T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

SAĞLIKLI BİREYLERDE KISA SÜRELİ UYKU KAYBININ DOLAŞIMIN OTONOM KONTROLÜ ÜZERİNE ETKİLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Özge DERİCİ

Referans no: 10179419

EDİRNE-2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK

SAĞLIKLI BİREYLERDE KISA SÜRELİ UYKU KAYBININ DOLAŞIMIN OTONOM KONTROLÜ ÜZERİNE ETKİLERİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Özge DERİCİ

Destekleyen Kurum: TÜBAP Proje No: 2018-03

Tez No:

EDİRNE-2019

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

O N A Y

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programı çerçevesinde ve Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK danışmanlığında yüksek lisans öğrencisi Özge DERİCİ tarafından tez başlığı **"Sağlıklı Bireylerde Kısa Süreli Uyku Kaybının Dolaşımın Otonom Kontrolü Üzerine Etkileri"** olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 08/02/2019 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından **"Yüksek Lisans Tezi"** olarak kabul edilmiştir.

İmza
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR
JÜRİ BAŞKANI

İmza
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK
ÜYE

İmza
Doç. Dr. Alper YILDIRIM
ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Tammam SİPAHİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Huzurlu ve destekleyici bir çalışma ortamı sağladığı için Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR'a, desteği ve emekleri için danışmanım Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'e, eğitimime katkıları için öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU'ya, öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA'ya; tüm kardiyolojik sorumluluğu üstlendiği için Doç. Dr. Cafer ZORKUN'a; hemşire Bahriye TÜRKÇELİK'E, tüm araştırma görevlilerine ve projeye maddi destek sağlayan TÜBAP'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

- **KALP FAALİYETİNİN DÜZENLENMESİ** **3**
- **OTONOM AKTİVİTENİN MERKEZ DÜZENLENMESİ** **9**
- **DOLAŞIMIN SİNİRSEL KONTROLÜ** **9**
- **KARDİYAK OTONOM STRES TESTLERİ** **12**
- **UYKUSUZLUĞUN ORGAN SİSTEMLERİNE ETKİLERİ** **16**
- **ADEZYON MOLEKÜLLERİ** **20**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **21**

BULGULAR **27**

TARTIŞMA **50**

SONUÇLAR **57**

ÖZET **58**

SUMMARY **59**

KAYNAKLAR **61**

ŞEKİLLER LİSTESİ **69**

ÖZGEÇMİŞ **71**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ATPaz : Adenozin Trifosfataz
AV : Atriyoventriküler
cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat
DKB : Diyastolik Kan Basıncı
EEG : Elektroensefalografi
EKG : Elektrokardiyografi
FMD : Akım Aracılı Dilatasyon
HF : Yüksek Frekans
HR : Kalp Hızı
HRV : Kalp Hızı Değişkenliği
ICAM-1 : İntersellüler Adezyon Molekülü
LF : Düşük Frekans
MSS : Merkez Sinir Sistemi
NTS : Nükleus Traktus Solitaryus
PKA : Protein Kinaz A
pNN50 : Ardışık NN İntervallerinden 50 ms'den fazla fark olanlarının yüzdesi
PUKİ : Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
RAAS : Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
REM : Rapid Eye Movement
rMSDD : Ardışık NN İntervalleri Arasındaki Farkların Toplamının Karekökü
SA : Sinoatriyal

SDANN **:** Beş Dakikalık NN İntervalleri Ortalamasının Standart Deviasyonu

SDNN **:** Tüm NN İntervallerinin Standart Deviasyonu

SER **:** Sarkoplazmik Endoplazmik Retikulum

SKB **:** Sistolik Kan Basıncı

TSH **:** Tiroid Uyarıcı Hormon

VCAM-1 **:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VLF **:** Çok Düşük Frekans

ICSD-3 **:** Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya'nın kendi ekseni etrafında dönmesinden kaynaklanan gece ve gündüz, tüm canlılık olaylarının buna göre şekillenmesine yol açmıştır. Ancak, elektriğin keşfedilmesinden sonra geceler kısalmış ve insanlar suni ışıkla daha uzun gündüzler yaşamaya başlamıştır. Kısalmış gecelerin yol açtığı majör değişikliklerden biri de kısalmış uyku süresidir. Vardiyalı çalışma, nöbet tutma, sosyal yaşam gibi nedenlerle ihtiyaç duyulandan daha az uyunmasının önemli sonuçları vardır. Anabilim dalımızda yapılmış çalışmalar bir gecelik uykusuzluğun işitsel beyin sapı yanıtlarını vücut sıcaklığından bağımsız olarak değiştirdiğini (1), anaerobik performansı etkilemediğini (2), 48 saat uykusuzluğun immün sistemde doğal katil (NK) hücrelerin sayısını azalttığını (3) ve 96 saat uykusuzluğun hayvanlarda ağrı eşiğini düşürdüğünü (4) göstermiştir.

Bu çalışmada bir gecelik uykusuzluğun sağlıklı bireylerde kardiyak otonom stres test yanıtları ve endotel belirteçleri üzerine etkileri araştırılacaktır. Bu konuda daha önce yapılmış çalışmalar vardır. Bazı çalışmalar sağlıklı bireylerde 1 gece uykusuzluk sonucu otonom sinir sistemi aktivasyonu ve kan basıncı artışı bildirirken (5, 6) bazıları da bir gece uykusuzluğun ilave stres olmadığı sürece kan basıncı artışına yol açmayacağını ileri sürmüştür (7, 8). İki çalışmada uykusuzluk süresi 40 saat olarak uygulanmış ve bunlardan biri otonom stres ve kardiyovasküler risk artışı bildirirken (9), diğeri vasküler disfonksiyon saptamıştır (10). Buradan anlaşılacağı gibi konu üzerindeki tartışma sürmektedir. Daha önce yapılan çalışmaların hiçbirinde otonom stres testleri bu kadar geniş bir panelde uygulanmamış ve beraberinde endotel aktivasyonunu gösteren ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ölçümü yapılmamıştır. Çalışmamızın bu açığı doldurması hedeflenmiştir.

Uyku sağlığı ve kalp hastalıkları arasındaki ilişkinin ortaya konulması ve mekanizmalarının çözülmesi birey ve toplum sağlığı açısından çok önemlidir Çünkü ülkemizde ölüm nedenlerinin başında kalp hastalıkları gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde kalp damar hastalıkları sebebi ile yılda yaklaşık 17 milyon insan hayatını kaybetmektedir (11). Bu çalışma, uyku sağlığının düzeltilmesinin kalp ve damar hastalıklarını önleme potansiyelini vurgulaması bakımından da önem taşımaktadır.

GENEL BİLGİLER

KALP FAALİYETİNİN DÜZENLENMESİ

Kalp, dolaşım sisteminde damarlar içinde bulunan kanın sürekli hareket halinde olmasını sağlayan bir pompadır. Sistemik ve pulmoner dolaşımlardan venler aracılığıyla kendisine gelen kanı arterler aracılığıyla yine sistemik ve pulmoner dolaşımlar içine pompalar. Kanın sistemik dolaşım içinde sürekli hareket halinde olması dokulara oksijen ve besin maddelerinin sağlanması bakımından son derece önemlidir. Kalp bu işlevini sürdürürken vücudun oksijen ihtiyacına göre çalışma hızını artırır ya da azaltır. Kalp faaliyetinin düzenlenmesi hem kalbin kendisinden kaynaklanan intrensek mekanizmalarla hem de kalbe dışardan gelen uyarıların oluşturduğu ekstrensek mekanizmalarla gerçekleşir. Örneğin, uyku sırasında kas aktivitesi azaldığı için oksijen desteğine ihtiyaç azalmakta ve kalp faaliyeti azalmaktadır. Diğer yandan egzersizde kas faaliyetiyle birlikte oksijen ihtiyacı arttığı için kalp faaliyeti artmaktadır. Bu değişiklikler temelde kalp debisinin düzenlenmesi ile gerçekleşir. Böylece dinlenim durumunda ortalama 5 L civarında olan kalbin dakika hacmi yani kalp debisi egzersiz sırasında bunun 6-7 katına çıkarak 30 L civarına ulaşabilir. Kalp faaliyetinin düzenlenmesi genelde intrensek düzenlenme ve ekstrensek düzenlenme şeklinde iki ana başlıkta incelenir.

İntrensek Düzenlenme

Kalp ve damarlardan oluşan dolaşım sistemi kapalı bir sistem oluşturduğu için bu sistemin herhangi bir bölgesinde birikme ya da göllenme olmaması amacıyla kalp, venler aracılığıyla kendisine gelen kanın tamamını arteryel sistem içine göndermek zorundadır. Diğer bir deyişle kalbin dakika hacmini belirleyen faktörlerden biri venöz dönüştür. Diyastol sırasında

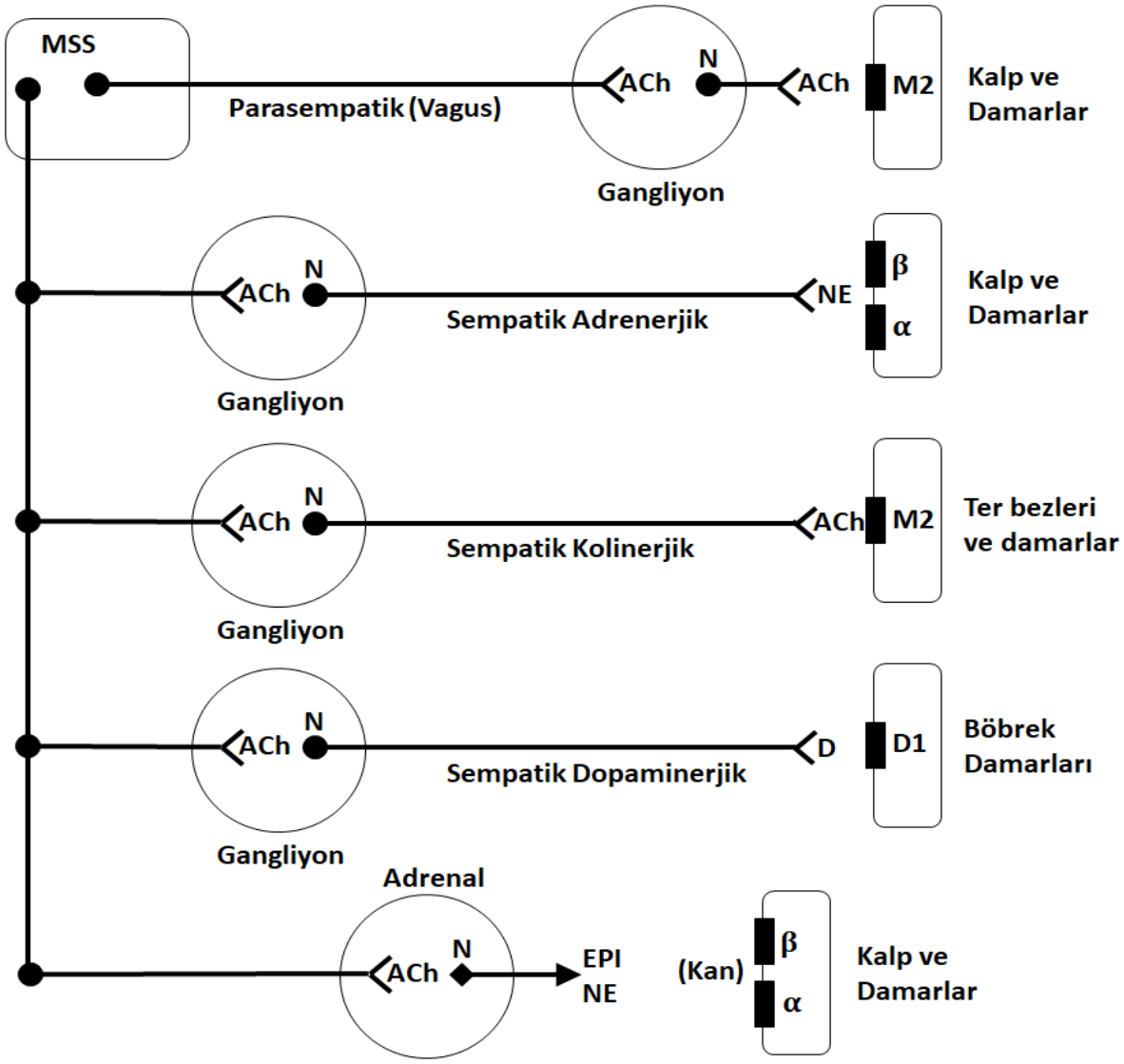
kanın ventriküllere dolmasına bağlı olarak kalp kası ne kadar çok gerilirse bunu takip eden kasılma kuvveti ve perifere gönderilen kan hacmi o kadar büyük olur. Kalbin kendisine gelen kan hacmindeki değişiklere karşı gösterdiği bu uyuma Frank-Starling mekanizması adı verilir. Bu mekanizma aslında gelen kan hacminin artması ile kalp kasında aktin ve miyozin liflerinin arasında oluşan çapraz köprü sayısının giderek optimuma yaklaşmasını ifade eder. Kalbin gerilmesi sarkomer boyunu değiştirir ve kalp kasında en fazla sayıda çapraz köprü oluşmasına izin veren sarkomer boyunun yaklaşık 2,2 μm olduğu bilinmektedir.

Ekstrensek Düzenlenme

Kalbin pompalama gücü ve dakikadaki atım sayısını değiştirerek kalp faaliyetinin düzenlenmesine katkıda bulunan ekstrensek mekanizmalar arasında otonom sinir sistemi, hormonlar, vücut sıcaklığı ve çeşitli iyonlara bağlı değişiklikler sayılabilir.

Otonom motor kontrol, merkez sinir sistemi (MSS)'nden çıkan ince, hafif miyelinli pregangliyonik liflerle sağlanır. Bu lifler, beyin sapında ve omuriliğin sakral segmentlerinde parasempatik; torakal ve lumbar segmentlerinde sempatik sinir sisteminin dalları şeklinde devam eder. Bu pregangliyonik liflerin aksonları sempatik ya da parasempatik gangliyonlarda postgangliyonik hücrelerle sinaps yapar. Bu hücreler de çok ince, miyelinsiz postgangliyonik liflerini göndererek efektör dokuları innerve eder (12). Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarının dağılımı ve gangliyon yapıları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kalbin sempatik pregangliyonik lifleri medulla spinalisin T1-T5 torakal seviyelerinden kaynaklanır ve stellat gangliyona gelir. Stellat gangliyondan çıkan sempatik postgangliyonik lifler *nervus cardiacus superior, medius* ve *inferior* şeklinde kalpte sonlanır. Bu lifler sinoatriyal düğüm (SA), atriyoventriküler düğüm (AV) ve ventrikül kasına dallar verir (13). Kalbin parasempatik innervasyonu ise *n.vagus* tarafından sağlanır. Kalbe gelen parasempatik postgangliyonik lifler sinoatriyal düğüm, atriyoventriküler düğüm, her iki atriyum kası ve His demetinde sonlanır. Ventriküllerin parasempatik innervasyonunun olmadığı kabul edilir (14). Parasempatik ve sempatik pregangliyonik lifler kolinerjiktir; asetilkolin salgılar. Parasempatik pregangliyonik liflerden salgılanan asetilkolin, nikotinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak aksiyon potansiyelini başlatır. Parasempatik dalların pregangliyonik lifleri uzun, postgangliyonik lifleri ise kısa ve efektör organlara yakın konumludur. Sempatik dallar ise kısa pregangliyonik liflerle uzun postgangliyonik liflerden oluşur. Sempatik dallardaki bu şekilde bir düzenlenme sempatik pregangliyonik liflerin paravertebral zincirde postgangliyonik liflerle sinaps yapmadan önce aşağı ya da yukarı hareket edebilmesine olanak sağlar. Bunun sonucu olarak sempatik uyarılma geniş bir bölgeye yayılırken parasempatik uyarılma tek bir hedef bölgeyi etkiler. Parasempatik

lifler kalbi ve az sayıda kan damarını innerve eder ve bu liflerin kardiyak fonksiyonun kontrolü üzerine olan etkisi sınırlıdır. Sempatik lifler ise kalbi, kan damarlarını, adrenal bezleri, böbrekleri etkiler; bu liflerin kalbin ve damarların kontrolü üzerinde birçok doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Böylece kardiyovasküler düzenlenme başlıca sempatik sinir sistemi aktivitesi ile kısmen de parasempatik sinir sistemi aktivitesi ile gerçekleştirilmiş olur (15).



Kısaltmalar: MSS, merkez sinir sistemi; **ACh**, asetilkolin; **N**, nikotinik reseptör; **NE**, norepinefrin; **EPI**, epinefrin; **D**, dopamin; **M2**, muskarinik reseptör; **β**, β-adrenöseptör; **α**, α-adrenöseptör; **D1**, dopaminerjik reseptör.

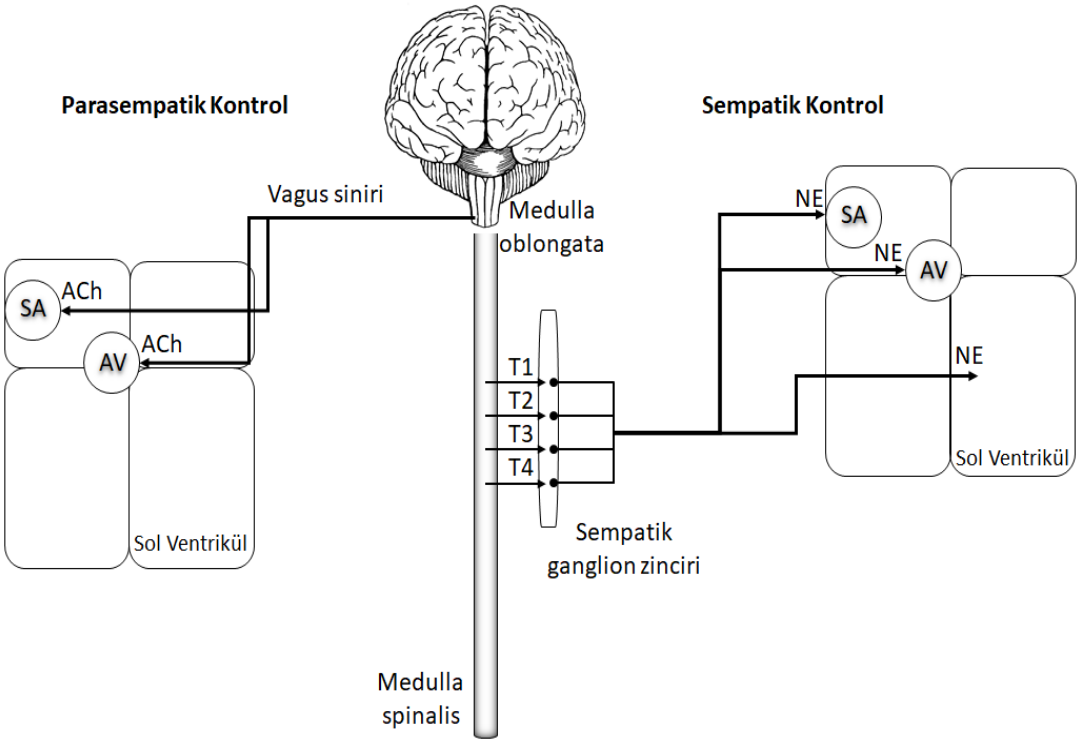
Şekil 1. Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik liflerinin dağılımı

Kardiyovasküler dokuları innerve eden postgangliyonik nöronların aksonları genişleyerek dallara ayrılır ve her dal çok sayıda efektör hücreyle yakın etkileşim halindedir. Bu sinir dallarının genişlediği yerde, varikozitelerde, nörotransmitterlerle dolu olan sinaptik veziküller bulunur. Buradan aksiyon potansiyelleri postgangliyonik akson boyunca yayılır. Bu

şekilde yapılan sinaps, tek bir nöronun birçok efektör hücreyi innerve ettiği tipte sinapstır ve "en passant" sinaps adını alır. İskelet kasındaki nöromüsküler bağlantı bu sinaps şeklinden oldukça farklıdır. Çünkü tek bir motor akson tek bir kas lifini innerve eder ve nörotransmitter yalnızca sinir terminalinden salgılanır. Postgangliyonik parasempatik liflerden salınan başlıca nörotransmitter olan asetilkolin kalp ve damarlarda muskarinik asetilkolin reseptörlerine bağlanır. Asetilkolinin etkileri kısa sürelidir. Çünkü lokal olarak yüksek miktarlarda bulunan asetilkolinesteraz hızlıca asetilkoline dönüşüme neden olur ve asetilkolin kan dolaşımına katılamaz (15). Postgangliyonik sempatik lifler ise sempatik kolinerjik, sempatik adrenerjik ve sempatik dopaminerjik lifler olarak devam eder. Kolinerjik postgangliyonik sonlanmalardan asetilkolin salınır ve kan damarları ve ter bezlerinde muskarinik reseptörlere bağlanır. Adrenerjik postgangliyonik sonlanmalardan norepinefrin salınır ve norepinefrin kalp ve damarlarda α- ya da β-adrenerjik reseptörlere bağlanır. Dopaminerjik postgangliyonik sonlanmalardan dopamin salınır ve böbrek damarlarında D_1 reseptörlerine bağlanır (Şekil 1). Norepinefrin asetilkoline kıyasla daha uzun süreli, geniş çapta etkilere sahiptir. Norepinefrin postgangliyonik terminalden geri alınır, veziküllerde yeniden paketlenir ve sonraki aksiyon potansiyellerinde salgılanır. Monoamin oksidaz ya da katekol-O-metil transferazla metabolize edilir ya da sinir terminallerinden difüzyonla kan dolaşımına geçer. İnsanlarda sempatik aktivitenin doğrudan kaydedilmesi zor olduğu için norepinefrinin plazma konsantrasyonları, postgangliyonik sempatik sinir sistemi aktivitesi ölçümünün yöntemi olarak kullanılmıştır. Fakat norepinefrinin kandaki seviyesi yalnızca norepinefrinin salgılanması ile değil aynı zamanda geri alımı ve metabolizması ile de artar (12).

Otonom sinir sistemi kalp hızını değiştirerek (kronotrop etki), kalbin ileti hızını değiştirerek (dromotrop etki), kasılma gücünü değiştirerek (inotrop etki) ve gevşemeyi değiştirerek (luzitrop etki) kalbi etkiler. Kronotrop ve dromotrop etkiler sempatik ve parasempatik lifler tarafından sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerin innerve edilmesi ile ortaya çıkarken inotrop ve luzitrop etkiler yalnızca sempatik liflerin atriyal ve ventriküler miyositleri innerve etmesi ile ortaya çıkar (Şekil 2). Vagus sinirine giden parasempatik lifler tarafından salınan asetilkolin M_2 muskarinik asetilkolin reseptörlerine bağlanarak hücrelerin potasyum geçirgenliğini artırır. Sonuç olarak membran hiperpolarizasyonu azalır ve SA'da ateşleme hızı azalır, AV'de ileti hızı düşer ve böylece intrensek kalp hızı azalır. Sempatik liflerden salınan norepinefrin β-adrenerjik reseptörlere bağlanarak adenilat siklazı aktive eder ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) artar ve protein kinaz A (PKA) aktive olur (16). Beta-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu SA düğümde diyastolik depolarizasyon eğilimini artırır ve AV düğümde iletimin artmasıyla kalp hızı artar. Miyositlerde membran

kalsiyum akımları artar ve her aksiyon potansiyelinde sarkoplazmik endoplazmik retikulumdan (SER) kalsiyum salınır ve bu, kalpte güç üretiminin artmasıyla sonuçlanır. SER'e kalsiyum geri alımı artınca gevşeme hızlanır. Sempatik stimülasyonun inotropik ve luzitropik etkileri birlikte atım hacminin artmasına neden olur.



Şekil 2. Kalp faaliyetinin düzenlenmesinde otonom sinir sisteminin rolü (17'nci kaynaktan değiştirilerek alınmıştır).

Otonom sinirler kalp hızını ve atım hacmini hızlı değiştirebilme özelliği ile vücudun ihtiyacındaki değişimlere göre kalp debisini kısa süre içinde düzenleyebilir. Vagus sinirinin tonik deşarj düzeyi oldukça yüksektir. Sempatik sinir sisteminin tonik deşarj düzeyi ise nispeten düşüktür. Bu tonik aktivitelerin birlikte etkisi sonucu dinlenim kalp hızı, intrensek kalp hızı olan 90-100 atım/dak'dan %30 kadar daha azdır. Kalp debisi de sempatik deşarj yokluğuna kıyasla %30 daha yüksek olur. Buna ilave edilecek vagal deşarj kalp hızını azaltıp kalp debisini düşürürken, ilave sempatik deşarj kalp hızını, atım hacmini ve kalp debisini artırır. Aksine vagal deşarj sıklığı tonik aktiviteye göre azalırsa kalp debisi artacak, sempatik deşarj sıklığı tonik aktiviteye göre azalırsa kalp debisi azalacaktır (15).

Bazı hormonların salgılanma düzeyi de kalp faaliyetinin düzenlenmesine katkıda bulunur. Bunlar içinde en önemlisi böbreküstü bezinin medulla bölgesinden salgılanan adrenalindir. Sempatik sinir sisteminin etkinliği arttığı zaman böbreküstü bezi medullasına

gelen sempatik pregangliyonik liflerin uyarısı ile buradaki hücrelerden kana adrenalin hormonu salınır. Adrenalin hormonunun kalp üzerindeki etkileri sempatik sinir sisteminin etkilerine benzer. Adrenalin kalpte β_1 reseptörlerine bağlanarak hücre içi cAMP düzeylerini artırır. Hücrede etkilerini bu şekilde gösterir. Kalp üzerine etkili diğer hormonlar arasında tiroid hormonları sayılabilir. Tiroid hormonlarının etkisi kalp üzerine spesifik olmayıp diğer dokulardaki gibi metabolizmayı artırma yönündedir.

