

ARALIKLI HIPOKSİ VE FİZYOLOJİK UYUM

Levent ÖZTÜRK*, Gökhan METİN**, Zerrin PELİN***

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

*** Pendik Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, EEG Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Aralıklı hipoksi, kesintisiz hipoksiye oranla yaşamda çok daha sık karşılaşılan bir durumdur. Geçici olarak yüksek irtifaya çıkış, uyku apnesi, prematür yenidoğan apnesi ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları gibi çeşitli çevresel ve patofizyolojik durumlar insan vücudunda aralıklı hipoksiye neden olabilir. Aralıklı hipoksi, vücutta solunum, dolaşım, uyku-uyanıklık sistemleri ve diğer organ sistemlerinde çeşitli düzeylerde uyum yanıtı ortaya çıkarabilen etkili bir uyarandır. Bu uyum yanıtının bazıları vücut açısından yararlı, bazıları ise zararlı olabilir. Aralıklı hipoksi egzersizleri atletlerde egzersiz performansını arttırmaktadır. Hayvanlarda anti aritmik etkilerinin olduğu ve ateroskleroza önlediği bilinmektedir. Diğer yandan nörokognitif bozukluklarla birlikte hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi, miyokard iskemisi, serebral iskemi ve oksidatif hasara yol açtığını gösteren birçok çalışma vardır. Aralıklı hipoksinin neden olduğu fizyolojik ve patolojik mekanizmaların anlaşılmasıyla, çeşitli hastalıkların fizyopatolojisi çözülebilecek ve tedavi alternatifleri üretilebilecektir. Bu derlemede son on yılda üzerinde oldukça yoğun çalışılan aralıklı hipoksi ve uyum yanıtı konusundaki güncel bilgi sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aralıklı hipoksi, hipoksik solunum yanıtı, respiratuvar plastisite

(Solunum 2003;5:121-126)

SUMMARY

Intermittent Hypoxia and Physiological Adaptation

Intermittent hypoxia is encountered more often in life when compared to sustained hypoxia. Various environmental and pathophysiological conditions such as temporary ascending to high altitudes, sleep apnea, apneas of premature infants and chronic obstructive pulmonary disease can lead to intermittent hypoxia in the human body. Intermittent hypoxia is an effective stimulus that can evoke adaptation responses at various levels in respiratory, circulatory, sleep-wake systems as well as other organ systems. Some of these adaptation responses may be beneficial; whereas, others may be harmful for the body. Intermittent hypoxia training improves exercise performance in athletes. In animals, it has been shown to have antiarrhythmic effects and prevent atherosclerosis. On the other hand, there are many studies reporting hypertension, right ventricular hypertrophy, myocardial and cerebral ischemia and oxidative damage besides neurocognitive deficits as potential consequences of intermittent hypoxia. This review will present current knowledge and development in the last 10 years on intermittent hypoxia and adaptation responses. By understanding the mechanisms that intermittent hypoxia elicits, we may understand the pathophysiology of various diseases and produce alternative therapeutic interventions.

Key words: hypoxic ventilatory response, intermittent hypoxia, respiratory plasticity

(Solunum 2003;5:121-126)

GİRİŞ

Yaşamın sürmesi için uygun miktarda besin maddeleriyle birlikte su ve oksijenin vücuda alınması gereklidir. İnsan vücudu, besin maddeleri ve suyu depolayarak belli bir süre açlığa ve susuzluğa dayanabilir ve yaşamını sürdürebilir. Fakat, aynı durum, oksijen için söz konusu değildir. Oksijen vücutta depolanamaz; sürekli olarak dış ortamdan alınması ve dokulara dağıtılması gereklidir. Yeterli düzeyde oksijen sağlanmadığında yaşam dakikalarla sınırlıdır. Belki de bu nedenle oksijen azalmasının vücuttaki etkileri en çok araştırılmış konular arasında bulunmaktadır. Doku düzeyinde oksijenin yeteri kadar olmaması hipoksi, tam yokluğu ise anoksi olarak adlandırılır. Basit bir literatür araştırmasında son otuz yıldan beri hipoksi konusunda her yıl yaklaşık bin makale yazıldığı görülebilir.

