocardial Ischemia and Sleep Structure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Coronary Heart Disease. *Chest*; 111; 387-393 ; 1997
82. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive Sleep Apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology*; 92, 79-84; 1999
83. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*; 59; 347-352; 2004
84. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*; Vol 162, No 2; 566-570; August 2000
85. Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA*, Oct 8, vol 290, no:14, 1906-1914, 2003
86. Shepard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clinics in Chest Medicine*; Vol 13; No 3; 437-458 ; Sept 1992
87. Shiga T, Maeda N, Kon K. Erythrocyte rheology. *Oncology/Hematology*, vol 10, issue 1, 9-48, 1990
88. Shiomi T, Guillemainault C, Stoohs R, Schnitter I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, 100, 894-902, 1991
89. Shneerson J.M. Nature of sleep and its disorders. In: Shneerson J.M, Cambridge, Blackwell Science LTD., 1-15, 2000

90. Sikorski AF, Hanus-Lorenz B, Jezierski A, Dluzewski AR. Interaction of membrane skeletal proteins with membrane lipid domain. *Acta Biochimica Polonica*, Vol 47, No 3, 2000
91. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects. *N Eng J Med*, vol 328(5), Feb 4, 303-307, 1993
92. Stoltz JF, Singh M, Riha P. *Hemorheology in Practice*, IOS Press, Netherlands, s.1-116, 1999
93. Stradling JR, Davies RJO. Sleep 1: Obstructive Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax*; 59; 73-78; 2004
94. Stuart J. Erythrocyte rheology. *J Clin Pathol*, 38, 965-977, 1985
95. Sutura SP, Gardner RA, Boylan CW, Carroll GL, Chang KC, Marvel JS, Kilo C, Gonen B, Williamson JR. *Blood*, Vol 65, No 2, 275-282, Feb 1985
96. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep*, Vol 22, No 5, 667-689, 1999
98. Thorpy MJ. Classifications of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T., Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders Company, 15-25, 2000
99. Tomiyama Y, Brian JE, Todd MM. Plasma viscosity and cerebral blood flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279, 1949-1954, 2000
100. Tsukada K, Sekizuka E, Oshio C, Minamitani H. Direct Measurement of Erythrocyte Deformability in Diabetes Mellitus with a Transparent Microchannel Capillary Model and High-Speed Video Camera System. *Microvascular Research* 61, 231-239, 2001
101. Warley ARH, Stradling R. Abnormal diurnal variation in salt and water excretion in patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical Science*, 74, 183-185, 1988

102. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular Morbidity in Obstructive Sleep Apnea. *Progress in Cardiovascular Disease*; Vol 41; No 5(March/April); 367-376 ; 1999
103. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, Kelly DT, Sullivan CE. Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure During Sleep on 24-hour Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*; 16(6); 539-544; 1993
104. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengsten K, Larrson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 311, 501-505, 1984
105. Wong P. A hypothesis on the role of the electrical charge of haemoglobin in regulating the erythrocyte shape. *Medical Hypotheses*, 62, 124-129, 2004
106. Wood JH, Kee DB Jr. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*, 16, 765-772, 1985
107. Xilong Z, Kaisheng Y, Hong W, Mei S, Yu Y. Effect of continuous positive airway pressure treatment on elderly Chinese patients with obstructive sleep apnea in the prethrombotic state. *Chin Med J*, 116(9), 1426-1428, 2003
108. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol*, 3, 333-342, 2004
109. Yavuzer S. Hücre-II oksidan stres ve hücre hasarı: Serbest radikallerle hücre yaralanması. *TTB Tıpta Temel Bilimler Kolu, Sonbahar Okulu, Kızılcahamam*, s 12-14, 1993