Vücut sıcaklığı değişimleri de kalp hızı üzerine etkilidir. Örneğin ateşli hastalıklarda vücut sıcaklığının artmasıyla birlikte kalp hızı artar. Aksine vücut sıcaklığının azalması kalbi yavaşlatır. Hipotermi durumunda kalp hızı dakikada birkaç atıma kadar düşebilir. Kalp faaliyetinin optimum koşullarda sürdürülebilmesi için vücut sıcaklığının da fizyolojik sınırlarda korunması önemlidir (14).

Potasyum ve kalsiyum iyonlarının hücre dışı sıvılardaki yoğunlukları kalbin pompalama gücü üzerinde etkilidir. Serum potasyum düzeyleri 3,5-5,0 mmol/L arasında çok sıkı biçimde düzenlenir ve korunur. Serum potasyum düzeyinin 5,0 mmol/L üzerine çıkması hiperkalemi adını alır. Hiperkalemi durumunda hücre dışı sıvılarda potasyum düzeyi artar. Potasyum temelde hücre içi iyon olduğu için ve hücre zarının içi ve dışı arasındaki potasyum farkı dinlenme durumunda hücre zarı potansiyelinin temel belirleyicisi olduğu için hücre zarı dinlenim potansiyeli bundan etkilenir. Hücre dışında potasyum artışı zardaki potasyum gradyentini azaltır ve dinlenim zar potansiyelinin negativitesinin azalmasına yani bir çeşit depolarizasyona neden olur. Zarın dinlenim potansiyelinin bu şekilde aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli eşik değere yaklaşması kalbin çalışması üzerine karmaşık bazı etkilere yol açar. Ventrikül miyositlerinde dinlenim potansiyeli eşik değere yaklaşınca aksiyon potansiyelinin başlangıcında hızlı depolarizasyon fazı süresince açılabilecek voltaj-kapılı sodyum kanallarının sayısı azalır. Bu da hızlı depolarizasyon fazının yavaşlamasına neden olur. Sonuçta kalbin kasılma gücü azalır. Kalsiyum iyonları kalp kasılmasının başlatılmasında doğrudan etkilidir. Hücre dışı sıvıda artan kalsiyum iyonları kalbi spastik kasılmaya doğru götürürler. Kalsiyum iyonları eksikliği ise kalbin gevşemesine neden olur.

OTONOM AKTİVİTENİN MERKEZ DÜZENLENMESİ

Kardiyovasküler sistemin otonom düzenlenmesi medulladaki nöronların işbirliği ile sağlanır. *Medulla oblongata*'nın bilgi aldığı kaynaklar şöyle sıralanabilir: hipotalamus, korteks ve baroreseptör, kemoreseptör, termoreseptör, mekanoreseptör ve nosiseptör afferentlerinden kaynaklanan periferik refleksler. Yüksek beyin merkezlerinden inen sinyallerin ve büyük sistemik arterlerden, kardiyopulmoner bölgeden, bazı iç organlardan gelen afferent duysal

sinyallerin ilk sinaps yaptıkları yer omuriliğin dorso-medial bölgesindeki *nucleus tractus solitarius* (NTS)'tur. Deri ve iskelet kaslarından gelen diğer afferent girdiler omurilikten geçerek medulla vazomotor merkezlerine iletilir. NTS'den gelen sinirsel yolaklar sempatik akışın düzenlendiği primer merkez olan ventrolateral medullaya geçer. Rostral ventrolateral medulla omuriliğin intermediolateral gri kolonunda sempatik pregangliyonik nöronlarla sinaps yapan eksitatör nöronlar içerir. Kaudal ventrolateral medulla ise rostral ventrolateral medullaya geçen inhibitör nöronlar içerir. Kalbe vagal akışın omurilik tarafından kontrolü de *nucleus ambiguus* ve vagusun dorsal motor çekirdeğinde pregangliyonik parasempatik nöronlarla sinaps yapan NTS nöronları aracılığıyla sağlanır (18).

DOLAŞIMIN SİNİRSEL KONTROLÜ

Otonom Sinirler ve Vasküler Kontrol

Postgangliyonik sempatik lifler tüm vücutta çoğu arter, arteriyol ve venlerde yerleşmiştir. Düz kas içermeyen venüller ve kapillerler sempatik sinirlerle doğrudan innerve olmazlar. Sempatik sinir terminallerinden salınan norepinefrin damar düz kas hücrelerindeki α_1 ya da α_2 reseptörlerine bağlanır. Bu bağlanma SER'den kalsiyum salınımına neden olur ya da hücre membranındaki kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişi artar (16). Bunlar sonucunda hücre içi kalsiyum artar. Bu kalsiyum artışı ile önce kalmoduline bağlı miyozin hafif zincir kinaz aktivasyonu sonra da miyozin adenozin trifosfataz (ATPaz) aktivasyonu ve miyozinin aktine bağlanması sonucu hafif zincir kinazının fosforilasyonuyla düz kas hücresi kasılır. Birden fazla tabakadan oluşan düz kas hücrelerinde yalnızca en dıştaki tabaka sempatik innervasyonla uyarılabilir. İç tabakalardaki düz kas hücreleri norepinefrin difüzyonu ve ayrık bağlantı (gap junction) bölgeleri aracılığı ile olur (15).

Sempatik sinirler damarları innerve ederek damarların tonik aktivite seviyelerini değiştirir ve vazokonstriksiyona neden olur. Sempatik aktivitenin artması daha fazla vazokonstriksiyona neden olurken sempatik aktivite azalması daha az vazokonstriksiyona dolayısıyla vazodilatasyona neden olur. Bu sebeple çoğu kan damarının otonom kontrolü parasempatik vazodilatör sinir aktivitesi olmaksızın sadece sempatik vazokonstriktör sinirlerin innervasyonu ile sağlanır (19).

Sempatik innervasyon aracılı vazokonstriksiyonun periferal damarlardaki fonksiyonel etkisi damar tipine göre değişir. Bölgesel kan akımının düzenlenmesinde anahtar rol oynayan damarlar ana direnç damarları olan arteriyollerdir. Direnç damarlarının konstriksiyonunun kan akışı üzerindeki etkisi Poiseuille formülü ile gösterilebilir:

$$\text{kan akımı } (Q) = \Delta P \pi r^4 / 8 \eta L$$

Formülde r damar yarıçapı; η viskosite; L damar uzunluğudur. Bu formül ile gösterildiği gibi damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile kan akımı doğru orantılıdır. Sonuç olarak damar yarıçapındaki çok küçük değişiklikler bile damar direncini ve kan akımını değiştirir. Arteriyol direncinin sempatik nöral kontrolü organ ve dokuların bölgesel kan akımını düzenlemede güçlü bir mekanizmadır. Total periferik direnç esas olarak arteriyoller tarafından oluşturulur ve sempatik kontrol sistemik kan basıncının düzenlenmesinde temel rol oynar (kan basıncı = kalp debisi × total periferik direnç).

Birçok damar yatağı sempatik sinirlerle innerve olur fakat sempatik nöral aktivitedeki değişikliklere verdikleri yanıt eşit değildir. Genel olarak deri, kas, böbrek ve iç organlardaki arteriyoller sempatik aktivasyona güçlü konstriksiyon yanıtı verirken koroner ve serebral arteriyoller daha az yanıt verir. Bu şekilde bir düzenleme sempatik aktivasyon ile oluşan damar yataklarındaki vazokonstriksiyona rağmen hayati organlardaki kan akışının korunmasını sağlar. Damar yataklarının nörojenik konstriksiyonunu birçok faktör etkiler. Bu faktörler sempatik innervasyonun yoğunluğu, adrenerjik reseptörlerin sayısı ve tipi, norepinefrin kinetiklerindeki farklılıklar, kotransmitter salınımı ve bazal tonusun derecesi, vazoaktif doku metabolitleri konsantrasyonu, damar büyüklüğü, damar yapısı gibi lokal faktörler olarak örneklenebilir (14,20).

Arter ve arteriyollerin aksine venler daha az düz kas hücresi içerir ve sempatik innervasyonu oldukça azdır. Venler genişleyebilir ve büyük hacimlerde kanı taşıyabilir olduğu için kapasitans damarları adını alır. Kan akımı damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile doğrudan değiştiği için venlerin çapındaki değişimler doku hacminin değişmesi anlamına gelir. Kanın venlerden kalbe çıkış gücünün artması diyastol sonu hacmi artırır ve sonuç olarak Frank-Starling mekanizması ile açıklanmış olduğu üzere atım hacmi ve kalp debisi artar. Dolaşımdaki kanın %20'si iç organlardaki venlerde bulunur ve sempatik vazokonstriksiyon ile kanın venlerden arterlere geçişi dolaşım için önemli bir mekanizmadır (15).

Kardiyovasküler sistemde iki tip ve dört çeşit adrenerjik reseptör bulunur: α_1, α_2, β_1, β_2. Damar düz kas hücresinde α_1 ve α_2 adrenerjik reseptörleri bulunur ve aktivasyonları ile vazokonstriksiyon artar. SA ve AV'de, atriyum ve ventrikül miyositlerinde β_1 adrenerjik reseptörleri bulunur ve aktivasyonları ile kalp hızı ve kasılma gücü artar. Damar düz kasında, iskelet kasında ve koroner dolaşımda β_2 adrenerjik reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin aktivasyonuyla hedef organlarda (karaciğer, kalp, iskelet kası) vazodilatasyon artar (17). Fakat bu reseptörler sempatik sinirler ile doğrudan innerve olmaz bunun yerine dolaşımdaki katekolaminler ile aktive olur. Sempatik sinir terminallerindeki α_2 adrenerjik reseptörleri norepinefrin salınımını geri bildirim kontrolü ile inhibe eder ve beyin sapındaki adrenerjik α_2

reseptörleri merkez sempatik akışı inhibe eder. Bu sinirsel adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile sempatik vazokonstriksiyon azalır (21). Kardiyovasküler sistemin parasempatik kontrolü ise M_2 ve M_3 muskarinik reseptörleri aktivasyonu ile olur. M_2 reseptörleri kalpte nodal ve atriyal dokuda bulunur ve aktivasyonları ile kalp hızı ve AV'ye ileti hızı azalır. M_3 reseptörleri damar endotelinde bulunur ve aktivasyonlarıyla damarlarda dilatasyon olur (17). Kardiyovasküler sistemde sempatik sinir sisteminin sempatik sinirlerle arter ve venlerde konstriksiyon yaratarak kardiyak fonksiyonu düzenlemesi hızlı ve direkt etkidir, sempatoadrenal sistem ve renin-anjiyotensin–aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonuyla kardiyovasküler sistemi etkilemesi ise uzun süreli ve indirekt etkidir (21).

Arteryel Barorefleks

Otonom akışın geri bildirimle düzenlenmesini sağlayan periferik reflekslerden arteryel barorefleks kan basıncı homeostazisini sağlama üzerindeki rolüyle büyük öneme sahip sempatoinhibitör bir reflekstir. Diğer periferik reflekslerden kardiyopulmoner refleksler kan hacmini, kemorefleksler ise ventilasyonu düzenler (13). Arteryel barorefleks karotis sinüsü ve aort arkının damar duvarında bulunan baroreseptörlerin gerimi ile oluşan akut kan basıncı değişiklikleri ile aktive olur. Afferent baroreseptör deşarjları karotis sinüsünden glossofaringeal sinirle, aort kavsinden vagus siniri ile taşınır. Bu sinirler birlikte medullaya ulaşarak kalbe ve kan damarlarına giden efferent sempatik ve parasempatik değişiklikleri ateşler. Bu ateşlemeler kalp debisi ve damar direncinde değişimler yaratarak kan basıncını temel seviyeye getirirler. Artan arteryel basınç afferent baroreseptör deşarjını uyararak kan damarları ve kalbe giden afferent sempatik akışın refleks inhibisyonuna ve kalbe giden parasempatik akışın aktivasyonuna neden olur. Sonuç olarak damar direnci ve atım hacmi azalır; arteryel basınç temel seviyeye geldikten sonra kalp hızı düşer. Bunun tersine arteryel basınçtaki azalma ise periferal direnci, atım hacmini ve kalp hızını refleks olarak artırarak kan basıncını düzenler. Arteryel barorefleks egzersiz gibi akut ve geçici bir durumda yüksek kan basıncı seviyesini temel kan basıncı seviyesi olarak kabul eder. Egzersiz sonlandığında ilk temel seviyeye iner fakat hipertansiyonda kan basıncı kronik olarak yüksek seviyelere adapte olmuştur ve bu adaptasyon arteryel barorefleks duyarlılığının azalmasına neden olur (19,21).

KARDİYAK OTONOM STRES TESTLERİ

Stres mental, emosyonel ya da fiziksel değişikliklere verilen tepki olarak adlandırılabilir. Stres yanıtında otonom sinir sistemi ile beraber harekete geçen hormonal sistem en çok kalp ve damarları etkileyecek düzenlemeler gerçekleştirir. Strese verilen

kardiyovasküler yanıt kalp hızı değişkenliği (HRV), mental aritmetik testi, izometrik el sıkma testi, Valsalva testi ve soğuk stres testi ile ölçülebilir. Bu testlere genel olarak kardiyak otonom stres testleri adı verilmektedir. Bu testler ile yapılan çalışmalarda tek bir test değil, genelde test bataryası şeklinde grup olarak kullanıldıkları görülür. Grup halinde kullanımda testlerin sıralaması da önem kazanır.

Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp periyodunda atımlardaki değişkenlik sağlıklı kardiyak fonksiyonun intrensek karakteristiğidir. Bu değişkenlik internal ya da eksternal uyaranlara karşı oluşan yanıtları gösterir. Sağlıklı bireylerde bu uyaranlara karşı kalbin adaptif değişimleri fizyolojiktir ve çeşitli hastalıklarda bu değişim yanıtı azalır. Parasempatik ve sempatik sinir sistemi kardiyovasküler değişkenliğin büyüklüğünü belirleyen primer kardiyak faktördür (22). Kalp periyodundaki değişimlerin parasempatik ve sempatik aktivite göstergesi olarak yorumlandığı HRV verileri güvenilirdir (23).

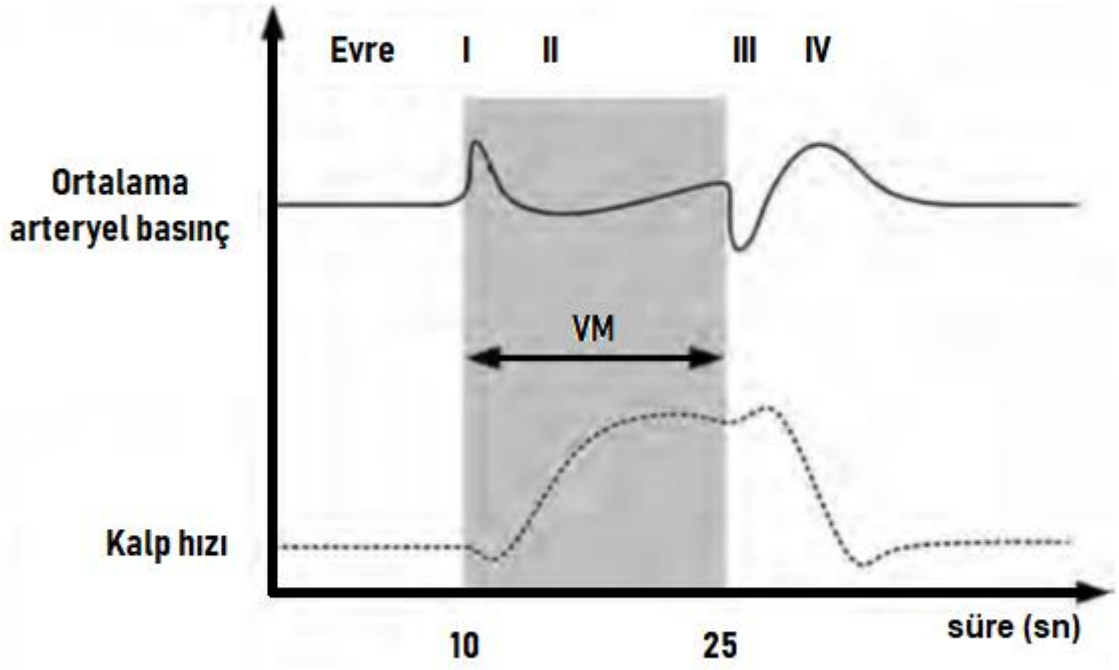
HRV ölçümü kardiyak otonomik sinir sistemi aktivitesini dolaylı olarak gösteren ve yaygın kullanım alanı olan basit ve noninvaziv bir yöntemdir (24). HRV analizi kısa ya da uzun süreli kayıtlar üzerinden gerçekleştirilebilir. Kısa süreli uygulama 5 dakika ile sınırlandırılırken uzun süreli uygulamada 24 saat elektrokardiyografi (EKG) kaydı yapılır. HRV, genellikle zaman-alanı ve frekans-alanı analizine dayanarak ölçülür. Zaman alanı analizleri direkt RR intervalleri ölçümlerinden ya da ardışık RR intervalleri arası farklardan derlenir. Zaman-alanı analizi parametreleri şunlardır: tüm NN intervallerinin standart deviasyonu (SDNN), beş dakikalık NN intervalleri ortalamasının standart deviasyonu (SDANN), ardışık NN intervalleri arasındaki farkların toplamının karekökü (rMSDD), ardışık NN intervallerinden 50 ms'den fazla fark olanlarının yüzdesi (pNN50). Spektral analiz, kalp hızının frekans fonksiyonunu ifade eder. Sıklıkla düşük frekans (LF, low frequency) ve yüksek frekans (HF, high frequency) bileşenleri ölçülür (24). Daha önceki çalışmalar HRV'nin miyokard enfarktüsü ile devam eden aritmik süreçler açısından güçlü bir prognostik gösterge olduğunu göstermiştir (25). Zaman alanı parametrelerinden kalp hızı ve SDNN HRV'nin global belirtecidir; SDANN, pNN50 ve rMSDD'nin yüksek değerleri ise vagal aktivitedeki artış olarak değerlendirilir (9,26). Sempatik aktivite düşük frekans bileşeni (LF 0,04-0,15 Hz) ile ilişkili iken parasempatik aktivite yüksek frekans bileşeni (HF 0,15-0,4 Hz) ile ilişkilidir (27). Literatürde belirtildiği gibi düşük HRV sıklıkla zayıf otonomik fonksiyonu gösterir (25). HF komponenti refleks parasempatik aktivite olarak düşünülürken LF komponentinin LF×100/(LF+HF) şeklindeki ifadesi refleks sempatik

aktiviteyi gösterir. LF/HF oranı refleks sempato-vagal denge göstergesi olarak ifade edilir (28). VLF, hormonal ve sirkadiyen ritimle ilgili yavaş değişimleri ifade eder (23).

Valsalva manevrası

Orijinal manevra İtalyan anatomist, doktor ve cerrah Mario Antonio Valsalva tarafından 1704'te "insan kulağında inceleme" adlı çalışmasında detaylı olarak anlatılmış ve popüler olmuştur. Arap hekimler tarafından ise 11. yüzyılda kullanıldığı söylenmektedir (29). 1851'de Alman fizyolog Edward Weber tarafından ilk defa kardiyovasküler teşhis için kullanılmıştır. Bu test basit, ucuz, non-invaziv ve tekrarlanabilir olduğu için kalp bozuklukları, kalp üfürümleri, atriyal septal defektlerde, *foramen ovale*'li hastalarda tanı için, kardiyak otonomik fonksiyon ölçümü için ve serebral otoregülasyon ölçümü için kullanılır (30).

Valsalva manevrası dirence karşı zorlu ekspirasyondur ve baroreseptörlerin fonksiyonunu ölçer. Kapalı hava yoluna karşı nefes verme ile transtorasik basıncın mekanik olarak artışı geçici kan basıncı artışı ile birlikte (Faz 1) hafif bradikardiye neden olur (Şekil 3). Faz 1'de kan basıncındaki geçici yükselme esas olarak artmış basıncın periferik dolaşıma pasif iletimi ve aortun kompresyonuna bağlıdır. Daha sonra azalan venöz dönüş ve düşük atım hacmi sebebiyle kan basıncı düşer ve kompansatuar taşikardi görülür (Faz 2). Ekspirasyon sona erdiğinde (Faz 3) pulmoner damarların genişlemesi sebebiyle tekrar geçici bir kan basıncı düşüşüne kalp hızı artışı eşlik eder. Faz 4'te olasılıkla baroreseptörlerin aktivasyonu nedeniyle başlangıç değerinden daha yüksek olacak şekilde ani bir kan basıncı artışı ile birlikte bradikardi görülür. Bu manevra boyunca düşük basınç mekanoreseptörleri önemli ölçüde aktif değildir. Hemodinamik parametrelerdeki değişimlere dayanarak çeşitli indeksler hesaplanabilir. Bunlardan en önemlisi Valsalva oranıdır (24). Valsalva oranı barorefleks-aracılı bradikardinin göstergesidir ve ekspirasyon süresince en yüksek kalp hızı ile ekspirasyon stresinden sonraki ilk 20 sn içindeki en düşük kalp hızı oranından bulunur (31). Bu oranın 1,21'in altında olması anormal olarak nitelendirilir (24). Valsalva oranı refleks parasempatik aktiviteyi gösterirken kan basıncı değişiklikleri sempatik fonksiyonu gösterir. Faz 2'nin başında kan basıncı düşüşü 21 mmHg'yi geçmemeli, Faz 2'nin sonu ya da Faz 3 başında temel değerlerine dönmelidir (24). Ortalama kan basıncı 10 mmHg'den fazla artmalıdır ve artışın olmaması sempatik disfonksiyonu gösterir. Kan basıncı artışı baroreseptör-indüklü bradikardi ortaya çıkarır. Bu bradikardi barorefleks aktivasyon kapasitesini ve vagal kardiyak innervasyonu gösterir. Faz 2 ve Faz 4'te kan basıncı değişiklikleri sempatik yanıtları gösterir.



Şekil 3. Valsalva manevrası boyunca ve sonrasında arteryel basınç ve kalp hızı değişiklikleri. Faz 1, kapalı hava yoluna karşı zorlu solunum başlangıcı; Faz 2, dirence karşı zorlu solunum; Faz 3, zorlu solunum bitişi; Faz 4, normal solunuma dönüş (30'uncu kaynaktan değiştirilerek alındı).

Manevra, gönüllü 15-20 dakika oturur pozisyonda dinlendikten sonra başlar. Sonra gönüllüden 15 saniye boyunca cıva sütununu 40 mmHg'de tutacak şekilde üflemesi istenir. 15 saniye sonunda burundaki klemp hızlıca gevşetilir. Dinlenme süresince devam eden 40 kalp atımı süresince EKG kaydı alınır. Genellikle manevra 3 kez tekrarlanır ve 3 ölçümün ortalaması alınır. Bazı çalışmalarda en yüksek değer kabul edilmiştir. Gönüllüler manevrayı uygun yapmayabilir ve intratorasik basınç artışı olmaksızın yalnızca ağız basıncı artar ve RR intervallerinde anormal değişiklikler görülebilir. Sonuçlar yaş, cinsiyet, vücut pozisyonu ve ilaç tüketiminden etkilenebilir (24).

Soğuk Stres Testi

Sıcaklık ve diğer çevresel faktörler kan basıncı ve kalp hızını etkiler. Ani ve ağrılı soğuk stresi sempatik sinir sisteminin deşarjına ve nörepinefrin salınımına neden olur. Kardiyovasküler sistem bu sempatik deşarja arteriyoler konstriksiyon, kalp hızı artışı ve kardiyak kontraktilite artışı ile cevap verir. Tüm bu cevaplar kan basıncını artırır. Soğuk stres

testi klinik olarak sol ventrikül fonksiyonunun ölçümü için kullanılır. Ayrıca kardiyak otonomik fonksiyonunun ölçümü ve deneysel ağrılı uyaran olarak kullanılır (32). Ağrı fizyolojik yanıtları değiştirebilir. Özellikle solunum ağrıdan etkilenir. Ağrılı uyaran, ventilasyonu yükselterek ve arteryel karbondioksitin parsiyel basıncını düşürerek serebral kan akımının değişiminde güçlü bir aracı rolü oynar (33). El ya da ayakların 60-90 saniye süre ile soğuk suda (4ºC) bekletilmesi derideki afferent sıcaklık ve ağrı liflerinin aktivasyonu ve emosyonel uyarılma sebebi ile sempatik aktivasyona, kan basıncı ve kalp hızında artışa sebep olur. Diyastolik kan basıncındaki (DKB) artış normalde 15 mmHg'yi geçmelidir (24).

Soğuk stres testi önce hipertansiyonun göstergesi olarak kullanılmıştır. Farklı çalışmalar soğuk stres testine kardiyovasküler yanıtların oluşabilecek hipertansiyon için gösterge olduğunu öne sürmüştür. Siyahi ve beyaz yetişkinler ile çocuklarda yapılan çalışmalar erken hipertansiyon gelişimi açısından artan risk faktörü altında olan siyahi katılımcıların beyaz katılımcılara göre soğuk stres testine daha güçlü cevaplar verdiğini göstermiştir. Bu test sağlıklı insanlarda koroner arterlerin dilatasyonunu, hipertansif insanlarda koroner arterlerin kısıtlılığını gösterir. Asemptomatik tip 2 diyabetli hastalarda soğuk stres test indüklü koroner vazokonstriksiyonun devam eden süreçte felç ve kalp krizine sebep olabileceği belirtilmiştir. Büyük olasılıkla uzun dönem kardiyovasküler patolojilerinde vazokonstriksiyon, endotelyal disfonksiyon ile ilişkilidir (32).

