

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı**

**AKUT SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA OTONOM SİNİR
SİSTEMİNİN KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE KATEKOLAMİN
DÜZEYLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd. Doç. Dr. YUSUF TAMAM

Dr. EŞREF AKIL

DİYARBAKIR - 2008

ÖNSÖZ

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam, Sayın Yrd. Doç. Dr. Yusuf Tamam'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Nebahat Taşdemir ve anabilim dalımızın değerli hocası Sayın Doç. Dr. Mehmet Ufuk Aluçlu'ya teşekkür ederim. Ayrıca tezimi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Ebru Kale, Yrd. Doç. Dr. Ömer Aylan ve kardeşim Dr. M. Ata Akıl'a teşekkür ederim. Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı çalışanlarına, hastanemizin diğer değerli doktorlarına ve tüm çalışanlarına teşekkürü borç bilirim. Ayrıca bugünlere gelmemde bana olağanüstü gayretiyle her zaman her konuda destek olan anneme, babama, sevgili eşime ve dünya tatlısı çocuklarım Abdullah ve Said'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım

KISALTMALAR

ACA:	A. Cerebri Anterior
ASA:	Anterior Spinal Arter
AICA:	A. Cerebellaris Anterior Inferior
AVM:	Arteriyovenöz Molformasyon
AF:	Atrial Fibrilasyon
BA:	Baziler Arter
BDH:	Beyin Damar Hastalıkları
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
BBT:	Beyin Bilgisayarlı Tomografi
CAD:	Koroner arter darlığı
CBF:	Beyin Kan Akımı
CCA:	A. Carotis Communis
CRP:	C-reaktif Protein
GİA:	Geçici İskemik Atak
EKG:	Elektrokardiyografi
EMG:	Elektromiyografi
KHD:	Kalp Hızı Degiskenligi
ICA:	A. Carotis Interna
İKH:	İntakraniyal Hemoraji
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH:	Kardiovasküler Hastalık
LACİ:	Lakunar İnfarktüs
LVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
Mİ:	Miyokard İnfarktus
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NE :	Norepinefrin
NINDS:	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NIHS:	National Institutes of Health Stroke Scalae
NVAF:	Nonvalvüler Atrial Fibrilasyon
OKVF:	Otonomik Kardiyovasküler Fonksiyon
OSS:	Otonom Sinir Sistemi
PSD:	Power Spectral Dansite
PSS:	Parasempatik Sinir Sistemi
RRIV:	R-R interval
SSS:	Sempatik Sinir Sistemi
PACİ:	Parsiyel anterior sirkülasyon infarktı
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PCA:	A. Cerebri Posterior
PICA:	A. Cerebellaris Posterior Inferior
POCS:	Posterior Sirkülasyon İnfarktı
SAK:	Subaraknoid kanama
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
TACİ:	Total Anterior Sirkülasyon İnfarktı
TOAST:	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
KISALTMALAR.....	III
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER.....	V
TABLolar.....	VI
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İnmenin Tanımı.....	3
İnmenin Sınıflandırma ve Etyolojisi.....	3
Beyin Kan Akımı Anatomisi.....	7
İnmenin Risk Faktörleri.....	8
Otonom Sinir Sistemi	14
Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi	20
Otonom Sinir Sistemini Değerlendirmede Kullanılan Testler.....	26
Kalp Hızı Değişkenliği.....	31
İnmede Kalp Hızı Değişkenliği.....	37
Katekolaminler ve Metabolizmaları.....	38
GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA	57
ÖZET.....	63
SUMMARY.....	65
KAYNAKLAR.....	67

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

NO	Şekiller	Sayfa
Şekil 1	Otonom sinir sistemi	21
Şekil 2	Santral otonomik ağın en önemli alanları ve onların beyindeki lokalizasyonları	23
NO	Grafikler	
Grafik 1	Noradrenalin ve lezyon bölgeleri arasındaki ilişki	49
Grafik 2	Adrenalin ve Tanı grupları arasındaki ilişki	50
Grafik 3	Lezyon bölgesi ve 5 dakikalık frekansa bağımlı KHD ilişkisi	52
Grafik 4	Lezyon bölgesi ile LF/HF oranı karşılaşması	52
Grafik 5	Lezyon bölgesi ve 24 Saatlik frekansa bağımlı KHD ilişkisi	54
Grafik 6	Lezyon bölgesi ve zamana bağımlı KHD ilişkisi	55
Grafik 7	Kanada İnme Skalası ile tanı ilişkisi	56
Grafik 8	Barthel İndeksi ve lezyon bölgesinin ilişkisi	56

TABLÖLAR

NO		Sayfa
Tablo 1	Primer İntraserebral Kanamada Lokalizasyon	3
Tablo 2	Otonomik sinir sistemi fonksiyonu	22
Tablo 3	Kalp hızı değışkenliğı zaman bağımlı parametreleri	33
Tablo 4	Kalp hızı değışkenliğı frekans bağımlı parametreler.	34
Tablo 5	Birbirleri ile korele olan kalp hızı değışkenliğı parametreleri	35
Tablo 6	Kalp hızı değışkenliğı parametrelerinin normal değerleri	35
Tablo 7	Katekolamin reseptörleri ve bazı özellikleri	40
Tablo 8	Kanada İnme Skalası	46
Tablo 9	İnmeli Hasta Grubunda Yaş Cinsiyet ve Risk Faktörleri	47
Tablo 10	Kan Biyokimya ve Elektrolit Değerleri	48
Tablo 11	Lezyon bölgesi ve katekolamin düzeyleri karşılaştırması	49
Tablo 12	Lezyon bölgesi ve 5 dakikalık frekansa bağımlı KHD ilişkisi	51
Tablo 13	Lezyon bölgesi ve 24 saatlik frekansa bağımlı KHD ilişkisi	53
Tablo 14	Lezyon bölgesi ve zamana bağımlı KHD karşılaştırılması	55

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre inme; 24 saatten uzun süren, ölüme ya da nörolojik defisite yol açan, vasküler nedenler dışında bir sebep bulunamayan, beyin fonksiyonlarının fokal veya global kaybı ile karakterize tablodur. İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar lezyonun patolojisine göre yapılarak , “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır.

Akut inme sonrası kardiyovasküler otonomik disfonksiyona bağlı olarak aritmiler, iskemik kalp hasarı veya ani ölüm gibi kardiyak komplikasyonlar sıklıkla ortaya çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların oluşumunda artmış sempatik aktivite ile beraber parasempatik fonksiyonlardaki değişikliklerin de rol aldığı bilinmektedir. Serebral hemisferlerin kardiyak sempatovagal modülasyon üzerindeki rolü tam olarak açıklanamamasına rağmen, klinik ve deneysel çalışmalarda otonomik fonksiyon için santral kontrol merkezlerinin insüler korteks, amigdala ve lateral hipotalamus olduğu gösterilmiştir.

Serebrovasküler olayların kardiyovasküler ve otonomik fonksiyon değişikliklerine sebep olduğu yapılan klinik çalışmalarla ve hayvan deneyleriyle gittikçe daha çok desteklenmektedir. İnme kardiyak aritmileri artırır ve miyokard hasarına neden olur. Farklı serebral bölgeler sempatik sinir sisteminin patolojik aktivasyonunun kaynağını içermektedir. Kortikal lateralizasyonun kardiyovasküler fonksiyon regülasyonunda rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmalar sağ hemisfer lezyonlarının sol hemisfer lezyonlarından daha çok sempatik sinir sistemini etkiledikleri göstermişlerdir. Akut inmede klinik ve deneysel çalışmalar sempatik aktivite artışı ya da vagal aktivite azalması kardiyak aritmi eğilimini arttırdığını göstermiştir. Bu değişiklikler, kalp hastalığı olanlardan bağımsız olarak, inme sonrası erken mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir.

Kalp hızı değişkenliğinin spektral analizi sempatik ve parasempatik fonksiyonları yansıtan kardiyovasküler otonomik regülatuar sistemi değerlendirmek için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Daha çok uzun süreli kayıtlar için tercih edilen kalp hızı değişkenliğinin zamana dayalı analizi, kardiyak otonomik fonksiyonlar hakkında yeterli bilgi verse de, frekansa dayalı analiz fizyolojik koşullara

daha uygun olduğu ve daha kolay yorumlanabildiği için kısa süreli ölçümlerde tercih edilmektedir.

Plazma norepinefrin konsantrasyonu daha önceki nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların çalışmalarında periferik sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul ediliyor. Bazı çalışmalarda akut inme sonrası sempatik aktivasyon artışını ortaya koymak için kullanılmış. Serum norepinefrin ile sempatik aktivasyon artışı arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir.

Bu çalışmada ki amacımız akut inmede serebral lezyonların otonom sinir sisteminde yaptığı değişikliği hemisferik lokalizasyonuna göre değerlendirmektir. Biz bu çalışmamızda akut inmeli hastalarda, zamana dayalı ve frekans esaslı kalp hızı değişkenliklerini plazma katekolamin düzeyleri ile karşılaştırarak, sempatik ve parasempatik aktivitelerinin serebral lezyon yerleri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

İNMENİN TANIMI

Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre inme; 24 saatten uzun süren, ölüme ya da nörolojik defisite yol açan, vasküler nedenler dışında bir sebep bulunamayan, beyin fonksiyonlarının fokal veya global kaybı ile karakterize tablodur (1).

İNMEDE SINIFLANDIRMA VE ETYOLOJİ

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar lezyonun patolojisine göre yapılarak, “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere iki ana gruba ayrılmıştır (1). İnmede ileri nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve oluş mekanizması göz önüne alınarak yapılan sınıflamalar yapılmıştır. Buna göre inme alt gurupların görülme sıklığı; subaraknoid kanama %3–4, intraserebelar hemoraji % 10–15 ve serebellar iskemi %60–80 şeklindedir. İnme tipleri, klinik bulguları, tanı ve ayırıcı tanı özellikleri sunulmuştur (2).

İntraserebral Hemoraji

İntraserebral hemorajide kanamanın kaynağı beyin parankiminde olup; sıklıkla küçük penetran arterlerin kanamasıyla, bazal ganglion, gibi beyin derin bölgelerinde hematomlar meydana gelir (3) (tablo 1).

Tablo 1: Primer İntraserebral Kanamada Lokalizasyon

Putamino-kapsüler	%30
Ak madde (Lober)	%30
Talamus	%15
Serebellum	%10
Tüm bazal ganglia bölgesi	% 5
N. Caudatus	%5
Beyin sapı	%5

Başlıca neden, hipertansiyona (HT) bağlı bu arterlerde akkiz olarak gelişen Charcot-Bouchard anevrizmasının rüptürü olup; diğer nadir nedenler arteriovenöz

malformasyonlar, amiloid anjiopati, kanama diyatezleri, tümör kanamaları, travma, Moyamoya hastalığı, antikoagülan ve semptomimetik ilaç kullanımıdır (3).

İKH oluşumuna yol açan faktörler; anatomik, hemostatik ve diğer faktörler olarak üç ana kategoriye ayrılır.

1) Anatomik Faktörler

- a- Amiloid anjiopati
- b- Serebral Arterio Venöz Malformasyon (AVM) ve Anevrizmalar
- c- İntrakranyal venöz trombozlar
- d- Mikroanjyomlar
- e- Dural AVM
- f- Diğer nedenler

2) Hemostatik Faktörler

- a- Antikoagülan tedavi
- b- Trombolitik tedavi
- c- Hematolojik hastalıklar

3) Diğer faktörler

- a- İntraserebral tümörler
- b- Alkol kullanımı
- c- Sigara kullanımı
- d- Lipitler

Klinik tablo, ani gelişen baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bozukluğudur. Fokal nörolojik defisitlerle seyreder. Ağır klinik bulgulara yol açmayan küçük hematomlar dışında mortalite oldukça yüksek olup, %70'lere kadar çıkmaktadır (3).

Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama, beyni çevreleyen zarlar ve beyin-omurilik sıvısına olan kanamadır. Subaraknoid kanamanın başlıca nedeni, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişen anevrizmalardır. Anevrizmalar, genellikle beyin tabanındaki arterler üzerinde ve bifurkasyon bölgelerinde bulunurlar. Subaraknoid kanamanın diğer nedenleri; arteriovenöz malformasyonlar, travma, antikoagülan kullanımı ve kanama diyatezleridir. Klinik bulguları; ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı,

bulantı, kusma ve bilinç bozukluğudur. Fokal nörolojik defisit genellikle bulunmaz. Hastalığa bağlı ölüm oranı, % 30–70 olup; yaşayan hastalarda önemli sekeller gözlenir (3).

Serebral İnfarkt

Serebral infarktlerde etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından çok önemlidir. 1993 yılında yayınlanan "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) çalışmasında kullanılan sınıflandırmada, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verildiğinden, günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

İskemik inmede TOAST sınıflandırması

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (laküner)
4. Diğer belirlenen etyolojiler
5. Sebebi belirlenemeyenler

1. Geniş arter ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu iskemik alt grubunda inme nedeni, ekstrakraniyal ve daha nadir olarak intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde gelişen aterom plaklarının stabilizasyonunun bozulmasıyla oluşan trombozlardır. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarda darlık veya oklüzyona yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla daha distal bölgelerde sınır-bölge infarktlarına da yol açabilir. Ayrıca, aterotrombotik lezyondan kopan trombosit ve kolesterol parçalarının, arterden artere embolizm mekanizması ile distal arterleri tıkaması mümkündür. Geniş arter aterosklerozuna bağlı inmelerde özgeçmişte, 15 dakika ile 1 saat arasında değişen sürelerde geçici iskemik ataklar ve intermitan kladikasyon bulunur. Muayenede karotis üfürümü ve distal nabızların alınmaması ayırıcı tanıda önemlidir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları ve özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ortaya çıkar. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de, bir arter veya dalına uyan alanda 1,5 cm'den büyük infarktlar ile

hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda sınır-bölge infarktları göze çarpar. Doppler ultrasonografi ve anjiyografide, semptomlardan sorumlu damarlarda %50'den fazla darlık veya oklüzyon tespit edilir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz (4).

2. Kardiyoembolizm: Tüm iskemik inmelerin % 15–20' sini oluşturan kardiyoembolizmde, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir (5). Emboliye yol açan kalp hastalıkları, "yüksek riskli" ve "orta riskli" olmak üzere alt gruplara ayrılmıştır. "Orta riskli" hastalıklarda, diğer inme nedenleri saptanamazsa, "olası" kardiyoembolik inme tanısı konulabilir. BBT veya kraniyal MRG'de, bir arter alanına uyan geniş kortikal infarktlar görölmekle birlikte, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda, geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (4).

3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar): Genellikle, HT veya diyabeti olan yaşlı hastalarda görölür ve tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur (5). Bu hastalık için karakteristik klinik sendromların (saf motor, saf sensoriyel, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi vb) ve nöroradyolojik olarak 1,5cm'den küçük, derin infarktların gözlenmesi ile tanı konur. Bu vakalarda, potansiyel kardiyoembolizm veya ipsilateral arterde %50'den fazla darlığa yol açan büyük damar tıkanmaları bulunmamalıdır (4).

4. Diğer belirlenen etyolojiler: Tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar. Bu grupta, santral sinir sistemi (SSS)'nin primer ve sekonder vaskülitleri, Cerebral Autosomal Dominant Arteripathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy (CADASIL) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon ve kan hastalıkları yer alır. Anjiyografi, leptomeningeal biyopsi ve ayrıntılı hematolojik, biyokimyasal ve mikrobiyolojik testlerle tanı konur. Potansiyel kardiyoembolizm ve geniş arter aterosklerozu ekarte edilmelidir (4).