Son yıllarda, kronik kesintisiz hipoksiye kıyasla çeşitli klinik ve çevresel nedenlerle tekrarlayan geçici hipoksi epizotlarına maruz kalmanın çok daha sık karşılaşılan bir durum olduğu dikkati çekmiştir. Dağcılık ve havacılık geliştikçe, yüksek irtifaya çıkış ve iniş nedeniyle periyodik hipoksinin etkileri ve uyum yanıtı araştırma konusu olmuştur. Yüksek irtifada, hipoksiye yanıt olarak ventilasyonda progresif artış ve kardiyovasküler düzenlenme görülmektedir. Dış ortamdaki oksijenin azlığı dışında, kardiyorespiratuvar hastalıklarla birlikte vücutta görülen hipoksinin etkilerini incelemek, bu hastalıkların patofizyolojisi, mortalite ve morbiditesi bakımından önem kazanmıştır⁽¹⁾. Uyku apne sendromu, prematüre apnesi ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, aralıklı hipoksinin gözlemlendiği klinik durumlar olarak hemen sayılabilen rahatsızlıklardır. Bu derlemede, özellikle son on yılda üzerinde yoğun çalışmalar yapılan aralıklı hipoksi kavramı kısaca tanımlandıktan sonra, vücutta gözlenen uyum yanıtı konusunda güncel bilgi özetlenmeye çalışılacaktır.

ARALIKLI HIPOKSİ: TANIM

Aralıklı hipoksi, genel bir tanımlamayla normoksi epizotları ile bölünen, tekrarlayıcı hipoksi epizotlarıdır. İngilizce literatürde “intermittent hypoxia”, “episodic hypoxia” ya da “periodic hypoxia” olarak yer almaktadır. Deneysel çalışmalarda uygulanan aralıklı hipoksinin siklus uzunluğu ve günde kaç epizot uygulanacağı protokole göre farklılık göstermektedir. Sadece bir gün içinde 2-10 dakika hipoksi ve 2-20 dakika normoksi siklusları şeklinde 3-12 epizot uygulayan çalışmaların yanında, 2-90 gün süren çalışmalar da vardır⁽²⁾. Üç tip aralıklı hipoksi tarif edilebilir. Birinci tipte, sıklıkla uyku

apnesi olan hastalarda görüldüğü şekilde, 10-90 sn süren hipoksi dönemleri arasında birkaç dakika süren normoksi dönemleri yer alır. İkinci tipte, hipoksi ve normoksi dönemleri dakikalar veya saatler sürer. Bu tip genellikle, yüksek irtifaya hızlı çıkış ve inişlerde görülür. Ayrıca uyku süresince solunumu deprese olan kronik akciğer hastalarında da (alveolar hipoventilasyon) görülebilir. Üçüncü tip ise Cheyne Stokes ve Kussmaul gibi periyodik solunumlarda karşımıza çıkar. Bu tip aralıklı hipokside hiperventilasyon periyotlarını birkaç saniyeden birkaç dakikaya kadar süren apneler takip eder⁽¹⁾. Hangi tipte olursa olsun, tekrarlayan hipoksi epizotları solunum, dolaşım, kas aktivitesi, uyku-uyanıklık sistemi gibi fizyolojik mekanizmalarda kronik kesintisiz hipokside farklı bir takım değişiklikler oluşturmaktadır.