Mental Aritmetik Testi

Mental aritmetik testi ile oluşan mental stres sempatik aktivasyonu ve adrenal medulladan adrenalin salınımını artırır ve kalp debisi, kalp hızı, kan basıncı gibi fizyolojik parametrelerde değişime neden olur (28). Sistolik kan basıncı (SKB) 10 mmHg'yi aşmalıdır (24). Mental aritmetik stresi kalp hızını artırır (72,35±1,88'den 80,38±2,34'e), kan basıncını artırır (SKB, 112,09±3,23'ten 126,79±3,44'e; DKB, 74,15±1,93'ten 81,20±1,97'ye), kalp debisini artırır (8,71±0,30'dan 9,68±0,35'e). HRV analizine dayanarak yapılan mental aritmetik testinde stres indüklü fizyolojik değişiklikler iki fazda incelenebilir: ilk faz (10-110 sn) ve ikinci faz (150-250 sn). Test boyunca HF komponenti azalırken LF komponenti ve LF/HF oranı yalnızca ikinci fazda artar (28).

İzometrik El Sıkma Testi

İzometrik kas kontraksiyonu sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında artışa sebep olur. Uyaranlar iskelet kaslarından ve santral merkezden toplanır. Efferent lifler kaslara ve kalbe gider. Bu kalp debisi, kan basıncı ve kalp hızında artışla sonuçlanır. Bu test klinik

sempatik otonomik fonksiyon testi olarak geliştirilmiştir. Kan basıncı sfigmomanometre ile ölçülür. İzometrik kasılma süresince diyastolik kan basıncında bir artış beklenir. Bu artış, periferik vasküler direnç artışı olmaksızın kalp hızındaki artmanın bir sonucudur. Bu testin sonucu dinlenme durumundaki ortalama diyastolik basınç ile test sırasındaki en yüksek diyastolik basınç arasındaki fark olarak ifade edilir. Sağlıklı bireylerde bu sonuç 15 mmHg'den daha yüksek olmalıdır (24,31,34).

UYKUSUZLUĞUN ORGAN SİSTEMLERİNE ETKİLERİ

Uyku, bireyin canlılık olaylarının optimum düzeyde tutulabilmesi için gerekli temel fizyolojik süreçlerden biridir. Canlılık olaylarının optimumda tutulması ifadesi ile kişinin fizyolojik süreçleri ve sirkadiyen ritminin uyumu işaret edilir. Sirkadiyen ritim bireyin yirmi dört saatlik bir tam gün içerisinde gün ışığı saatleri, mevsim sıcaklığı gibi doğal olan dış uyaranlara bağlı olarak iç dünyasındaki ritmini ifade eder. Örneğin, sabah saatlerinde kortizol en yüksek seviyede salgılanır, tam karanlık ortam gece oluşabildiği için melatonin gece yarısı en yüksek seviyede salgılanır ve vücut sıcaklığı da sirkadiyen ritimden etkilenir. Yapısal olarak bakılınca sirkadiyen ritim hipotalamusun suprakiyazmatik çekirdeği kontrolündedir. Suprakiyazmatik çekirdek retinadaki gangliyon hücrelerine gelen ışık yani aydınlanma bilgilerini doğrudan alır. Bu gangliyon hücreleri melonopsin adı verilen fotopigment içerirler ve alınan sinyalleri retinotalamik traktus yoluyla suprakiyazmatik çekirdeğe iletirler. Suprakiyazmatik çekirdek de bilgiyi işler ve epifiz bezini melatonin salgılaması için uyarır. Suprakiyazmatik çekirdek böylece geri bildirim mekanizması ile sirkadiyen ritmi destekler (35). Uyku süresini ve zamanını belirleyen faktörlerden biri sirkadiyen ritimdir. Dolayısıyla gün ışığındaki değişimlerle uyumlu olmayan uyku saatleri sağlıklı olmayan uykudur. Ayrıca uykunun sağlıklı olarak nitelendirilebilmesi için gün ışığıyla uyumlu olmasının yanında süresi de önemlidir. 18-60 yaş arası yetişkin grupta sağlıklı uyku süresinin gecede en az 7 saat olduğu bildirilmiştir (36). Bu süreden az uyumak ya da gece yerine günün başka saatlerinde uyumak uyku bozukluğu olarak nitelendirilebilir. Uyku yoksunluğu, yeterli miktarda uyumamış olma ya da uzamış uyanıklık hali olarak tanımlanır. Deneysel amaçlar için uygulanan uyku yoksunluğu total, kısmi ve selektif uyku yoksunluğu olarak ayrılabilir. Total uyku yoksunluğu en az 24 saat süre boyunca uykusuz kalma şeklinde uygulanabilir (37). Kısmi uyku yoksunluğu normalden daha az sürede uyumak şeklinde uygulanabilir. Selektif uyku yoksunluğu ise belli bir uyku döneminin oluşumunun laboratuvar şartlarında engellenmesiyle oluşturulabilir. Yapılan çalışmalarla uyku yoksunluğunun fizyolojik süreçler üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu gösterilmiştir.

Uyku Yoksunluğunun Kardiyovasküler Etkileri

Klinik ve deneysel çalışmalar uyku kaybının kardiyovasküler bozukluk riskini artırabileceğini, obezite, diyabet ve metabolik sendroma yol açabileceğini göstermiştir (38). Kronik uyku deprivasyonu kalp ve damarlarda işlev bozukluğu ile ilişkili bulunurken uyku süresi kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (39). Ayrıca uyku yoksunluğu kalbe giden otonom sinir sistemi aktivasyonunu etkileyerek hipertansiyona yol açabilir (5,10). Hipertansif hastalarda bir gece yetersiz uykudan sonra sabah saatlerinde sempatik sinir sistemi aktivitesi artışı (kan basıncı, kalp hızı, ürin norepinefrin) görülmüştür (40). Uyku yoksunluğu ile oluşan bu artış kardiyovasküler aktivitelerin tetiklenmesi ile oluşur (41,42). Otuz saat uyku yoksunluğundan sonra dinlenim ve maksimal kalp hızı düşmüştür (43). Fakat sıçanlarda total uyku ve REM uyku yoksunluğu çalışmalarında kalp hızı giderek yükselmiştir (44-46). Normotansif sıçanlarda 114 saat REM uyku yoksunluğu uyanıklık kalp hızı ve sistolik kan basıncında artışla sonuçlanmıştır (47). Sıçanlarda parsiyel uyku yoksunluğu çalışmasında REM uyku yoksunluğu ile oluşan uzamış hipertansiyon görülen sıçanların hipertansiyon gelişimi açısından genetik yatkınlığının olduğu bildirilmiştir (48). Mühendisler üzerinde yapılan çalışmalarda uzun çalışma saatleri olan çalışanların kısa çalışma saatleri olanlara kıyasla dinlenim durumunda daha düşük üriner nörepinefrin ve kalp değişkenliği gösterdikleri bulunmuş ve uzun çalışma saatlerinin kronik uyku yoksunluğu sebebiyle daha düşük sempatik sinir sistemi aktivitesine neden olduğu bildirilmiştir (49). Sonuç olarak uyku yoksunluğu kardiyovasküler değişkenlerin ve üriner nörepinefrin salgılanımının sirkadiyen ritmini bozar ya da yok eder. Fakat tüm çalışmalarda uyku yoksunluğuyla kalp hızında ya da katekolamin seviyelerinde değişme kaydedilmemiştir. Sağlıklı bireylerde orta derecede uyku kısıtlaması endotel disfonksiyonuna neden olmuştur (50).

Uyku Yoksunluğunun Respiratuvar Etkileri

Zorlu vital kapasite, maksimal gönüllü ventilasyon, maksimal statik inspiratuar/ekspiratuar basınçlar, zirve karbondioksit üretimi, maksimum oksijen tüketimi ve egzersizle yorulma zamanı gibi göstergeler ölçülerek yapılan çalışmalar uyku yoksunluğunun ventilatuar performansta önemli bozulmalara neden olduğunu göstermiştir (43,51-53). Sık sık uyku yoksunluğu yaşayan hastalarda uyku yoksunluğu ilerleyici respiratuvar yetmezliğe neden olabilir. Uyku yoksunluğunun ventilatuar sürümü azalttığını gösteren çalışmalarla bu hipotez desteklenmiştir (54-56). Uyku yoksunluğu nokturnal respiratuvar bozuklukları artırır. Bu bozuklukların patogenezi genioglossus kasının yetersiz aktivitesi dolayısıyladır çünkü yaşlı

insanlarda uyanıklıkta, nefes verme sırasında uyku yoksunluğu seçici olarak genioglossal elektromyografik aktiviteyi azaltır (57). Hayvan çalışmalarında 24 saat süreli uyanıklık dönemini takiben minimal arteryel hemoglobin desatürasyonu kötüleşmiş ve havayollarında obstrüksiyon süresi artmıştır (58). Uyku fragmantasyonu ise uyku yoksunluğuna göre üst solunum yollarının daralmasına daha çok neden olmuştur (59).

Başka respiratuvar koşulların araştırıldığı çalışmalar uyku yoksunluğu ile bronkokonstriksiyona ventilatuar cevapların artmadığını fakat takip eden uyarılma eşiğinin arttığını bulmuştur (60). Şiddetli kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan hastalarda uyku kaybı bazı spirometrik performans ölçümlerinde azalışa neden olsa da araştırmacılar kronik havayolu obstüksiyonunda bir gece uyku kaybının önemli klinik sonuçlarının olmadığını belirtmiştir (56). Sıçanlarda yapılan astım modelinde REM uykusu süresince sempatik sinir fonksiyonu değişimi ile nokturnal astım atakları arasında ilişki bulunmuştur (61).

Uyku Yoksunluğunun Gastrointestinal Etkileri

Sıçanlarda total uyku yoksunluğu ve REM uyku yoksunluğu çalışmaları besin alımının artmasına rağmen paradoksal olarak vücut ağırlığının azalması ile sonuçlanmıştır (62). Uyku yoksunluğu yine hayvan modellerinde mide mukozasında bariyer özelliklerinin zayıflamasına yol açmıştır (63). Mide mukozasında meydana gelen lezyonlar ile ısı şok proteinlerinin artması arasında bağlantılar kurulmuştur (63). İnsanlarda uyku yoksunluğu çalışmalarında benzer lezyonlar bildirilmemiş olmakla birlikte kötü uyku kalitesi ile gastrointestinal semptomlar ve irritabl bağırsak sendromu bildirilmiştir (64).

Uyku Yoksunluğunun Böbrek Üzerine Etkileri

Sağlıklı bireylerde yapılan uykusuzluk çalışmalarında 24 saat süreli uykusuzluğun plazma renin aktivitesinin genliğini azalttığı ve seviyelerini düşürdüğü, plazma kortizol seviyelerini hafifçe artırdığı bulunmuştur (65). Uyku yoksunluğu süresince diürez ve idrarla potasyum atılımının etkilenmediği ancak idrarla sodyum atılımının anlamlı düzeyde arttığı da bildirilmiştir (65). Diğer yandan sağlıklı çocuklarda yapılan bir başka çalışmada yine 24 saatlik uyku yoksunluğu ile aşırı diürez ve natriürez bulunmuştur (66). Aynı çalışmada gece saatlerinde plazma renin, anjiyotensin II, aldosteron seviyelerinin azaldığı da gösterilmiştir (66).

Uyku Yoksunluğunun Beyin Elektriksel Aktivitesi ve Nöronal Aktiviteye Etkileri

Total uyku yoksunluğu çalışmalarında uyanıklık süresince elektroensefalografide alfa aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (67). Johnson ve ark. (68) uykusuzluk süresini 240 saat

olarak belirledikleri çalışmalarında EEG'de uykululuğun bir göstergesi olarak alfa aktivitesinin kaybolduğunu bildirmişlerdir. İnsanlarda 204 saat uykusuzluk süresince yine alfa aktivitesi azalmış bulunurken delta ve teta aktivitelerinde değişiklik saptanmamıştır (69,70). Devam eden süreçte alfa aktivitesinden ziyade delta aktivitesi üzerine yoğunlaşma olmuştur. Uyku yoksunluğunun telafi uykusu süresince delta aktivitesini artırdığı belirlenmiştir (71-74). Günümüzde uykusuz kalma süresindeki artış ile telafi uykusunda delta aktivitesi ve yavaş dalga uykusu artışı ilişkisi iyi bilinmektedir.

Bir gece uyku kısıtlaması yapılan sağlıklı bireylerde mikrouykular süresince nöronal aktivitenin değerlendirildiği bir çalışmada mikrouykuların en azından geçici olarak uykusuzluk baskısını azalttığı ve daha iyi yanıtlılık sağladığı bildirilmiştir (75). Mikrouykular süresince nöronal aktivitenin frontal, parietal, oksipital ve parahippokampal korteks bölgelerinde arttığı da gösterilmiştir (75).

Uyku Yoksunluğunun Endokrin Etkileri

Sağlıklı uyku ve uyanıklık döngülerini düzenleyen faktörlerden biri de sirkadyen etkidir. Vücudumuzdaki pek çok hormon ve biyokimyasal değişken de sirkadyen ritim gösterir. Ayrıca bazı hormonların uykunun belli evrelerinde salgılandığı bilinmektedir. Örneğin, büyüme hormonu derin uyku süresince en büyük salgılanma atağını göstermektedir. Bu bilgiler, çeşitli hormonların ve biyokimyasal değişkenlerin uyku yoksunluğundan etkilenebileceğini göstermektedir. Uyku yoksunluğunun bir stres yanıtı oluşturup oluşturmadığı konusunda tartışmalı sonuçlar vardır. Bazı çalışmalarda uykusuz kalındığında kanda kortizol hormonunun arttığı bildirilirken (76,77) diğer çalışmalar stres yapan etkilerden arındırılmış biçimde uykusuz kalındığında kortizolün yükselmediğini ileri sürmüştür (3). Sağlıklı genç erişkin bireylerde yapılan bir başka çalışmada bir gün süreli uykusuzluğun kan glukoz homeostazını bozduğu ve insülin salgısını üç kat kadar artırdığı gösterilmiştir (78). Uykusuzluk süresince bir başka incelenen hormon ekseni de tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve tiroid hormonlarıdır. Uykusuzluğun ilk gecesinde TSH düzeylerinin normal uykuya göre %200'e kadar arttığı ve buna küçük miktarda T_3 artışının eşlik ettiği ancak ilk gecede T_4 düzeylerinde değişiklik olmadığı bildirilmiştir (79). Eğer uykusuzluk süresi ikinci geceye kadar uzatılırsa T_3 ve T_4 hormonları birlikte artış göstermektedir. Ancak, uykusuzluk devam ettiğinde TSH düzeylerinin azalmaya başladığı görülür ve bu azalma bazı yazarlar tarafından artan tiroid hormonlarının oluşturduğu negatif geri bildirim ile ilişkilendirilmiştir (79).

ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Kalp ve damar hastalıklarının gelişiminde ateroskleroz önemli bir yer tutmaktadır. Ateroskleroz gelişiminde kronik inflamasyonun rolü ve çeşitli inflamatuar belirteçlerin ve proteinlerin önemine yönelik kanıtlar mevcuttur. Vasküler inflamasyonun en güçlü belirteçleri arasında hücre adezyon molekülleri gelmektedir. Hücre adezyon molekülleri çeşitli hücrelerin yüzeylerinde ifade edilen glikoproteinlerdir. Ekstrasellüler matriksle bağlanma dahil pek çok hücresel süreçten sorumludurlar (80). Hem intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) hem de vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) lökositlerin damar intima tabakasına transmigrasyonundan sorumlu transmembran glikoproteinlerdir. Lökosit adezyon süreci dört basamakta gerçekleşir: yakalama, yuvarlanma, adezyon ve transmigrasyon. Selektinler bu sürecin ilk iki basamağında görev alırlar. E-selektinler ile P-selektinler arasındaki etkileşim dolaşımdaki lökositlerin endotel duvarına yapışmasını endotel üzerinde yuvarlanmasını sağlar. Bir sonraki adımda lökosit integrinleri ICAM-1 ve VCAM-1'e yapışarak transmigrasyonu gerçekleştirir. Lökositlerin damar intimasına transmigrasyonu aterosklerotik lezyonların oluşmasında ilk adımlardandır (80). Günümüze kadar çok az sayıda çalışma uykusuzluk ile adezyon molekülleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Redwine ve ark. (81)'nın çalışmasında parsiyel uyku deprivasyonu modelinde L-selektin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. Yine sağlıklı bireylerde 40 saat uykusuzluk sonucu ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeylerinin arttığı, endotel-bağımlı ve endotel-bağımsız vasküler reaktivitenin azaldığı ve bu değişikliklerin sistolik kan basıncı ve kalp hızı değişimlerinden çok daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (10).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan TÜTF-BAEK 06.09.2017 tarih ve 15/02 no'lu karar numarası ile etik onay alınmıştır (Ek). Çalışmanın deneysel aşamaları Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ve Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'nde gerçekleştirilmiştir. Uykusuzluk dönemi, kan örneklerinin toplanması, kanda biyokimyasal ölçümler Fizyoloji Anabilim Dalı'nda, tansiyon holter ve ritim holter çalışmaları ile kardiyak otonom stres testler Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'nde yapılmıştır.

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya 21-25 yaş arası genç erişkin, sağlıklı toplam 10 erkek gönüllü alındı.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

-18-35 yaş arası kadın ve erkek sağlıklı gönüllüler

Gönüllülerin Dışlanma Kriterleri

-Kardiyolojik rahatsızlık saptanması
-Uyku bozukluğu ya da uyku düzensizliği saptanması
-Ailesel disotonomi ve diğer otonom sinir sistemi bozuklukları bulunması
-Kronik ilaç kullanımı

Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen bireylere araştırmanın detayları anlatılarak bilgilendirme yapıldıktan sonra kesin karar vermeleri için süre tanındı ve çalışma için

hazırlanan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı. İmza veren gönüllüler Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ile uyku sağlığı açısından değerlendirildi. Uyku sağlığı açısından uygun olanlar Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Cafer Zorkun'a yönlendirilerek kardiyolojik ön değerlendirmeye alındı. Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'nde gönüllülerin ekokardiyografik ve elektrokardiyografik incelemeleri yapıldıktan sonra kardiyak açıdan çalışmaya engel bir koşul olmadığı gösterildi. Uyku sağlığı değerlendirmesi ve kardiyolojik ön değerlendirmeyi tamamlayan ve uygun koşulları sağlayan ilk 10 kişi uykusuzluk çalışmasına alındı. Kadın ve erkek gönüllü sayısının dengeli olması planlanmıştı ancak erkek gönüllülerin bulunması, kadın gönüllü olmaması nedeniyle çalışmaya sadece erkek gönüllüler dâhil edildi. Süre kısıtlılığı nedeniyle kadın gönüllü alınmadan çalışma tamamlandı.

Örneklem Büyüklüğünün Hesaplanması

Bu çalışmada uygulanacak otonom stres testlerde sistolik kan basıncında en az 10 mmHg yükselme anlamlı olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde bu yaş grubunda sistolik kan basıncı değerleri ile ilgili çalışmalar incelendiğinde erkeklerde sistolik kan basıncı ortalaması 117,6 mmHg ve standart sapma 5,4 mmHg; kadınlarda ise sistolik kan basıncı ortalaması 117,7 mmHg ve standart sapma 5,4 mmHg bildirilmiştir (82).

Bu durumda iki grupta ortalamaların karşılaştırılması için toplam örneklem büyüklüğü

$$N = \frac{4\sigma^2(z_{crit} + z_{pwr})^2}{D^2},$$

N=her iki karşılaştırma grubunun büyüklükleri toplamı, her bir grup için öngörülen standart sapma (her iki grupta da eşit olduğu farz edilmiştir) σ=5,4 mmHg, anlamlılık 0,05 kabul edildiğinde z_{crit}=1,96; istatistiksel güç 0,80 alındığında zpwr=0,842 alınmıştır. D=iki ortalama arasında beklenen en düşük fark (10 mmHg). Bu rakamlar yukarıdaki eşitliğe yerleştirildiğinde N= 9,15 rakamına ulaşılmaktadır. Bunu bir üst rakama tamamladığımızda N=10 değeri elde edilmektedir. Bu nedenle çalışma grubunun katılımcı sayısı 10 olarak belirlenmiştir.

Ön Değerlendirme

Çalışmaya gönüllü olan 21-25 yaş arası katılımcılar genel sağlık durumu, uyku sağlığı açısından ve kardiyolojik açıdan incelendi. Kardiyoloji polikliniğinde anamnez ve fizik muayene sonrasında elektrokardiyografik ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı. Kan biyokimyası için venöz kan örnekleri alındı. Gönüllülerin kronik ilaç kullanımı yoktu. Üçüncü

gönüllünün nadiren sigara kullanma alışkanlığı vardı. Uykusuzluk boyunca sigara kullanımına izin verilmedi.

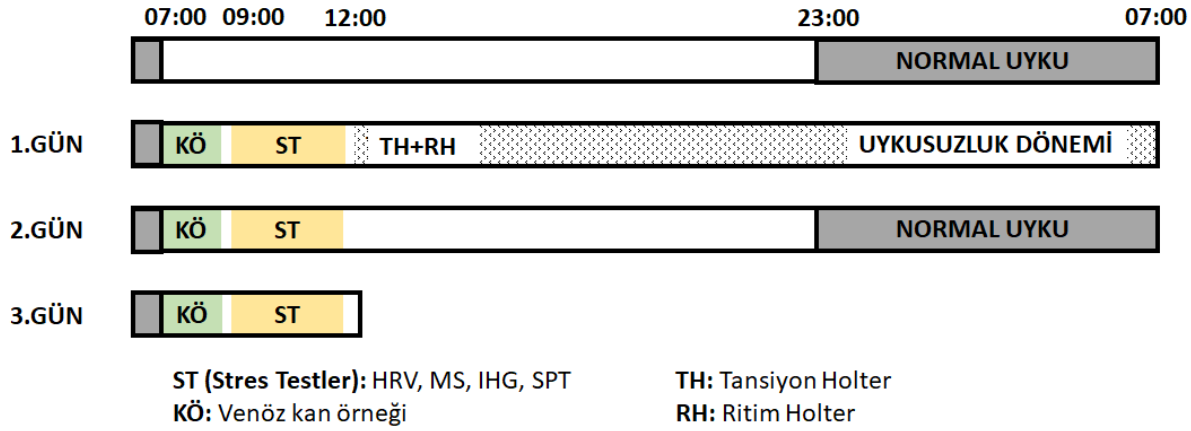
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PUKİ, Buysse ve ark. (83) tarafından 1989 yılında geliştirilmiş, uyku kalitesinin niceliksel ölçümünü veren bir ölçektir. PUKİ, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren 19 maddelik subjektif bir ölçektir. Testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Ölçek subjektif uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren 7 alt ölçekten oluşur. Alt ölçeklerinin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam PUKİ puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret etmekte ve yukarıda belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu göstermektedir. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Türkiye'deki geçerlik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve ark. (84) tarafından 1996 yılında yapılmıştır. Çalışmamızda katılımcıların öznel uyku kalitesi ölçümleri için PUKİ kullanıldı.

Çalışma Grubu ve Deney Dizaynı

Çalışmaya alınan gönüllülere üç farklı zaman noktasında stres testler yaptırıldı. Birincisi gönüllülerin alışık olduğu uyku düzenini koruyarak uyudukları gecenin sabahında saat 09.00-12.00 arasında yer aldı. İkincisi bir gece tam uykusuzluk sonrasında sabah yine 09.00-12.00 arasında yer aldı. Üçüncüsü ise telafi uykusu sonrası yine 09.00-12.00 arasında yer aldı. Çalışma boyunca nikotin, kafein ve alkol alımına izin verilmedi. Gönüllüler bu üç çalışma günü sabahında aç olarak Fizyoloji Anabilim Dalı'na geldi. 08.00-09.00 arasında 10 ml venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri iki saat sonra santrifüjlenerek süpernatant pipetlendi ve pipetlenen kan örnekleri -80ºC dolapta saklandı. Kan alımından sonra gönüllüler hafif bir kahvaltı yaptıktan sonra Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'ne stres testleri uygulamak üzere götürüldü. Uzanma poziyonunda dinlenme sonrası testlere başlandı. Gönüllüler iki kişi aynı anda olacak şekilde teste tabi tutuldu. Her gönüllü Valsalva manevrası ile teste başladı. Ardından bir gönüllü izometrik diğer gönüllü mental aritmetik testine alındı Uzamış etkileri nedeniyle soğuk stres testi her gönüllüde en son test olarak uygulandı. Stres testlerin uygulanması sırasında Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'nde hemşire ve yardımcı araştırıcılar tansiyon ve nabız değerlerinin izlenmesi ve kaydedilmesi, gönüllülerin testlere hazırlanması, Valsalva testi için kullanılacak ağızlık, izometrik el sıkma testi için gerekli el dinamometresi, soğuk stres testi için gerekli olan su kapları ve buz akülerinin hazır bulundurulması için

yardımcı oldular. Testler öncesinde el dinamometresi ile gönüllülerin maksimum izometrik el sıkma kuvveti belirlendi. Testler öncesinde ve sonrasında tansiyon ve nabız değerleri ölçülerek kaydedildi. Birinci gün stres testler sonrasında katılımcılara tansiyon holter ve kalp hızı değişkenliği (HRV) ölçümü için ritim holter takıldı ve 24 saat boyunca kan basıncı ve nabız ölçümleri alındı. Uykusuzluk protokolü Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Deney protokolü

Stres testler bittikten sonra gönüllülerle birlikte Fizyoloji Anabilim Dalı'na geçildi ve uykusuzluk dönemi boyunca gönüllüler gözlem altında tutuldular. Gönüllülerin 2 saat süre ile ihtiyaçları için Anabilim Dalı dışarısında olmasına izin verildi. 22.30 itibariyle Anabilim Dalımızda son yemek yenildi. 00.00 'dan sonra çekirdek, çay ve su dışında yiyecek ve içeceğe izin verilmedi. Uykusuzluk periyodunu tüm gönüllüler oturur pozisyonda ve televizyon izleme, müzik dinleme, ders çalışma şeklinde aktivitelerle geçirdiler. Bütün gönüllüler uyumadan geceyi geçirmeyi başardı ve çalışmanın ilk günündeki gibi ikinci gün de saat 08.00'de kan alımı ile birlikte protokole devam edildi. Gönüllülere telafi uykusunun niteliği sorulduğunda bazı gönüllüler akşamüstü ve gece olmak üzere parçalı şekilde uyuduklarını bazı gönüllüler de gece uyuduklarını bildirdi. Ortalama yedi saat uyuduklarını bildirdiler. Kahve, alkol ve sigara kısıtlaması protokolün üçüncü gününde de devam etti. Tüm bu kısıtlamalarla uykusuzluğa ilave stres oluşturmaktan kaçınıldı. Deney süreci, gönüllülerin çalışmaya ilgi duymaları sebebi ile başarılı idi.