5. Sebebi belirlenemeyenler: Ayrıntılı tetkiklere rağmen etiyolojisi saptanamayan, yeterli tetkik edilemeyen ya da yapılan tetkiklerde birden fazla etyolojik neden bulunan vakalar bu grupta değerlendirilir (4).

Beyin Kan Akımı Anatomisi

Beyin iki çift arterden beslenir, önde internal karotis arterler ve arkada vertebral arterler. Vertebral arterler baziller arteri oluşturmak üzere birleşirler. Bu arterler beynin ön kısmında "karotis sistemini", arka kısmında ise "vertebrobaziller sistemi" oluştururlar.

A) Karotis Sistemi

Internal karotis arter:

Petröz parça: Orta kulak ön kısmını besler.

Kavernöz parça: Hipofiz, trigeminal ganglion, kranial fossa tabanı, oftalmik arteroptik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsleri besler.

Supraklionid parça:

—*Anterior koroidal arter:* Optik traktus, koroid pleksus, serebral pedinkül, lateral genikulat cisim, internal kapsül arka bacağına 2/3'ü, hipokampus, kaudat nükleusun kuyruğu, amigdalayı besler.

—*Posterior komünikan arter:* Talamus, subtalampus, internal kapsül, mamiller cisimler, optik kiazmayı besler.

Terminal parça:

—*Anterior serebral arter:* Anterior komünikan arter ile optik kiazma ve hipotalamusu besler. Heubner'in rekürren arteri ile globus pallidus, rostral putamen, orbitofrontal korteks arkası, kaudat nükleusun baş kısmı, internal kapsül ön bacağına; diğer dalları ile frontal lobun orbital ve medial yüzleri, singulat girus, parasantral lobül, korpus kallosum, parietal lobda preküneal girusu besler.

—*Orta serebral arter:* Kaudat nükleus, putamen, internal kapsül, globus pallidum ve talamusun major kısımları, insula, frontal lob ön kısmı, parietal lob arkası ve temporal lobu besler.

B) Vertebrobaziller Sistem

Vertebral arter: Her iki vertebral arter ponsun ön yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar;

—*posterior spinal arter:* Medulla ve spinal kord arka yüzünü besler.

—*Anterior spinal arter*: Medullanın piramidleri ve spinal kordun 2/3 ön yüzünü besler.

—*Posterior inferiyor serebeller arter* ise medullanın dorsolateral yüzü, serebellum alt yüzü, 4. Ventrikülün koroid pleksusus ve serebellar nükleusları besler.

Baziller arter:

—*Pontin dallar*: Ponsu besler.

—*Oditer dallar*: 7. Ve 8. Kraniyel siniler ile iç kulağı besler.

—*Anterior inferior serebeller arter*: Serebellum ön ve alt yüzünü besler.

—*Süperiyor serebeller arter*: serebellumun üst ve orta pedinkülünü, pineal bezi besler.

—*Posterior serebral arter*: Baziller arterin sonlandığı yerden çıkar, kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun alt-iç yüzü, parietal lobülün üst yüzünü besler. Diğer dalları ile talamus lateral ve medial yüzünü, 3. Ventrikül koroid pleksusunu ve orta beyini besler (6).

İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Akut inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda, inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır (5). Bu bilgiler ışığında inme risk faktörleri aşağıda sınıflandırılmıştır (7).

1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

1- Yaş: 55 yaşından sonraki her dekatta inme riskinin iki kat arttığı bilinmektedir (8).

2- Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte (8), kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (9).

3-İrk: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyazlara göre daha yüksektir (10).

4-Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü olusunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir (11). Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (12).

II) Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1) Kesinleşmiş risk faktörleri:

Hipertansiyon: Toplumda prevalansı en yüksek olan, hem serebral infarkt, hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür (7,8). Yaş, AF gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle, gerçek relatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür (8). 14 randomize çalışmanın meta-analizinde, diastolik kan basıncında 5–6 mmHg azalmanın inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir(13). 70–84 yaşları arasındaki yaşlılarda yapılan ve antihipertansif tedavi ile plasebonun karşılaştırıldığı "Swedish Trial in Old Patients with Hypertension" (STOP) çalışmasında inme riskinde % 45 azalma saptanmıştır(14). "Systolic Hypertension in Europe" (Syst-Eur) çalışmasında 60 yaş üzerinde izole sistolik HT'si bulunan hastalarda, tedavi ile inme insidansında azalma oranı %42'dir(15).

Diyabetes Mellitus: "Honolulu Heart Program" çalışmasında, diyabetiklerde iskemik inme riski 2,45 iken, hemorajik inme riskinde değişiklik görülmemiştir (16). "UK Prospective Diabetes Study" (UKPDS) çalışmasında, uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında azalma gözlenirken, inme riskinde azalma görülmemiştir (17). Ancak, diyabetik hastaların yaklaşık % 40–60'ına eşlik eden HT'nin tedavisi ile inme riski % 44 azalmaktadır (18,19).

Kalp hastalıkları: İskemik inmelerin %15–20'si kardiyakembolizme bağlanmaktadır (7). Gençlerde emboliye neden olan kalp hastalıklarından sık görülenleri; AF ile birlikte veya izole MD, kapak replasmanı, infektif endokardit, izole veya atriyal septal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomiyopati, Libman-Sacks endokarditi ve kardiyak tümörlerdir (8). Orta yaş ve üzerinde en sık kardiyembolik inme nedeni miyokart enfarktüsü(MI) iken; ileri yaşta en sık neden nonvalvüler AF'dir.

Hiperlipidemi: Hiperlipideminin, koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (20). 450000 kişiyi kapsayan 45 çalışmada serum lipitleri ile inme arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (13). Bu durumun başlıca nedenleri; çalışmalarda değişik inme subtiplerinin ve intraserebral hemorajinin de

değerlendirilmeye alınmasıdır. Buna karşılık "Multiple Risk Factor Intervention Trial" çalışmasında yüksek kolesterolü erkeklerde mortalite daha yüksek bulunmuştur. Serum kolesterol düzeyi 240–279 mg/dl değerlerinde inme riski 1.8, 280mg/dl üzerinde ise 2.6 olarak bulunmuştur (21). "Honolulu Heart Program" çalışmasında kolesterol seviyesindeki artışın, KAH ve tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (22). Son zamanlarda statinlerle yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin % 32–50 arasında azaldığı gösterilmekle birlikte, bu çalışmaların aslında KAH olan ve sıklıkla geniş arter aterosklerozu olabilen hastalarda yapılması nedeniyle, sekonder koruma çalışmaları olarak kabul edilmeleri yönünde eleştiriler bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmalarda normal kolesterolü kişilerde de riskin azalması, statinlerin antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir (23, 24).

Lipoprotein (a) konsantrasyonunun KAH riskini arttırdığı gösteren çalışmalar olmakla birlikte, yapılan kontrollü çalışmalarda inme riski ile lipoprotein (a) arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (25,26).

Sigara kullanımı: Prevalansının oldukça yüksek olması (ortalama % 25) nedeniyle önemli bir risk faktörüdür. "Honolulu Heart Program" çalışmasında sigaranın iskemik inme için rölatif riski 1,8–6 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada sigara kullanımı ile iskemik inmenin yanı sıra, subaraknoid kanama riski de oldukça yüksek olarak saptanmıştır (27).

Aseptomatik karotis darlığı: Karotiste %50'den fazla darlığın görüldüğü aseptomatik hastalık, 65 yaş üzerindeki erkeklerde % 7–10, kadınlarda %5–7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral inme riski % 1–2 olarak bulunmuştur. Özellikle kararlı darlıklara göre, hızla progresyon gösteren kararsız darlıklarda bu risk daha yüksektir (28). Bu durumda, % 60–99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde endarterektomi önerilmektedir (29).

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçiş gösteren ve prevalansı düşük (zencilerde % 0,25) olan bir hastalıktır (30). İnme için relatif riski 200–400 olup, bu hastalarda 20 yaşına kadar görülen inme prevalansı %11'dir (30).

2) Kesinleşmemiş risk faktörleri

Alkol kullanımı: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup, bu risk profili iskemik inme için "J" şeklinde kabul edilmektedir. Yüksek miktarlarda alkol tüketimi; HT, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilere yol açarak, inme riskini arttırmaktadır (31). Ayrıca "Honolulu Heart Program" çalışmasında, sürekli ve fazla miktarda alkol tüketen kişilerde, anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanamalarda en az 3 kat artış olduğu tespit edilmiştir (32).

Obezite: Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin diğer risk faktörleri ile birlikte oluşunun dışında, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1,75–2,37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (33).

Beslenme alışkanlıkları: Çeşitli çalışmalarda, diyetle C veya E vitaminlerinin eklenmesinin inme riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır (34).

Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur (33). Bu azalma, bilinen diğer risk faktörlerinde (obezite, HT, hiperglisemi vb.) gözlenen iyileşme, plazma fibrinojen düzeyinde azalma, plazma doku plazminojen aktivatör ve HDL kolesterol seviyelerindeki artışa bağlanmaktadır (33).

Hiperhomosisteinemi: Standardize edilememiş olmakla birlikte; plazma homosisteinin 5–15 mikromol/L arasındaki değerleri normal, 15 mikromol/L üzerindeki değerleri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (35). Plazma homosistein düzeyini düşürmeye yönelik randomize çalışmalar henüz tamamlanmadığından B12, folik asit ve B6 vitaminlerinin primer korumadaki değeri bilinmemektedir (36).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açtığı bilinmektedir. Bir çalışmada, bu maddelerin kullanımı ile inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup; ani olarak kan basıncını yükseltmeleri, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açmaları bu maddelere bağlı inmelerin en önde gelen nedenleridir (37).

Hormon tedavisi: Oral kontraseptiflere bağlı inme riski, içerdikleri östradiol miktarı ile ilişkili olup; 50 mikrogramdan fazla östradiol içeren ilk jenerasyon ilaçlarda

bu risk yüksektir (38). Son zamanlarda kullanılan düşük östradiollü ve kombine preperatlarla yapılan çalışmada ve “World Health Organisation” (WHO) çalışmasında, iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, 35 yaşın üzerinde olan, ailede subaraknoid kanama öyküsü bulunan, sigara içen, migren veya HT’si bulunan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir (38–40).

Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer (Protein C ve S eksikliği, Apoprotein C rezistansı, Antitrombin III eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabilirler (41). Bir diğer hiperkoagülabilité nedeni olan antifosfolipid antikor sendromu ile ilgili olarak yapılan çalışmada, farklı antikor izotipleri (IgG, M veya A) göz önüne alındığından, bu sendromun da prevalansı ve inme riski tartışmalıdır (42).

Fibrinojen: 1984’te yapılan İsveç çalışması ve 1997’de Smith ve ark.’nın yapmış olduğu bir çalışmada, fibrinojen yüksekliği inme risk faktörü olarak belirlenmiş olmasına karşın; 1999 yılında yapılan “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC) çalışmasının analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır (43).

İnflamasyon: İntersellüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi ve endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositler ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak stabilizasyonunda bozulmaya neden olduğu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (44-45). İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A değerleri yüksek olarak bulunmaktadır. “Cholesterol and Recurrent Events” (CARE) çalışmasında, aspirin ve pravastatinin CRP’yi düşürerek, inme riskini azalttığına ilişkin veriler elde edilmiştir (46). Tüm bu bulgular infeksiyon ve inflamasyonun, aterosklerozu hızlandığını veya uygun bir çevre hazırladığını desteklemektedir (44–46). SVO sonrası hemipleji hemiparezi gelişen hastaların fiziksel, bilişsel ve psikososyal sekelleri vardır. Bu durumlara hipertansiyon, postural veya epizodik hipotansiyon, aritmi, mesane ve barsak disfonksiyonu, baş dönmesi, hemiparezik ekstremitelerde soğukluk, terleme kaybı veya aşırı terleme gibi başka semptomlar da eşlik edebilir. Bazı semptomlar santral sinir sistemi lezyonunun anatomik yerine bağlı olabileceği gibi bazıları da

hemiparezik hastalarda ortaya çıkan otonom sinir sistemi (OSS) bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkabilir. Sempatik veya parasempatik tutulumun olup olmadığı elektrofizyolojik testlerle gösterilebilir. Bu testler sempatik efferentlerin aşırı uyarılması sonucu ortaya çıkan aritmik olayları, refleks sempatik distrofi, hiperestezi, allodini, komkomikan ağrı gibi durumlarda tanı koyma imkanı verir (47).

OSS fonksiyonlarını değerlendirmede R-R aralık değişkenliğinin kullanılması, plazma katekolamin konsantrasyonların ölçülmesi sıklıkla tercih edilmektedir. Çünkü bunlar, sempatik parasempatik fonksiyonun ayrı ayrı test edilmesine imkan veren basit, kolay uygulanabilir ve kısa sürede yapılabilen testlerdir (48).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

İnsanın iç yapısı büyük oranda otonom sinir sistemi ve endokrin bezlerin entegre çalışmasıyla düzenlenir (49). Otonomik sinir sistemi (OSS), iç ve dış çevreye karşı, iç organlarımızı düzenler ve yaşama uyumumuzu sağlar. OSS bunu kalp, kan damarları, iç organlar, gastrointestinal sistem, akciğer ve ter bezlerini kullanarak sağlar. Bu açıdan bakıldığında OSS' yi ölçebilmek ve kayıt yapabilmek zordur. End organlardan yazdırım yolu ile (EKG, SSR... vb. gibi) dolaylı olarak sağlanabilir (50).

OSS, sempatik ya da torakolomber ve parasempatik ya da kraniosakral olmak üzere iki bölüme ayrılır. Her iki bölümde de genel visseral afferent ve visseral efferent lifler vardır. Sempatik ve parasempatik bölümlere ayrılma, anatomik farklılıklar, nörotransmitterlerdeki farklılıklar ile fizyolojik etkilerindeki farklılıklar temeline dayanır (51). Bir de bunlarla bağlantılı olarak "enterik sinir sistemi" bulunur ve gastrointestinal sisteme ait organların duvarlarında yer alır. Bu sistemle OSS'de üçüncü bir kesim oluşturmaktadır (50).

Parasempatik Sinir Sistemi: Parasempatik sinir sistemi kranial ve sakral olmak üzere iki kısma ayrılır. Kranial kısım orta beyin, pons ve medülla'daki visseral çekirdeklerden köken alır. Visseral kranial çekirdeklerin aksonları 3, 7, 9 ve 10'uncu sinirlerden çıkar. Kranial lifler gözde iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks özofagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler.

Parasempatik sinir sistemin sakral bölümü S2, 3 ve 4 segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden orjin alır. Sakral lifler kolonun distal kısmına ve rektuma, mesaneye ve cinsel organlara giderler (şekil-1).