ARALIKLI HIPOKSİNİN SOLUNUM ÜZERİNE ETKİLERİ

Aralıklı hipoksinin solunum kontrolü üzerine uzun dönem etkileri ile ilgili bilginin çoğu uyku apnesi ya da santral apnesi olan hastalarda yapılan çalışmalardan edinilmiştir. Uyku apneli kişiler, hipoksiye, artmış solunum yanıtı gösterirken (hypoxic ventilatory response, HVR), hiperkapniye solunum yanıtları ya az etkilenmiş, ya da değişmemiştir⁽³⁾. Artmış HVR, uyku apnelerinin tedavisi sonucu düzeltilebilir. Tekrarlayan apneleri simüle eden bir hayvan modelinde aralıklı hipoksinin HVR üzerine etkileri incelenmiştir. Bu deneylerde uyanık farelere 15sn %5 O₂ ve takiben 5 dak %21 O₂ (saatte 9 epizot, günde 8 saat ve 10 gün süreyle) uygulanmış ve ardından anestezi altında paralize edilmiş ve mekanik ventilasyon koşullarında efferent frenik sinir aktivitesinöral solunumun bir indeksi olarak- kullanılarak HVR'ler değerlendirilmiştir. 10 gün aralıklı hipoksi ile şartlandırılan hayvanlarda karotis cisimlerinin temel duysal deşarjları %38 daha büyük bulunmuş. Akut hipoksiye yanıtları da %56 daha büyük bulunmuştur⁽⁴⁾. Hipoksik duysal yanıtta benzer bir artış da, in vitro karotis cisimciği preparatlarında gözlenmiştir. Bu da, karotis cisimciklerindeki hipoksiye karşı duyarlılık artışının, kan basıncı değişiklikleri ve/veya dolaşan vazoaktif hormonların sekonder etkilerinden kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Aralıklı hipoksinin, hiperoksik hiperkapniye (%5CO₂, %95 O₂) karşı karotis cismi duysal yanıtını etkilememesi, uzun süreli aralıklı hipoksiye uyum yanıtında, karotis cisimciği duysal yanıtının hipoksiye karşı arttığı fakat CO₂'e yanıtı arttırmadığını düşündürmektedir. Artan kemoreseptör duyarlılığının hiperventilasyona neden olarak, solunum kontrolörünü CO₂ için apneik eşik

değerin altına çekmesi ve daha fazla apneye neden olması olasıdır. Böylece hipoksiye karşı artmış karotis cismi hassasiyeti, bir “pozitif geri beslenme” gibi çalışarak apnelerin görülmesini arttırabilir⁽⁵⁾. Kronik obstrüktif apnesi olanlarda neden santral apnelerin geliştiği, bu şekilde açıklanabilir.

Aralıklı Hipoksinin Periferik Kemoreseptör Duyarlılığı Üzerine Etkileri

Karotis cisimciklerinde bulunan kemoreseptörler, apneler esnasında arteryel kan gazlarındaki değişimleri saptayan bir “ilk hat” savunma sistemi oluşturmaktadır. Çünkü akciğerlerden karotis cisimciklerine dolaşım süresi (6sn) merkez alanlara göre daha kısadır. Merkez alanlar değişiklikleri algılamadan önce karotis kemoreseptörleri yanıt vermiş olurlar. Artmış HVR ve kan basıncı artışının da karotis cisimcikleri aktivitesi artışı ile merkez sinir sisteminin aktivitesi sonucu olduğu düşünülmektedir. Kronik aralıklı hipoksiye uyumdan sorumlu olan mekanizmanın karotis cismi aktivitesindeki değişiklikler olduğu görüşünü destekleyen çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda, sinüs sinirinin ablasyonu ile aralıklı hipoksinin kan basıncı ve sempatik aktivite üzerine etkilerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir⁽⁶⁾. Bununla birlikte aralıklı hipoksinin karotis cismi aktivitesi üzerine uzun süreli etkilerini inceleyen çalışma yoktur.

Aralıklı Hipoksi ve Respiratuvar Plastisite

Plastisite, sinir sisteminin uzun süreden beri bilinen temel özelliklerinden biridir. Bununla birlikte, solunumun merkez kontrolündeki önemi yakın zamanda anlaşılmıştır. Tek bir kısa (5 dak) hipoksi epizodundan sonra frenik sinir aktivitesinde artış görülmektedir. Normoksi sağlandığında frenik aktivite önce istirahat durumunun da altına düşmekte sonra ilk durumuna dönmektedir. Bu yanıtlar topluca HVR’yi oluşturmaktadır. Tekrarlayan hipoksi epizotlarından sonra ise durum daha farklıdır. Frenik sinir aktivitesi yaklaşık 1 saat süreyle artmış olarak devam etmektedir. Bu fenomene uzun süreli fasilitasyon (Long-Term Facilitation-LTF) adı verilir^(7,8). Burada gözlenen LTF, esas olarak merkez sinir sisteminde meydana gelen serotonin’e bağlı bir tip plastisitedir^(7,9). LTF oluşması için merkez sinir sisteminde serotonin reseptör aktivasyonunun gerekli olduğu muhtemel bölgeler 1) solunum ritmi ve paternini oluşturan beyin sapı nöronları, 2) solunum motor nöronlarıdır. Bu olasılıklar arasında ayırım yapabilmek için Baker ve Mitchell⁽¹⁰⁾ aralıklı hipoksi öncesinde anestezi altındaki sıçanların spinal korduna lokal olarak geniş spektrumlu serotonin reseptör antagonisti uygulamış ve LTF oluşumunu engelleyebilmişlerdir. Daha önceki bir çalışmanın