Stres Testler

1) Kalp hızı değişkenliği (HRV): Birinci gün stres testler tamamlandıktan sonra gönüllülere EKG holter takılarak uykusuzluk süresince (24 saat) kayıt alındı. Kayıtlardan elde

edilen zaman-alanı ve frekans alanı parametreleri kaydedildi. Yedinci gönüllüye holter takılamadı. Dokuzuncu gönüllünün de holter kaydı 12 saatlik alınabildiği için tabloya dahil edilmedi. Ritim holterin yanı sıra aynı zaman süresinde (24 saat) tansiyon holter de takıldı. Tansiyon holter değişimleri 07.00-23.30 ve 23.30-07.00 olarak iki zaman diliminin ortalaması şeklinde alındı ve tüm değişimler tablo ile gösterildi.

2) Valsalva manevrası: Sedyede uzanma pozisyonunda dinlendikten sonra gönüllülerin test öncesi tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi. Bir aparat ağıza verilerek 15 saniye süre ile dirence karşı nefes vermeleri istendi. Test sonu tansiyon ve nabız değerleri de kaydedilerek gönüllüler istirahate alındı.

3) İzometrik el sıkma testi: Stres testler başlamadan önce her gönüllünün maksimum el sıkma kuvveti el dinamometresi ile kaydedilmişti. Bu test başlamadan önce de gönüllüler uzanma pozisyonunda dinlendikten sonra el dinamometresi gönüllülere verildi. Maksimum sıkma kuvvetlerinin üçte biri şiddetindeki kuvvetle üç dakika süre ile dinamometreyi yumruk şeklinde sıkmaları istendi. Gönüllüler dinamometrenin göstergesini kendileri görebilecekleri şekilde tuttu. Bireyin el sıkma süresince Valsalva manevrası yapmamasına dikkat edildi. Test öncesi ve test sonrası tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi.

4) Mental aritmetik testi: Bu testte sempatik sinir sistemini aktive etmek amacıyla gönüllülere ardışık çıkarma işlemi (351'den geriye doğru 7'şer çıkarma) yaptırıldı. Test öncesi ve test sonrası tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi.

5) Soğuk stres testi: Stres testler başlamadan önce bir kova içine su doldurudu ve buz aküsü yerleştirildi. Suyun sıcaklığı sıvı tip dijital termometre ile kontrol edildi. Testler su sıcaklığı 4ºC derecede iken yapıldı. Gönüllüler yatar pozisyonda iken bir ellerini bileğe kadar su içerisine batırdı ve 90 saniye süre ile eller su içinde bekletildi. Test öncesi ve test sonrası tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi.

ELISA Testleri

Çalışma süresince her üç gün boyunca sabah 08.00'de Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gönüllülerden alınan venöz kan örnekleri kan alımından 2 saat sonra santrifüjlendi. Her bir gönüllünün bu üç gündeki kan örnekleri Eppendorf tüplerine alındı. Bir gün için bir gönüllünün kan serumu 8 tüpe alınarak 7 adet yedek serum ayrıldı. Birinci gün ikinci gün ve üçüncü gün gruplandırılarak bir hafta süre ile -20ºC'de bir haftadan sonra -80ºC'de ELISA ile çalışılmak üzere saklandı. İlk dört kişilik grubun kan örnekleri 20ºC'de bir hafta süre ile bekletildiğinden dolayı çalışmanın homojenliği için diğer gönüllülere de aynı prosedür uygulandı. Daha sonra üç ayrı günde gönüllülere ait birinci gün, ikinci gün ve üçüncü gün tüplerinden birer örnek

alınarak ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin testleri yapıldı. Sekizinci gönüllüden ilk gün kan örneği alınamadı. ELISA çalışmalarının tümü ticari kitler kullanılarak gerçekleştirildi (**VCAM-1,** YLbiont, Katalog No: YLA1551HU; **ICAM-1,** YLbiont, Katalog No: YLA1554HU; E-selektin, YLbiont, Katalog No: YLA1568HU).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin ifade edilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ± standart sapma, median ve minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Normal uyku ile uykusuzluk durumlarının karşılaştırılmasında tekrarlayan ölçümlerde stres testler için Friedman testi kullanıldı. Friedman testi sonucunda anlamlı fark bulunan parametrelerin post-hoc eşlendirilmiş karşılaştırılmalarında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Elisa testleri, tansiyon holter sonuçları, dinlenim durumu tansiyon değerleri karşılaştırması için t testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık sınırı t testi ve Friedman testi için $p<0,05$, Wilcoxon testi için $p<0,05$ alındı.

BULGULAR

On erkek gönüllüden oluşan çalışma grubunun yaş ortalaması 21,6±1,2 yıl olarak hesaplandı. Gönüllülerin yaş aralığı 21-25 yıl idi. Çalışma grubunun yaş bakımından dar bir aralıkta tutulması ve çalışmaya aynı cinsiyetten bireylerin dahil edilmesi ölçümlerde yaş ve cinsiyete bağlı olarak oluşabilecek farklılıkların önlenmesi açısından önemlidir. Çalışma öncesinde her iki cinsiyetten de gönüllüler üzerinde ölçümlerin yapılması hedeflendiği halde sadece erkek gönüllülerin bulunması ve çalışmanın belli bir tarihe kadar bitirilmesi zorunlulukları erkek cinsiyetle sınırlı kalmamıza yol açmıştır. Otonom stres testler öncesinde çalışma grubunun tümünde yapılan ekokardiyografi, elektrokardiyografi, kardiyak fizik muayene ve biyokimya analizinde herhangi bir hastalık lehine bulgu saptanmadı.

Çalışma grubunun ön değerlendirme dönemindeki hemogram değerleri Tablo 1, 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir. Çalışma grubunun eritrositer parametreleri fizyolojik sınırlar içinde bulundu. Gönüllülerde anemi ya da polisitemi saptanmadı. Ortalama hemoglobin konsantrasyonu 14,6±1,4 g/dl olarak hesaplandı. Üç numaralı gönüllünün hemoglobin değeri 11,5 g/dl bulunması kardiyak otonom stres testlere alınma bakımından engel olarak görülmedi. Ancak, çalışma sonrasında anemi yönünden takibe alınarak gerekli tedavileri düzenlendi. Eritrositler hacim olarak normosit sınırları içindeydi. Mikrositoz ya da makrositoz lehine bulgu saptanmadı. Trombosit parametreleri ve lökosit parametreleri de fizyolojik sınırlar içindeydi. Lökosit formülü incelendiğinde ortalama yüzde değerlerinin nötrofillerde %60,8±7,2, lenfositlerde %29,0±6,7, monositlerde %7,9±1,4, eozinofillerde %1,7±1,2 ve bazofillerde %0,4±0,2 olduğu görüldü (Tablo 3 ve 4). Bu değerler fizyolojik sınırlar içinde kabul edildi. Trombosit sayıları bakımından da trombositoz ya da trombositopeni lehine bulgu saptanmadı.

Tablo 1. Çalışma grubunun hemogram değerleri 1

Gönüllü	Lökosit $10^3/mm^3$	Eritrosit $10^6/mm^3$	Hgb g/dl	HCT %	PLT $10^3/mm^3$	MCV fL
1	8,7	5,05	15,3	45,1	286	89,5
2	6,0	4,76	13,3	39,0	269	82,0
3	5,8	5,01	11,5	34,7	243	69,4
4	6,3	5,35	15,8	46,6	247	87,2
5	6,6	4,72	14,3	41,0	275	86,9
6	7,2	5,43	16,3	46,5	191	85,5
7	7,3	4,98	15,0	43,0	221	86,3
8	5,5	5,02	15,6	44,6	290	88,9
9	-	-	-	-	-	-
10	5,8	4,99	15,0	44,8	286	89,7
Ort±SD	6,5±1,0	5,03±0,23	14,6±1,4	42,8±3,9	256±33	85,0±6,3

Kısaltmalar: Ort, ortalama; **SD,** standart sapma; **Hgb,** hemoglobin; **HCT**, hematokrit; **PLT**, trombosit; **MCV**, ortalama eritrosit hacmi.

Tablo 2. Çalışma grubunun hemogram değerleri 2

Gönüllü	MCHC g/dL	MCH Pg	MPV fL	PCT %	RDW-SD
1	33,9	30,3	8,0	0,229	43,3
2	34,0	27,8	8,7	0,234	38,5
3	33,0	22,9	10,2	0,248	44,6
4	33,8	29,5	8,8	0,218	45,5
5	34,8	30,2	9,3	0,257	38,9
6	35,1	30,0	10,0	0,192	38,1
7	35,0	30,2	9,9	0,220	39,8
8	35,0	31,1	8,5	0,247	40,3
9	-	-	-	-	-
10	33,6	30,1	8,0	0,230	55,1
Ort±SD	34,2±0,7	29,1±2,4	9,0±0,8	0,23±0,01	42,6±5,3

Kısaltmalar: Ort, ortalama; **SD,** standart sapma; **MCHC,** ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu; **MCH,** ortalama eritrosit hemoglobini; **MPV,** ortalama trombosit hacmi; **PCT,** yüzde trombosit hacmi; **RDW-SD,** eritrosit dağılım genişliği.

Tablo 3. Çalışma grubunun hemogram değerleri 3

Gönüllü	Nötrofil %	Nötrofil $10^3/mm^3$	Lenfosit %	Lenfosit $10^3/mm^3$	Monosit %	Monosit $10^3/mm^3$
1	75,1	6,6	16,8	1,5	6,4	0,6
2	54,6	3,3	36,5	2,2	6,9	0,4
3	60,0	3,5	25,5	1,5	9,4	0,5
4	67,5	4,3	23,5	1,5	7,4	0,5
5	54,5	3,6	31,6	2,1	10,1	0,7
6	58,9	4,2	32,2	2,3	7,1	0,5
7	66,0	4,8	25,5	1,9	8,1	0,6
8	54,3	3,0	37,3	2,1	6,3	0,3
9	-	-	-	-	-	-
10	56,8	3,3	32,8	1,9	9,4	0,6
Ort±SD	60,8±7,2	4,0±1,1	29,0±6,7	1,8±0,3	7,9±1,4	0,5±0,1

Kısaltmalar: Ort, ortalama; **SD,** standart sapma.

Tablo 4. Çalışma grubunun hemogram değerleri 4

Gönüllü	EO %	EO $10^3/mm^3$	BA %	BA $10^3/mm^3$	PDW fL	NRBC	NRBC#
1	1,5	0,1	0,2	0,0	16,5	0,1	0,01
2	1,4	0,1	0,6	0,0	16,0	0,0	0,00
3	4,4	0,3	0,7	0,0	16,8	0,0	0,00
4	1,4	0,1	0,2	0,0	17,2	0,1	0,00
5	3,0	0,2	0,8	0,1	16,4	0,1	0,00
6	1,5	0,1	0,3	0,0	17,9	0,1	0,00
7	0,2	0,0	0,2	0,0	17,4	0,0	0,00
8	1,9	0,1	0,2	0,0	16,7	0,0	0,00
9	-	-	-	-	-	-	-
10	0,6	0,0	0,4	0,0	16,2	0,0	0,00
Ortalama±SD	1,7±1,2	0,1±0,0	0,4±0,2	0,01±0,03	16,7±0,6	0,04±0,05	0,001±0,003

Kısaltmalar: EO, eozinofil yüzdesi; **BA%** bazofil yüzdesi; **PDW,** trombosit dağılım genişliği; **NRBC,** çekirdekli alyuvar sayısı.

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) skoru tüm grup için ortalama 5,2±1,3 olarak hesaplandı. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin yedi alt bileşeni Tablo 5'te bileşen skorları (PUKİ-C1-7) olarak verildi. C1 öznel uyku kalitesini, C2 uykuya dalma süresini, C3 uyku süresini, C4 alışılmış uyku etkinliğini, C5 uyku bozukluğunu, C6 uyku ilacı kullanımını, C7 gündüz işlev bozukluğunu göstermektedir. PUKİ-global bu yedi bileşenin toplamından elde edilen toplam indeks puanıdır. Global PUKİ skoru 0-21 arasında değişebilir; 5 ve üzerinde olması sübjektif uyku kalitesinin kötü ya da bozuk olduğunu göstermektedir. Bu çalışma grubunda 2 katılımcının global skorları 7 ve 8, diğer 8 katılımcının global skorları 4 ve 5'ti. Global skoru yüksek olan iki katılımcının her ikisinin de öznel uyku kalitesini gösteren C1, uykuya dalma süresini gösteren C2 ve gündüz işlev bozukluğunu gösteren C7 puanları diğer katılımcılardan hafifçe yüksekti. Buna ek olarak global puanı 8 olan katılımcının alışılmış uyku etkinliğini gösteren C5 skoru 2 puan ile diğer sekiz katılımcının tümünden yüksek çıktı. Global PUKİ skorları normal sınırın hafifçe üstünde çıkan bu iki gönüllünün uykularına yönelik diğer muayene ve incelemeler sonucu herhangi bir uyku bozukluğu lehine bulgu saptanmadı. Dönemsel olarak uyku kalitelerinin hafifçe bozuk çıkması öğrencilik koşulları, yurtta konaklama ve derslere çalışma ve sınav hazırlığı nedeniyle zaman zaman geç yatmalarına bağlandı. Alt bileşen skorlarının incelenmesi de bu kanaati destekledi. Her iki gönüllünün öznel uyku kalitesi puanı (C1) ve uykuya dalma süresi puanı (C2) yüksekti. Bunlar uyku ortamından kaynaklanan olumsuzluklara (kalabalık yurt ortamı ve yatılan odalarda tam karanlık ve sessizlik koşullarının iyi derecede sağlanamaması) bağlandı. Diğer yandan uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3) bakımından tanı kriterlerini karşılayan herhangi bir uyku hastalığı ya da bozukluğu görülmedi. Bu değerlendirmeler sonucunda bu iki gönüllünün de çalışmaya dâhil edilmesine karar verildi.

Tablo 5. Çalışma grubunun Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanları

Gönüllü	C-1	C -2	C -3	C -4	C -5	C -6	C -7	PUKİ-Global
1	2	2	1	0	1	0	2	7
2	1	1	0	0	1	0	2	5
3	1	1	0	1	1	0	1	5
4	1	1	1	1	0	0	0	4
5	1	2	0	0	1	0	1	5
6	1	1	0	0	1	0	1	4
7	1	1	0	0	1	0	2	5
8	1	2	0	0	1	0	0	4
9	1	1	0	0	1	0	2	5
10	2	2	1	0	2	0	2	8
Ort±SD	1,2±0,4	1,4±0,5	0,3±0,4	0,2±0,4	1,0±0,4	0,0±0,0	1,3±0,8	5,2±1,3

Kısaltmalar: PUKİ, Pittsburgh uyku kalitesi indeksi; **PUKİ-C,** PUKİ komponent skoru; **PUKİ-Global,** PUKİ toplam skoru

Gönüllülerin kardiyolojik değerlendirmeleri Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'nde gerçekleştirildi. Kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan sorgulama ve fizik muayene sonrasında her bir gönüllü ekokardiyografi laboratuvarına alınarak incelemeye tabi tutuldu. Ekokardiyografi sonuçları Tablo 6'da verildi. Yapılan m-mod ve iki boyutlu ekokardiyografik ölçümler (sol ventrikül diyastolik çapı, sol ventrikül sistolik çapı, interventriküler septum kalınlığı, diyastolik arka duvar kalınlığı, sol ventrikül sistolik hacmi, sol ventrikül diyastolik hacmi, ejeksiyon fraksiyonu) gönüllülerin kalp yönünden tam sağlıklı olduklarını ve kardiyak otonom stres testlere alınma bakımından engelleyici bir durumlarının olmadığını gösterdi.

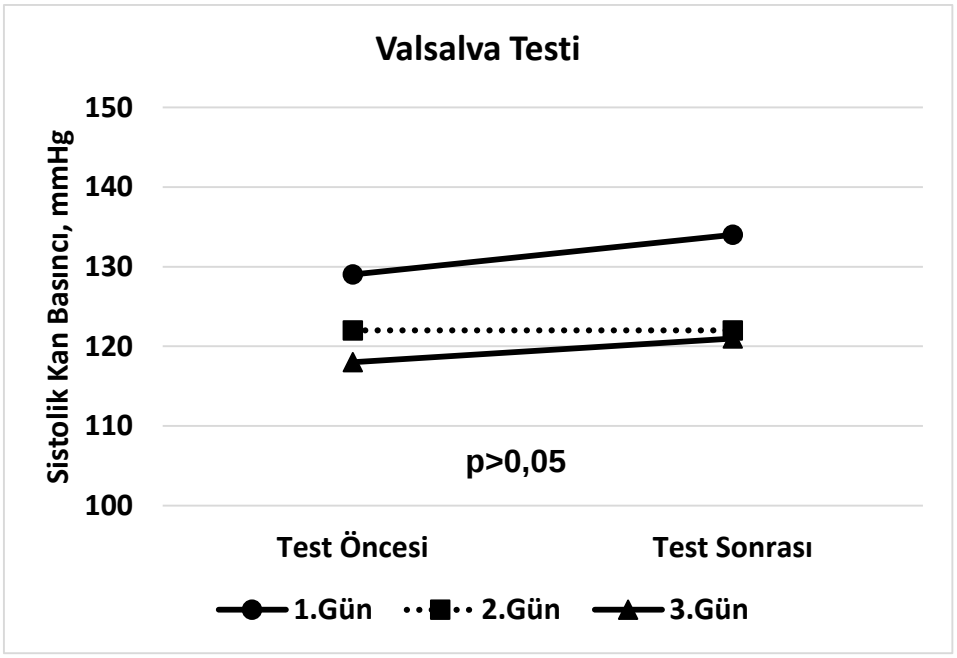
Çalışma grubunun kardiyak otonom stres testlerine ilişkin sonuçlar Tablo 7-10'da verildi. Bu testler uykusuzluk öncesi, uykusuzluk sonrası ve telafi uykusu sonrası olmak üzere üç farklı zaman noktasında gerçekleştirildi. Aynı zaman noktasında gerçekleştirilen testlerin sıralaması oluşturulurken uzun süreli etkili olduğu için soğuk stres testi en son test olarak uygulandı ve her bir test arasında toparlanma süresi belirlenirken her test bitiminde gönüllünün kan basıncı ve kalp hızı değerleri başlangıçtaki dinlenme dönemi düzeylerine geri dönene kadar beklendi. Bekleme süresi hiçbir durumda üç dakikanın altına düşürülmedi. Toparlanma dönemlerinde kalp hızı ve kan basıncı takipleri Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'ndeki monitörler aracılığıyla sürekli izlemeyle yapıldı. Testlerin gerçekleştirilmesinde gönüllüler iki kişi aynı anda olacak şekilde testlere alındı. Her bir gönüllüye ayrı bir yardımcı araştırıcı grubu hazırlık amacıyla yardımcı oldu.

Tablo 6. Gönüllülerin ekokardiyografi sonuçları

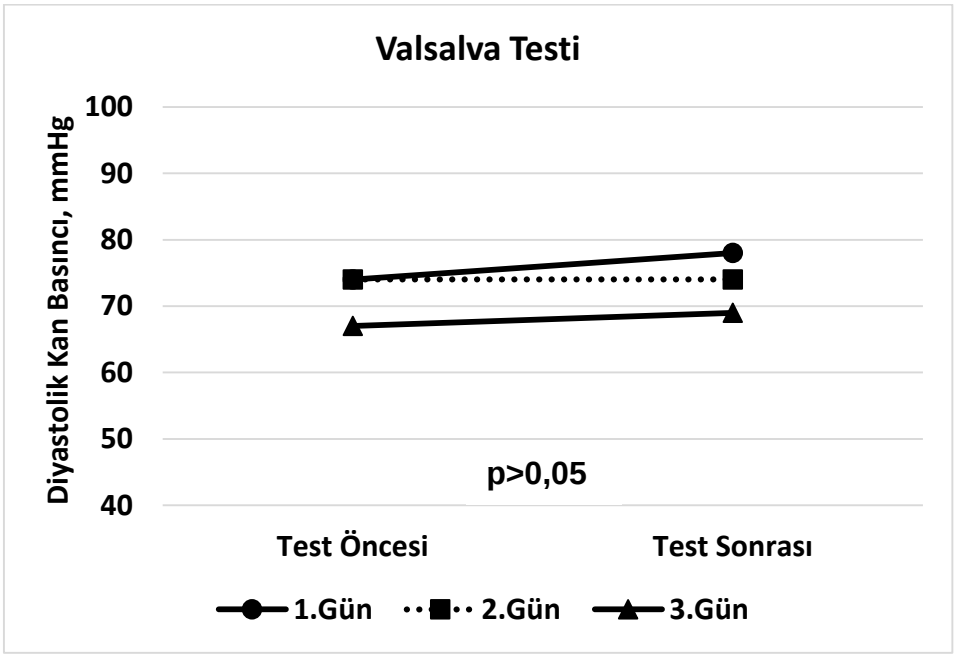
	M-Mod Ekokardiyografi				İki-boyutlu Ekokardiyografi		
	SVDÇ (35-55) Mm	**SVSÇ (15-35) mm**	**IVSK (6-11) mm**	**DADK (6-11) mm**	**SVDH (70-112) mL**	**SVSH (27-49) mL**	**EF (>%55) %**
1	50		8	8	125	51	58
2	49		9	10	86	40	55
3	45		11	10	75	27	64
4	52		9	9	119	48	59
5	48	29	10	9			
6	45	28	11	11			
7	45		10	10	74	24	70
8	51	34	9	8	116	45	61
9	49	32	9	9			55
10	45	33	7	7			58
Ort±SD	47,9±2,7	31,2±2,5	9,3±1,2	9,1±1,1	99,1±23,3	39,1±11,2	60,0±5,0

Kısaltmalar: SVDÇ, sol ventrikül diyastolik çapı**; SVSÇ,** sol ventrikül sistolik çapı; **IVSK,** interventriküler septum kalınlığı; **DADK,** diyastolik arka duvar kalınlığı; **SVDH,** sol ventrikül diyastolik hacmi; **SVSH,** sol ventrikül sistolik hacmi; E**F;** ejeksiyon fraksiyonu. Parantez içindeki değerler normal aralığı göstermektedir.

Üç farklı zaman noktasında yapılan Valsalva testlerine ait kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri Şekil 5'te verildi. Yapılan değerlendirmede sağlıklı bir uyku sonrası sabah yapılan testte sistolik kan basıncı teste bağlı artış gösterirken uykusuz kalınan gece sonrasında yapılan testte sistolik kan basıncında bu artış görülmedi. Telafi uykusu sonrası testle birlikte sistolik kan basıncında artış saptandı. Bu veriler normal koşullarda Valsalva testine yanıt olarak sistolik kan basıncının arttığını ancak uykusuzluğun bu yanıtı ortadan kaldırdığını göstermektedir. Benzer değişiklikler diyastolik kan basıncı ölçümlerinde de görüldü. Alışıldık gece uykusu sonrasında yapılan Valsalva testinde diyastolik kan basıncı test ile birlikte artış gösterdi. Ancak, bir gece uykusuzluğu takiben yapılan Valsalva testinde bu diyastolik kan basıncı artışı ortadan kalktı ve telafi uykusunu takiben yapılan Valsalva testinde yeniden test ile diyastolik kan basıncı artışı görüldü. Sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncının Valsalva testi ile arttığı ancak bir gece uykusuzluğun bu artışı engellediği ya da azalttığı görülmüş oldu (Şekil 5A ve B). Diğer bir deyişle uykusuzluk kalbin otonom düzenlenmesini olumsuz etkilemiştir. Kalbin dakika atım sayısının ise Valsalva manevrası ile azaldığı görüldü. Bu azalma uykusuzluk koşullarından anlamlı derecede etkilenmedi (Şekil 5C).