Parasempatik Sistem Fizyolojisi: Parasempatik sinir sistemi anatomisi daha önceden belirtildiği gibi parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları S2, S3 ve S4 ve dört kranial sinirden çıkar. Göze giden parasempatik preganglionik lifler orta hattaki 3. kranial sinirin Edinger-Westpal nukleusundan çıkarlar ve orbitada silier ganglionda sinaps yaparlar. Fasiyal sinirin nukleusu ise chordae tympani'yi oluşturan preganglionik lifleri verir, bu lifler de sublingual, submandibular, ganglionları

ve lakrimal glandı innerve eden sphenopalatine ganglionu innerve eder. Glossopharyngeal nukleus ise parotis bezini innerve eden otik ganglionu innerve eder. En önemli parasempatik nukleus ise kalbi, trakeobronşiyal ağacı, karaciğeri, dalağı, böbreği, distal kolon hariç bütün gastrointestinal sistemi innerve eden Nervus Vagus'tur.

Parasempatik sinir sistemi hakkında yapılan ilk çalışmaların bir kısmında araştırmacılar parasempatik sinir akımına neden olan bir alkaloid bulmuşlardır ve bu alkaloid muskarin adını vermişlerdir. Muskarin ganglion ve otonom efektör dokularına (düz kaslar, kalp, ekzokrin glandlar) direkt olarak uygulandığında alkaloidin parasempatik etkisinin ganglionda değil de sadece efektör hücre reseptörlerinde etkili olduğu görülmüştür. Bir alkaloid olan nikotin ise otonom ganglionları ve iskelet kaslarındaki nöromusküler kavşakları innerve ederken düşük konsantrasyonlar da uygulandığında otonom efektör hücrelere çok az bir etki göstermektedir. Bu yüzden kolinerjik reseptörleri muskarinik ve nikotinik reseptörler diye iki gruba ayırabiliriz. Muskarinik reseptörleri de M1 ve M2 olmak üzere ikiye ayırabiliriz. Muskarinik reseptörlerin her ikisi de santral sinir sisteminde bulunur. Bunun yanı sıra M1 reseptörler de otonom ganglionlarda bulunurlarken M2 reseptörler de endorgan efektör hücrelerinde bulunurlar. Nikotinik reseptörler ise santral sinir sistemi, otonom ganglionlar ve çizgili kaslarda bulunurlar. Asetilkolin sentezi, depolanması ve salınımı Asetilkolin, Asetilkolinesteraz enzimi ile yıkılır. Parasempatik sinir sistemi hemen hemen bütün organlarda sempatik sinir sisteminin yaptığı etkinin tam tersini yapar. Kalpte kardiyak kontraksiyonu azaltırken iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bazı düz kaslarda örneğin bronşiyal kaslarda konstriksiyona neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Genellikle kolinerjik stimulasyon glandular sekresyonu artırır.

Sempatik Sinir Sistemi: Sempatik bölümün preganglionik nöronları, omurilikte gri madenin C8-L2 segmentleri arasında intermediolateral kolon hücrelerinden köken alır. İntermediolateral kolondaki nöronlardan çıkan küçük çaplı miyelinli aksonlar gruplaşarak beyaz kommunikasyon kökleri oluştururlar. Bu preganglionik lifler vertebral kolonun iki yanındaki postganglionik nöronların hücre soması ile ve birçok tekli prevertebral ganglionlar ile sinaps yapar.

Sempatik ganglion hücrelerinin aksonları küçük çaplı fakat myelinsizdir. Üç servikal (süperior, orta, inferior), 11 torasik ve 4 lomber sempatik ganglion vardır. Süperior servikal ganglion hücrelerinden ayrılan postganglionik lifler internal ve eksternal karotid arterleri izleyerek kan damarlarını ve düz kasları innerve ettiği gibi başın ter, gözyaşı ve tükürük bezlerini de innerve eder. Buradaki lifler arasında özellikle T1'den çıkan postganglionik lifler üst göz kapağının müler kasını innerve eder. Kollar postganglionik innervasyonlu alt servikal ve en üst torasik gangliondan alır. Kardiak pleksus ve diğer torasik sempatik sinirler üst torasik gangliondan, abdominal organ pleksusları ise T5–7 veya T5–10 torasik gangliondan innerve olur. En alt torasik ganglionun abdominal organ bağlantısı yoktur. Üst lobar ganglion inen kolon, pelvik organlar ve bacakları innerve eder (şekil–1).

Adrenal medüllerinin sempatik innervasyonu özgündür. Preganglionik liflerini sekretuar hücrelerden direkt splanik sinirler aracılığı ile alırlar. Bu durum OSS tarafından beslenen bu organların, sadece postganglionik lifler tarafından innerve edilmesi gibi istisna durumu ortaya koyar. Bu özel durum adrenal medülla hücrelerinin postganglionik sempatik nöronlarla morfolojik olarak homolog olması ve kan dolaşımına doğrudan adrenalin ve noradrenalin salgılaması ile açıklanır. Bu şekilde sempatik sinir sistemi ve adrenal medülla acil reaksiyon durumlarında birlikte hareket ederler.

Sempatik Sistem Fizyolojisi: Sempatik sinir sisteminin fizyolojisi Sempatik sinir sisteminin vücut fizyolojisi üzerine etkilerini özetleyecek olursak;

- 1-) Bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu arttırırlar.
- 2-) (+)inotropi ve kronotropi ile kardiak outputu arttırırlar.
- 3-) Gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin sfinkterlerini kasarak düz kaslarını gevşeterek, bu organların fonksiyonlarını azaltırlar.
- 4-) Adrenal medullar aktivite artar.
- 5-) Vücuda daha fazla yakıt sağlamak için metabolizma artar.
- 6-) Stres hormonlarının salınımı artar.

Bütün bu fonksiyonların ana kimyasal mediatörü sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrindir (NE). β reseptörlerinin uyarılması primer olarak kalbin sempatik aktivasyonu, vasküler ve respiratuar sistemdeki düz kasların gevşemesi, böbreklerde özelleşmiş hücrelerden renin salınımı ve lipoliz, glikojenoliz gibi çeşitli metabolik sonuçlardan sorumludur. β_1 reseptörler kardiyak etkiler ve yağ asitlerinin salınımından sorumlu iken, β_2 reseptörler daha çok düz kasların gevşemesinden, hiperglisemiden sorumludur. Beta reseptör fizyolojisi β agonistler inaktif formda bulunan Adenilat siklazı aktif hale getirirler. Aktif adenilat siklaz ise ATP'yi cAMP'ye çevirir. Bundan sonra protein kinazlar serisi aktive olur ve membran fosforilasyonu ile belirli organlar stimule edilirler. Alfa reseptör fizyolojisi, Alfa reseptörlerinin aktivasyonu bütün vücutta sempatik sinir sistemi ile stimule edilen örneğin vasküler düz kaslar, bronşial, üretral düz kaslarda kontraksiyona neden olur. Gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem sfinkterleri de reseptörleri tarafından stimule edilir. Reseptörleri ayrıca sempatik sinir sisteminin metabolik kontrolünde yer alarak pankreasdan insülin salınımını azaltır. Alfa reseptörleri 1 ve 2 olarak sınıflandırma ihtiyacı santral sinir sisteminin negatif feedback kontrol mekanizmalarının olmasından kaynaklanmaktadır.

Dopamin reseptörleri Dopamin reseptörlerini de iki bölüme ayırabiliriz. Dopamin ($DA-1$) reseptörleri periferde özellikle splanknik ve renal damarlar da vazodilatasyona neden olur. $DA-2$ reseptörleri ise dopaminin uzun dönemdeki etkilerinden sorumludur. Santral sempatik outflow'u inhibe ederek sempatik sinir terminallerinden periferel norepinefrin salınımını inhibe eder. Norepinefrin sentezi, depolanması ve salınımı sempatik nöral bir transmitter olan norepinefrin sentezi esas olarak sempatik sinir terminalinin kendisinde gerçekleşir. PNMT enzimi en çok adrenal medullada bulunduğundan en çok epinefrin burada oluşur.

Sinaptik yarığa salınan NE'ne ne olur?

1-Tekrardan sinir uçlarına alınır. Bu re-uptake kokain ve Trisiklik antidepressanlar tarafından bloke edilebilir. Hücre içinde ya MAO (Monoaminoksidaz) ile yıkılır ya da depolama veziküllerine taşınır.

2-Kapillerlere difüzyonu

3-COMT(Catecol-o-metyltransferase) ile yıkılır.

Visseral afferentler: Anatomistler otonom sinir sistemini pür efferent motor ve sekretuar olarak fonksiyonlandırmışlardır. Bununla birlikte, otonomik sinirlerin çoğu mikst, aynı zamanda organlar ve kan damarlarından duysal uyarılar alan afferent lifler içerir.

Santral Düzenlenmesi: Otonomik fonksiyonların düzenlenmesi beyinsapı ve serebrumda olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Beyinsapında ana visseral afferent çekirdek, nukleus traktus solitarius (NTS). Kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal afferentleri 9. ve 10. kranial sinirler de taşınarak nodozal ve petrozal gangliyonlardan geçip NTS'un spesifik çekirdeğinde sonlanır. Kaudal subçekirdek primer olarak vissero duysal lifler alır, diğeri daha az bilinen baroreseptör ve kemoreseptör bilgilerini alır. Kaudal NTS bu sinyalleri değerlendirip hipotalamusa, amigdala ve insular korteksteki ilgili alanlara ulaştırır. Bu şekildeki primer olarak kardiyovasküler kontrolü sağlanmakta, aynı zamanda pontin ve medüller çekirdekler solunum ritmini kontrol etmektedir. Bu nedenle NTS'un hem dolaşım hem de solunum fonksiyonu düzenlenmesinde önemli rolü vardır (52).

Singulate, hipokampal girus ve onların birlikte olduğu subkortikal yapılar (substantia innominata, amigdaloig, septal, priform habenular ve orta beyin tegmental çekirdeği) önemli otonomik düzenleyici merkezler olarak bilinir. İnsular korteks, nukleus traktus solitarius, ponsun parabrakial çekirdeği ve lateral hipotalamik çekirdeklerden uyarılar alır. İnsulanın direkt uyarılması kardiyak aritmilere ve organların fonksiyonlarında bir takım değişikliklere neden olur. Prefrontal bölgenin ventromedial kısmı ve singulat korteksin fonksiyonu yüksek düzeyde otonomik entegrasyondur. Bir frontal lobun stimülasyonu ısı değişikliği gelişir, karşı tarafta kol ve bacakta terleme olur. Otonomik fonksiyonlar inhibisyon veya fasilitasyon şeklinde değişebilir. Süperior frontal lobun posterior bölümü veya singulate girusun anterior kısmını içeren lezyonlar mesane ve barsakların istemli kontrolünün kaybına neden olur. Otonom sinir sisteminde olan değişikliklerin anlaşılmasında ve otonomik düzenlemenin belirlenmesinde hipotalamusun fonksiyonlarının önemli olduğu

bidirilmektedir. Hipotalamusun aktivesinin kontrolü iki yolla sağlanır. Bunlardan birisi beyinsapındaki özel hücre gruplarına ve omuriliğe giden direkt yol, diğeri pituiter ve oradan diğerk endokrin bezlere giden yoldur. Hipotamusun supranuklear kontrolü frontal korteksi, insular korteks ve amigdaloid ve komşu çekirdekler olmak üzere üç ana serebral yapı içerir (şekil–2).

Serebral korteksteki otonomik representasyon, genellikle kortikal motor alanlarla iç içedir. Bu bölgenin uyarılmaları ile çeşitli otonomik cevaplar gözlenir. Örneğin:

Brodman'ın 8. alanının uyarılması lakrimasyon ve pupil değişikliklerine,

Brodman'ın 4. ve 6.alanının uyarılması, kan basıncının elevasyonu ve depresyonuna, kalp hızı değişikliklerine, ekstemite kan damarlarında vasodilatasyon ve vasokonstriksiyonuna

Brodman'ın 47. alanı, cingulate gyrus, insulanın anterior kısmı ve temporal lobun ucu; respirasyon inhibisyonuna

Brodman'ın 6. alanı; terleme değişikliklerine,

Brodman'ın 4. alanı(yüz ve dil bölgesi); salivasyona,

Brodman'ın 8. ve 47. alanı; gastrointestinal sistem motilitesi değişikliklerine,

Medial yüzlerdeki brodman'ın 4.ve 6.alanı, gyrus precentralis; inkontinansa yol açar (53).

İlave olarak, belirtilen santral ilişkilerin yanında, OSS ve endokrin bezler arasında periferde de önemli etkileşimler olduğu bilinmelidir. En iyi bilinen etkileşim adrenal medülladadır. Benzer ilişki pineal bezde de vardır; postsinaptik lifler tarafından salınan NE pineal hücrelerde bazı enzimleri stimüle eder ve melatonin biyosentezini sağlar. Benzerlik, böbrekteki jukstaglomeruler aparata ve pankreasın langerhans adacıklarında da vardır; nöronal uyarı nöroendokrin değişikliklere, adrenerjik uyarı endokrin salgılara (renin glukagon, insulin) neden olur.

Sonuç olarak, hipotalamus hem sempatik hem de parasempatik otonomik aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Sempatik yanıtlar en çok hipotalamusun posterior ve lateral bölgesinin, parasempatik yanıtlar ise hipotalamusun anterior bölgesinin uyarımı ile elde edilir.

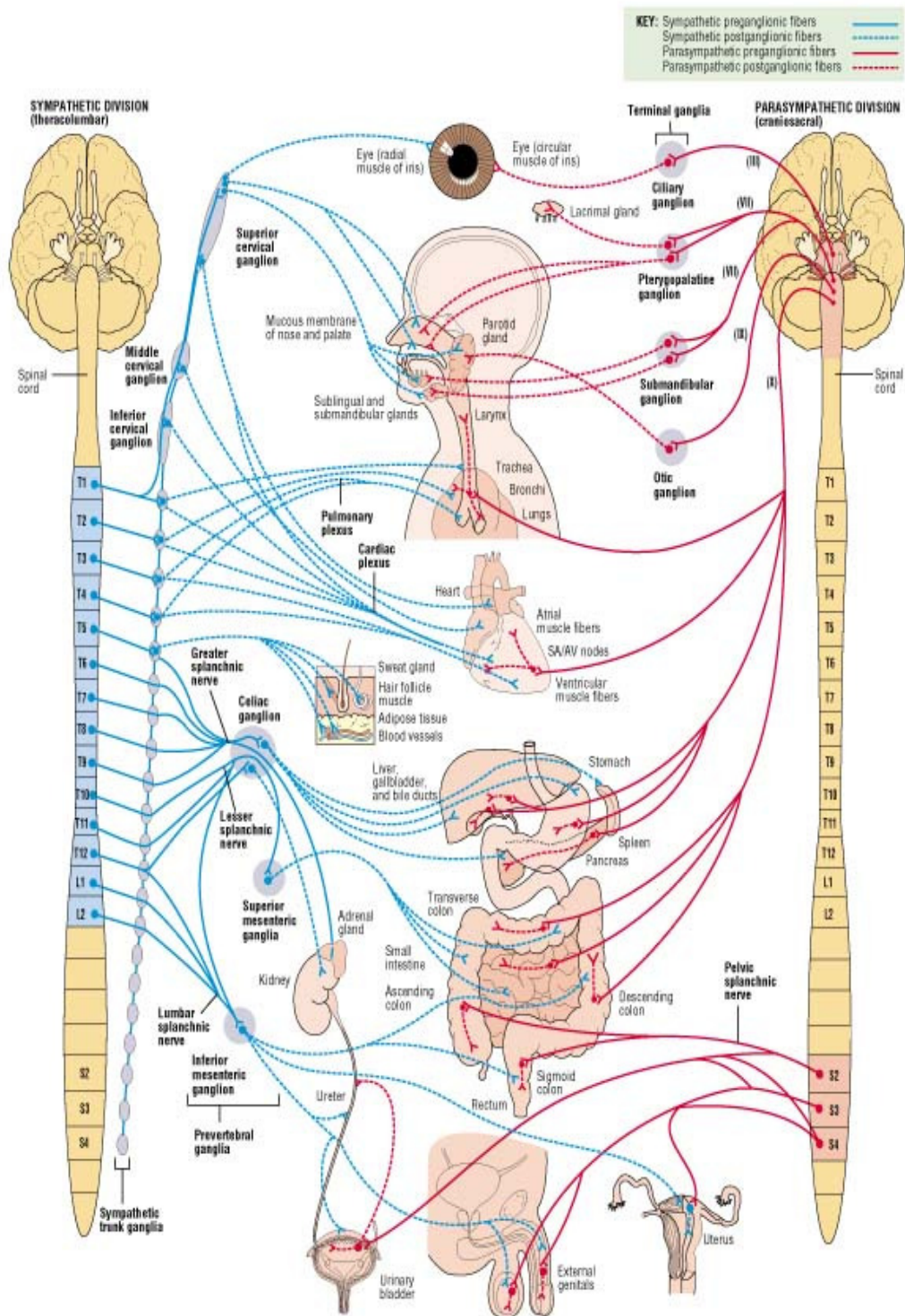
Omurilikten hipotalamusa giden afferent uyarılar hayvanlarda gösterilmiştir. Somatik ve muhtemel organlardan gelen duylara potansiyel bir yol sağlayabileceği ve otonomik yanıtları etkileyebileceği düşünülmüştür.