sonuçlarıyla birlikte⁽⁷⁾ değerlendirildiğinde, aralıklı hipoksi süresince serotonin reseptörlerinin gerekli olduğunu, spinal kordda serotonin reseptörlerinin hipoksi süresince solunum motor nöronlarında fasilite eden bir süreci başlattığını fakat sürdürmediğini öne sürmek mümkündür. LTF karotis cisimciklerinden afferent uyarı da gerektirmektedir⁽¹¹⁾. Peng ve ark.⁽⁴⁾ sıçanlarda karotis cismi duysal deşarjı üzerine aralıklı hipoksinin etkilerini incelemişlerdir. Bu deneylerde karotis cisimciklerinin tekrarlayan hipoksiye yanıt olarak LTF oluşturmadığını, fakat aralıklı hipoksi ile 10 günlük bir şartlandırmadan sonra uygulanan hipoksinin karotis cismi duysal aktivitesinde yaklaşık 1 saat süren artışa neden olduğunu gösterdiler. Bu artış, kan gazları ve kan basıncının sabit tutulmasına rağmen gelişmiştir. Bu gözlemler aralıklı hipoksi ile şartlamanın karotis cisimciği duysal aktivitesinde LTF’ye neden olduğunu göstermektedir⁽⁵⁾.

LTF Oluşturan Mekanizmalar

LTF ilk defa Millhorn ve ark tarafından^(12,13) anestezi altındaki ya da deserebre kedilerde gösterilmiştir. LTF sadece hipoksiye bağlı değildir. Anestezi altındaki, vagotomize ve ventile kedilerde, karotis sinus sinirindeki kemoafferent nöronların epizodik aktivasyonu ile de ortaya çıkarılabilen bir merkez nöral mekanizmadır^(12,14). Diğer yandan karotid denerve kedilerde aralıklı hipoksiyi takiben bir dereceye kadar hala LTF gözlenebilir. Yani LTF en az iki farklı mekanizma içerebilir. Biri kemoafferent nöronlardaki sinaptik yolların aktivasyonu ile ilişkili, diğeri MSS nöronlarına hipoksinin etkilerine bağlanabilir. Son çalışmalar, LTF’nin serotonine bağlı bir mekanizma olduğunu da ortaya koymuştur⁽¹⁵⁾. Serotonerjik bir nörotoksinle (5,7-dihidroksitriptamin), bir serotonin azaltıcı ajanla (p-klorofenilalanin) ve geniş spektrumlu bir serotonin reseptör antagonisti ile (metiserjid) LTF oluşumu bloke edilebilmektedir. Dahası, bir serotonin deposu olan raphe pallidus veya raphe obscurus’un elektriksel aktivasyonu bir derece LTF⁽¹³⁾ oluşturabilmektedir.

ARALIKLI HIPOKSİNİN DOLAŞIM ÜZERİNE ETKİLERİ

Kronik kesintisiz hipoksinin dolaşım sistemi üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Bu etkiler arasında polisitemi, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ kalp yetmezliği sayılabilir. Aralıklı hipoksinin dolaşım üzerine etkileri ise daha az bilinmektedir. Uyku apne sendromu tanısı alan hastaların takibinde bu hastaların yarısından çoğunda hipertansiyon olduğu

görülmüştür. Gece süresince tekrarlayan apnelerin kan basıncında kronik diurnal yükselmeye neden olduğu ve bunun da kalıcı sistemik hipertansiyona yol açtığı öne sürülmüştür. Fletcher ve ark⁽¹⁶⁾ geliştirdikleri bir hayvan modelinde sıçanlara aralıklı hipoksi uygulayarak (30 sn aralarla 15 sn süreli hipoksi, 7 saat/gün, 35 gün) dolaşım yanıtını incelemişler ve hipoksi periyodunu takiben sistemik kan basıncının birkaç hafta yüksek devam ettiği ve sempatik aktivitenin arttığını göstermişlerdir. Gözlenen etkilerin hipoksiye mi yoksa hiperkapniye mi bağlı olduğunu ayırt etmek için Fletcher ve ark⁽¹⁸⁾ sıçanlarda yalnız hipoksi ve CO₂ ile kombine hipoksi uygulayarak CO₂ ilavesinin 30 günlük hipoksi sonunda oluşan kan basıncı artışına bir katkısı olmadığını gözlediler.