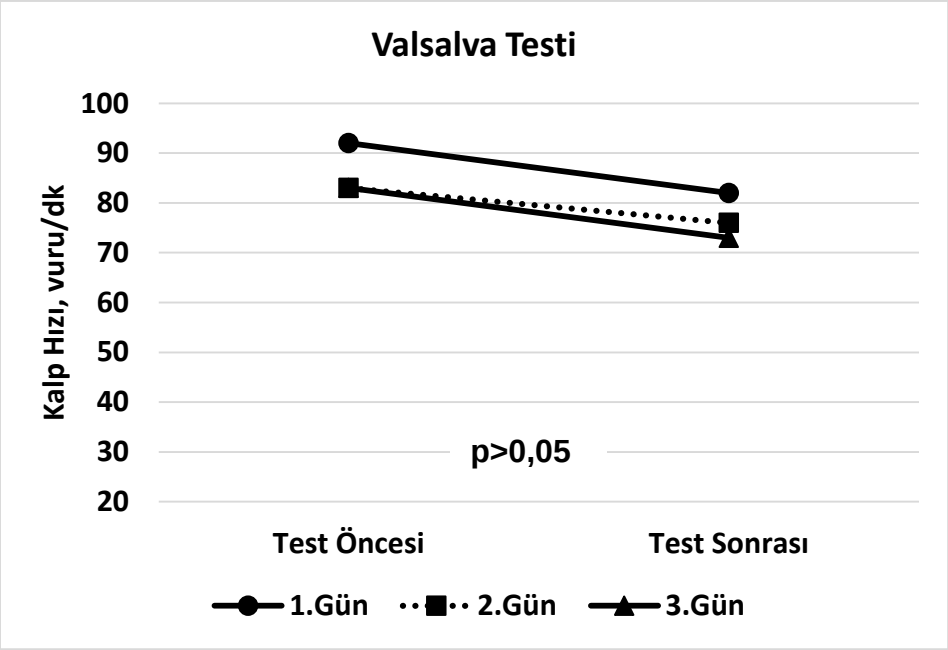


A



B

Şekil 5A ve B. **Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) Valsalva testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri**



Şekil 5C. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) Valsalva testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri

Valsalva testinde test başlangıcında ölçülen kan basıncı ve kalp hızı değerinin Valsalva manevrasıyla ne kadar değiştiğini göstermek için test sonunda yine kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri yapıldı. Sonra bu iki ölçüm arasında yüzde değişim hesaplandı. Böylece uykusuzluk öncesi, sonrası ve telafi uykusu sonrası test sonuçları birbiriyle karşılaştırılabilir hale getirildi. Valsalva testinde hesaplanan yüzde değişim sonuçları Tablo 7'de verildi. Üç zaman noktasında (0.saat, 24.saat ve 48.saat) elde edilen yüzde değişimlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Friedman testi ile istatistiksel karşılaştırmada sistolik kan basıncında ($p=0,2$), diyastolik kan basıncında ($p=0,4$) ve kalp hızında ($p=0,8$) anlamlı değişim olmadığı bulundu. Friedman test sonuçları anlamlı olmadığı için Valsalva manevrası verilerinde post hoc testler uygulanmadı. Özetle bir günlük uykusuzluk Valsalva manevrası testinde sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp hızında teste bağlı gözlenen değişimleri etkilememiştir. Uyku koşullarında ve telafi uykusundan sonra Valsalva manevrası testi sonucu sistolik ve diyastolik kan basıncında artış saptanmış, uykusuzluk sonrası bu değerler test öncesine göre değişmemiştir. Bu değişim yüzde olarak küçük bir değerde olduğu için birinci gün ve üçüncü gün sonuçlarından istatistiksel olarak farklı görülmemiştir. Kalbin atım sayısı ise hem uykusuzluk öncesinde, hem uykusuzluk sonrasında hem de telafi uykusundan sonra azalma göstermiştir. Kalp hızında istatistisel olarak farklılık bulunmamıştır.

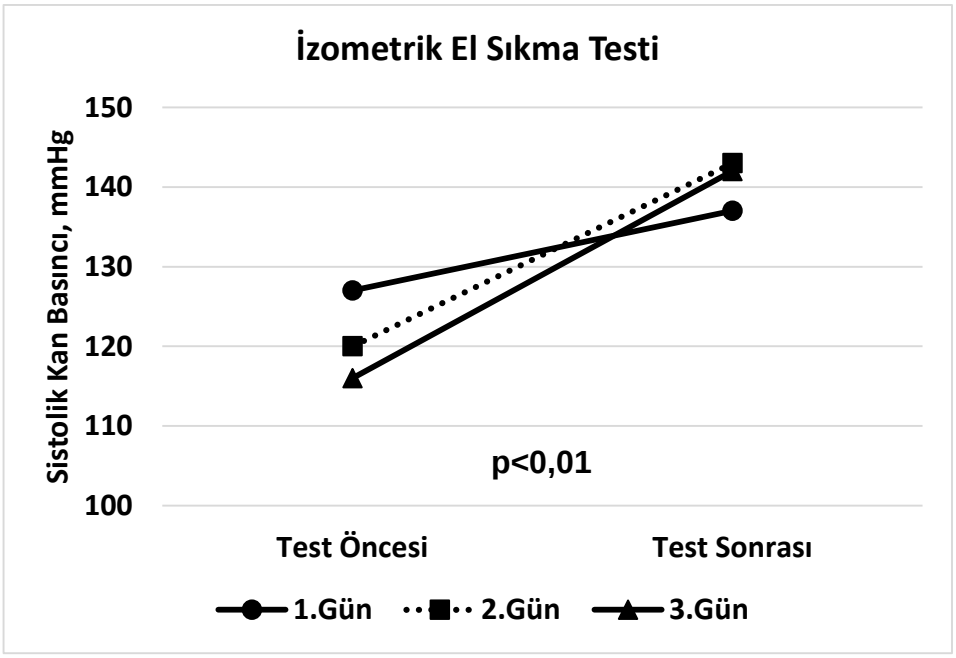
Tablo 7. Valsalva testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler*

	Uykusuzluk başlangıcı (0.saat)	Uykusuzluk sonu (24.saat)	Telafi uykusu sonrası (48.saat)
SKB, mmHg			
Ortalama	-0,297	-0,001	0,022
Standart Sapma	0,486	0,052	0,047
Median	-0,035	-0,020	0,025
Minimum	-1,000	-0,070	-0,050
Maksimum	0,090	0,090	0,090
DKB, mmHg			
Ortalama	-0,282	0,005	0,023
Standart Sapma	0,496	0,073	0,071
Median	0,000	-0,005	0,000
Minimum	-1,000	-0,090	-0,080
Maksimum	0,070	0,150	0,180
HR, dk^{-1}			
Ortalama	-0,105	-0,069	-0,104
Standart Sapma	0,126	0,169	0,133
Median	-0,120	-0,090	-0,125
Minimum	-0,260	-0,290	-0,290
Maksimum	0,110	0,250	0,160

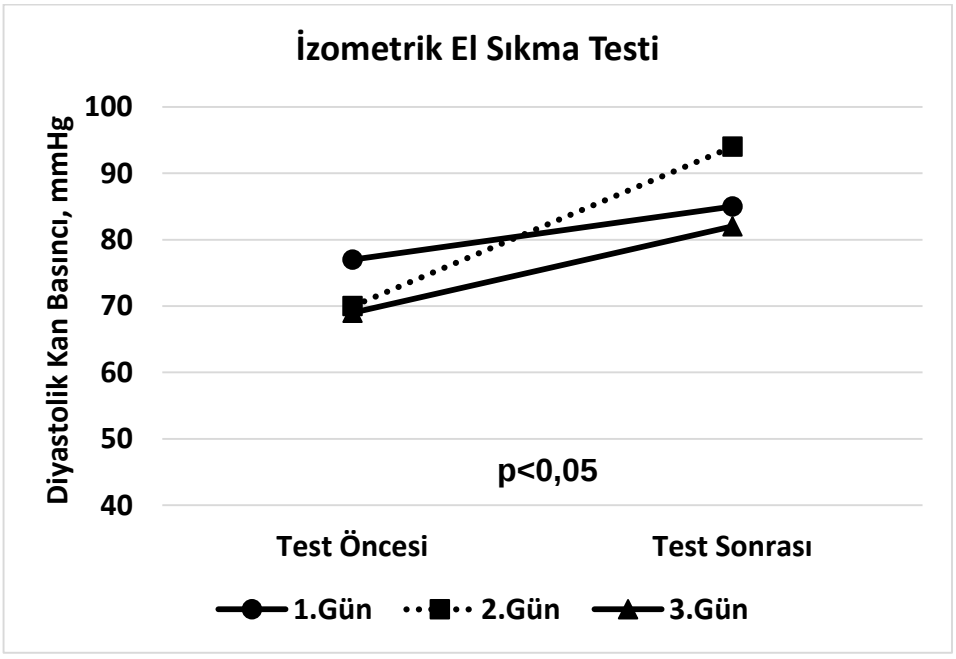
Kısaltmalar: **SKB,** sistolik kan basıncı; **DKB,** diyastolik kan basıncı; **HR,** kalp hızı

* Friedman testi ile karşılaştırma sonuçları: SKB için p=0,2; DKB için p=0,4; HR için p=0,8

Üç farklı zaman noktasında yapılan izometrik el sıkma testlerine ait kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri Şekil 6'da verildi. Yapılan değerlendirmede sağlıklı bir uyku sonrası sabah yapılan testte sistolik kan basıncı teste bağlı artış gösterirken uykusuz kalınan gece sonrasında yapılan testte sistolik kan basıncında bu artışın daha da fazla olduğu görüldü. Telafi uykusu sonrası testle birlikte sistolik kan basıncında bu yükselmiş artış oranının devam ettiği saptandı. Bu veriler normal koşullarda izometrik el sıkma testine yanıt olarak sistolik kan basıncının arttığını ve uykusuzluğun bu yanıtı güçlendirdiğini göstermektedir. Benzer değişiklikler diyastolik kan basıncı ölçümlerinde de görüldü. Alışıldık gece uykusu sonrasında yapılan izometrik el sıkma testinde diyastolik kan basıncı test ile birlikte artış gösterdi ve bir gece uykusuzluğu takiben yapılan izometrik el sıkma testinde bu diyastolik kan basıncı artışının oran olarak arttığı ve telafi uykusunu takiben yapılan testte yeniden birinci seviyelerine düştüğü görüldü. Özetle sistolik ve diyastolik kan basıncı izometrik el sıkma testi ile artmış ve bir gece uykusuzluk sonucu bu artış şiddetlenmiştir (Şekil 6A ve B). Diğer bir deyişle uykusuzluk kalbin otonom düzenlenmesinde özellikle sempatik sinir sisteminin duyarlılığını arttırmıştır. Kalbin dakika atım sayısı ise izometrik el sıkma testi ile artmış ancak uykusuzluk bu artışı etkilememiştir (Şekil 6C).

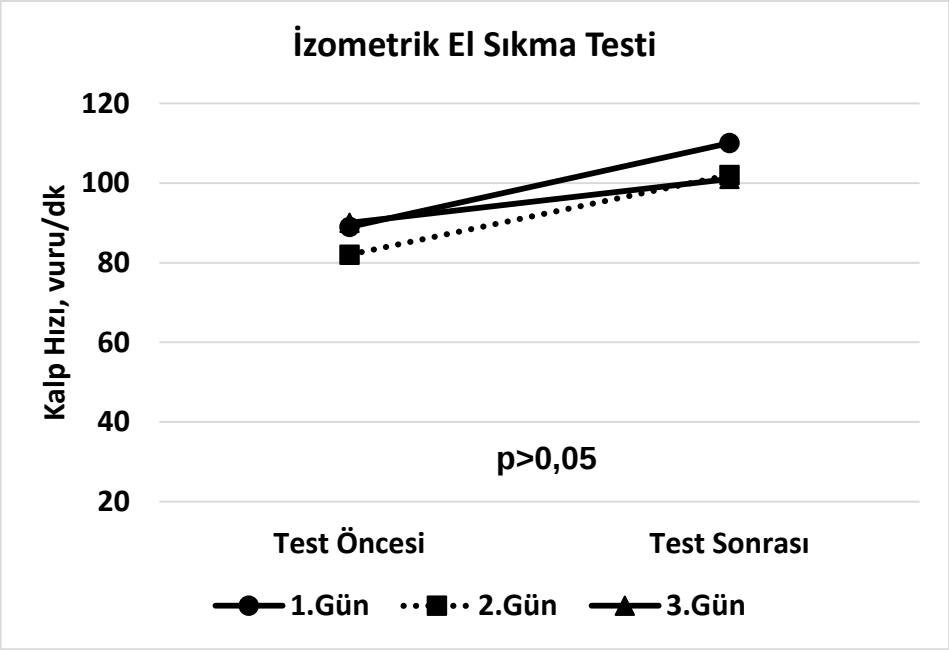


A



B

Şekil 6A ve B. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) izometrik el sıkma testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri



Şekil 6C. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) izometrik el sıkma testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri

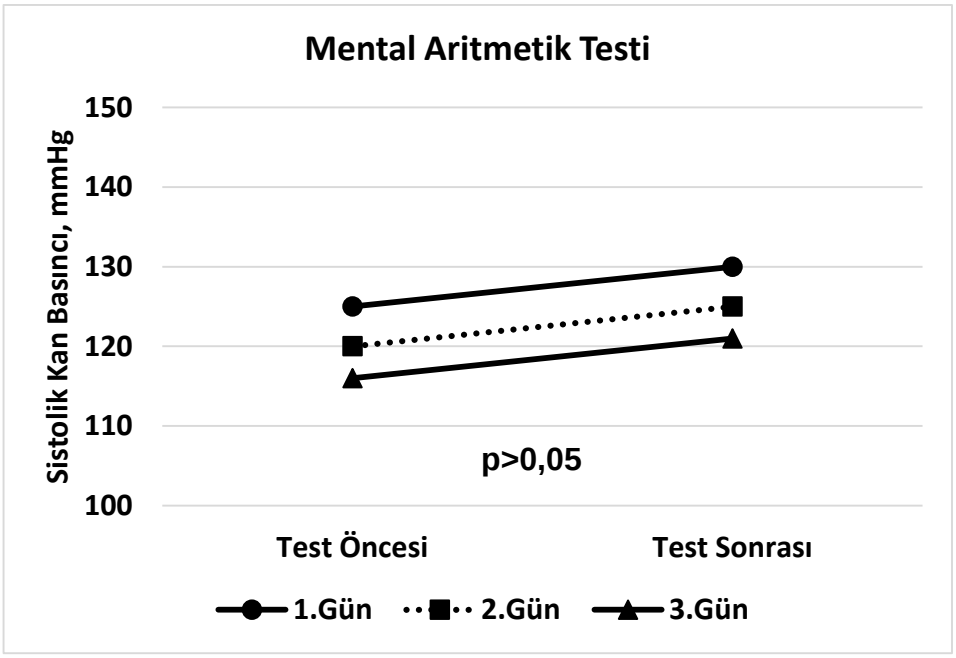
İzometrik el sıkma testinde başlangıçta ölçülen kan basıncı ve kalp hızı değerinin izometrik egzersiz sonucu ne kadar değiştiğini göstermek için test sonunda yine kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri yapıldı. Sonra bu iki ölçüm arasında yüzde değişim hesaplandı. Böylece uykusuzluk öncesi, sonrası ve telafi uykusu sonrası test sonuçları birbiriyle karşılaştırılabilir hale getirildi. İzometrik el sıkma testinde hesaplanan yüzde değişim sonuçları Tablo 8'de verildi. Üç zaman noktasında (0.saat, 24.saat ve 48.saat) elde edilen yüzde değişimlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Friedman testi ile istatistiksel karşılaştırmada sistolik kan basıncında ($p=0,008$) ve diyastolik kan basıncında ($p=0,03$) anlamlı değişiklik saptanırken kalp hızı ($p=0,4$) değişimlerinin anlamlı olmadığı bulundu. Anlamlı bulunan sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde post hoc karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Wilcoxon testinde sistolik kan basıncı için 1.gün-2.gün karşılaştırması için $p=0,013$; 2.gün-3.gün karşılaştırması için $p=0,183$ ve 1.gün-3.gün karşılaştırması için $p=0,008$ olarak hesaplandı. Wilcoxon testinde diyastolik kan basıncı için 1.gün-2.gün karşılaştırması için $p=0,011$; 2.gün-3.gün karşılaştırması için $p=0,083$ ve 1.gün-3.gün karşılaştırması için $p=0,214$ olarak hesaplandı. Özetle bir günlük uykusuzluk izometrik el sıkma testinde sistolik ve diyastolik kan basıncı artışını etkilemiştir. Kalp hızının artışını ise etkilememiştir.

Tablo 8. İzometrik el sıkma testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler*

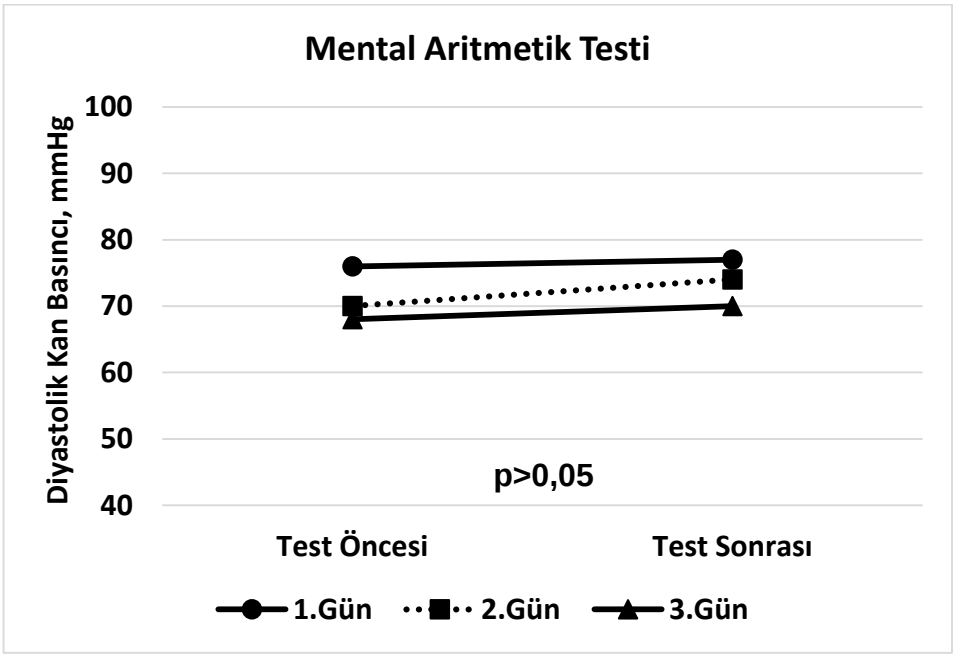
	Uykusuzluk başlangıcı (0.saat)	Uykusuzluk sonu (24.saat)	Telafi uykusu sonrası (48.saat)
SKB, mmHg			
Ortalama	-0,020	0,190	0,229
Standart Sapma	0,353	0,118	0,137
Median	0,065	0,235	0,225
Minimum	-1,000	-0,010	0,050
Maksimum	0,230	0,350	0,470
DKB, mmHg			
Ortalama	0,000	0,339	0,204
Standart Sapma	0,390	0,245	0,215
Median	0,025	0,430	0,115
Minimum	-1,000	-0,040	-0,060
Maksimum	0,470	0,720	0,630
HR, dk^{-1}			
Ortalama	0,254	0,268	0,127
Standart Sapma	0,185	0,184	0,149
Median	0,275	0,305	0,105
Minimum	-0,060	-0,120	-0,040
Maksimum	0,560	0,560	0,390

Kısaltmalar: SKB, sistolik kan basıncı; **DKB,** diyastolik kan basıncı; **HR,** kalp hızı
* Friedman testi ile karşılaştırma sonuçları: SKB için p=0,008; DKB için p=0,03; HR için p=0,4

Üç farklı zaman noktasında yapılan mental aritmetik testlerine ait kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri Şekil 7'de verildi. Yapılan değerlendirmede sağlıklı bir uyku sonrası sabah yapılan testte sistolik kan basıncı teste bağlı artış gösterdi. Uykusuz kalınan gece sonrası yapılan testte sistolik kan basıncında yine artış olduğu görüldü. Telafi uykusu sonrası testle birlikte sistolik kan basıncında artış yanıtının devam ettiği saptandı. Bu sonuç mental aritmetik testinde sistolik kan basıncı artışının uykusuzluktan etkilenmediğini göstermektedir. Diyastolik kan basıncında gözlenen değişimler sistolik kan basıncıdakinden farklıydı. Alışıldık gece uykusu sonrasında yapılan mental aritmetik testinde diyastolik kan basıncında kayda değer bir artış saptanmadı aksine çok hafif düşme eğilimi görüldü. Bir günlük uykusuzluğu takiben yapılan mental aritmetik testinde ise diyastolik kan basıncının arttığı izlendi. Telafi uykusunu takiben yapılan testte uykusuzlukta gözlenen diyastolik kan basıncı artışının ortadan kalktığı görüldü. Özetle sistolik kan basıncı mental aritmetik testi ile artmakta ve uykusuzluk bu artış üzerine etkili olmamaktadır. Diğer yandan diyastolik kan basıncı mental aritmetik testi ile değişmezken uykusuzluk sonrasında test ile artış göstermektedir (Şekil 7A ve B). Kalp hızı değişiklikleri sistolik kan basıncı değişikliklerine benzemektedir. Mental aritmetik testi ile hafif artış göstermekte ve uykusuzluktan etkilenmemektedir (Şekil 7C).

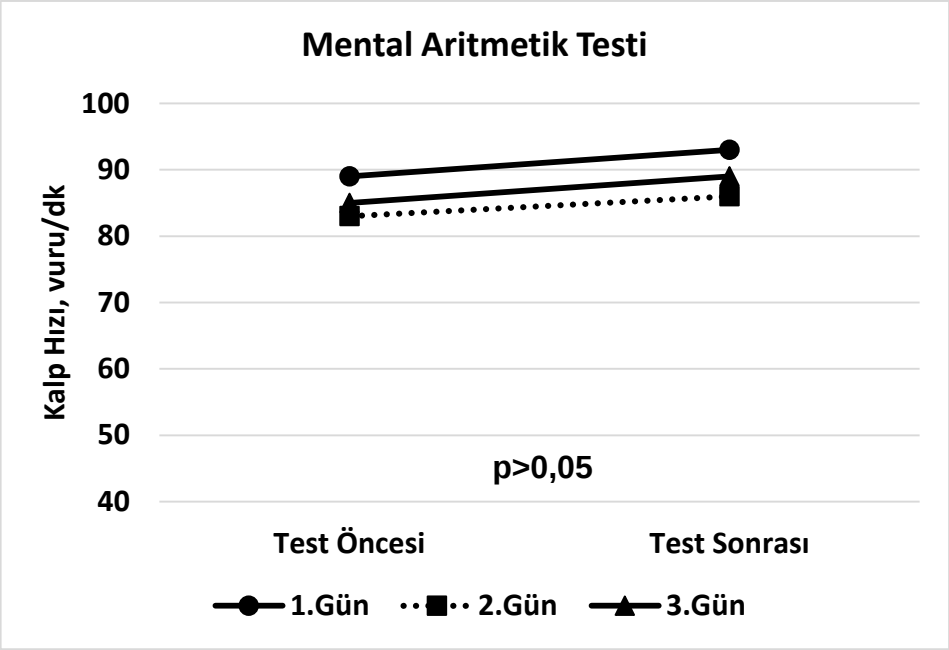


A



B

Şekil 7A ve B. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) mental aritmetik testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri



Şekil 7C. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) mental aritmetik testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri

Mental aritmetik testinde başlangıçta ölçülen kan basıncı ve kalp hızı değerinin mental stres sonucu ne kadar değiştiğini göstermek için test sonunda yine kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri yapıldı. Sonra bu iki ölçüm arasında yüzde değişim hesaplandı. Böylece uykusuzluk öncesi, sonrası ve telafi uykusu sonrası test sonuçları birbiriyle karşılaştırılabilir hale getirildi. Mental aritmetik testinde hesaplanan yüzde değişim sonuçları Tablo 9'da verildi. Üç zaman noktasında (0.saat, 24.saat ve 48.saat) elde edilen yüzde değişimlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Friedman testi ile istatistiksel karşılaştırmada sistolik kan basıncında ($p=0,9$) ve diyastolik kan basıncında ($p=0,5$) ve kalp hızındaki ($p=0,8$) değişimlerin anlamlı olmadığı bulundu. Friedman test sonuçları anlamlı olmadığı için mental aritmetik verilerinde post hoc testler uygulanmadı. Özetle bir günlük uykusuzluk mental aritmetik testinde sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp hızında teste bağlı gözlenen değişimleri etkilememiştir. Gerek uyku koşullarında gerekse uykusuzluk koşullarında mental aritmetik sonucu sistolik kan basıncı ve kalp hızında artış saptanmıştır. Diyastolik kan basıncında ise alışıldık uyku düzeninin devam ettirildiği periyotta artış belirgin değilken uykusuz kalındığında diyastolik kan basıncı bir miktar artış göstermiştir. Bu artış yüzde olarak küçük bir değerde olduğu için birinci gün ve üçüncü gün sonuçlarından istatistiksel bakımdan farklı görülmemiştir.