OTONOM SINIR SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Otonom sinir sisteminde bir disfonksiyondan şüphe edildiğinde bunu araştırmak gereklidir. Bozukluk, sadece otonom sinir sistemi ile ilgili olabilir, bazen diğer sistemlerde de bozukluk olabilir. Kısaca otonom sinir sistemini değerlendirme amaçlarımızı şu şekilde sıralayabiliriz.

- Otonomik yetmezliğin varlığının tespiti, dağılımının ve şiddetinin belirlenmesi
- Periferik nöropatilerde otonomik tutulum varlığının araştırılması
- Değişkenlik gösteren otonomik disfonksiyonun saptanması
- Yaşamı tehdit eden hastalıkları taklit eden selim otonomik bozuklukları ortaya çıkarmak
- Otonomik disfonksiyonun hasta üzerindeki etkisini gözlemek

Şekil 1: Otonom sinir sistemi

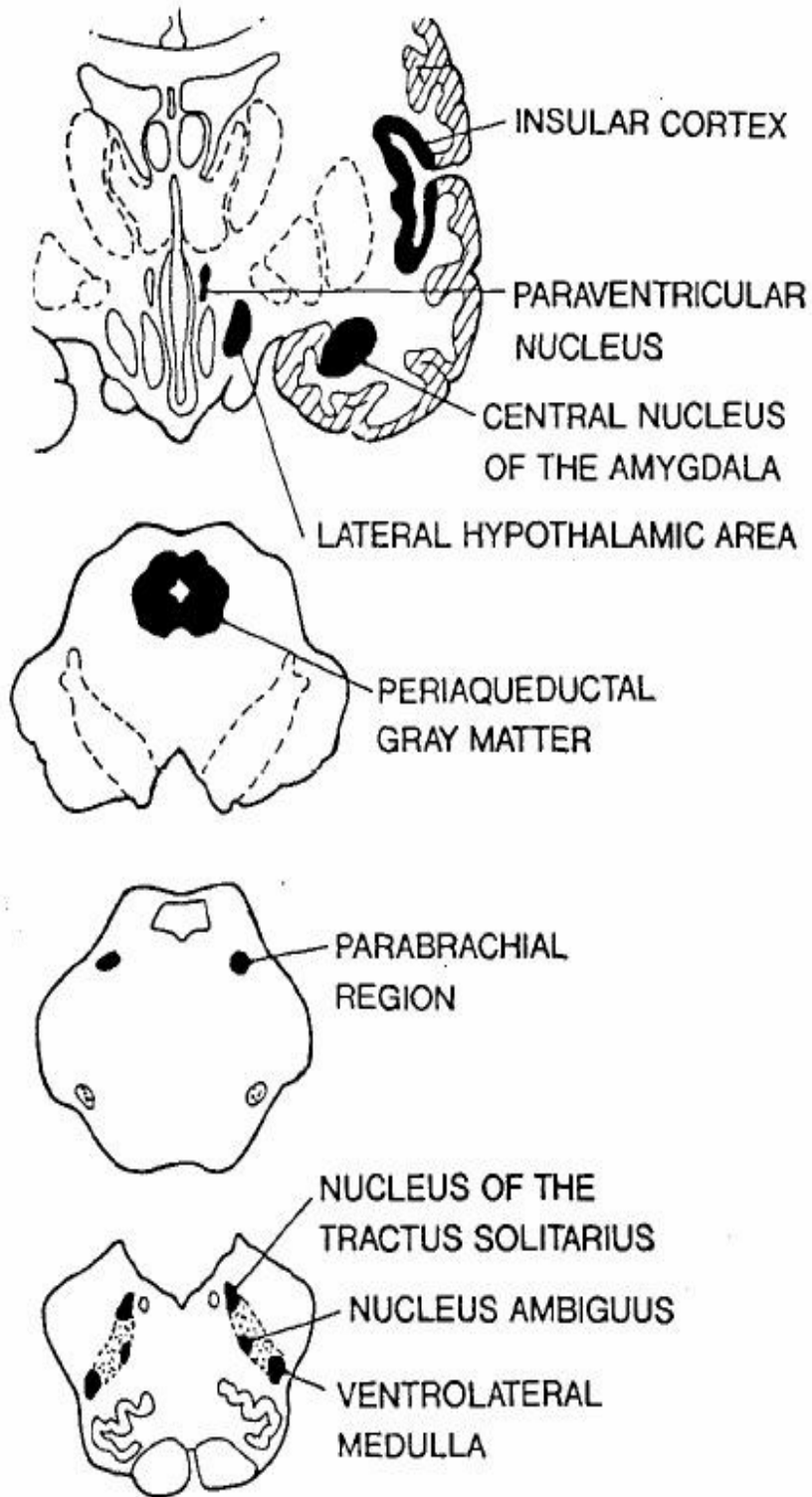


© John Wiley & Sons, Inc.

Tablo 2: Otonomik sinir sistemi fonksiyonu

Organ	Parasempatik uyarının etkisi	Sempatik uyarının etkisi	Adrenerjik reseptör çeşidi
Kalp kası	Yavaşlama, atrium kasılma gücünde azalma	Hızlanma, kasılma gücünde artma	Beta
Kan damarları			
Deri ve mukoza arterleri	-	Vazokonstriksiyon	Alfa
Abdomen arterleri	-	Vazokonstriksiyon	Alfa
İskelet kası arterleri	-	Vazokonstriksiyon	Alfa
		Vazodilasyon (dolaşımdaki adrenalinin etkisi)	Beta
		Vazodilasyon (kolinerjik)	
Koroner damarlar	Vazodilasyon (?)	Vazokonstriksiyon	Alfa
		Vazodilasyon (adrenalinle)	Beta
Penis arterleri	Vazodilasyon	?	
Venler	-	Vazokonstriksiyon	Alfa
Beyin damarları	Vazodilasyon (?)	Vazokonstriksiyon	Alfa
Sindirim kanalı			
Kaslar	Motilite artışı	Motilitede azalma	Alfa ve beta
Sfinkterler	Gevşeme (VIP)	Daralma	Alfa
Dalak kapsülü	-		
İdrar torbası			
Detrusor kası	Kasılma	Gevşeme	Beta
Trigon (iç sfinkter)	-	Kasılma	Alfa
Genital organlar			
Seminal vezikül	-	Kasılma	Alfa
Vas deferens	-	Kasılma	Alfa
Uterus	-	Gevşeme(Homona bağlı)	Beta
Göz			
Pupilla dilatör kası	Konstriksiyon (?)	Genişleme (midriazis)	
Pupilla sfinkter kası	Daralma (miyozis)	-	
Silyer kas	Kasılma (uyum)	Hafif gevşeme	Beta
Trake-bronşlar	Kasılma	Gevşeme (adrenalin)	Beta
Piloerektör kaslar	-	Kasılma	Alfa
Egzokrin bezler			
Tükrük bezleri	Seroz sekresyon	Az mukoz salgı (submaksiller)	Alfa
Gözyaşı	Sekresyon	-	
Sindirim bezleri	Sekresyon	Salgıda azalma	Alfa
Nazofarinks bezleri	Sekresyon	-	
Bronşiyal bezler	Sekresyon	?	
Ter bezleri*	Etkisiz (avuç içinde ter)	Bol terleme (kolinerjik)	
Metabolizma			
Karaciğer	-	Glikogenolizis, glikoneogenez	
Yağ hücreleri	-	Lipolizis (kanda serbest yağ asitleri artar)	Beta
İnsülin salgısı (beta h.)	-	Azalma	Alfa
Mental aktivite	Etkisiz	Artma	

* Bir istisna olarak, ter bezlerini innerve eden sempatik nöronlar, noradrenalin değil, asetilkolin salgırlar. Bu hücrelere sempatik kolinerjik nöronlar denir.



Şekil 2: Santral otonomik ağın en önemli alanları ve onların beyindeki lokalizasyonları

Otonomik sinir sistemine ait bir patolojiyi araştırırken, anamnezde dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Sorgulanması gereken belirtileri aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz.

Ortostatik hipotansiyon: Baş dönmesi, fenalık hissi ve bazen baygınlık hali şeklinde kendini gösterir. Tipik olarak semptomlar sabahın erken saatlerinde, postprandial dönemde, uzun süre ayakta durma, ağır fiziksel egzersiz veya sıcak bir banyo sonrası artar. Bu bayılma hissi şeklinde olmayabilir, başta ağırlık ve yorgunluk şeklinde de hissedilebilir.

Vazomotor değişiklikler: Başlangıçta sadece üşüme hissi olur, periferik nöropatinin ilk bulgusu olarak karşımıza çıkar. Deri rengi ve trofik değişiklikler sonra ortaya çıkar. Normal deri birkaç dakika suda kalınca buruşur, adrenerjik bozukluk olduğunda ise buruşma olmaz. Jeneralize sudomotor bozuklukta ise hastanın gün boyunca terleyip terlemediği, terliyorsa ter dağılımının nasıl olduğu sorulmalıdır. Hastada sıcak intoleransı olup olmadığı bazı sorulara verdiği yanıtlarla ortaya çıkar (vücutta kızarma, sıcaktan bunalma, sersemlik hali varken terlemenin olmaması gibi).

Gastroparezi: Bu durum kendini anoreksi, çabuk doyma, devamlı şişkinlik ve dolgunluk hissi, sık sık bulantı veya sindirilmemiş besinleri kusma şeklinde gösterebilir. En önemli belirtisi kilo kaybıdır. Semptomların yorumu zordur. Bu semptomlar psikojenik olabildiği gibi, ciddi bir otonomik disfonksiyona da bağlı olarak gelişebilir.

Diyare: Diyare, inatçı kabızlık ile dönüşümlü olarak bulunur. Otonomik disfonksiyon bulgusu olan diyare genellikle geceleri görülür, aniden olur ve tamamen geçer. Feçes sindirilmemiş yağ ve lifsi yapılar içerir.

Nörojenik mesane: Spinal kord yaralanması ile tipik olarak otomatik veya otonom mesane şeklinde ortaya çıkabileceği gibi otonomik tutuluma sebep olan her hangi bir hastalık da nörojenik mesane görülebilir. Buna örnek olarak diyabet, Parkinson, multipl skleroz gibi hastalıklar sayılabilir. Sorun genellikle parasempatik bozukluğa bağlıdır. Başlangıçta inkomplet boşaltma ile birlikte miksiyonu başlatmada

gecikme görülür. Bazen de idrar küçük miktarlarda sık sık atılır. Bu durum retansiyonla birlikte mesanenin dolup taşmasından kaynaklanır.

Cinsel disfonksiyon: Genellikle ereksiyon disfonksiyonları ile karşımıza çıkar. Hastalar çoğunlukla yetersiz veya kısa süreli ereksiyondan yakınırırlar, bunu total yetersizlik izler. Hastanın nokturnal ereksiyonuda sorgulanmalıdır. Yeterli ejakülasyon olmamasından yakınmalar daha az sıklıktadır. Bazen de mesane içine retrograd ejakülasyon olur ve bu durumda idrar süt kıvamında olur.

Pupillomotor fonksiyonlar: Hastalar genellikle görme bulanıklığından veya parlak güneş ışığında göz kamaşmasından yakınırırlar. Diğer bir bulgu ise geceleri görme kaybının ortaya çıkmasıdır. Burada sempatik bozukluğun yanı sıra pupil çapının geceye adaptasyonunda azalma söz konusudur.

Ayrıntılı nörolojik muayene ile birlikte OSS'ne özgü bulgulara da dikkat edilmelidir. İlk önce hipotalamik tutulum bulguları araştırılmalıdır. Örneğin, cücelik, seksüel immatürite, hipotermi veya ciltte soğukluk varlığı araştırılmalıdır. Daha sonra klasik OSS bulguları için sistemik değerlendirme yapılır.

Kan basıncı, kalp hızı ve vücut ısı; kan basıncı ve kalp hızı sırt üstü yatarken ve bir dakika ayakta durduktan sonra kontrol edilmelidir. Beş veya 10 dk. içinde kan basıncında ortostatik azalma olması genellikle yaşlı kişilerde normal kabul edilir ve değerlendirilmeye alınmaz. Bununla birlikte yaşlı kişilerde POTS'dan şüphe ediliyorsa, kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri tespit edilemeyeceğinden, kan basıncı ve kalp hızı ölçümü ayakta en az 10 dk. Ediliyor, ancak gösterilemiyorsa kan basıncı ölçümleri hastanın 12 kez çömelip kalkmasından sonra ölçülür.

Deri ve müköz membranlar; akrosiyanoz, solgunluk, kızarıklık varsa belirtilir. Sempatik kaynaklı bir ağrı olduğunda ekstremiteler ısı, renk, terleme, şişlik ve trofik değişiklikler yönünden karşılaştırılır. Allodini ve hiperaljezi var mı araştırılır.

Terleme; derinin kuru olması veya muayene sırasında deride direnç olmaması sudomotor bozukluk lehinedir.

Distrofik değişiklikler; alopesi veya hiperkeratoz şeklinde karşımıza çıkar. Tırnak değişiklikleri, kıllarda dökölme, deride pullanma gibi vazomotor değişiklikler olur.

Charcot eklemi varlığı; nörotrofik eklemler ve ciddi bir otonomik bozukluğu gösterir. Eklemden anormal hareket ve krepitasyon vardır. Başlangıçta eklemden ağrı vardır. Geç dönemde derin duyu bozukluğu ve basıncın hissedilmemesiyle ağrı ortadan kalkar.

Pupiller ve konjonktiva; pupilleri şekil, çap, ışığa ve akomodasyona yanıtları yönünden değerlendirmek gerekir.