Fletcher ve arkadaşlarının bulguları⁽¹⁹⁾ karotis cisimcikleri çıkarılmış sıçanlarda kan basıncındaki yükselmenin ortadan kalktığını ve kronik aralıklı hipoksinin periferik kemoreseptörleri uyardığını⁽²⁰⁾ göstermiştir. Kimyasal periferik sempatektomi ile de yine kan basıncı artışının bloke olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾. Tahawi ve ark 35 gün aralıklı hipoksi sonrasında vasküler tonus ve reaktiviteyi değerlendirdiler. Aralıklı hipoksiye bağlı gelişen kronik kan basıncı artışının, nitrik oksit üretimi veya bazal salınımının azalmasından kaynaklanan periferik dirençle bağlantılı olduğunu gösterdiler⁽²²⁾.

ARALIKLI HIPOKSİNİN UYKU-UYANIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Yüksek irtifada etkilerine maruz kalınan kesintisiz hipoksinin uyku-uyanıklık üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda uyanıklık ve yüzeysel uyku süreleri artarken derin uyku ve REM uykusu sürelerinde azalma bildirilmiştir^(23,24). Aralıklı hipoksinin insanlarda uyku üzerine etkilerini inceleyen çalışma henüz yoktur. Uyku-apneli hastalarda yapılan araştırmalarda ise periyodik solunum, apneler, üst solunum yolu direnci, solunum eforu gibi faktörlerin etkileri izole edilerek sadece hipoksinin uykuya etkisi değerlendirilmemiştir. Hayvanlarda yakın dönemde yapılan bir çalışmalar, sıçanlara sadece uyku sırasında aralıklı hipoksi uygulanmış ve yukarıda sayılan diğer faktörler kontrol altında tutularak aralıklı hipoksinin etkileri değerlendirilmiştir⁽²⁵⁾. Bu çalışmada, uyanıklıkta artış, nonREM uykuda hızlı EEG frekansları, ve REM uykuda azalma saptanmıştır. Ayrıca hipoksik uyanan ortadan kalktığında bu değişikliklerin de ortadan kalktığı görülmüştür. Hatta REM uykusunda rebound artış, nonREM EEG frekanslarında rebound yavaşlama dikkati çekmiştir.

ARALIKLI HIPOKSİNİN OLUMLU ETKİLERİ

Aralıklı hipoksi uygulaması, öldürücü hipoksiye karşı hayatta kalmanın artırılması⁽²⁶⁾ dışında, belli hastalıklara karşı koruma oluşturmak ve atletlerde egzersiz performansını ilerletmek amacıyla önerilmiştir. Aralıklı hipoksi antrenmanı özellikle Rus doktorlar tarafından, terapötik olarak kullanılmıştır. Buradaki mantık, bir strese uyum sağlanırken çapraz-koruma ile diğer bir strese de direnç sağlanmasıdır⁽²⁷⁾. Strese uyum, stres proteinlerinin ekspresyonunda artış ve antioksidan sistemde artışla sonuçlanır. Bu da hastalığın genel stresine karşı koruma sağlar⁽²⁸⁾. Çapraz koruma kavramı ile ilgili yeterli literatür bilgisi mevcuttur. Örneğin, hayvanlarda, akut miyokard iskemisinde aralıklı hipoksi antrenmanının belirgin antiaritmik etkisi olduğu⁽²⁹⁾, tavşanlarda deneysel ateroskleroza önlediği⁽³⁰⁾ gösterilmiştir. Miyokard korunmasının, aralıklı hipoksinin miyokard vaskülaritesi, koroner kan akımı ve kardiyomyogloblin'i artırma etkisiyle korele gittiği gösterilmiştir⁽³¹⁾.