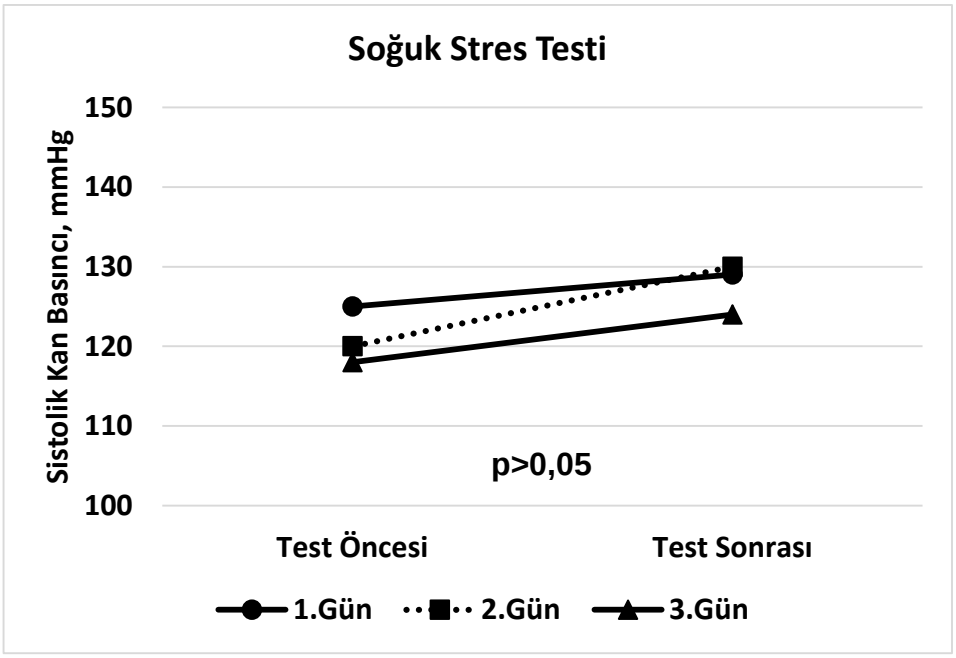
Tablo 9. Mental aritmetik testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler*

	Uykusuzluk başlangıcı (0.saat)	Uykusuzluk sonu (24.saat)	Telafi uykusu sonrası (48.saat)
SKB, mmHg			
Ortalama	0,039	0,045	0,045
Standart Sapma	0,059	0,037	0,036
Median	0,045	0,040	0,055
Minimum	-0,040	0,000	-0,020
Maksimum	0,150	0,110	0,090
DKB, mmHg			
Ortalama	0,016	0,061	0,047
Standart Sapma	0,085	0,073	0,116
Median	0,020	0,075	0,035
Minimum	-0,120	-0,080	-0,090
Maksimum	0,140	0,160	0,260
HR, dk^{-1}			
Ortalama	0,065	0,045	0,060
Standart Sapma	0,114	0,153	0,088
Median	0,030	0,020	0,065
Minimum	-0,050	-0,150	-0,090
Maksimum	0,320	0,360	0,220

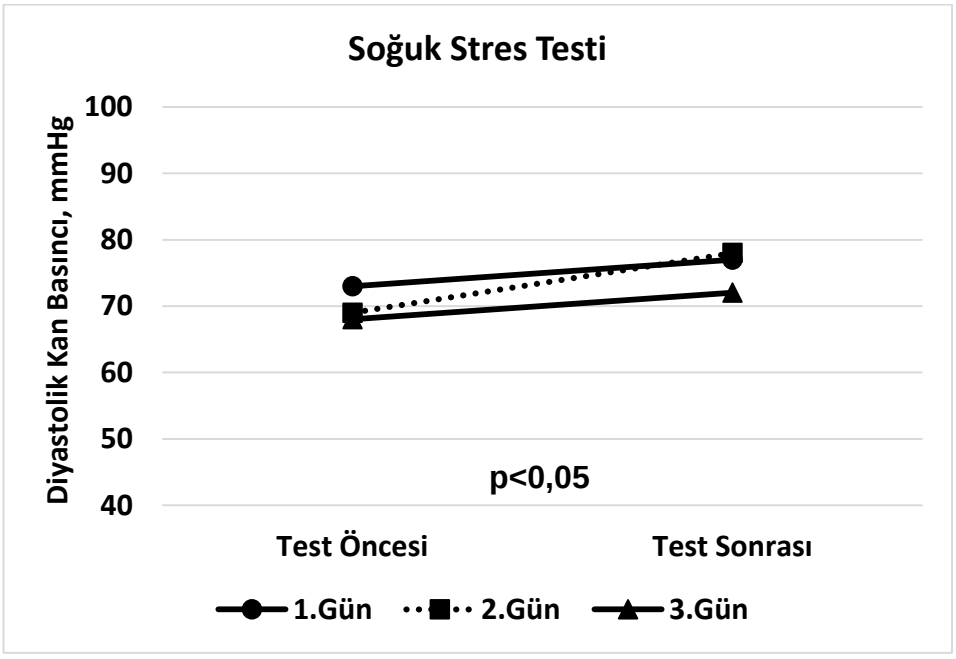
Kısaltmalar: SKB, sistolik kan basıncı; **DKB,** diyastolik kan basıncı; **HR,** kalp hızı

* Friedman testi ile karşılaştırma sonuçları: SKB için p=0,9; DKB için p=0,5; HR için p=0,8

Üç farklı zaman noktasında yapılan soğuk stres testlerine ait kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri Şekil 8'de verildi. Yapılan değerlendirmede sağlıklı bir uyku sonrası sabah yapılan testte sistolik ve diyastolik kan basınçları teste bağlı artış gösterdi. Uykusuz kalınan gece sonrası yapılan testte sistolik kan basıncında yine artış olduğu görüldü. Telafi uykusu sonrası testle birlikte sistolik kan basıncında artış yanıtının devam ettiği saptandı. Soğuk stres testinde sistolik kan basıncı artışı uykusuzluktan etkilenmemiştir. Diyastolik kan basıncında gözlenen değişimler sistolik kan basıncından farklıydı. Alışıldık gece uykusu sonrasında yapılan soğuk stres testinde diyastolik kan basıncında bir artış saptandı ve bu artış bir günlük uykusuzluğu takiben yapılan soğuk stres testinde istatistiksel olarak diğer günlerden anlamlı düzeyde fark oluşturacak kadar şiddetlendi. Telafi uykusunu takiben yapılan testte uykusuzlukta gözlenen diyastolik kan basıncı değişiminin ortadan kalktığı görüldü. Özetle sistolik ve diyastolik kan basınçları soğuk stres testi ile artmaktadır. Uykusuzluk sonrası diyastolik kan basıncında görülen artış şiddetlenmiştir (Şekil 8A ve B). Soğuk stres testi, uykunun alındığı günlerde kalp hızında belirgin bir değişmeye yol açmamış hatta hafif azalma oluşturmuş ancak uykusuzluk ile bu azalma eğilimi artma eğilimine dönmüştür (Şekil 8C).

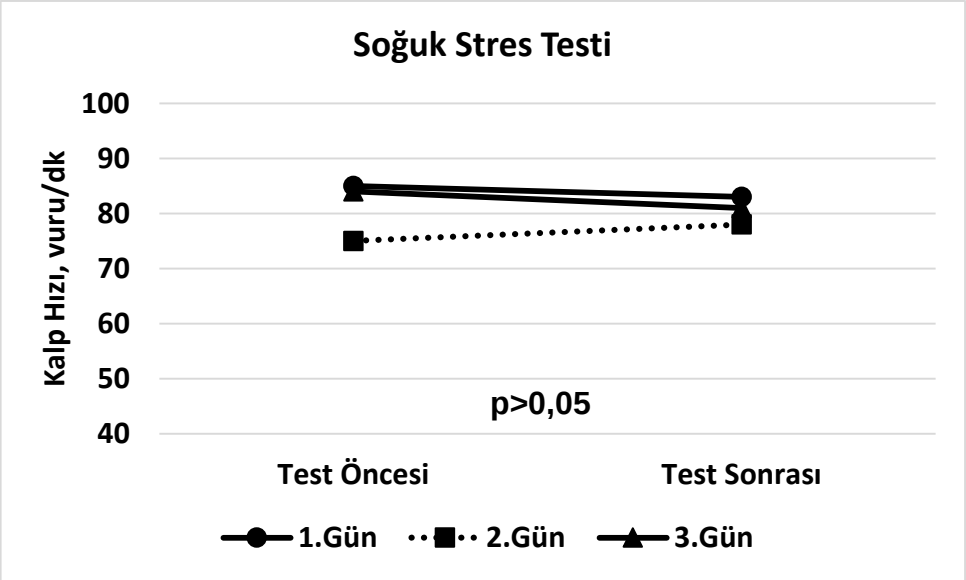


A



B

Şekil 8A ve B. **Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) soğuk stres testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri**



Şekil 8C. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) soğuk stres testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri

Soğuk stres testinde başlangıçta ölçülen kan basıncı ve kalp hızı değerinin fiziksel stres sonucu ne kadar değiştiğini göstermek için test sonunda yine kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri yapıldı. Sonra bu iki ölçüm arasında yüzde değişim hesaplandı. Böylece uykusuzluk öncesi, sonrası ve telafi uykusu sonrası test sonuçları birbiriyle karşılaştırılabilir hale getirildi. Soğuk stres testinde hesaplanan yüzde değişim sonuçları Tablo 10'da verildi. Üç zaman noktasında (0.saat, 24.saat ve 48.saat) elde edilen yüzde değişimlerin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı. Friedman testi ile istatistiksel karşılaştırmada diyastolik kan basıncında ($p=0,02$) anlamlı değişiklik saptanırken, sistolik kan basıncı ($p=0,4$) ve kalp hızı ($p=0,06$) değişimlerinin anlamlı olmadığı bulundu. Friedman test sonuçları anlamlı olmadığı için sistolik kan basıncı ve kalp hızı verilerine post hoc testler uygulanmadı. Diğer yandan anlamlı bulunan diyastolik kan basıncı ölçümlerinde post hoc karşılaştırmalar için Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Wilcoxon testinde 1.gün-2.gün karşılaştırması için $p=0,007$; 2.gün-3.gün karşılaştırması için $p=0,053$ ve 1.gün-3.gün karşılaştırması için $p=0,766$ olarak hesaplandı. Özetle bir günlük uykusuzluk soğuk stres testinde sistolik kan basıncı ve kalp hızında görülen değişimleri etkilemezken, diyastolik kan basıncında gözlenen değişimleri etkilemiştir. Gerek sistolik gerekse diyastolik kan basınçları soğuk stres testi ile artış göstermiştir. Uykusuzluk koşullarında diyastolik kan basıncında görülen artış eğilimi şiddetlenmiştir. Kalp hızı ise soğuk stres testi ile anlamlı etkilenme göstermemiştir.

Tablo 10. Soğuk stres testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler*

	Uykusuzluk başlangıcı (0.saat)	Uykusuzluk sonu (24.saat)	Telafi uykusu sonrası (48.saat)
SKB, mmHg			
Ortalama	0,039	0,083	0,046
Standart Sapma	0,049	0,066	0,066
Median	0,045	0,055	0,030
Minimum	-0,030	0,020	-0,050
Maksimum	0,120	0,230	0,160
DKB, mmHg			
Ortalama	0,066	0,135	0,063
Standart Sapma	0,089	0,087	0,069
Median	0,055	0,110	0,060
Minimum	-0,070	0,030	-0,050
Maksimum	0,260	0,340	0,150
HR, dk^{-1}			
Ortalama	-0,011	0,047	-0,032
Standart Sapma	0,073	0,117	0,083
Median	0,003	0,040	-0,030
Minimum	-0,110	-0,090	-0,160
Maksimum	0,080	0,310	0,090

Kısaltmalar: SKB, sistolik kan basıncı; **DKB,** diyastolik kan basıncı; **HR,** kalp hızı
*Friedman testi ile karşılaştırma sonuçları: SKB için p=0,4; DKB için p=0,02; HR için p=0,06

Kardiyak otonom stres testler haricinde gönüllülere 24 saatlik uykusuzluk dönemi boyunca ritim holter ile basınç holter cihazları takıldı. Ritim holter cihazından kalp hızı değişkenliği (HRV) verileri elde edildi. HRV'de zaman alanı parametreleri olan SDNN, SDANN, rMSDD, pNN50 ile frekans alanı parametreleri olan düşük frekans (LF, low frequency) ve yüksek frekans (HF, high frequency) bileşenleri Tablo 11'de verildi. Sempatik aktivite düşük frekans bileşeni (LF, 0,04-0,15 Hz) ile ilişkili iken parasempatik aktivite yüksek frekans bileşeni (HF, 0,15-0,4 Hz) ile ilişkilidir. HF bileşeni refleks parasempatik aktivite olarak düşünülürken LF bileşeninin LF×100/(LF+HF) şeklindeki ifadesi refleks sempatik aktiviteyi gösterir. LF/HF oranı refleks sempato-vagal denge göstergesi olarak ifade edilir. Çalışma grubunun kalp hızı değişkenliği verileri Tablo 11'de sunuldu. Kalp hızı değişkenliği parametreleri 24 saatlik kayıt ortalamalarıdır. Çalışmamızın başlangıçtaki planlamasında kadın ve erkek gönüllülerin dâhil edilmesi düşünülmüştü. Ancak, kadın gönüllü bulunamaması nedeniyle sadece erkek gönüllülerde HRV ölçümleri gerçekleştirilebildi. Bu nedenle cinsiyetler arası HRV karşılaştırması yapılamadı.

Tablo 11. Çalışma Grubunun Kalp Hızı Değişkenliği (HRV) Değerleri

Gönüllü	SDNN (ms)	SDANN (ms)	rMSDD (ms)	PNN50 (%)	TP	VLF (ms^2)	LF (ms^2)	HF (ms^2)
1	105	94	25	5	2074,4	1230,1	669,1	159,2
2	119	87	49	27	5738,5	3292,7	1615,1	790,8
3	134,33	107,34	75,48	33,53	41918,79	21868,72	13969,30	6080,79
4	139,24	151,22	54,38	23,03	35387,50	19838,27	12313,20	3236,04
5	103	88	31	9	3021,7	1876,9	836,9	292,5
6	115	76	59	37	6307,2	3773,4	1728,7	664,1
7								
8	116	98	30	9	3485,9	2235,6	896,0	336,0
9								
10	125	87	47	20	6266,8	4638,3	1000,6	566,6
Ort	**119,5**	**98,5**	**46,3**	**20,4**	**13025**	**7344**	**4128**	**1515**
SD	**12,8**	**23,1**	**17,0**	**11,9**	**15990**	**8425**	**5592**	**2093**

Kısaltmalar: SDNN, tüm NN intervallerinin standart deviasyonu; **SDANN,** beş dakikalık NN intervalleri ortalamasının standart deviasyonu; **rMSDD**, ardışık NN intervalleri arasındaki farkların toplamının karekökü **pNN50,** ardışık NN intervallerinden 50 ms'den fazla fark olanlarının yüzdesi; **TP,** toplam güç; **VLF,** çok düşük frekans; **LF,** düşük frekans; **HF,** yüksek frekans.

Erkek gruba ait HRV parametrelerini literatürde bulunan benzer yaş grubu HRV verileri ile karşılaştırdık. HRV verileri içinde özellikle LF ve HF değerlerine odaklandık. Literatürde (85) benzer yaş grubunda ortalama (±SD) LF değeri 2186±1174 ve HF değeri 1772±1606 bildirilmektedir. Bunlara göre çalışma grubumuzun LF değeri literatürde bildirilen değerin yaklaşık iki katı kadar bulundu. LF değeri sempatik aktivasyon ile ilişkili olduğu için bu sonucu çalışma grubumuzun uykusuzluğa bağlı olarak sempatik sinir sistemi aktivasyonunun arttığı yönünde yorumladık. HF değeri açısından bakıldığında çalışma grubumuzun HF ortalaması ile literatürdeki HF ortalaması açısından kayda değer fark yoktu. Bu sonucu uykusuzlukta parasempatik sinir sistemi aktivasyonunda belirgin azalma olmadığı yönünde değerlendirdik.

Gönüllülerin uykusuzluk süresince 24 saat süreyle kan basıncı kayıtları da tansiyon holter ile gerçekleştirildi. Tansiyon holter verileri olağan uyanıklık dönemi (07.00-23.30) ve uykusuzluk dönemi (23.30-07.00) olmak üzere iki zaman dilimine ayrıldı. Bu iki zaman dilimi arasındaki ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile kalp hızı değerleri karşılaştırıldı (Tablo 12). Uyanıklık dönemi ve uykusuzluk dönemi arasında sistolik kan basıncı (p=0,428) ve diyastolik kan basıncı (p=0,326) değerleri anlamlı fark göstermezken kalp hızı (p=0,002) değerlerinin anlamlı düzeyde düştüğü görüldü. Uyanıklığın gündüz döneminde ortalama 81 vuru/dk olan kalp hızı uykusuzluk döneminde ortalama 68 vuru/dk olarak hesaplandı. Buna göre uykusuz geçirilen gece saatlerinde sistolik ve diyastolik kan basınçları gündüz uyanıklık dönemine göre farklılık göstermedi ancak kalp hızının anlamlı derecede

yavaşladığı görüldü. Uykusuzluk döneminin sedanter koşullarda ve genelde televizyon seyrederek geçirilmesinin bu sonuçlara yol açtığı düşünüldü.

Tablo 12. Çalışma Grubunun Tansiyon Holter Değerleri

	Uyanıklık Dönemi (07.00-23.30)			**Uykusuzluk Dönemi (23.30-07.00)**			**Genel (07.00-07.00)**		
	SKB mmHg	DKB mmHg	HR bpm	SKB mmHg	DKB mmHg	HR bpm	SKB mmHg	DKB mmHg	HR Bpm
1	122	75	102	116	78	75	121	75	97
2	132	78	77	128	72	66	131	77	75
3	115	63	72	110	63	61	114	63	70
4	122	72	80	116	72	66	121	72	77
5	119	75	85	116	72	71	118	75	82
6	117	71	70	124	72	63	118	71	69
7	130	81	70	131	81	63	130	81	68
8	133	80	87	135	84	76	134	81	85
9	115	70	79				115	70	79
10	106	63	91	107	73	75	106	65	88
Ort	**121,1**	**72,8**	**81,3**	**120,3***	**74,1***	**68,4****	**120,8**	**72,0**	**79,0**
SD	**8,5**	**6,3**	**10,1**	**9,6**	**6,1**	**5,8**	**8,6**	**6,0**	**9,2**

Açıklama: Tablodaki değerler 24 saatlik tansiyon holter takibinden alınan ortalama değerlerdir. Uyanıklık dönemi ile uykusuzluk dönemi arasındaki karşılaştırmalar eşlendirilmiş t-testi ile gerçekleştirildi. *p>0,05; **p<0,05 (uyanıklık dönemindeki değerle karşılaştırma sonucu).
Kısaltmalar: SKB, sistolik kan basıncı; **DKB,** diyastolik kan basıncı; **HR,** kalp hızı.

Tablo 13. Çalışma Grubunun ICAM-1 (ng/L) Değerleri

Gönüllü	**Uykusuzluk Öncesi**	**Uykusuzluk Sonrası**	**Telafi Uykusu Sonrası**
1	1169,84	1312,40	1198,91
2	1019,77	1055,69	1089,61
3	873,65	837,60	793,28
4	671,77	864,58	711,21
5	-	1150,85	1393,30
6	3578,95	897,16	1049,88
7	423,56	914,32	458,21
8	-	-	1850,06
9	1627,44	1487,43	-
10	642,18	684,09	387,30
Ort±SD	1250±357	1022±84	992±154*

*Friedman testi p>0,05

Çalışma grubundan üç zaman noktasında venöz kan örnekleri toplandı. Toplanan venöz kan örneklerinden serum elde edildikten sonra ELISA ile çalışılan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin

ölçüm sonuçları Tablo 13, 14 ve 15'te verildi. Her üç gün test öncesi ve sonrası değişimler Şekil 9'da verildi.

Tablo 14. Çalışma Grubunun VCAM-1 Değerleri

Gönüllü	Uykusuzluk Öncesi	Uykusuzluk Sonrası	Telafi Uykusu Sonrası
1	15,68	17,72	16,66
2	16,01	16,92	16,74
3	13,78	8,62	12,87
4	10,96	6,58	11,14
5	20,38	23,02	23,59
6	15,25	15,86	17,77
7	7,98	7,39	9,29
8	-	21,57	24,83
9	22,37	17,63	22,82
10	9,62	10,38	10,80
Ort±SD	14,6±1,5	14,5±1,8	16,6±1,7*

*Friedman testi $p<0,05$

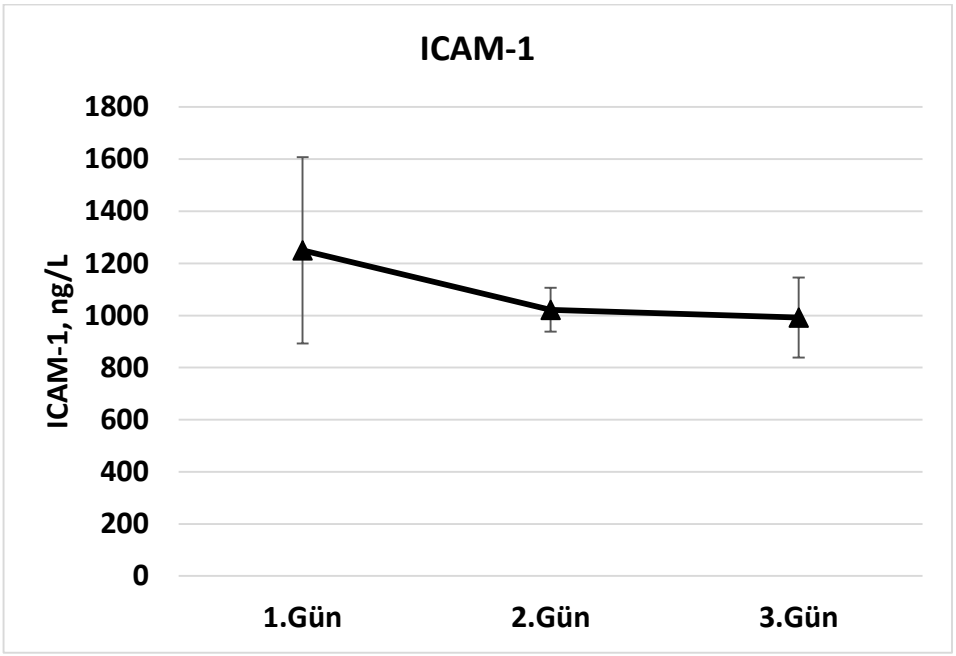
Tablo 15. Çalışma Grubunun E-Selektin Değerleri

Gönüllü	Uykusuzluk Öncesi	Uykusuzluk Sonrası	Telafi Uykusu Sonrası
1	333	363	401
2	374	355	415
3	267	261	323
4	245	237	241
5	489	467	520
6	372	341	364
7	165	160	177
8	-	424	510
9	462	486	555
10	226	219	243
Ort±SD	326±36	331±34	375±41*

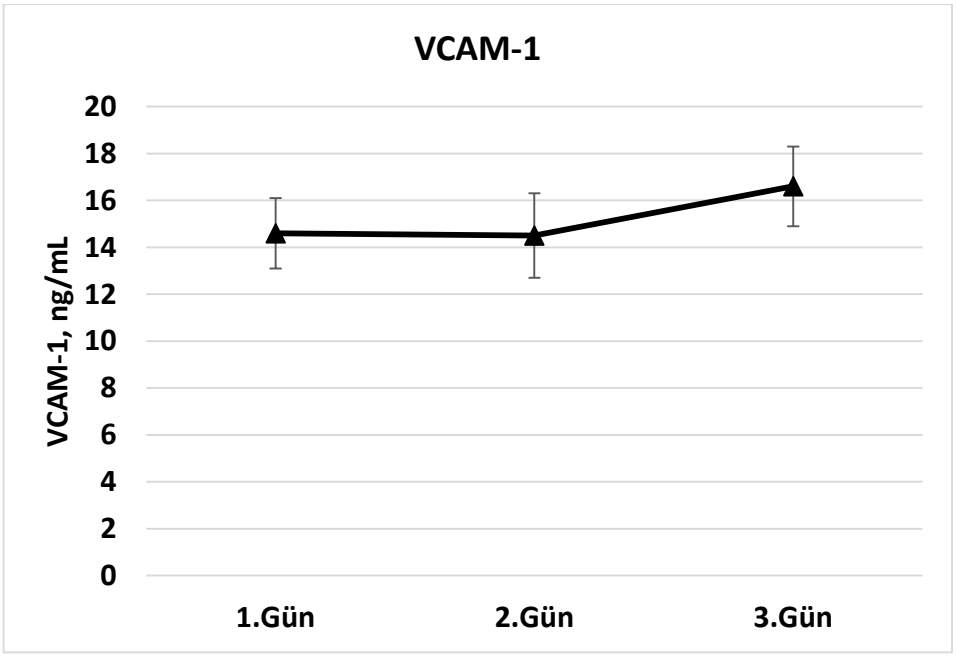
*Friedman testi $p>0,01$

Üç farklı zaman noktasında alınan kan örneklerinde yapılan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ölçümleri Şekil 9'da verildi. ICAM-1 düzeylerinin uykusuzluk ile birlikte azalma gösterdiği dikkati çekti. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine erişmedi. Telafi uykusu ile birlikte azalmanın aynı düzeyde devam ettiği görüldü ancak istatistiksel anlamlılık görülmedi (Şekil 9A). VCAM-1 düzeyleri incelendiğinde uykusuzluk sonucu herhangi bir değişiklik saptanmazken telafi uykusu ile birlikte VCAM-1 düzeylerinde anlamlı düzeyde artış belirlendi. Üçüncü gün ölçümleri hem bir ($p=0,03$) hem de ikinci gün ($p=0,02$) ölçümlerinden anlamlı derecede farklıydı (Şekil 9B). E-selektin düzeylerine bakıldığında uykusuzluk sonucu değişiklik görülmemekle birlikte telafi uykusu sonrasında istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde artış görüldü. Üçüncü gün saptanan bu artış hem birinci gün (p=0,02) hem de ikinci gün (p=0,001) ölçümlerinden anlamlı derecede yüksekti (Şekil 9C).