Otonom Sinir Sistemi Değerlendirmede Kullanılan Testler

İnsanda OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. Bu konuda geliştirilen tek teknik mikronörografidir. Mikronörografi tekniği, postganglioner sempatik sinir liflerinden kayıtlama yapabilen çok özel bir testtir. Rutin çalışmalarda bugünkü durum ile kullanılması olası değildir. Bunun dışında OSS için kullanılan diğer testler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir. Bunlar da nörofizyolojik yöntemler şeklinde olabilir ya da farmakolojik testler şeklinde uygulanabilir (50). OSS testleri neden gereklidir? Bunun en önemli ve baş yanıtı, hastalık halinde otonomik yetmezliğin objektif olarak ortaya konulmasıdır. Klinik bakı, sorunları ve soruları çözmeye muktedir olmayabilir ve OSS testlerine başvurmak gerekebilir (49). Son yıllarda, otonomik bozuklukları kolay, noninvazif, hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirebileceğimiz geçerli testler geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda bu testlerin güvenilirlikleri arttırılmış ve standardize edilmiştir (54).

OSS testlerinin kullanılmasını gerektiren başlıca durumlar şunlardır:

- 1) Genel otonomik yetmezliğin tanısı
- 2) Otonomik yetmezliğin objektif ve nümerik olarak belirlenmesi.
- 3) OSS içinde otonomik bozukluğun yeri, dağılışı ve düzeyi.

- 4) Otonomik disfonksiyonu zaman içinde, objektif olarak izleme.
- 5) Sağaltıma yanıtını değerlendirmesi
- 6) Subklinik otonomik bozukluğun saptanabilmesi sayılabilir.

Sempatik Deri Cevabı (Psikogalvanik Refleks, SDC): Sempatik deri cevabı, çeşitli emosyonel uyarılarla deri direncinde oluşan değişikliği yansıtır ve sudomotor aktiviteyle ilişkilidir. Bu cevap muhtemelen, efferent sempatik liflerle gelen deşarjın ter bezi hücre membranlarında yol açtığı senkronize iyon hareketleriyle oluşmaktadır (55). Shanani ve ark. galvanik deri cevabından yola çıkarak, SDC'nı tanımlamışlardır (56). Bu test, elektrik uyarısı ile deri yüzeyinde oluşan voltaj değişikliklerinin elektronöromiyografi cihazıyla kaydedilmesi temeline dayanır. SDC'nın, sudomotor sempatik lif aktivitesini yansıttığı, mikronörografi tekniği ile sempatik blokaj yöntemleri (sempatektomi, atropin iontoforezi) ile gösterilmiştir (57–58). Son on yıldır SDC, klinik nörolojide postganglionik sempatik aktiviteyi değerlendirmede kullanılmaktadır. Kesin normal sınırlar belirlenmemişse de latansın 1.5 sn kadar amplitüdün ise 1 milivolt civarında oluşu hemen tüm çalışmalarda saptanan özelliklerdir. Ancak kişi ve kişiler arası değişkenliği fazladır. Cevabın oluşmamasının kesinlikle patoloji lehine olduğu konusunda birleşilmektedir (59).

Terleme Testleri(sudomotor fonksiyon testleri): Hastanın oral vücut ısısı 1 derece yükselinceye kadar bir radyan ısıtıcı ile ısıtılır. Hastanın gövdesine ıslanmayla renk değiştiren bir kimyasal madde sürülür(örn.quinizain) ve terleme kantitatif olarak saptanır. Terleme olmayan yerlerdeki patolojinin periferik mi ya da santral mi olduğunun ayırımı, parasempatometik ajanın o bölgeye enjeksiyonu ile anlaşılır. Ter bezlerinde sonlanan sempatik sinir uçları kolinerjik olduğundan, preganglionik bozukluklarda enjeksiyon sonrası terleme oluşurken, periferik sempatik liflerin tutulumunda terleme oluşmaz (60).

Mesane, gastrointestinal, penil erektil fonksiyon testleri: Mesane fonksiyonu en iyi sistometrogram ile değerlendirilir. Mesane içine tedricen 500ml kadar sıvının yaptığı basınç artışı, detrusörün boşaltma kontraksiyonları ve hastaların mesane dolgunluğu hissini söyledikleri sıradaki volum bir manometre ile

kaydedilebilir (61). Gastrointestinal motilite bozuklukları radyolojik olarak kolayca gösterilir. Noktürnal penil tūmesans birçok uyku laboratuvarında kayıt edilebilir ve sakral otonomik (parasempatik) innervasyonda yardımcı bir test olarak kullanılabilir (62).

Sabah-akşam kortizol düzeyi tayini: adrenal yetmezliğin seviyesini bize gösterir.

Biyokimyasal testler: POTS'dan şüphelenilen hastada eritrosit ve plazma hacmi; fabry hastalığı olasılığında lökosit alfa-galaktozidaz; flushingde vazoaktif intestinal peptid bakılmalıdır.

Doku biyopsisi: özellikle amiloid birikimini göstermek için yapılır. Rektal, subkutan yağ dokusu veya sural sinir biyopsisi alınabilir.

Pupillografi; pupilla anormalliğinde pupilligrafi, göz kuruluğunda schirmer testi ve rose-bengal testi ile kontrol edilir.

Özel çalışmalar: uzamış tilt, fenilefrin ve isoproterenol infüzyonları yapılabilir.

Plazmada katekolamin konsantrasyonları: Hasta supin pozisyonuna getirilerek aydınlık, sakın bir odada yarım saat bekletildikten sonra kan örneği alınır.

Kardiovasküler otonomik testler: Kalp sempatik ve parasempatik innervasyon ile etkilenen bir fizyolojik fenomen olduğu bildirilmiştir (63). Bu nedenle, kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiak otonomik sinir sistemi konusunda araştırma fırsatı verecektir. Bu testler 1970'lerden itibaren başlıca ewing et al. Tarafından geliştirilmiştir.

Günlük normal aktiviteler içinde yüreğin bir vuruşundan diğerine zamansal değişiklikler olur(R-R interval uzunluğu). R-R interval değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır.

- 1) Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler(kalp ritmini yavaşlatır).
- 2) Otonomik sempatik inervasyonun hızlandırıcı kolaylaştırıcı etkileri(kalp ritmini hızlandırır).
- 3) Humoral mekanizmalar.
- 4) Kardiyak “pacemaker” dokusunun intrinsek ritmi.

Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik değişiklikler şunlardır.

- 1) Solunum ile birlikte giden frekans değişimleri, buna sinüs aritmisi denir.
- 2) Kan basıncı dalgalanmaları ve baroreflaks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritim değişimleri olur.
- 3) Hormonsal değişimler
- 4) Termoregülasyon özelliklerinin angiotensin sistemi
- 5) Sirkadien ritim(gündüz/gece) azalır.

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak, kalp ritmini etkileyen çeşitli otonomik refleks mekanizmalardan söz edilebilir.

Solunum ve postür değişikliklerine bağlı kalp hızı yanıtı ve kan basıncı otonomik fonksiyonu değerlendirmek için yapılan en basit ve önemli testlerdir ve günümüzde çoğu laboratuarda otomatikleştirilmiştir. Mcleod ve Tuck yatar pozisyonundan kalkma pozisyonuna geçişte, sistolik kan basıncından 30mmHg, diastolik kan basıncında 15mmHg'den fazla düşüşün anormal olduğunu ifade ederken, diğer yazarlar bu rakamların 20mmHg ve 10mmHg olarak vermektedirler.

Kan basıncındaki ortostatik düşmenin ana nedeni hipovolemidir. Ortostatik değişiklikleri indüklemeye ve aynı zamanda aşırı duyarlı kardiyak refleksden dolayı senkoba yatkın olan hastalarda bu değişiklikleri ortaya çıkarmada en duyarlı araç, bir eğim masasının(tilt) kullanılmasıdır. Ayağa kalkmaya bağlı kan basıncının düşmesine verilen yanıt kalp hızı artışıdaki yetersizlik, vagal sinir fonksiyon bozukluğunun en basit hasta başı göstergesidir. İlâveten nabız, kalkış pozisyonun başlangıçta verilen artıştan sonra yaklaşık 15. atım yavaşlayarak 30. atım civarında stabil hale ulaşır. EKG'deki 30. ve 15. atımlar göz önüne alınarak R-R aralığı oranı (30/15oranı), sinus nodunun vagal inhibisyonunu ölçmede duyarlı bir yöntemdir. Bu oranın yaşlı

olmayan yetişkinlerde 1.05'ten az olması genellikle anormal karşılanıp, vagal tonus azlığını gösterir. Vagal fonksiyonu değerlendirmede başka basit işlem, derin nefes alma ve verme sırasında kalp hızı değişikliğini ölçmekten ibarettir.

Vasalva manevrasında, olgu bir manometre için üfleyerek veya glottisi kapatıp 10–15 sn süreyle ekshale ederek, belirgin bir intratorasik pozitif basınç yaratır. Kalbe venöz dönüşteki azalma, kardiyak outputta ve kan basıncında düşmeye neden olur. otonomik yetmezlikli hastalarda düşen kan basıncı nefes verdiği de kan basıncının aşırı yükselmesi olmaz.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Normal sinüs ritmindeki sağlıklı kişilerde, kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi, alışılmış ve beklenen bir özelliktir. Hem temel kalp hızı hem de kalp hızındaki değişikliklerin başlıca nedeni otonom tonüs değişiklikleridir: Parasempatik (ya da vagal) uyarılma kalp hızını yavaşlatırken, sempatik uyarılma ise kalbi hızlandırmaktadır (64). İstirahatta kalbin otonomik kontrolü, parasempatik sistem tarafından düzenlenmektedir. Bu sisteme sürekli olarak uyarı gönderen bir bileşen, solunumdur. Solunumun kalp hızı üzerindeki etkisi, hemen tümüyle vagal uyarılardaki değişiklikler üzerinden olur. Sonuçta solunumsal sinüs aritmisi ortaya çıkar. Kalp hızında, fiziksel veya ruhsal stresler, egzersiz ve metabolik değişikliklere yanıt olarak, daha yavaş ve daha az kestirilebilir değişiklikler ortaya çıkar. Kalbin otonomik kontrolü, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki denge tarafından sağlanmaktadır. Birçok hastalıkta bu denge etkilenmekte ve kardiyak otonomik fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bu da ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına zemin hazırlar (65). Kardiyak otonomik fonksiyonları belirlemede pek çok test kullanılabilmektedir. Solunum, ortostatik değişim ve valsava manevrasına kan basıncı cevabı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı, bu amaçla kullanılan klasik testlerdendir (66). Klasik testler, otonomik fonksiyonları belirlemede yetersiz kalmaktadır (67). KHD, parasempatik ve sempatik sistemin kalp hızı üzerine olan etkilerini gösteren, yeni kullanıma giren bir otonomik testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. R-R aralıklarını belirlemede birçok metod geliştirilmiştir. Bununla birlikte R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (68). Holterdeki veri işleme programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal

(NN) R aralıkları, bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır. Kayıtların geçerli olabilmesi için kalp hızını etkileyen faktörler, kayıt süresi boyunca sabit olmalıdır. KHD ölçümü, zaman bağımlı metod ve frekans bağımlı metod olmak üzere iki ana yöntemle yapılır. Kalp hızı değişikliğini değerlendirmede en sık olarak;

1- Uzun dönemli zaman esaslı kalp hızı değişkenliği analizi

2- Kısa dönem frekans esaslı kalp hızı değişkenliği analizi yöntemleri kullanılır.

1. Zaman Esaslı Ölçümler: RR değişkenliğinin zaman esaslı ölçümü ile RR intervallerinin hem kısa dönem hemde uzun dönem değişiklikleri hakkında bilgi sağlanabilir. Devamlı EKG kayıtlarında her bir QRS kompleksindeki R dalgası saptanıp normal veya anormal olarak sınıflandırılır. NN interval serisi zaman esaslı ölçüm ile hesaplanıp direkt olarak gösterilebilir. Kalp hızı değişikliğinin uzun dönem değerlendirilmesinde 24 saat holter EKG kayıtlarından yararlanılır. ESC/NASPE sağlıklı bir değerlendime için en az 18 saatlik bir kayıt üzerinde çalışması tavsiye etmektedir. İnceleme sırasında QRS kompleksleri ayıklanarak artefaktlar, ektopik atımlar ve normal atımlar seçilir. Yirmi dört saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu amaçla çok sayıda indeks geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar tabloda özetlenmiştir (68) (Tablo–3).

NN aralıkları arasındaki farklardan hesaplanan indeksler (RMSSD, pNN50) kısa süreli ölçümler olup, kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtırlar. Bunlar kalp hızındaki diüurnal ve başka etkilere kaynaklanan etkilere tamamen bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom sinir sistemindeki değişiklikleri yansıtırlar. NN aralığından doğrudan hesaplanabilen değişkenlerde (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) diüurnal etkileşim söz konusudur ve kalp hızında solunuma bağlı oluşan kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır. Bu ölçümlerle solunum, tilt ve valsava manevrasına ikincil kalp hızındaki değişimler değerlendirilebilir (69).

Tablo 3: Kalp hızı değişkenliği zaman bağımlı parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	ms	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu
SDNN	ms	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının farkı
SDNN indeksi	ms	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	ms	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSSD	ms	Yirmi dört saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular indeks		Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

NN: Normal-Normal, ms: milisaniye

2. Frekans esaslı Ölçümler: Frekans bağımlı parametreler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden incelenebilmektedir. Bu yöntemle kalp hızı sinyalleri, frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Temel ilkesi basit ancak teknik açıdan karmaşık ölçümlerdir. Burada değişik frekanslardaki periyodik kalp hızı dalgalanmalarından faydalanılarak kalp hızındaki tüm değişme miktarları hakkında bilgi edinilir (70). “Power Spectral Density” analizi kullanılarak frekans bazında yapılan ölçümler 0–0,5 Hertz arasında değişen 5 frekans bandından oluşur. Bu frekans bantları ve özellikleri tabloda özetlenmiştir (68) (Tablo–4).

Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. HF'nin artması parasempatik etkiyi, LF'nin artması ise sempatik etkiyi göstermektedir (68). Zaman bağımlı parametreler ile frekans bağımlı parametrelerin birbirleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu gösterilmiştir (71) (TabloV).

Tablo–4: Kalp hızı değişkenliği frekans bağımlı parametreler

Değişken	Frekans Bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta FB	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk)
VLF	Çok düşük FB	0.0333-0.04	Bilinmiyor	Kısa (15 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	<0.0033	Bilinmiyor	Uzun (>24 saat)

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF: Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans, FB: Frekans bandı

KHD ölçümleri üzerinde farklı araştırmacılar tarafından, çok sayıda değişik zaman birimleri incelendiğinden, bu karmaşayı gidermek amacıyla Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında KHD kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda önerilen standardizasyona göre zaman ölçümlerinden 4 tanesinin kullanımı önerilmiştir. Bunlar, genel KHD' yi yansıtan SDNN ve triangular indeks, uzun dönem komponentleri belirten SDANN ve kısa dönem komponentleri belirten RMSSD'dır. Bunların normal değerleri tabloda gösterilmiştir (68) (Tablo - VI).

Ancak diğer zaman bağımlı KHD parametrelerinden SDNN indeks ve pNN50, sık kullanılmakla beraber bu parametreler için önerilen tam bir standardizasyon yoktur (64–70).