Aralıklı hipoksi çalışması, daha evrensel olarak spor tıbbıyla uğraşanlar tarafından atletlerde egzersiz performansını arttırmada yararlı bir strateji olarak tanınmaktadır⁽³²⁾. Bu durumda, "yüksekte yaşamak" ve "alçakta çalışmak" hipoksiye hematolojik ve ventilatuvar uyumu arttırarak, kronik hipoksinin zararlı etkileri oluşmadan egzersiz performansını arttırmak mümkün olacaktır. Aralıklı hipoksi, eritropoietin üretimini uyaran etkili bir stimulustur⁽³³⁾. Çoğu aralıklı hipoksi uygulamalarında, sağlıklı kişiler, günde 4-6 saat hipobarik ya da hipoksik hipoksiye 15 gün süreyle maruz bırakılırlar. Aralıklı hipoksi antrenmanı, egzersiz zamanını, total eritrosit sayısının, hemoglobin miktarını, arttırmakta, egzersize kalp yanıtını azaltmakta, hipoksik ventilatuvar yanıtı arttırmaktadır^(34,35).

Bununla birlikte, kronik sürekli hipoksi ve aralıklı hipoksiye yanıtlarda bazı önemli farklılıklar vardır. Bunlardan biri, hipoksiye klasik bifazik respiratuvar yanıttaki ayırıcı etkidir. Bu iyi bilinen etkide hipoksiye karşı önce başlangıçta 3-5 dakika süren ventilatuvar azalmayı takiben ventilasyonda artış olur⁽³⁶⁾. Sürekli hipokside, hipoksik ventilatuvar azalmanın şiddeti artarken (belirginleşirken) takibeden ventilasyon artışı azalır. Aralıklı hipokside ise hipoksik ventilatuvar düşüşü ortadan kaldırır⁽³⁷⁾. Bu aralıklı hipoksinin kendine özgü bir etkiyle respiratuvar nöronal aktiviteyi değiştirmesine bağlanabilir. Aralıklı hipoksi, respiratuvar aktivitede serotonine bağımlı uzun süreli bir fasilasyon yaratarak^(38,39) normoksik ventilasyonda uzun süreli bir artışa⁽⁴⁰⁾ neden olur. Sürekli hipokside bu görülmez⁽⁴¹⁾. Uyku apneli hastalarda aralıklı

hipoksinin şiddeti ile bağlantılı olarak leptin düzeylerinin arttığı⁽⁴²⁾ ve vücut ağırlığından bağımsız olarak solunumu uyardığı bilinmektedir. Beyin omurilik sıvısında leptin düzeyleri ve merkez sinir sistemindeki leptin reseptörlerinin solunumun düzenlenmesi ile ilişkilerini gösteren bir grup çalışma leptin için de bir potansiyel rol oluşturmaktadır^(43,44). Ayrıca, kronik hipoksinin iyi bilinen etkilerinden birisi kanda 2,3 difosfogliserat düzeylerini artırmasıdır. Aralıklı hipokside ise bu artış gözlenmemiştir⁽⁴⁵⁾.

ARALIKLI HİPOKSİNİN OLUMSUZ ETKİLERİ

Kronik hipoksiye uyumda elbetteki istenmeyen etkiler de vardır. Kronik aralıklı hipoksi, sağ ventrikül kas kütesini belirgin şekilde artırır. Bu sonuç, pulmoner damarlarda yeniden şekillenme (remodeling) ve pulmoner hipertansiyonla ilişkili görülmektedir^(46,47). Bununla birlikte, hipertansiyon, gelişim bozuklukları, nörokognitif bozukluklar, oksidatif hasara yatkınlık ve miyokard ve serebral enfarktüs ile aralıklı hipoksi arasındaki bu bağlantılar, uyku apneli hastaların incelenmesine büyük bir ilgi oluşturmuştur. Uyku apne sendromu, uyku süresince tekrarlayan obstrüktif soluk durması epizotları ile karakterizedir. Hastalarda hemoglobinin saturasyonunda %50'lere kadar düşmeye neden olan ve gecede 400-500 kez tekrarlayan soluk durmaları görülür. Hipoksemi yanında, hiperkapni ve uyanıklık reaksiyonları ile uyku fragmantasyonu görülür. Bunun sonucunda gündüz uykuya eğilimde artış⁽⁴⁸⁾ ve kazalarda artış⁽⁴⁹⁾ görülür. Amerikan toplumunda, kadınların %9'u, erkeklerin %24'ü çocukların %2'si uyku apneli olarak tanımlanmaktadır. Bu, 18 milyon insanın gece soluk durmalarından yakındığını göstermektedir. Bu nedenle aralıklı hipoksinin yarattığı hücrel, moleküler ve genomik yanıtları araştırmak yüksek düzeyde öncelik taşımaktadır. Obstrüktif uyku apnesinde gözlenen diğer bulguların aralıklı hipoksi ile ilişkisi büyük ölçüde araştırılmamış; nörokognitif bozukluklar, serbest radikal hasarı⁽⁵⁰⁾ ve nöronal etkileri ile aralıklı hipoksi ilişkisi tam olarak ortaya konulamamıştır.