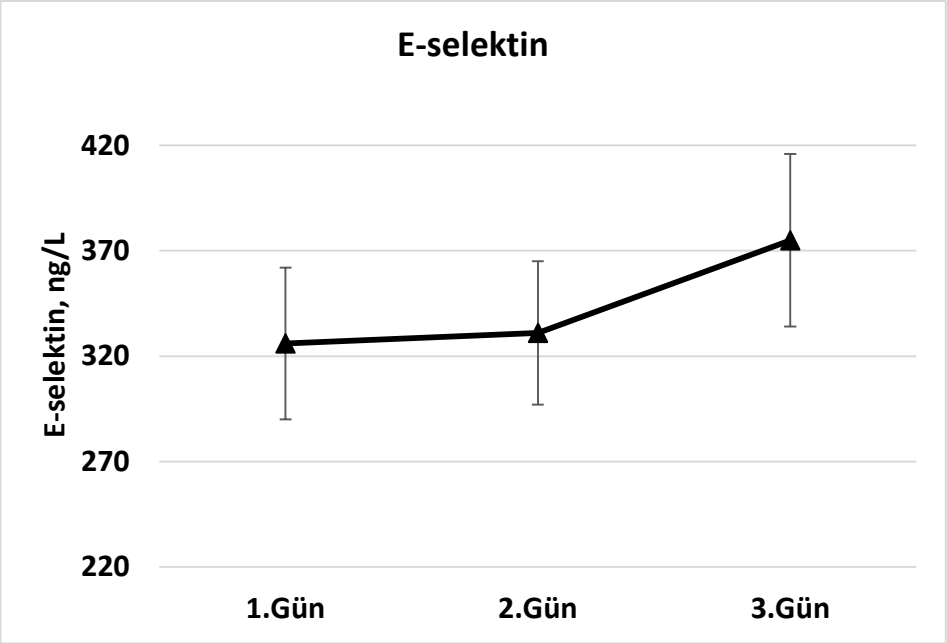


A



B

Şekil 9A ve B. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası ICAM-1 (A), VCAM-1 (B) ve E-Selektin (C) ölçümleri



Şekil 9C. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) ICAM-1 (A), VCAM-1 (B) ve E-Selektin (C) ölçümleri

Tablo 16. Çalışma Grubunun Dinlenim Durumu Tansiyon ve Nabız Değerleri

	Uykusuzluk Öncesi			**Uykusuzluk Sonrası**			**Telafi Uykusu Sonrası**		
	SKB mmHg	DKB mmHg	HR bpm	SKB mmHg	DKB mmHg	HR bpm	SKB mmHg	DKB mmHg	HR bpm
1	138	81	135	130	88	112	135	75	120
2	137	79	87	130	72	74	126	72	67
3	113	69	79	110	71	66	106	59	78
4	131	81	77	128	79	65	125	75	72
5	138	75	96	126	78	100	111	66	89
6	118	60	84	122	61	76	111	57	67
7	128	69	75	127	72	79	122	62	72
8	142	87	111	138	90	108	121	78	105
9	130	77	92	108	70	74	122	73	94
10	122	68	85	105	59	81	107	60	69
Ort	129,7	74,6	92,1	122,4	74,0	83,5	118,6	67,7	83,3
SD	9,5	8,0	18,3	10,9	16,9	7,7	9,4	7,7	18,2

Açıklama: Tablodaki ölçümler her üç gün sabah aynı saatte dinlenim durumunda yapıldı. Karşılaştırmalar t testi ile yapıldı.

Kısaltmalar: SKB, sistolik kan basıncı; **DKB,** diyastolik kan basıncı; **HR,** kalp hızı.

Gönüllülerin dinlenim durumu kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri Tablo 16'da verildi. Ölçümler sabah, her üç gün aynı saatte, venöz kan örnekleri alındıktan sonra ve stres testler başlamadan önce Kardiyo-Onkolji Polikliniği'nde uzanma pozisyonunda yapıldı. İstatistiksel karşılaştırma t testi ile yapıldı. Sistolik kan basıncı ortalaması uykusuzluk sonrası azalmış, telafi uykusu sonrası bu azalma devam etmiştir. Uykusuzluk sonrası bu azalma birinci güne göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Telafi uykusu sonrası azalma uykusuzluk öncesine göre anlamlı bulunmuştur (p=0,001). Telafi uykusu sonrası ile uykusuzluk sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Diyastolik kan basıncı ortalaması uykusuzluk sonrası hafif azalmış, telafi uykusu sonrası bu azalma şiddetlenmiştir. Telafi uykusu sonrası bu azalma uykusuzluk sonrası değere göre anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Telafi uykusu sonrası ve uykusuzluk sonrası değerler uykusuzluk öncesine göre anlamlı derecede değişmemiştir. Kalp hızı ortalaması uykusuzluk sonrası belirgin derecede azalmış, telafi uykusu sonrası bu azalma devam etmiştir. Fakat uykusuzluk sonrasına göre değişim hafif düzeydedir. Uykusuzluk sonrası kalp hızında azalma birinci güne göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,01). Telafi uykusu sonrası kalp hızı ortalaması uykusuzluk öncesine göre anlamlı derecede düşüktür (p=0,005). Telafi uykusu ile uykusuzluk sonrası kalp hızı ortalamalarında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Sonuç olarak uykusuzluk sonrası ortalama sistolik kan basıncı ve kalp hızı değerleri uykusuzluk öncesine göre anlamlı derecede azalmıştır.

TARTIŞMA

Yirmi dört saat uyku yoksunluğu koşullarında kardiyak otonom stres testleri uygulanan sağlıklı genç erişkin bireylerde uykusuzluğun kalbin otonom kontrolünü etkilediği ve damar fonksiyonlarını ilgilendiren bazı biyokimyasal belirteçlerin serum düzeylerini değiştirdiği gösterildi. Kalp hastalıkları halen en çok öldüren ve iş gücü kaybına neden olan sağlık sorunları arasındadır. Yeterli miktarda ve sağlıklı uyku ile kardiyovasküler fizyoloji arasındaki ilişkileri araştıran az sayıda çalışma bulunduğu için elde edilen bulgular önemli bir boşluğu doldurma potansiyeli taşımaktadır.

Yapılan literatür taramalarında uykusuzlukla Valsalva manevrası ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu bakımdan bu çalışma uyku yoksunluğunun Valsalva manevrası sırasında gözlenen kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri üzerine etkilerinin incelendiği ilk çalışmadır. Valsalva manevrası intratorasik basıncı, intraoküler ve intrakraniyal basınçları artırır. Çok küçük de olsa intraoküler kanama ve lens dislokasyonu riski taşımaktadır. Ancak yayınlanmış çalışmalarda 4.000'in üzerinde bireyde yapılan bu test sonucu sekel veya komplikasyon bildirilmemiştir. Bu çalışmada da tüm deney protokolü boyunca yapılan 30 adet Valsalva manevrası sonucunda gönüllülerin hiçbirinde komplikasyon ile karşılaşılmadı. Bu çalışmada Valsalva testi ile baroreseptörler üzerinden kan basıncı düzenleme mekanizması zorlanarak buna yanıtlar değerlendirildi. Uykusuzluk öncesi ve sonrası Valsalva testi sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değişimleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7). Bir günlük uykusuzluğun barorefleks duyarlılığı üzerinde kayda değer bir etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Yapılan izometrik el sıkma testinde uykusuzluk öncesi testle birlikte sistolik kan basıncı arttı ve uykusuzluk sonrası ile telafi uykusu sonrası testte ise bu artış cevabı şiddetlendi. Bu

artış istatistiksel olarak da anlamlı (p=0,008) idi (Şekil 6A ve Tablo 8). Diyastolik kan basıncı uykusuzluk öncesi ve telafi uykusu sonrası yapılan testle artarken uykusuzluk bu artışı şiddetlendirdi (Şekil 6B). Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,03). Dinlenim durumu sistolik kan basıncı uykusuzluk sonrası azalmış, diyastolik kan basıncı değişmemiş olmasına rağmen uykusuzluk sonrası izometrik el sıkma testi diyastolik ve sistolik kan basıncı artışı cevabını şiddetlendirmiştir. Kalp hızı her üç gün de testle birlikte artış gösterdi ancak üç farklı günün birbiriyle karşılaştırılmasında değişimlerin anlamlı olmadığı bulundu (Şekil 6C). Üç zaman noktasında elde edilen yüzde değişimler için anlamlı olan sistolik kan basıncı değişimi ve diyastolik kan basıncı değişimi için yapılan Wilcoxon Signed Ranks testinde sistolik kan basıncı değişiminin 2'nci gün 1'inci güne göre daha büyük (p=0,013) ve 3'üncü gün 1'inci güne göre (p=0,008) anlamlı olarak daha büyük olduğu bulundu (Tablo 8). Diyastolik kan basıncı artışının ise 2'nci gün 1'inci güne göre (p=0,011) daha büyük olduğu bulundu. Sonuç olarak sistolik, diyastolik kan basınçları ve kalp hızı normal uyunan gün yapılan izometrik testi ile artış göstermiştir. Uykusuzluk sonrası yapılan test ile diyastolik ve sistolik kan basınçlarındaki artış şiddetlenmiştir. Stres testlere verilen bu cevap sempatik aktivite artışı olarak yorumlandı. Telafi uykusunda devam eden artmış sistolik kan basıncı cevabı ise hem uykusuzluğun uzun süren etkisi nedeniyle hem de uykusuzluk ile bozulan uyku/uyanıklık döngüsü dolayısıyla telafi uykusunun daha çok gündüz vaktinde alınması, gece bölünmüş uyku alınması dolayısıyla sempatik aktivasyonda artışın devam etmesi olarak düşünülebilir. Kato ve ark. (5) 8 sağlıklı gönüllü ile yaptığı bir gece uykusuzluk çalışmasında (yaş 40±5 yıl; E/K, 6/2) izometrik el sıkma, mental aritmetik ve soğuk stres testleri sonucu kan basıncı ve kalp hızında uykusuzlukla anlamlı derecede değişim olmadığı gösterilmiştir. Ancak Kato ve ark. (5) yaptığı çalışmada el sıkma süresi iki dakika olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda izometrik el sıkma süresi üç dakika idi ve iki çalışma arasındaki farkın süreden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Mental aritmetik testinde sistolik kan basıncı ve kalp hızı her üç gün de benzer şekilde artış gösterdi (Şekil 7A, 7C). Diyastolik kan basıncı uykusuzluk öncesi ve telafi uykusu sonrası testle hafif arttı ve uykusuzluk sonrası artış daha belirgindi. Bu değişimler birbiriyle karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9). Bir başka çalışmada 28 (yaş 22±1; E/K, 14/14) sağlıklı gönüllüde yapılan 24 saat total uyku yoksunluğu ile normal uyku sonrası ve uykusuzluk sonrası yapılan mental stres ve soğuk stres testleri sonucunda ortalama arteryel basıncın anlamlı olarak değişmediği bulunmuştur (8). Aynı çalışmada test süresince ve sonrasında ölçülen kalp hızı artışı uykusuzlukla birlikte anlamlı düzeyde değişmiştir. Diğer bir deyişle stres testlerinde kalp hızı reaktivitesi ya da yanıtı uykusuzluk sonucu büyümüştür (8).

Soğuk stres testi bu gönüllü grubuna uyguladığımız diğer bir testti. Soğuk stres testi de beklendiği gibi sistolik kan basıncında artışa yol açtı. Ancak bu artış normal uyku, uykusuzluk ve telafi uykusu koşullarında birbirine benzer bulundu (Şekil 8A). Kalp hızı normal uyku ve telafi uykusu sonrası yapılan testlerde değişim göstermedi. Ancak uykusuzluk sonrası yapılan testle birlikte hafif artma gösterdi (Şekil 8C). Diğer yandan üç farklı günün test sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bulundu (Tablo 10). Testin diyastolik kan basıncına olan etkisi incelendiğinde (Şekil 8B) uykusuzluk öncesi ve telafi uykusu sonrası diyastolik kan basıncı testle artarken uykusuzluk sonrasında bu artış cevabı şiddetlenmiş ve bu değişim de anlamlı bulunmuştur (post-hoc 1-2. gün karşılaştırması için p=0,007). Soğuk stres testi de daha önce tartışılan stres testleri gibi kardiyovasküler sistemde değişimlere yol açmıştır. Bu test özelinde düşünülecek olursa istatistiksel anlamlılığa ulaşan parametre diyastolik kan basıncı olmuştur. Uyku yoksunluğunun hiperaljeziye neden olduğu daha önce yapılan insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (4, 86). Soğuk stres testinde fiziksel stresin yanı sıra soğuğa bağlı ağrı duyusunun ortaya çıkması ve bunun uykusuzluk sonucu şiddetlenmesi söz konusu olabilir. Diğer yandan soğuk su içerisinde tutulan süre 90 saniye olduğu için ve bu kadar kısa bir sürenin ağrı oluşturacak kadar uzun olmadığı da düşünülebilir. Nitekim gönüllülerin hiçbiri test sırasında ağrı yönünde bildirimde bulunmadı. On sekiz kadın (ortalama yaş 23,8±3,4 yıl) ve 18 erkek (ortalama yaş 23,3±2,7) gönüllüye bir gece total uyku yoksunluğu öncesi ve sonrası soğuk stres testi uygulanan bir çalışmada uyku yoksunluğunun supraspinal ağrı kontrolü üzerine etkisi araştırılmıştır. İnen ağrı yolaklarında inhibisyona uyku yoksunluğunun etkisinin cinsiyete bağlı olarak değiştiği bildirilmiştir. Cinsiyetler arasındaki farkın ağrıyı inhibe eden endojen kapasitenin yalnızca kadınlarda uyku yoksunluğu ile düşmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bir diğer çalışmada uyku yoksunluğuna bağlı soğuk ve mekanik hiperaljezinin cinsiyetten bağımsız olduğu, sıcak ağrısı eşiğinin sadece kadınlarda uykusuzluk ile azaldığı görülmüştür (87). Bizim çalışmamızda başlangıçta cinsiyet karşılaştırması planlanmasına rağmen kadın gönüllü bulunamayışı nedeniyle sadece erkek gönüllüler dâhil edilmiştir. Cinsiyetler arası karşılaştırma yapılamamıştır. Başka bir çalışmada bilinci açık sıçanlarda 72 saat uzamış paradoksal uyku yoksunluğu ve soğuk stres çalışılmış ve kan basıncı ile kalp hızı değişkenliğine bakılmıştır. Uykusuzluk öncesine kıyasla uyku yoksunluğunda hem soğuk stres testi öncesi, hem stres sırası hem de stres sonrası sistolik kan basıncında artış gözlemlenmiştir. Kalp hızı ise test öncesi ve test sonrasında artış göstermiştir. Telafi uykusu, uykusuzluğa göre daha fazla kardiyovasküler değişikliklere sebep olmuştur. Bu sonuçlar, dinlenim durumunda uyku yoksunluğunun

sempatik aktivasyonu canlandırdığını, HRV'nin VLF komponentini artırma eğiliminde olduğunu göstermiştir (88).

Her üç gün stres testler öncesinde, aynı saatte dinlenim durumu tansiyon ve nabız değerleri kaydedildi (Tablo 16). Bu değerler kullanılarak stres testler haricinde dinlenim durumunda kan basınçları ve kalp hızı üzerine uykusuzluğun etkilerini inceledik. Dinlenim durumu sistolik kan basıncı uykusuzluk ile azalmış, diyastolik kan basıncı uyku yoksunluğundan etkilenmemiş, kalp hızı değerleri telafi uykusu sonrası ve uykusuzluk sonrası birinci günden daha az bulunmuştur. İstatistiksel olarak sistolik kan basıncı ikinci gün birinci güne göre (p=0,016), üçüncü gün birinci güne göre (p=0,001) anlamlı derecede azalmıştır. Diyastolik kan basıncı üçüncü gün ikinci güne göre anlamlı derecede azalmıştır (p=0,01). Kalp hızı ikinci gün birinci güne göre (p=0,01), üçüncü gün birinci güne göre anlamlı derecede (p=0,005) azalmıştır. Uykusuzluğun hemodinamik parametreler üzerine etkileri uykusuzluk süresi ile ilişkili bulunmuştur (89). Slomko ve ark. (89)'ın yaptığı çalışmada 24, 28 ve 32 saat total uykusuzluğa kalp hızı, kalp debisi, sistolik ve diyastolik kan basıncı yanıtlarının farklı olduğu gösterilmiştir. Kato ve ark. (5) sekiz sağlıklı gönüllü ile (yaş, 40±5; K/E, 6/2) yaptığı bir gece uykusuzluk çalışmasında uykusuzluk sonrası dinlenim sistolik kan basıncında uykusuzluk öncesi dinlenime kıyasla anlamlı artış saptanırken diyastolik kan basıncındaki artış ve kalp hızındaki azalma anlamlı bulunmamıştır. Uyku yoksunluğunun sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerini arttırdığı ve ortostatik tolerans testlerine kan basıncı yanıtını zayıflattığı bildirilmiştir (90). Başka bir çalışmada (ortalama yaş 22±1 yıl; K/E, 15/15) 24 saat uyku yoksunluğu dinlenim kalp hızını değiştirmemiş, sistolik ve diyastolik kan basınçlarını her iki cinsiyette anlamlı olarak artırmıştır (6). Yirmi dört gönüllü (yaş aralığı 27-45 yıl; K/E, 12/12) ile yapılan bir gece uykusuzluk çalışmasında uykusuzluk sonrası ilave stres olmadığı sürece arteryel basınç değerlerinin değişmediği gösterilmiştir (7). Altı sağlıklı erkek (yaş aralığı 20-28 yıl) gönüllü ile yapılan 24 saat uyku yoksunluğu çalışmasında uykusuzluk sonrası diyastolik kan basıncındaki artış anlamlı bulunmuştur (91). Akut uyku yoksunluğunda sonuçlar böyleyken kronik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Meier-Ewert ve ark. (92) ve Sauvet ve ark. (93) sırayla 10 ve 6 gün uyku kısıtlamasının gündüz arteryel basınç ölçümlerini etkilemediğini göstermiştir. Bu çalışmalarda arteryel basınç bir kez 10 dakika süreyle takip edilmiştir. Arteryel basıncın 15 dakikada bir ölçüldüğü ve 5 gün uyku kısıtlaması yapılan çalışmada da arteryel basınç değerlerinde değişim gözlenmemiştir (94). Tüm bu veriler birleştirildiğinde uykusuzluğun süresine bağlı olarak kan basıncı değerlerini arttırdığı ve stres koşullarında kan basıncı yanıtının şiddetlendiği düşünülmüştür.

Çalışma kapsamında uykusuzluk periyodunu kapsayan dönemde basınç holteri ile kan basıncı kayıtları da uzun süreli olarak alındı (Tablo 12). Bu verilerden normal uyanıklık dönemi (07.00-23.30 arası) ve uykusuzluk dönemi (23.30-07.00) karşılaştırması yapıldı. Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının bu iki dönem arasında anlamlı düzeyde farklı olmadığı görüldü. Bu sonuç bir güne kadar uzayan uyanıklık dönemlerinde sağlıklı bireylerin kan basıncı düzenlenmesinin etkin bir şekilde devam ettiğini ve uykusuzluğun istirahat koşullarında bir defisit oluşturmadığını düşündürdü. Ancak bu sonuçlar daha yaşlı bireyler ya da önceden kardiyovasküler rahatsızlığı olanlar için geçerli olmayabilir.

Yirmi dört saat süre ile takılan ritim holter sonuçları Tablo 11'de verildi. Gönüllülere ritim holter takmamızın ana nedeni kalp hızı değişkenliği analizi yapmaktı. Buradan elde edilen verilerin yorumlanmasında sonuçlar benzer yaş grubundaki sağlıklı erkeklerin HRV değerleri ile karşılaştırıldı. Ortalama LF, SDNN değeri benzer yaş grubuna göre yüksek, HF değeri ise düşük çıktı. On bir sağlıklı erkek gönüllü ile yapılan bir çalışmada 40 saat uykusuzluktan sonra LF ve LF/HF'de artış ve uykusuzlukta SDNN'de artış gözlemlenmiştir (9). On dört sağlıklı öğrenci (ortalama yaş 27±2 yıl; E/K, 15/5) dâhil edilen akut uyku yoksunluğu (26 saat) çalışmasında acil servis nöbeti tutan gönüllülerde uykusuzluk sonrası LF'de artma ve HF'de azalma görülmüştür (23). On üç sağlıklı erkek (ortalama yaş 31±2 yıl) ile yapılan parsiyel uyku yoksunluğu çalışmasında katılımcılar beş gün normal uyku, sonraki beş gün uyku kısıtlaması (<5 saat) ve iki gün telafi uykusuna alınmıştır. Uyku yoksunluğu sonrasında LF komponentinin arttığı, HF komponentinin azaldığı ve akım aracılı dilatasyon (FMD) ile ölçülen endotele bağlı dilatasyonun azaldığı bulunmuştur (95). Bu sonuçlar sempatik aktivite artışı ve endotel disfonksiyonu için 5 gün uyku kısıtlamasının yeterli olduğu, kronik uyku kısıtlığının kardiyak otonom fonksiyonu bozduğu şeklinde yorumlanmıştır (95). Sauvet ve ark. 40 saat uykusuzluk çalışmasında kalp hızı, sistolik kan basıncı, HRV'nin LF komponentinin uykusuzluğun 32'nci saatinde anlamlı derecede arttığını bulmuştur (10). Bazı araştırmalarda 24-26 saat uyku yoksunluğundan sonra HRV'de değişiklik bulunmazken (7, 96) daha uzun süreli uyku yoksunluğu yapılan çalışmalarda (36±60 saat) HRV'de azalma gözlenmiştir (97, 98). Sağlıklı genç erkeklerde 24 saat uyku yoksunluğunun sonuç olarak HRV'de değişikliğe neden olmadığı söylenebilir. Beş gün 4 saat uyku alınan uyku kısıtlaması çalışmasında uyku yoksunu grupta tüm gün deney grubunda LF/HF artmış, kontrol grubunda herhangi bir değişiklik bulunmamıştır. Deney grubunda uyku kısıtlamasında kalp hızı artmış, telafi uykusunda daha fazla artmıştır (99).

Uykusuzluğun damar fonksiyonlarının inflamatuar belirteçlerinin serum düzeylerini etkileyip etkilemediğini araştırmak için ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin ölçümlerini yaptık.

Diğer inflamatuar belirteçlerin uykusuzlukla ilişkisinin incelendiği çalışmalar olsa da bu moleküllerin uyku yoksunluğu ile ilişkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Bir çalışmada 40 saat total uyku yoksunluğunun damar fonksiyonlarına etkisi 12 sağlıklı erkek gönüllüde incelenmiştir (10). Uykusuzluk sonrası E-selektinin plazma seviyesindeki artışı ve telafi uykusundaki ICAM-1'in uykusuzluk öncesine göre artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VCAM-1'deki değişim anlamlı bulunmamıştır (10). Yirmi dokuz sağlıklı kadın ve erkek gönüllüde (ortalama yaş 28,0±8,5 yıl) yapılan 40 saat uykusuzluk çalışmasında uykusuzluğun 25-39. saatleri arasında plazmada ölçülen ICAM-1 ve E-selektin seviyeleri uykusuzluğun 1-15. saati arasındaki seviyelerine göre anlamlı derecede artmış, VCAM-1'de anlamlı bir fark bulunamamıştır (100). Hayvan çalışmalarında uykusuzlukla her üç molekülün de arttığı bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda E-selektin uykusuzlukla birlikte (birinci ve ikinci gün arası) anlamlı derecede değişmezken üçüncü gün değişimi birinci ve ikinci güne kıyasla anlamlı bulundu (Tablo 15, Şekil 9C). E-selektinin endotelin akut ve kronik inflamasyonunda salındığı bildirilmiştir (102). Yukarıdaki sonuçlar 24 saate kadar olan kısa süreli uykusuzluk ile ilişkilidir. Daha uzun süreli uykusuzluklarda elde edilen sonuçlar farklılık gösterebilir. Telafi uykusundaki anlamlı değişimlerin bir sebebi de uykusuzluk sonrası bozulmuş uyku/uyanıklık döngüsü sebebi ile gönüllülerin bölünmüş uyumaları bazılarının gece uyurken bazılarının hem akşamüstü hem gece şeklinde parçalı uyumaları olabilir. Ölçülen VCAM-1 değerleri ise uykusuzlukla anlamlı derecede değişmezken telafi uykusu ile birlikte birinci ve ikinci güne göre anlamlı derecede düşüş gösterdi (Tablo 14, Şekil 9B). Sauvet ve arkadaşları (10) 40 saat uykusuzluk çalışmasında E-selektin değerlerinin uykusuzluk sonrası uykusuzluk öncesine göre anlamlı derecede arttığını, ICAM-1 değerlerinin ise telafi uykusu sonrası anlamlı derecede arttığını bulmuştur. Sağlıklı erkeklerde kan basıncı ile ICAM-1 ilişkisi incelenmiş. Sistolik kan basıncı, kalp hızı ve ortalama arteryel basınçtaki artışın ICAM-1'in plazma seviyesindeki artışı ile anlamlı olduğu bulunmuş (103). Çalışmamızda ICAM-1 değerleri uykusuzlukla birlikte azalma ya da artma göstermedi (Tablo 13, Şekil 9A). Telafi uykusuyla yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Yukarıda belirttiğimiz gibi bir çalışmada, kontrol grubunun parametreleri değişmezken deney grubunda kalp hızı (vuru/dk) başlangıçta $60,0 \pm 1,8$'den uyku kısıtlaması sonrası $63,0 \pm 1,1$'e yükselmiş, telafi sonrası daha da yükselerek $65,0 \pm 1,8$'e çıkmıştır. Ek olarak tüm gün LF/HF oranı $4,6 \pm 0,4$'ten uykusuzluk sonrası $6,0 \pm 0,6$'ya yükselmiştir. Aynı çalışmada tükürük kortizol düzeyleri değişmemiştir (99).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Çalışma öncesi her iki cinsiyetten bireylerin çalışmaya alınması, sonuçların kıyaslanmasında cinsiyet açısından farklılıklara da

bakılması planlanmıştı. Ancak çalışma süresi içinde kadın gönüllü bulunamayışı nedeniyle sadece erkek grubun verileri toplanabildi. Bu bakımdan aynı koşullar altında kadın gönüllülerde uykusuzluğun stres testleri yanıtlarına etkisi farklı olabilir. İkinci önemli kısıtlılık holter çalışmalarının sadece uykusuzluk günü ile sınırlı kalmasıdır. Teknik aksaklıklar nedeniyle üç ayrı gün holter kayıtlarını gerçekleştiremedik. Bu nedenle uykusuzluk gününe ait kalp hızı değişkenliği verilerini literatürden bulduğumuz benzer grup kontrolleri ile karşılaştırarak yorum yaptık. Kendi çalışmamızdaki gönüllülerin holter kayıtlarının kontrol için olmaması da bir kısıtlılık oluşturmuştur. Son olarak Valsalva manevrası sırasında üfleme basıncını standardize etmek için 40 mmHg basınca karşı üfletmek gerekirken bizim çalışmamızda manevrayı kapalı hava yoluna karşı yaptırdık. Ancak üfleme basıncını belli bir değerde standardize edemedik. Bu durum testlerin bazılarında gönüllünün üfleme eforunun istenen seviyede olmamasına yol açmış olabilir.