Tablo 5: Birbirleri ile korele olan KHD parametreleri

SDNN	Total güç
SDANN	ULF
SDNN indeksi	VLF
pNN50, RMSSD	HF
SDNN	SDANN, Triangular indeks
RMSSD	pNN50

Tablo 6: Kalp hızı değişkenliği parametrelerinin normal değerleri

Zamansal ölçümler	Normal değerler
SDNN (ms)	141±39
SDANN (ms)	127±35
RMSSD (ms)	27±12
Triangular indeks	37±15

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Değişik KHD ölçümleri, otonom tonüs ve kardiyak innervasyon üzerine birbirini tamamlayan bilgiler sağladığı gibi, çeşitli hastalık durumlarında ani ölüm, kardiyak ve genel mortalite riski konusunda önemli bilgiler verir (64). KHD' de azalma, sempatik tonüs artışı ve vagal tonüs azalmasının bir göstergesi olup, ölümcül ventriküler aritmide artış ile ilişkilidir (71). Azalmış KHD' nin klinik önemi 2 hasta grubunda ispat

edilmiştir: 1) Akut miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede 2) Diyabetik nöropatide erken uyarıcı bir işaret olarak (72). "Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP) çalışmasında, akut miyokard infarktüsünden sonra hayatta kalan 800'ü aşkın hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. İzlem sırasında, SDNN<50 ms olan hastalarda AKÖ riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek bulunmuştur (73). Quintana ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada da miyokard infarktüsü geçiren bireylerde azalmış KHD'nin, mortalite ve aritmik komplikasyonların bağımsız bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir (74). Kardiyak otonom fonksiyon bozukluğu, diabetes mellitus'un erken ve sık olarak görülen bir komplikasyonudur ve diabetes mellitus'lu hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur (75–76). Kardiyak otonomik nöropatinin sessiz iskemi, miyokard infarktüsü ve yaşamı tehdit eden kardiyak aritmilere neden olduğu düşünülmektedir (77). Kardiyak otonom nöropatinin tanısında, standart otonom testler dışında KHD gibi girişimsel olmayan testler de sıklıkla kullanılmaktadır. KHD, diyabetik otonom nöropati tanısında da değerli bulunmuştur (78–79). Diyabetik otonom nöropatide KHD'nin zaman ölçümlerinde azalma olmaktadır. KHD'nin azalması, diyabetik otonom nöropatinin en erken belirtisidir ve sublinik dönemde tanı konmasına yardımcı olur (80). Esansiyel hipertansiyonda KHD baskılanmıştır. Özellikle düşük frekans bandında artış görülür. Ancak bunun sonlanımı öngörmedeki değeri gösterilememiştir (81).

İNMEDE KALP HIZI DEĞİŞİKLİĞİ

Serebrovasküler olaylar, kalp hastalıkları olmaksızın EKG değişikliği yapabilirler. Serebrovasküler olaylar EKG'de sıklıkla ritim bozuklukları ve uzun QT gibi değişikliklere neden olur. SVO sonucunda gelişen EKG değişikliklerin santral sinir sisteminin etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir, ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (82-83). HRV daha çok kardiyolojide kullanılmış olmasına rağmen inmenin kardiyak otonom regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için bu tekniği kullanarak bir kaç çalışma yapılmıştır (82-85). Kompelainen ve ark. yaptığı bir çalışmada inmeli hastaların kontrol grubuna göre HRV parametrelerinde belirgin azalma bulmuşlardır (85-86). Ayrıca inmedeki HRV parametrelerindeki değişiklikler nörolojik defisitın şiddeti ve fonksiyon kaybı ile korele buldular. Giubilei ve ark. uykuda 10 akut iskemik inmeli hastada belirgin VLF artışı, LF ve HF de azalışı bulmuşlar (84). Baron ve ark., yaptığı bir çalışmada kardiyak otonomik innervasyonun her hangi bir hemisferin enfarktından sonra azaldığını ve parasempatik innervasyon azalmasının sağ hemisfer lezyonu ile belirlin olarak ilişkili olduğunu belirtmiştir (87). Tokgözoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada inme geçirmiş 62 hastalı bir seride HRV parametrelerinde belirgin bir azalma gözlemlermişler ve bu bulguları belirgin olarak sağ insula lezyonuyla ilişkili bulmuşlar (88). Meglic ve ark., yaptığı bir çalışmada beyin sapında yalnızca medüler bölgeyi etkileyen lezyonlarda HRV parametrelerinde belirgin azalma rapor etmişti (89).

KATEKOLAMİNLER VE METABOLİZMALARI

Katekolamin dopamin, norepinefrin ve epinefrin çeşitli fizyolojik durumların düzenlenmesinde kilit rol oynar. Ayrıca katekolaminler nörolojik, psikolojik, endokrin ve kardiyovasküler hastalıklarda da rol oynar. Vücuttaki katekolaminlerin akıbetini anlamak katekolamin sisteminin fizyolojisini açıklamak, bu sistemlerin hastalığındaki ve sağlıklıdaki rollerini belirlemek ve farmakolojik tedavileri geliştirmek için önemlidir. Vücuttaki katekolamin akıbetinin anlaşılması, katekolamin sistem komponentlerinin nasıl düzenlendiğini, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde katekolamin metabolizmasının ipuçlarının nasıl yorumlanacağını, farklı klinik durumlarda ve genotipik değişimlerin katekolamin metabolizmasını nasıl etkileyebileceğini, katekolamin metabolizma bozuklarının hastalık süreçlerine nasıl etkilediğini açıklar (90).

Katekolaminler vücutta hormon ve nörotransmitör olarak fonksiyon görürler. Bu bileşikler adrenal medullada ve simpatik sinirlerde sentezlenirler. Adrenal medullada katekolaminleri sentezleyen hücreler “kromaffin hücreler” diye adlandırılırlar, çünkü bu hücreler potasyum dikromat ile kırmızı-kahverengi bir renge boyanırlar. Bu hücreler adrenal medulla dışında kalp, karaciğer, böbrek, gonadlar, postganglionik simpatik sistemin adrenerjik nöronlarında ve merkezi sinir sisteminde de bulunurlar. Adrenal medullada sentezlenen başlıca katekolamin Epinefrin iken (toplam katekolaminlerin % 80'i) diğer kromaffin hücrelerinde sentezlenen başlıca katekolamin norepinefrindir (% 80'i).

Katekolaminlerin Sentezi

Katekolaminlerin sentezlendiği öncül bileşik tirozin amino asididir. Katekolaminlerin sentez mekanizması sentezi yapabilen bütün hücrelerde aynıdır. Sentezin ilk ve başlıca kontrol enzimi olan tirozin hidroksilaz tirozinin DOPA'ya (dihidroksifenil alanin) hidroksilasyonunu katalizler. Dopaminin hormon ya da nörotransmitör olarak kullanıldığı hücrelerde katekolaminlerin sentezi burada tamamlanır, depo veziküllerinde depolanır. Oysa adrenal medulla ve sinaptik sinir uçlarında, dopamin epinefrin ve norepinefrin sentezi için ara üründür. Dopamin bu hücrelerde (kromaffin hücreleri ve noradrenerjik nöronlarda) depo veziküllerine alınır.

Katekolaminlerin Etki Mekanizması

Katekolaminler etki edecekleri hücrelerin yüzeylerindeki zarsal reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Dopaminerjik, α -adrenerjik ve β -adrenerjik olmak üzere 3 tip katekolamin resertörü bulunur. Bu reserptörler hormnona afinitesi, dokulardaki dağılımı, hücre içi etki mekanizması ve çeşitli agonist ile antagonistlerin verdikleri cevaplar yönünden çeşitli alt gruplara da ayrılırlar (Tablo–7).

Dopaminerjik reseptörlerden D_1 reseptörlerinin uyarılması adenilat siklazin aktivasyonunu sağlar (zona glomerulozada). D_2 reseptörleri ise (ön hipofizin laktotrof hücreleri) adenilat siklazı aktive etmez. Adrenerjik reseptör ise sentetik agonistlerden isopreterenol ve fenilefrine olan afinite ve cevapları ile birbirinde ayırt edilirler. β -adrenerjik reseptörlerin uyarılması adenilat siklaz aktivasyonuna neden olurken; α -adrenerjik uyarı sitopolazmik kalsiyum derişimini arttıran mekanizmaları aktive eder.

Katekolaminlerin Biyolojik Etkileri

Katekolaminler vücudun fiziksel strese adaptasyonunu sağlayarak, “fight or flight”cevabı için hazırlarlar. Ana etkileri, 1) Kardiyovasküler etkiler, 2) Solunuma etkileri ve 3) Metabolik etkileri şeklinde gruplandırılabilir:

1.Kardiyovasküler etkileri: Katekolaminler kalbin kontraksiyonunu hız ve gücü açısından arttırarak kardiyak çıkışı (output) hızlandırırlar (β_1 etki). Deri, gastrointestinal kanal ve böbrekte kan akımını azaltan (α_2 -bağımlı arteriol kasılması sonucu) katekolaminler; iskelet kasında, kalp damarlarında ve beyin damarlarında kan akımını hızlandırırlar (β_2 -bağımlı vazodilasyon). Bunun sonucu gözlenen net etki kan basıncı ve periferel direncin artmasıdır.

2.Solunuma Etkileri Katekolaminler bronşlardaki düz kasların gevşemesine (β_2 etki) neden olarak hava yollarının direncini azaltırırlar. Kardiyak çıkışın uyarılması ve pulmoner düz kasların gevşemesi sonucu akciğerlerdeki kan akımı hızlanır, kanın oksijenasyonu artar.

3.Metabolik Etkileri: Katekolaminler enerji elde edilen substratlarınhızla kana salınını temin ederler. β_2 etki ile uyarılan glukoneogenez ve glikojenoliziz sonucu karaciğerden kana glukoz salınır. İskelet kasında β_2 -etki ile glikojen yıkımı hızlanır ve kana sallanan laktik asit glukonogenez için karaciğere taşınır. Yağ dokusunda ise β_1 etki ile lipoliziz artar ve dolaşıma yağ asidi salınımı hızlanır. Katekolaminle

glukagon salınımını artırır (β_2), iinsülin salınımını azaltırlar (α_2 etki). Böbrek arteriollerinin kasılması ile (α_1 etki) idrar oluşumunu azaltır, enerji kaynağı bileşiklerin idrarla atılımını azaltırlar.

Tablo 7. Katekolamin reseptörleri ve bazı özellikleri

Reseptör	Reseptör tipi	Afinite	Antagonist	Aktive edilen sistem
Dopaminerjik	D ₁	DA>>NE=E	Metoclopramide	Adenilat siklaz
	D ₂	DA>>NE=E	Bromocriptine	Adenilat siklaz değil
α -Adrenerjik	α_1	(NE=E) >PE>I	Prazosin	Kalsiyum
	α_2	(NE=E) >PE	Yohimbine	A. Siklaz inhibisyonu
β -Adrenerjik	β_1	I>(E=NE) >PE	Practolol	Adenilat siklaz
	β_2	I>E>NE >PE	Butoxamine	Adenilat siklaz

Plazma norepinefrin konsantrasyonu daha önceki nörolojik ve kardiyovasküler hastalıkların çalışmalarında periferik sempatik aktivitenin bir göstergesi olarak kabul ediliyor. Norepinefrin hem beyin sapında hemde periferde sempatik sinir sisteminde bir nörotransmitterdir. Norepinefrinin sinaptik aralığa salınmasıyla sepmatik tonus artışı yakın ilişkilidir. Subaraknoid kanama plazmada norepinefrin artışıyla ve sempatik aktiviteyle ilişkilidir. Ayrıca bu ilişki serebral enfarkta da gösterilmiştir (91–92). Yüksek bulunan plazma katekolamin düzeyi kan basıncı, yaş, stress ve katekolamin düzeyini etkileyen diğer unsurlardan bağımsız olabilir (93–94). Yaşın

plazma katekolamin düzeyi üzerindeki etkisi tartışmalıdır (95). Serebral olayı olmayan grupta kan basıncıyla katekolamin düzeyi arasında belirgin bir korelasyon vardır. Stress plazma norepinefrin konsantrasyonunu arttırabileceği için norepinefrin serum kortizol ile birlikte ölçülmüştür. Aralarında bulunan düşük korelasyondan dolayı stresin plazma norepinefrin artışında önemli bir etkisinin olmadığı düşünülmüştür (96–97).

Myer ve ark plazma katekolamin seviyeleri akut iskemik inmede kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde olduğunu göstermişlerdir ve bu yükselme norepinefrin ile çok ilişkili değildi (98).

M. Barder ve ark. Yaptıkları çalışmada akut iskemik imne sonrası serum troponin I artışı ile plazma epinefrin konsantrasyonları arasında ki ilişkiyi göstermişler. Bu çalışmada serum kortizol artışından bağımsız olarak troponin I ve epinefrin seviyeleri yüksek bulunmuş. Bu ilişki troponin I artışının sempatik aktivasyon göstermesinin yanında, akut inmedeki miyokart hasarı nedenin sempatik sinir sistemin aktivasyonu olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. İnsular lezyonu olan inmeli hastalarda epinefrin seviyesi artmış bulunmuş. Ancak bu artışta hemisferler arasında bir fark yoktu (99).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubu

Çalışmamızda Mayıs 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Nöroloji Kliniğine yatan, 60 akut inmeli hasta (yaş 64 ± 10) ve 31 sağlıklı kontrol grubu (yaş 64 ± 9) alındı. Çalışmaya alınan gruplar arasında hikayesinde diyabet, atriyal fibrilasyon gibi aritmi tanısı alan, geçirilmiş inmesi olan, inme geçirdikten 24 saat sonra hastaneye başvuran, kalp protez kapağı bulunan, ileri derecede kalp yetmezliği olan, böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış olan hastalar ile manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) lezyon saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca EKG parametrelerini ve holter monitorizasyonunda kardiyak ritmi etkileyeceği bilinen digoksin, lityum, trisiklik anti depresan, teofilin, levodopa, beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri gibi ilaçlar sorgulananak bu ilaçları kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamız Dicle Üniversitesi Etik Komitesi tarafından 11.10.2007 tarihli 09'nolu kararı ile onaylandı ve katılan kişilerin aydınlatılmış onayları alındı. Çalışmamız DÜBAP tarafından 07-01-03'nolu proje ile desteklenmiştir.

Tüm hastalarda ayrıntılı genel ve nörolojik muayene yapıldı. Ayrıca nörolojik durumunu belirlemek için Barthel indeksi ve Kanada inme skalası kullanıldı (tablo-8). İnme için risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve kalp yetmezliği açısından hastalar sorgulandı. İki veya daha fazla ölçümde kan basınçları 140/90 mmHg üzerinde saptanan ya da daha önce hipertansif tedavi başlanmış hastalar hipertansif kabul edildi. İki ölçümde açlık kan şekeri düzeyleri 126 mg/dl üzerinde olan ya da antidiyabetik tedavi başlanmış olanlar diyabetik olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların serum trigliserid, LDL-K, HDL-K ve total kolesterol düzeyleri incelendi. Serum LDL-K düzeyleri yüksek olan($LDL>120$ mg/dl) hastalara hiperkolesterolemi tanısı konuldu. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, koroner arter by- pas ya da koroner anjioplasti operasyonu veya anjiografi ile saptanmış koroner arter darlığı hikâyesi bulunan, anamnezde anjina pectoris tarifleyen, çekilen EKG'lerinde patolojik Q dalgası saptanan hastalar koroner hastası kabul edildi.