KAYNAKLAR

- Prabhakar NR. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001;90:1986-1994.
- Neubauer JA. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:1593-1599.
- Cistulli PA, Sullivan CE. Pathophysiology of sleep apnea. In: Saunders NA and Sullivan CE, eds. *Sleep and Breathing*. New York, Dekker 1994; (vol 71) 405-448.
- Peng YJ, Kline DD, Hamedani A, Prabhakar NR. Induction of long-term facilitation in the carotid body activity by intermittent hypoxia (Abstract). *FASEB J* 2001;15:A153.
- Prabhakar NR, Fields RD, Baker T, Fletcher EC. Intermittent hypoxia: cell to system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L524-L528.
- Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol* 2000;119:189-197.
- Bach KB, Mitchell GS. Hypoxia-induced long-term facilitation of respiratory activity is serotonin dependent. *Respir Physiol* 1996;104:251-260.
- Baker TL, Mitchell GS. Episodic but not continuous hypoxia elicits long-term facilitation of phrenic motor output in rats. *J Physiol (Lond)* 2000;529:215-219.
- Fuller DD, Zabka A, Baker TL, Mitchell GS. Phrenic long-term facilitation requires 5-HT receptor activation during but not following episodic hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:2001-2006.
- Baker TL, Mitchell GS. Spinal serotonin receptor activation is necessary for phrenic long-term facilitation following episodic hypoxia (Abstract). *FASEB J* 2001;15:A422.
- Powell FL, Milsom WK, Mitchell GS. Time domains of the hypoxic ventilatory response. *Respir Physiol* 1998;112:123-134.
- Millhorn DE, Eldridge FL, Waldrop TG. Prolonged stimulation of respiration by a new central neural mechanism. *Respir Physiol* 1980;41:87-103.
- Millhorn DE. Stimulation of raphe (obscurus) nucleus causes long-term potentiation of phrenic nerve activity in cat. *J Physiol (Lond)* 1986;381:169-179.
- Ling L, Olson EB, Vidruk EH, Mitchell GS. Integrated phrenic responses to carotid afferent stimulation in adult rats following perinatal hyperoxia. *J Physiol (Lond)* 1997;500:787-796.
- Ling L, Fuller DD, Bach KB, ve ark. Chronic intermittent hypoxia elicits serotonin-dependent plasticity in the neural control of breathing. *J Neurosci* 2001;21:5381-5388.
- Fletcher EC, Lesske J, Qian W, ve ark. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of systemic blood pressure in rats. *Hypertension* 1992;19:555-561.
- Greenberg HE, Sica A, Batson D, Scharf SM. Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic responsiveness to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 1999;86:298-305.
- Fletcher EC, Bao G, Miller CC III. Effect of recurrent episodic hypocapnic, eucapnic and hypercapnic hypoxia on systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 1995;78:1516-1521.
- Fletcher EC, Lesske J, Behm R, ve ark. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol* 1992;72:1978-1984.
- Bao G, Fletcher EC. Mechanism of acute blood pressure elevation during episodic hypercapnic hypoxia in rats simulating