Sonuç olarak sağlıklı bireylerde bir gece uykusuzluğun dinlenim durumu kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlerini değiştirdiği bulundu. Kardiyak otonom stres testlere verilen sistolik, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı yanıtları uykusuzlukla anlamlı değişim gösterdi. Bir günlük uykusuzluk kardiyak otonom stres testlere kan basıncı yanıtını büyütmüş, kalp hızı yanıtını etkilememiştir. Çalışmamızda ölçtüğümüz ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeylerinde bir gün uykusuzluk ile ICAM-1 değişmemiş, VCAM-1 ve E-selektin gecikmiş artma yanıtı göstermiştir. Bu bulgular uykusuzluğun kardiyak stres oluşturduğunu ve homeostasizi sağlamak için vücudun hemodinamik ve inflamatuar yanıtlar verdiğini gösterdi. Uykusuzluğun Valsalva manevrası ve adezyon molekülleri ile ilişkisini inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Sadece bir günlük kısa süreli uykusuzluk kardiyovasküler reaktivitede ölçülebilir değişikliklere neden olduğu için daha uzun süreli ya da kronik yetersiz uyku, uyku kısıtlanması ve uykusuzluğun kalp hastalıkları açısından bir risk faktörü olacağı sonucuna varıldı.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı ve Trakya Üniversitesi Kardiyo-Onkoloji Polikliniği'nde yapılan bu çalışmada sağlıklı genç erişkin bireylerde 24 saat süreli uykusuzluğun kalbin otonom kontrolü üzerine etkileri araştırıldı. Elde edilen bulgular doğrultusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1-Yirmi dört saat süreli uykusuzluk ilave stres olmaksızın kalp faaliyetini değiştirmiştir. Bu değişimler uykusuzluk sonrası dinlenim durumu kalp hızı ortalamalarının ve kan basıncı değerlerinin uykusuzluk öncesine göre düşük olması ve uykusuzluğun gece dönemindeki kalp hızı ortalamalarının uykusuzluğun gündüz periyoduna göre anlamlı derecede düşük olması idi.

2-Yirmi dört saat süreli uykusuzluğun kardiyak otonom stres testlere verilen hemodinamik yanıtları canlandırdığı bulunmuştur. Bir gecelik uyku yoksunluğu sonrasında stres testlere verilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerindeki artış miktarı uykusuzluk öncesine göre anlamlı derecede farklı idi. Elde edilen bu değerler doğrultusunda uykusuzluğun sempatik fonksiyon artışına neden olduğu sonucuna varıldı.

3-Uykusuzluk sonrası dönemde damardan salınan inflamatuar belirteçlerde (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) anlamlı derecede değişme bulunmuştur. Bu sonuçlar uykusuzluğun damar disfonksiyonu ortaya çıkardığını ve ateroskleroza ilerleyen süreçler işin başlangıç teşkil ettiğini gösterir.

4-Bir gün süreli kısa uykusuzluk kardiyovasküler reaktivitede ölçülebilir değişikliklere neden olmuştur. Bu değişiklikler ışığında daha uzun süreli uykusuzluğun veya kronik yetersiz uykunun kalp hastalıkları açısından bir risk faktörü olacağı sonucuna varıldı.

ÖZET

Sağlıklı gönüllülerde 24 saat süreli uyku yoksunluğunun kardiyak otonom stres test ölçümleri ve endotel inflamatuar belirteçleri üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaya 10 erkek gönüllü (yaş ortalaması, 21,6±1,2 yıl) dahil edildi. Uyku sağlığı Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ile kardiyovasküler sağlık ise genel fizik muayene, kan biyokimyası, ekokardiyografi ve elektrokardiyografi ile yapıldı. Üç gün süre ile takip edilen gönüllülerden normal uyku (birinci gün), bir gün uykusuzluk (ikinci gün) ve telafi uykusu sonrası (üçüncü gün) venöz kan örnekleri toplandı ve sırasıyla Valsalva, mental aritmetik, izometrik el sıkma ve soğuk stres testleri yapıldı. Testlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kalp hızı takibi yapıldı. Uykusuzluk süresince tansiyon ve nabız holter kayıtları yapıldı. Nabız holter takibinden kalp hızı değişkenliği parametreleri alındı. Venöz kan örneklerinde ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin düzeyleri ELISA ile ölçüldü. Stres testlerinde test öncesi ve sonrası yüzde değişimlerin karşılaştırılması Friedman ve post-hoc Wilcoxon testleri ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ alındı. Stres testlerinde görülen kan basıncı artışı yanıtlarının uykusuzluk ile büyüdüğü ancak kalp hızı değişimlerinin uykusuzluktan etkilenmediği gözlendi. ICAM-1 düzeyleri üç gün süresince değişmezken, VCAM-1 ve E-selektin düzeylerinde artış görüldü. Bu bulgular uykusuzluğun kardiyak stres oluşturduğunu, vücudun hemodinamik ve inflamatuar yanıtlar verdiğini gösterdi. Bir gün süreli kısa uykusuzluk kardiyovasküler reaktivitede ölçülebilir değişikliklere neden olmuştur. Bu değişiklikler ışığında daha uzun süreli uykusuzluğun veya kronik yetersiz uykunun kalp hastalıkları açısından bir risk faktörü olacağı sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Adezyon molekülleri, Kalp hızı değişkenliği, Kardiyak otonomik stres testleri, Uyku yoksunluğu.

EFFECTS OF SHORT-TERM SLEEP LOSS ON AUTONOMIC CONTROL OF CIRCULATION IN HEALTHY INDIVIDUALS

SUMMARY

Ten healthy young adult male volunteers (mean age, 21,6±1,2 years) were included in the study that investigated the effects of 24-hour sleep deprivation on cardiac autonomic stress test measurements and endothelial inflammatory markers. Sleep health was evaluated by Pittsburgh sleep quality index. Cardiovascular health was evaluated by general physical examination, blood biochemistry, echocardiography and electrocardiography. Venous blood samples were taken from volunteers after baseline sleep (first day), sleep deprivation (second day) and recovery sleep (third day) and then Valsalva, mental, isometric and cold pressor tests were performed. Heart rate, systolic and diastolic blood pressures were monitored during tests. Continuous heart rate and blood pressure recordings were performed by holter monitoring during sleep deprivation period. Heart rate variability parameters collected from holter study. ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin levels were measured by ELISA. To compare percent change before and after stress tests, Friedman and post-hoc Wilcoxon tests were used, $p<0.05$ was accepted statistically significant. Rising blood pressure response to stress tests increased after sleep deprivation however heart rate changes were not affected from sleep deprivation. ICAM-1 levels remained similar, VCAM-1 and E-selectin levels increased. These findings showed that sleep deprivation caused cardiac stress, hemodynamic changes, and inflammatory responses. As a result, short-term sleep deprivation caused measurable alterations on

cardiovascular reactivity. Therefore, long-term sleep deprivation or chronic insufficient sleep could be a risk factor for cardiac disease.

Keywords: Adhesion molecules, Cardiac autonomic stress tests, Heart rate variability, Sleep deprivation,

KAYNAKLAR

1. Oztürk L, Bulut E, Vardar SA, Uzun C. Effects of sleep deprivation on anaerobic exercise-induced changes in auditory brainstem evoked potentials. Clin Physiol Funct Imaging 2007;27(5):263-7.

2. Vardar SA, Oztürk L, Kurt C, Bulut E, Sut N, Vardar E. Sleep deprivation induced anxiety and anaerobic performance. J Sports Sci Med 2007;6(4):532-7.

3. Oztürk L, Pelin Z, Karadeniz D, Kaynak H, Cakar L, Gözükirmizi E. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile. Sleep Res Online 1999;2(4):107-11.

4. Gürel EE, Ural K, Öztürk G, Öztürk L. Flurbiprofen in rapid eye movement sleep deprivation induced hyperalgesia. Physiol Behav 2014;128:155-8.

5. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. Hypertension 2000;35(5):1173-5.

6. Carter JR, Durocher JJ, Larson RA, DellaValla JP, Yang H. Sympathetic neural responses to 24-hour sleep deprivation in humans: sex differences. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012;302(10):H1991-7.

7. Pagani M, Pizzinelli P, Traon AP, Ferreri C, Beltrami S, Bareille MP, et al. Hemodynamic, autonomic and baroreflex changes after one night sleep deprivation in healthy volunteers. Auton Neurosci 2009;145(1-2):76-80.

8. Yang H, Durocher JJ, Larson RA, Dellavalla JP, Carter JR. Total sleep deprivation alters cardiovascular reactivity to acute stressors in humans. J Appl Physiol (1985) 2012;113(6):903-8.

9. Glos M, Fietze I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Cardiac autonomic modulation and sleepiness: physiological consequences of sleep deprivation due to 40 h of prolonged wakefulness. Physiol Behav 2014;125:45-53.

10. Sauvet F, Leftheriotis G, Gomez-Merino D, Langrume C, Drogou C, Van Beers P, et al. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. J Appl Physiol (1985) 2010;108(1):68-75.

11. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas. Glob Heart 2014;9(1):3-16.

12. Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions. Physiol Rev 1990;70(4):963-85.

13. Mohrman DE, Heller LJ. Cardiovascular physiology, 8th edition. McGraw Hill Education 2014, s. 1-21.

14. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (13th ed.).Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2016, s. 109-122.

15. Thomas GD. Neural control of the circulation. Adv Physiol Educ 2011;35(1):28-32.

16. Guimarães S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. Pharmacol Rev 2001;53(2):319-56.

17. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. World J Cardiol 2015;7(4):204-14.

18. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 2006;7(5):335-46.

19. Heesch CM. Reflexes that control cardiovascular function. Am J Physiol 1999;22:234-43.

20. Koeppen BM, Stanton BA. Berne and Levy Physiology (6th ed.). St. Louis, MO: Mosby, 2010.

21. Ebert TJ, Stowe DF. Neural and endothelial control of the peripheral circulation--implications for anesthesia: Part I. Neural control of the peripheral vasculature. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10(1):147-58.

22. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. J Physiol Anthropol 2016;35(1):22.

23. Tobaldini E, Cogliati C, Fiorelli EM, Nunziata V, Wu MA, Prado M, et al. One night on-call: sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians. Eur J Intern Med 2013;24(7):664-70.

24. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. Arch Med Sci 2010;6(1):11-8.

25. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G, et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. Aging (Albany NY) 2018;10(2):166-177.

26. Hong SJ, Lee D, Park J, Namkoong K, Lee J, Jang DP, et al. Altered heart rate variability during gameplay in internet gaming disorder: The impact of situations during the game. Front Psychiatry 2018;9:429.

27. Messina G, De Luca V, Viggiano A, Ascione A, Iannaccone T, Chieffi S, et al. Autonomic nervous system in the control of the energy balance and body weight: personal contributions. Neurol Res Int 2013;2013:639280.

28. Wang X, Liu B, Xie L, Yu X, Li M, Zhang J. Cerebral and neural regulation of cardiovascular activity during mental stress. Biomed Eng Online 2016;15(2):160.

29. Canalis RF. Valsalva's contribution to otology. Am J Otolaryngol 1990;11(6):420-7.

30. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. Acta Pyhsiol 2015;217(2):103-19.

31. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. Muscle Nerve 2006;33(1):6-20.

32. Silverthorn DU, Michael J. Cold stress and the cold pressure test. Adv Physiol Educ 2013;37:93-96.

33. Perry BG, Bear TLK, Lucas SJE, Mündel T. Mild dehydration modifies the cerebrovascular response to the cold pressure test. Exp Physiol 2016;101.1:135-142.

34. Van den Berg, Smit AJ. Bedside autonomic function testing in patients with vasovagal syncope. Pacing Clin Electrophysiol 1997;20(8 Pt 2):2039-42.

35. Damhoff TC, Huecker MR. Sleeplessness And Circadian Disorder, University of Louisville: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2018.

36. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Cunningham TJ, Lu H, Croft JB. Prevalence of healthy sleep duration among adults--United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65(6):137-41.

37. Weinger MB, Ancoli-Israel S. Sleep deprivation and clinical performance. JAMA 2002;287(8):955-7.

38. Ma B, Chen J, Mu Y, Xue B, Zhao A, Wang D, et al. Proteomic analysis of rat serum revealed the effects of chronic sleep deprivation on metabolic, cardiovascular and nervous system. PLoS One 2018 13(9):e0199237.

39. Cheng TO. Effect of sleep deprivation on cardiovascular health. Int J Cardiol 2009;134:293-4.

40. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Forari R. Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients. Am J Hypertens 1999;12:63–8.

41. Tochikubo O, Ikeda A., Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. Hypertension 1996;27:1318–24.

42. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects. Am J Hypertens 1996;9:503–5.

43. Chen HI. Effects of 30-h sleep loss on cardiorespiratory functions at rest and in exercise. Med Sci Sports Exerc 1991;23(2):193–8.

44. Kushida CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: IV. Paradoxical sleep deprivation. Sleep 1989;12(1):22–30.

45. Kushida CA, Everson CA, Suthipinittharm P, Sloan J, Soltani K, Bartnicke B, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: VI. Skin changes. Sleep 1989;12(1):42–6.

46. Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: III. Total sleep deprivation. Sleep 1989;12(1):13–21.

47. De Mesquita S, Hale GA. Cardiopulmonary regulation after rapid-eye-movement sleep deprivation. J Appl Physiol 1992;72(3):970–6.

48. Neves FA, Marson O, Baumgratz RP, Bossolan D, Ginosa M, Ribeiro AB, Kohlmann O Jr, Ramos OL. Rapid eye movement sleep deprivation and hypertension. Genetic influence. Hypertension 1992;19(2):202–6.

49. Sasaki T, Iwasaki K, Oka T, Hisanaga N, Ueda T, Takada Y, Fujiki Y. Effect of working hours on cardiovascular-autonomic nervous functions in engineers in an electronics manufacturing company. Ind Health 1999;37(1):55–61.

50. Calvin AD, Covassin N, Kremers VK, Adachi T, Macedo P, Albuquerque FN, et al. Experimental sleep restriction causes endothelial dysfunction in healthy humans. J Am Heart Assoc 2014;3:e001143

51. Cooper KR, Phillips BA. Effect of short-term sleep loss on breathing. J Appl Physiol 1982;53(4):855–8.

52. Chen HI, Tang YR. Sleep loss impairs inspiratory muscle endurance. Am Rev Respir Dis 1989;140(4):907–9.

53. Keeling WF, Martin BJ. Supine position and sleep loss each reduce prolonged maximal voluntary ventilation. Respiration 1988;54(2):119–26.

54. Schiffman PL, Trontell MC, Mazar MF, Edelman NH. Sleep deprivation decreases ventilatory response to CO2 but not load compensation. Chest 1983;84(6):695–8.

55. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. Am Rev Respir Dis 1983;128(6):984–6.

56. Phillips BA, Cooper KR, Burke TV. The effect of sleep loss on breathing in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1987;91(1):29–32.

57. 57-Leiter JC, Knuth SL, Bartlett D Jr. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle. Am Rev Respir Dis 1985;132(6):1242–5.

58. O'Donnell CP, King ED, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL. Effect of sleep deprivation on responses to airway obstruction in the sleeping dog. J Appl Physiol 1994;77(4):1811–8.

59. Series F, Roy N, Marc I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 1994;150(2):481–5.

60. Ballard RD, Tan WC, Kelly PL, Pak J, Pandey R, Martin RJ. Effect of sleep and sleep deprivation on ventilatory response to bronchoconstriction. J Appl Physiol 1990;69(2):490–7.

61. Irie M, Nagata S, Endo Y, Kobayashi F. Effect of rapid eye movement sleep deprivation on allergen-induced airway responses in a rat model of asthma. Int Arch Allergy Immunol 2003;130(4):300–6.

62. Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Fang VS, Leitch C, Schoeller D, Refetoff S, Rechtschaffen A. Sleep deprivation in the rat: V. Energy use and mediation. Sleep 1989;12(1):31–41.

63. Shen XZ, Koo MW, Cho CH. Sleep deprivation increase the expression of inducible heat shock protein 70 in rat gastric mucosa. World J Gastroenterol 2001;7(4):496–9.

64. Jarrett M, Heitkemper M, Cain KC, Burr RL, Hertig V. Sleep disturbance influences gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci 2000;45(5):952–9.

65. Charloux A, Gronfier C, Chapotot F, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. Sleep deprivation blunts the night time increase in aldosterone release in humans. J Sleep Res 2001;10(1):27–33.

66. Mahler B, Kamperis K, Schroeder M, Frøkiaer J, Djurhuus JC, Rittig S. Sleep deprivation induces excess diuresis and natriuresis in healthy children. Am J Physiol Renal Physiol 2012;302:236-43.

67. Thakkar MM, McCarley RW. Physiological and neurophysiological changes. In: Kushida CA (ed). Sleep deprivation: basic science, physiology and behavior. Lung Biology in Health and Disease Vol 192, Marcel Dekker 2005, s. 265-291

68. Johnson LC, Slye ES, Dement W. Electroencephalographic and autonomic activity during and after prolonged sleep deprivation. Psychosom Med 1965;27(5):415–23.

69. Naitoh P, Kales A, Kollar EJ, Smith JC, Jacobson A. Electroencephalographic activity after prolonged sleep loss. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1969;27(1):2–11.

70. Naitoh P, Kollar EJ, Kales A. The EEG changes after a prolonged sleep loss. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1969;26(2):238.

71. Dijk DJ, Brunner DP, Borbely AA. Time course of EEG power density during long sleep in humans. Am J Physiol 1990;258(3 Pt 2):650–61.

72. Dijk DJ. EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain. Behav Brain Res 1995;69(1–2):109–16.

73. Borbely AA, Baumann F, Brandeis D, Strauch I, Lehmann D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981;51(5):483–95.

74. Akerstedt T, Gillberg M. Sleep duration and the power spectral density of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986;64(2):119–22.

75. Poudel GR, Innes CRH, Jones RD. Temporal evolution of neural activity and connectivity during microsleeps when rested and following sleep restriction. NeuroImage 2018;174:263-73

76. Wright KP, Drake AL, Frey DJ, Fleshner M, Desouza CA, Gronfier C, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. Brain Behavior and Immunity 2015;47:24-34.

77. Vargas I, Lopez-Duran N. Investigating the effect of acute sleep deprivation on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis response to a psychosocial stressor. Psychoneuroendocrinology 2017;79:1-8.

78. Gürel EE. Uyku kaybının glukoz homeostasisi üzerine etkileri. Fizyoloji Doktora Tezi (Tez No:340883), Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013

79. Pereira JC, Andersen ML. The role of thyroid hormone in sleep deprivation. Med Hypotheses 2014;82:350-5.

80. Koh Y, Park J. Cell adhesion molecules and exercise. J Inflam Res 2018;11:297-306.

81. Redwine L, Dang J, Irwin M. Cellular adhesion molecule expression, nocturnal sleep, and partial night sleep deprivation. Brain Behav Immun 2004;18:333-40.

82. Onat A, Sansoy V. Systolic and diastolic blood pressure related to six other risk parameters in Turkish adults: strong correlation with relative weight. Int J Cardiol 1998;63(3):295-303.

83. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric research. Psychiatry Res 1991;28:193-213.

84. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliği ve güvenirliği. Türk Psikiyatri Derg 1996;7:107-11.

85. Bobkowski W, Stefaniak ME, Krauze T, Gendera K, Wykretowicz A, Piskorski J3, Guzik P. Measures of heart rate variability in 24-h ECGs depend on age but not gender of healthy children. Front Physiol 2017;8:311.

86. Kunderman B, Spernal DJ, Huber MT, Krieg JC, Lautenbacher S. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers. Psychosomatic Med 2004;66:932-7.

87. Eichhorn N, Treede RD, Schuh-Hofer S. The role of sex in sleep deprivation related changes of nociception and conditioned pain modulation. Neuroscience 2018;387:191-200.

88. Yang YN, Liu YP, Hsieh MT, Lin YC, Tung CS. Effects of prolonged paradoxical sleep deprivation with or without acute cold stress on hemodynamic perturbations in rats. Stress 2018;25:1-8.

89. Słomko J, Zawadka-Kunikowska M, Kujawski S, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Newton JL, et al. Do changes in hemodynamic parameters depend upon length of sleep deprivation? Comparison between subjects with normal blood pressure, prehypertension, and hypertension. Front Physiol 2018;9:1374.

90. Robillard R, Lanfranchi PA, Prince F, Filipini D, Carrier J. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge. Sleep 2011;34(3):335-9.

91. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. Sleep 2003;26(8):986-9.

92. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, et al. Effect of sleep loss on c-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2004;43:678–83.

93. Sauvet F, Drogou C, Bougard C, Arnal PJ, Dispersyn G, Bourrilhon C, et al. Vascular response to 1 week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? Int J Cardiol 2015;190:246–55.

94. Grimaldi D, Carter JR, Van Cauter E, Leproult R. Adverse ımpact of sleep restriction and circadian misalignment on autonomic function in healthy young adults. hypertension 2016;68(1):243-50.

95. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. J Appl Physiol (1985) 2012;113(2):232-6.

96. Burgess HJ, Trinder J, Kim Y, Luke D. Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. Am J Physiol-Heart and Circulat Physiol 1997;273(4):1761-8.

97. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. J Appl Physiol 2005;98(6):2024-32.

98. Virtanen I, Kalleinen N, Urrila AS, LeppaÈnen C, Polo-Kantola P. Cardiac autonomic changes after 40 hours of total sleep deprivation in women. Sleep Med 2015;16(2):250-7.

99. Van Leeuwen WMA, Sallinen M, Virkkala J, Lindholm H, Hirvonen A, Hublin C, et al. Physiological and autonomic stress responses after prolonged sleep restriction and

subsequent recovery sleep in healthy young men. Sleep Biol Rhythms 2018;16(1):45-54.

100. Frey DJ, Fleshner M, Wright KP Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. Brain Behav Immun 2007;21(8):1050-7.

101. Qin B, Deng Y. Overexpression of circadian clock protein cryptochrome (CRY) 1 alleviates sleep deprivation-induced vascular inflammation in a mouse model. Immunol Lett 2015;163(1):76-83.

102. Galkina E, Ley K. Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27:2292-301.

103. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension 2001;38(3):399-403.

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER

Şekil 1. Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik liflerinin dağılımı 5
Şekil 2. Kalp faaliyetinin düzenlenmesinde otonom sinir sisteminin rolü..... 7
Şekil 3. Valsalva manevrası boyunca ve sonrasında arteryel basınç ve kalp hızı değişiklikleri. Faz 1, kapalı hava yoluna karşı zorlu solunum başlangıcı; Faz 2, dirence karşı zorlu solunum; Faz 3, zorlu solunum bitişi; Faz 4, normal solunuma dönüş 14
Şekil 4. Uykusuzluk protokolü. 24
Şekil 5. A,B ve C Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) Valsalva testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri 32
Şekil 6. A, B ve C Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) izometrik el sıkma testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri. 35
Şekil 7. A, B ve C Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) mental aritmetik testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri. 38
Şekil 8. A, B ve C Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) soğuk stres testi (A) sistolik kan basıncı, (B) diyastolik kan basıncı ve (C) kalp hızı ölçümleri.. 41
Şekil 9. Uykusuzluk öncesi (1.gün), sonrası (2.gün) ve telafi uykusu sonrası (3.gün) ICAM-1 (A), VCAM-1 (B) ve E-Selektin (C) ölçümleri 47

TABLOLAR

Tablo 1. Çalışma grubunun hemogram değerleri 1. 28
Tablo 2. Çalışma grubunun hemogram değerleri 2. 28
Tablo 3. Çalışma grubunun hemogram değerleri 3 28
Tablo 4. Çalışma grubunun hemogram değerleri 4. 29
Tablo 5. Çalışma grubunun Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi puanları 30
Tablo 6. Gönüllülerin ekokardiyografi sonuçları 31
Tablo 7. Valsalva testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler 34
Tablo 8. İzometrik el sıkma testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler 37
Tablo 9. Mental aritmetik testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler. 40
Tablo 10. Soğuk stres testinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve kalp hızı ölçümlerindeki yüzde değişimler 43
Tablo 11. Çalışma Grubunun Kalp Hızı Değişkenliği (HRV) Değerleri..... 44
Tablo 12. Çalışma Grubunun Tansiyon Holter Değerleri..... 45
Tablo 13. Çalışma Grubunun ICAM-1 (ng/L) Değerleri..... 45
Tablo 14. Çalışma Grubunun VCAM-1 Değerleri 46
Tablo 15. Çalışma Grubunun E-Selektin Değerleri..... 46
Tablo 16. Çalışma Grubunun Dinlenim Durumu Tansiyon ve Nabız Değerleri 48

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Denizli'nin Serinhisar ilçesinde doğdum. Lisans eğitimimi Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda tamamladım. 2016 Eylül ayında Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı'nda yüksek lisans programına başladım.

Mesleki hayatıma Pamukkale Üniversitesi Hastanesi'nde stajyer fizyoterapist olarak başladım. İstanbul Özel Çınar Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi'nde fizyoterapist olarak çalışmaktayım.

EKLER

Ek

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2017/228	
	PROTOKOL ADI	Sağlıklı Bireylerde Kısa Süreli Uyku Kaybının Dolaşımın Otonom Kontrolü Üzerine Etkileri	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 15/02**		**Tarih:06.09.2017**
	Fakültemiz Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK'ün sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Yüksek Lisans Öğrencisi Özge DERİCİ'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etk bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E (H)	(E) H	
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E (H)	(E) H	
Öğretim. Gör. Uzm. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN Üye	Kardiyoloji	T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Prof. Dr. Niyazi Cenk SAYIN Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	—
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E (H)	(E) H	
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E (H)	(E) H	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E H	E H	—
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H	Mazeretli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL
Dekan a.
Dekan Yrd.