Tüm hastalara başvuruları sırasında tam kan sayımı, kan biyokimyası, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit düzeyleri, 1. 3. 7. Günlerde katekolaminler (adrenalin, noradrenalin) düzeyleri, 12 derivasyonlu ve uzun DII'li seri EKG kayıtları, 24 saatlik Holter monitörizasyonu, beyin BT veya/ve MRG tetkikleri yapıldı.

Holter analizi

Tüm hastalara ve kontrol grubuna 24 saatlik EKG kayıtlaması yapıldı. Bu süre içerisinde hastaların ve kontrol grubunun normal günlük aktivitelerine devam etmeleri istendi. Kalp hızı değişkenliği 24 saatlik holter kayıtlarında Avrupa Kardiyoloji Birliği'nin yayınladığı kurallara göre belirlendi.

Hastaların ve kontrol grubunun holter kayıtları 3 kanallı EKG kaydı yapan kaset kaydedicileri ile alındı. Holter kayıtlarında impresario delmar time domain analiz sistemi kullanıldı. Tüm kalp atımları gözden geçirilerek ektopik atımlar ve artefaktlar değerlendirme dışı bırakıldı. Zamana ve frekans esaslı kalp hızı değişkenliği analizini sempatik ve parasempatik otonomik sinir sistemi aktivitelerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini çalışmamızda göstermek amacıyla kullandık. Analizde ardışık normal R-R aralıklarının standart sapması (SDNN), 5 dakikalık 288 R-R aralığının ortalamalarının standart sapması (SDANN), ardışık R-R aralıklarının 50 ms'n'den farklı olanların yüzdesi (pNN50), 5 dakikalık 288 R-R aralığının farkların karelerinin toplamının ortalamasının karekökü (RMSSD) değerlendirildi. R-R intervali kaydedildi ve saklandı. Frekans yoğunluğu Fast fourier transformation ve complex demodulation transformation (CDM) yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Frekans yoğunluğu 4 bölgede CDM yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir. Bu iki bölgede, düşük frekans (LF; 0.04–0.15 Hz) sempatik ve parasempatik sinir sistemi aktivitelerinin indeksi olarak analiz edilmiştir ve yüksek frekans (HF; 0.15–0.4 Hz) parasempratik sinir sistemi aktivitelerinin indeksi olarak analiz edilmiştir. Semptatik sinir sistemi aktivitelerinin indirek indeksi olan LF/HF oranı her bir veri için hesaplanmıştır. Çok düşük frekans (VLF; 0,003–0,04 Hz) uzun dönem sempatik ve parasempatik otonom sinir sitemi aktiviteleri ile birlikte çevresel faktörlerden de etkilenir. Frekans analizi için 24 saatlik ve sabah saat 8'de 5 dakikalık kayıtlar alınarak değerlendirildi.

SDNN, RMSSD ve HF sinus nodunun parasempatik aktivitesini ve LF ise parasempatik ve sempatik aktivasyonun mikst modülasyonunu yansıtır. LF/HF oranının ise sempatik sinir sistemi aktivasyonunu gösterdiği düşünülmektedir.

Plazma Norepinefrin ve Epinefrin Düzeyleri

Hastalar nöroloji kliniğine yatırıldıktan sonra 1., 3., 7. Günler de sabah saat 8–9 arasında venöz kan alındı. Hasta supin pozisyonuna getirilerek aydınlık, sakin bir odada yarım saat bekletildikten sonra kan örneği EDTA'lı tüpe alındı. Hemen 3500 devir ile 10 dakika santrifüj edilmek üzere buzun içine konularak laboratuvara götürüldü. Santrifüj edilen örnek -70 C de dondurularak saklandı. Plazma norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonu high performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Plazma katekolamin konsantrasyonu ölçmek için (Eureka catecholamin dual kit. Code. 210550, Italy) kiti kullanıldı. HPLC LC 10A serisi cihaz (Schimadzu) floresan dedektor kullanıldı. HPLC sistemi plazma kalibratörü ile kalibre edildi. Standart metodlar kullanılarak bilgisayar yardımı hesaplar yapıldı. Epinefrin ve norepinefrin konsantrasyonları pg/ml olarak verilmiştir.

Kraniyal Görüntüleme Tetkikleri

Nöroloji kliniğine yatırılan akut inmeli hastaların kraniyal görüntülemeleri DÜTF radyoloji bölümünde BT ve MRG ile yapılmıştır. Beyin MRG tetkiki, 1.5 Testa Siemens Magnetom Symphony görüntüleme cihazı kullanılarak yapılmıştır. Klinikten sorumlu akut lezyon belirlenmiş ve lokalizasyonları hemisferlere göre sınıflandırılmıştır (sağ hemisfer, sol hemisfer, beyinsapı-serebellum). 15mm'den daha küçük lezyonlar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel Analizler

Analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11,5 PC programı kullanıldı. Çoklu grup analizleri one way ANOVA testi ile yapıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson testi, Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare testi (ve/veya Fisher's exact test) kullanıldı. Sonuçlar Ortalama±SD olarak verildi. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TABLO 8 KANADA İNME SKALASI**KANADA STROK SKALASI**

Uygulama poststrok hastalarda yapılır.

Bilimsel çalışmalarda kullanılır.

Sonuçların Değerlendirilmesi:

1.5–15 arası değerlendirme.

Puan ne kadar düşükse, stroke o kadar şiddetli.

Bilinç Değerlendirilmesi**Bilinç Düzeyi:**

- 3.0 Açık
- 1.5 Bulanık

Oryantasyon:

- 1.0 oryante
- 0.0 dezoryante ve ya uygulama yapılamıyor

Konuşma:

- 1.0 Normal
- 0.5 ekspresif defisit(motor afazi)
- 0.0 reseptif defisit (wernicke)

Motor Fonksiyon; Güçsüzlük**Yüz (fasial)**

- 0.5 Yok
- 0.0 Var

Kol proksimal

- 1.5 Güçsüzlük yok
- 1.0 Hafif
- 0.5 Belirgin
- 0.0 Tam güçsüzlük

Kol Distal

- 1.5 Güçsüzlük yok
- 1.0 Hafif
- 0.5 Belirgin
- 0.0 Tam güçsüzlük

Bacak proksimal

- 1.5 Güçsüzlük yok
- 1.0 Hafif
- 0.5 Belirgin
- 0.0 Tam güçsüzlük

Bacak Distal

- 1.5 Güçsüzlük k yok
- 1.0 Hafif
- 0.5 Belirgin
- 0.0 Tam güçsüzlük

Yüz

- 0.5 Simetrik
- 0.0 Asimetrik

Kollar

- 1.5 Eşit
- 0.0 Eşit değil (güçsüzlük)

Bacaklar

- 1.5 eşit
- 0.0 eşit değil(güçsüzlük)

TOPLAM:

BULGULAR

Hastalar

Çalışmaya alınan inmeli hastaların 24'u sağ hemisfer, 28'isol hemisfer, 8'i beyin sapı-serebellum lokalizasyonlarında lezyonu mevcuttu. Ayrıca hastaların 39'u iskemik, 21'i hemorajik inme tanısı aldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara öyküsü açısından bir fark bulunmadı (Tablo-9). Tüm hastaların biyokimyasal parametreleri ve demografik özellikleri tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: İnmeli Hasta Grubunda Yaş Cinsiyet ve Risk Faktörleri

Risk faktörleri	İnmeli hastalar (n=60)	Kontrol (n=31)	p
Yaş	64±10	64±9	p>0.05
Cinsiyet	33 Erkek, 27 Kadın	16 Erkek, 15 Kadın	
Hipertansiyon	33 (%55)	13(%41)	
Hiperlipidemi	19 (%31)	12(%38)	
Sigara	21 (%35)	11(%35)	

Norepinefrin ve Epinefrin

Akut inmeli hastaların 1. ve 3. günlerde ki plazma norepinefrin konsantrasyonları sağ ve sol hemisfer lezyonlu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p<0.05$). Sağ hemisfer lezyonlu inmelerin norepinefrin düzeyleri sol hemisfer ve beyinsapı-serebellum lezyonlu gruplardan yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel anlamlığa ulaşmadı. Akut inmeli beyinsapı-serebellum lezyonlu hastaların 1. 3. ve 7. günlerdeki norepinefrin düzeyleri

hemisfer lezyonlu inmelere daha düşük ama bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aksine norepinefrin düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel anlamlığa ulaşmadı. Hemisfer lezyonlu hastaların 7. gündeki norepinefrin düzeyi ile kontrol grubunun norepinefrin düzeyi arasında fark yoktu (Grafik 1).

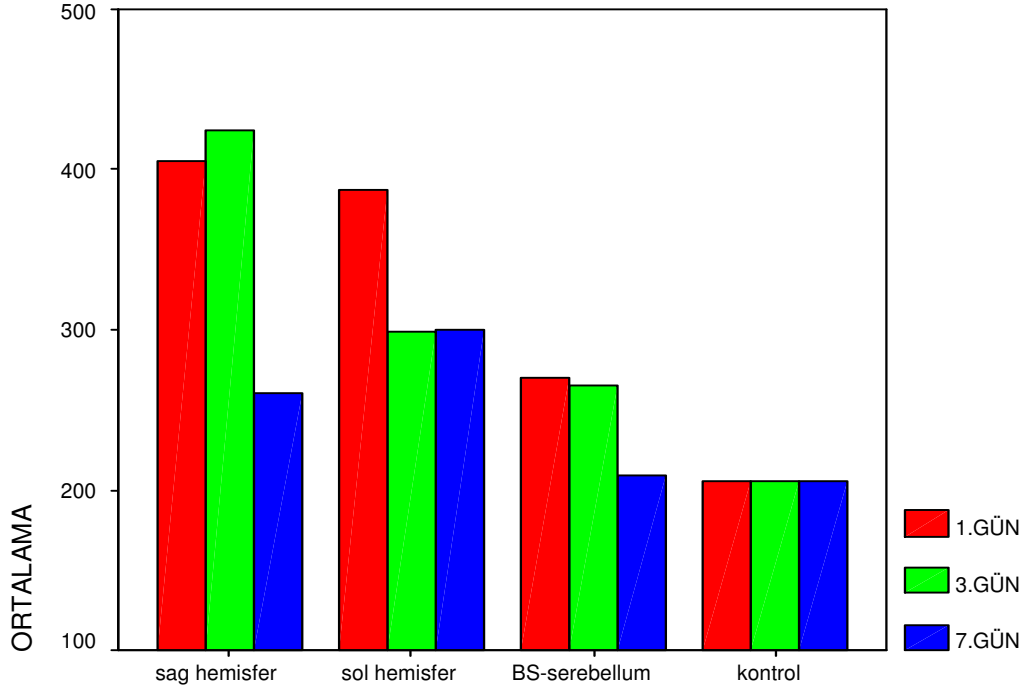
Tablo 10: Kan Biyokimya ve Elektrolit Değerleri

	İnmeli hastalar (n=60)	Kontrol (n=31)	p
Sistolik kanbasıncı	158±30	138±30	p>0.05
Diastolik kan basıncı	91±20	85±14	
Nabız	81±13	76±30	
Total kolesterol(mg/dl)	197±40	181±45	
LDL- kol(mg/dl)	132±40	125±	
HDL-kol (mg/dl)	40±11	40±11	
Trigliserit(mg/dl)	148±65	142±61	
Glukoz(mg/dl)	113±10	98±20	
Na(mEq/L)	134±8	140±6	
K(mEq/L)	4±1.1	4.2±0,8	
Ca (mEq/L)	9±1.5	8.9±1	
Ast(U/L)	25±12	38±10	
Alt(U/L)	24±10	23±6	
Üre(mg/dl)	32±11	27±7	
Kreatinin(mg/dl)	0.9±0.3	0.7±0.3	

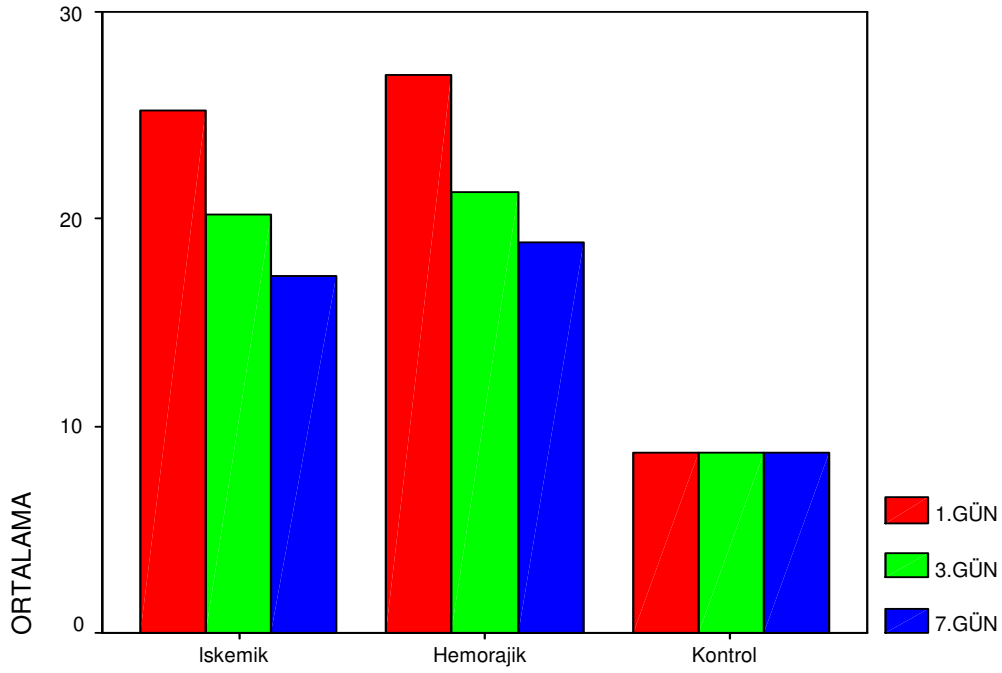
Tablo 11: Lezyon bölgesi ve katekolamin düzeyi karşılaştırması

	Sağ hemisfer Lezyonu (a) (n=24)	Sol hemisfer Lezyonu (b) (n=28)	Beyin sapı-serebellum Lezyonu (c) (n=8)	Kontrol (d) (n=8)	p
Nordrenalin 1.gün (pg/ml)	405± 132*	387± 125*	270± 30	205± 60	a-d<0.01
Noradrenalin 3.gün (pg/ml)	360± 227*	298± 123	265± 82	205± 60	a-d=0.01
Noradrenalin 7.gün (pg/ml)	260± 87	290± 237	209± 141	205± 60	AD
Adrenalin 1.gün (pg/ml)	33± 27 *	21± 17	19 ± 28	9 ± 5	a-d=0.01
Adrenalin 3.gün (pg/ml)	25± 18*	17± 15	14± 11	9± 5	a-d=0.04
Adrenalin 7.gün (pg/ml)	20± 18 ^a	17± 14	10± 8	9± 5	a-d=0.05

*=<0.05 ^a=0.05



Grafik 1: Noradrenalin ve Lezyon Bölgeleri Arasındaki İlişki



GRAFİK 2: Adrenalin ve Tanı Gruplar Arasındaki ilişki

Sağ hemisfer lezyonlu inmeli grubun plazma epinefrin konsantrasyonu inmenin 1., 3., 7. günlerdeki düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Ayrıca sol hemisfer ve beyin sapı-serebellum inmeli grubun plazma epinefrin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (TABLO 11). İskemik ve hemorajik inmeli hastalarda norepinefrin ve epinefrin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca hemorajik inmeli grupta iskemik inmeli gruba göre katekolamin düzeyleri yüksekti ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grafik 4).