- sleep apnea. *J Appl Physiol* 1997;82:1071-1078.
21. Fletcher EC, Lesske J, Culman J, ve ark. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation episodic hypoxia. *Hypertension* 1992;20:612-619.
 22. Tahawi Z, Orolinova N, Joshua IG, ve ark. Altered vascular reactivity in arterioles of chronic intermittent hypoxic rats. *J Appl Physiol* 2001;90:2007-2013.
 23. Reite M, Jackson D, Cahoon RL, Weil JV. Sleep physiology at high altitude. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38:463-471.
 24. Nicholson AN, Smith PA, Stone BM, ve ark. Altitude insomnia: studies during an expedition to the Himalayas. *Sleep* 1988; 11:354-361.
 25. Hamrahi H, Stephenson R, Mahamed S, ve ark. Regulation of sleep-wake states in response to intermittent hypoxic stimuli applied only in sleep. *J Appl Physiol* 2001;90:2490-2501.
 26. Mayfield KP, Hong EJ, Carney KM, D'Alecy LG. Potential adaptations to acute hypoxia: Hct, stress proteins, and set point for temperature regulation. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1994;266:R1615-R1622.
 27. Meerson FZ, Pozharov V, Minyailenko T. Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress. *J Appl Physiol* 1994;76:1856-1861.
 28. Meerson FZ, Malyshev YI, Zamotrinsky AV. Differences in adaptive stabilization of structures in response to stress and hypoxia related with the accumulation of hsp70 isoforms. *Mol Cell Biochem* 1992;111:87-95.
 29. Meerson FZ, Ustinova EE, Orlova EH. Prevention of cardiac arrhythmias by adaptation to intermittent high altitude hypoxia. *Clin Cardiol* 1987;10:783-789.
 30. Kitaev MI, Aitbaev KA, Liamtsev VT. Effect of hypoxic hypoxia on development of atherosclerosis in rabbits. *Aviakosm Ekolog Med* 1999;33:54-57.
 31. Zhuang J, Zhou Z. Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms. *Biol Sig Recep* 1999;8:316-322.
 32. Fulco CS, Rock PB, Cymerman A. Improving athletic performance: is altitude residence or altitude training helpful? *Aviat Space Environ Med* 2000;71:162-171.
 33. Koistinen PO, Rusko H, Irjala K, ve ark. EPO, red cells, and serum transferrin receptor in continuous and intermittent hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:800-804.
 34. Katayama K, Sato Y, Ishida K, ve ark. The effects of intermittent exposure to hypoxia during endurance exercise training on the ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *Eur J Appl Physiol* 1998;78:189-194.
 35. Serebrovskaya TV, Karaban IN, Kolesnikova EE, ve ark. Human hypoxic ventilatory response with blood dopamine content under intermittent hypoxic training. *Can J Physiol Pharmacol* 1999;77:967-973.
 36. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *J Appl Physiol* 1986;61: 906-911.
 37. Gozal D, Gozal E. Episodic hypoxia enhances late hypoxic ventilation in developing rat: putative role of neuronal NO synthase. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1999;276:R17-R22.
 38. Kinkead R, Zhan WZ, Prakash YS, ve ark. Cervical dorsal rhizotomy enhances serotonergic innervation of phrenic motoneurons and serotonin-dependent long-term facilitation of respiratory motor output in rats. *J Neurosci* 1998;18:8436-8443.
 39. Turner DL, Mitchell GS. Long-term facilitation of ventilation following repeated hypoxic episodes in awake goats. *J Physiol (Lond)* 1997;499:543-550.
 40. Cao KY, Zwillich CW, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Increased normoxic ventilation induced by repetitive hypoxia in conscious dogs. *J Appl Physiol* 1992;73:2083-2088.
 41. Dwinell MR, Janssen PL, Bisgard GE. Lack of long-term facilitation of ventilation after exposure to hypoxia in goats. *Respir Physiol* 1997;108:1-9.
 42. Öztürk L, Ünal M, Tamer L, Çelikoğlu F. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 (baskıda)
 43. O'Donnel C, Schaub CD, Haines AS, ve ark. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1477-1484.
 44. Tankersley C, O'Donnel C, Daoud MJ, ve ark. Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 1998;85:2261-2269.
 45. Öztürk L, Mansour B, Pelin Z, ve ark. Adaptation to nocturnal intermittent hypoxia: 2,3 diphosphoglycerate levels. *Sleep and Hypnosis* 2002;4:143-148.
 46. Belik Sienko JA, Light RB. The effect of repeated intermittent hypoxia on pulmonary vasoconstriction in the newborn. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:355-362.
 47. Nattie EE, Bartlett D, Johnson K. Pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy caused by intermittent hypoxia and hypercapnia in the rat. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:653-658.
 48. Pelin Z, Karadeniz D, Öztürk L. The role of mean inspiratory effort on daytime sleepiness. *Eur Respir J* 2003;21:1-7.
 49. Öztürk L, Tufan Y, Güler F. Self-reported traffic accidents and sleepiness in a professional group of Turkish drivers. *Sleep and Hypnosis* 2002;4:106-110.
 50. Öztürk L, Mansour B, Yüksel M. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep apnea patients. *Clin Chim Acta* 2003 (baskıda)