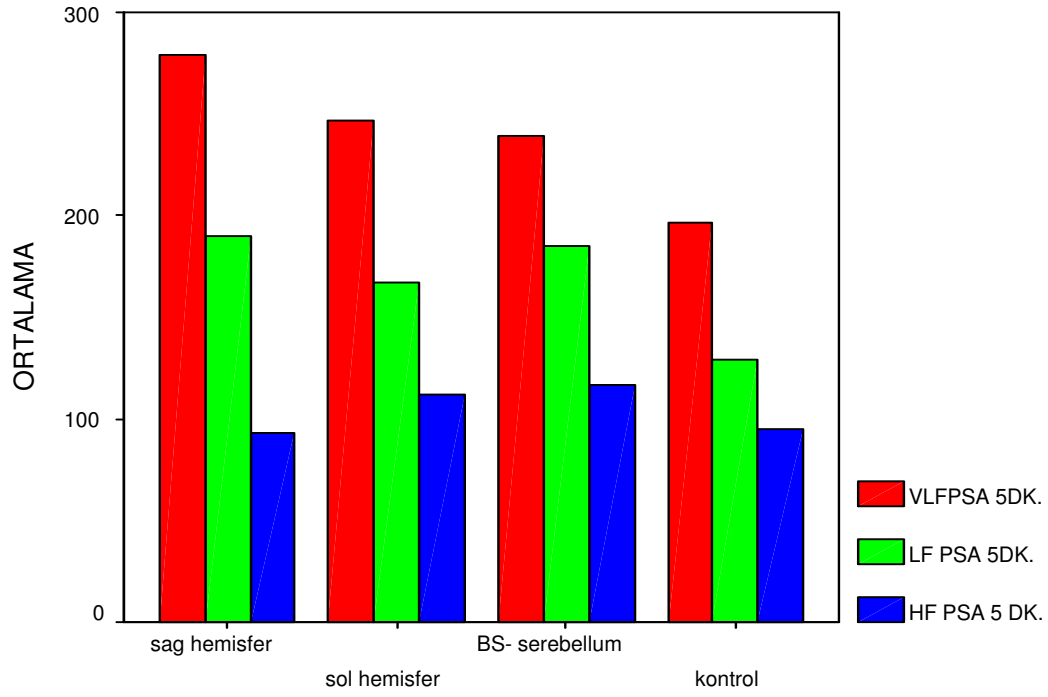
Holter bulguları

Akut inmeli hastaların 3 grubu arasında en belirgin kalp hızı değişkenliği sağ hemisfer lezyonlarında bulundu. İnmenin 1. günde ki sabah saat 8’de ki 5 dakikalık kayıta VLF ve LF değerlerinde sağ hemisfer ve beyinsapı-serebellum lezyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Ancak LF deki artış beyinsapı-serebellum lezyonlarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. HF değerleri açısından gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadı (TABLO 12) (Grafik 3).

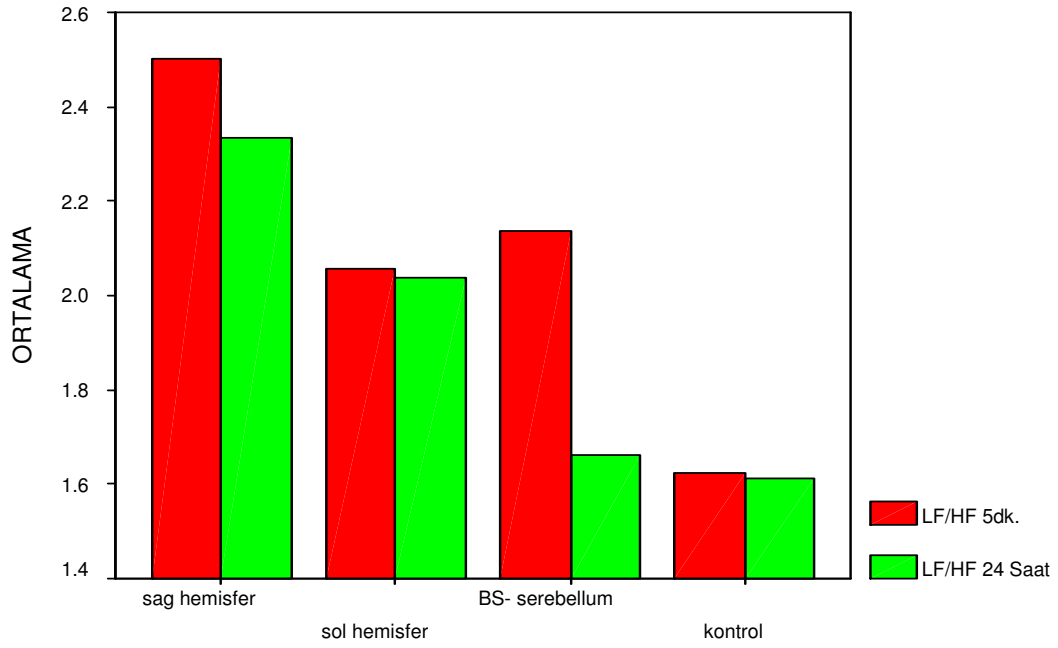
Tablo 12: Lezyon Bölgesi ve 5 Dakikalık frekansa bağımlı KHD ilişkisi

	Sağ hemisfer Lezyonu (a) (n=24)	Sol hemisfer Lezyonu (b) (n=28)	Beyin sapı-serebellum Lezyonu(c) (n=8)	Kontrol (d) (n=31)	p
VLF(sabah) msn2	279±91*	246±57	239±65	196±113	a-d=0.01
LF (sabah) msn2	190±69*	167±102	185±60	128±44	a-d=0.01
HF(sabah) msn2	93±57	112±101	117±64	94±51	AD
LF/HF (sabah)	2.5±1,2*	2.0±0.8	2.1±0.7	1.6±0.5	a-d=0.01

*= $p<0.05$



Grafik 3: Lezyon Bölgesi ve 5 Dakikalık Frekansa Bağımlı KHD ilişkisi



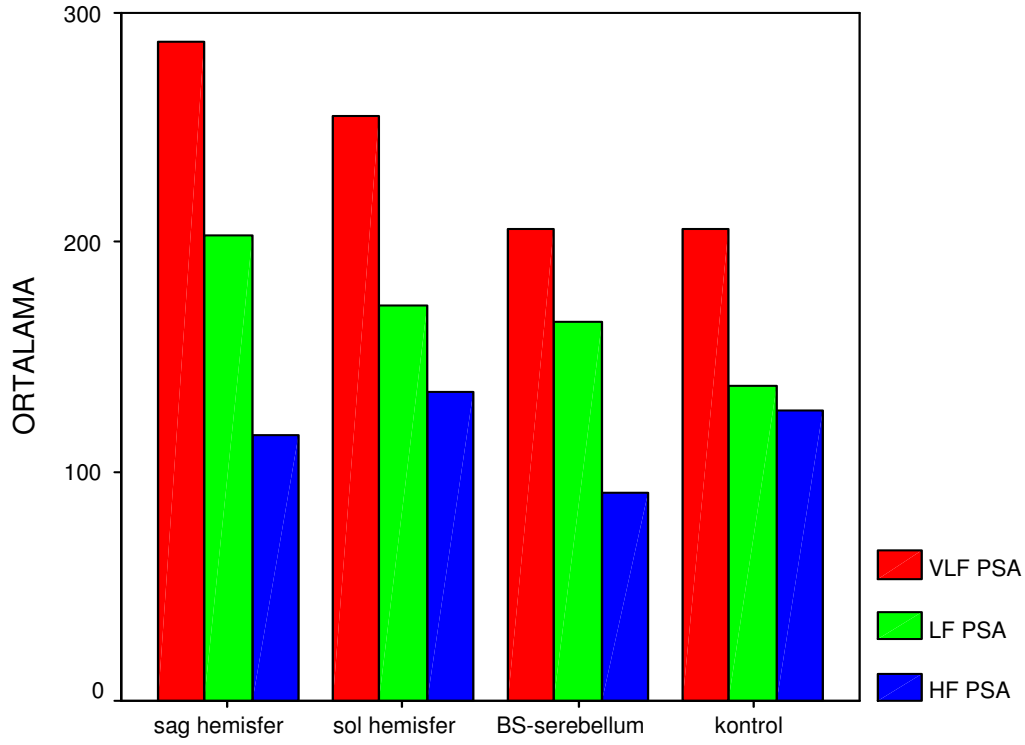
Grafik 4: Lezyon Bölgesi ile LF/HF oranı karşılaştırması

İnmenin ilk günündeki 24 saatlik kayıta VLF ve LF değerlerinde sağ hemisfer lezyonlarda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış görüldü ($p<0.05$). Ancak sağ hemisfer lezyonlarında LF ve VLF' deki artış beyin sapı-serebellum ve sol hemisfer lezyonlarınkine göre daha belirgin olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İnmeli 3 hasta grubunda HF en çok beyin sapı-serebellum lezyonlarında baskılandı. Ancak üç inmeli grup ve kontrol grubu arasında ki HF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (TABLO 13)(Grafik 5). İncelenen frekansa dayalı parametreler sempatovagal dengesini gösteren LF/HF oranı sağ hemisfer lezyonlu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer inmeli gruplar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.03$) (Grafik–4).

Tablo 13: Lezyon Bölgesi ve 24 saatlik Frekansa Bağımlı KHD ilişkisi

	Sağ hemisfer Lezyonu (a) (n=24)	Sol hemisfer Lezyonu (b) (n=28)	Beyinsapı-serebellum Lezyonu (c) (n=8)	Kontrol (d) (n=31)	p
VLF (24saat) msn2	287± 93*	257± 135	205± 44	205±733	a-d=0,03
LF (24saat) msn2	203± 71*	172± 53	165± 54	137±43	a-d=0,01
HF (24saat) msn2	115± 89	134± 103	90± 69	126± 57	AD
LF/HF	2.4± 1,0*	2.0± 1,0	1,7± 1,0	1.6±1.1	a-d=0.03

*=<0.05



Grafik 5: Lezyon bölgesi ve 24 Saatlik frekansa bağımlı KHD ilişkisi

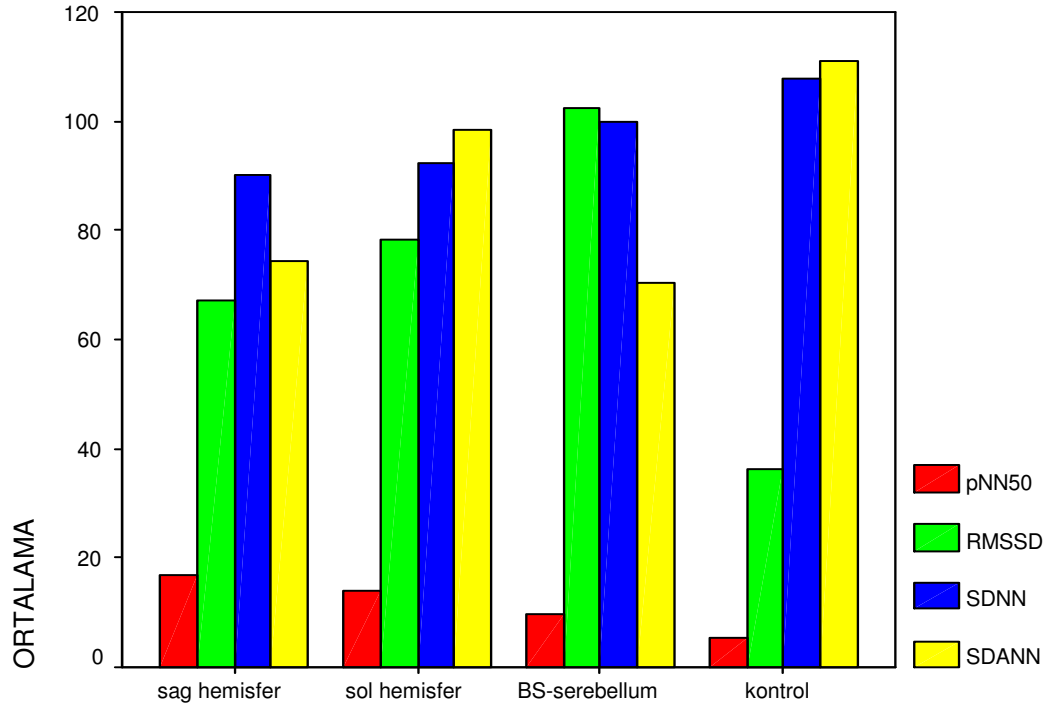
İncelenen zamana dayalı parametreler hasta grupları ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığı zaman; SDNN, SDANN hasta gruplarında kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü. SDNN'nin düşüklüğü hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. SDANN hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma görüldü ($p=0.01$). Sağ hemisfer ve Beyinsapı-serebellum lezyonlu grupta sol hemisfer lezyonlu gruba göre anlamlı azalma mevcuttu ($p=0,05$). pNN50 ve RMSSD hasta gruplarında ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü. RMSSD' de hasta grupları ile kontrol grubu arasında fark olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. RMSSD' deki farkların anlamlı olmamasının nedeni standart sapmanın yüksek olması olabilir.

pNN50 hasta grupları arasında en fazla sağ lezyonlu grupta artış göstermişti ve bu artış kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($p=0.01$) (Tablo14) (Grafik 6).

Tablo 14: Lezyon bölgesi ve zamana bağımlı KHD karşılaştırılması

	Sağ hemisfer Lezyonu(a) (n=24)	Sol hemisfer Lezyonu (b)(n=28)	Beyin sapı-serebellum Lezyonu(c) (n=8)	Kontrol (n=31)	p
pNN50 (%)	16±13*	13±11	9±6	5±4	a-d=0.02
SDNN (msn)	90±25	92 ±27	100±28	107±29	AD=0.1
SDANN(msn)	74 ±30*	98 ±27 ^a	70±26*	111 ±17	a-d=0.01 c-d=0.01 a-b=0.05
RMSSD	67±56	76±67	94±75	36±16	AD= 0.1

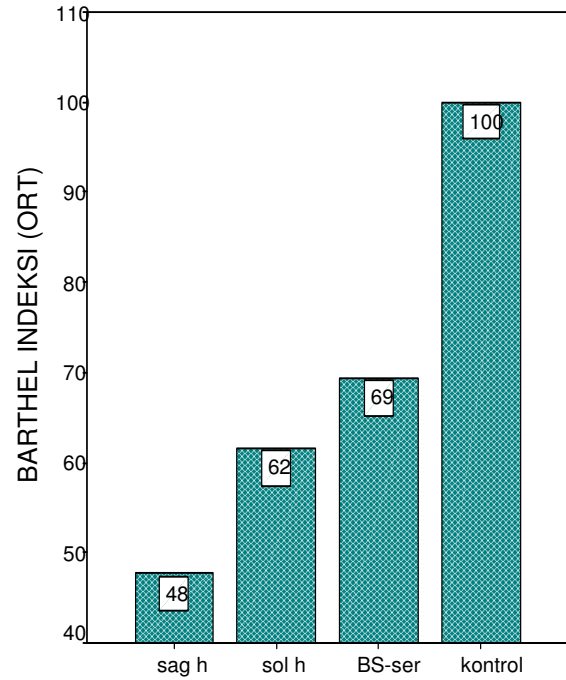
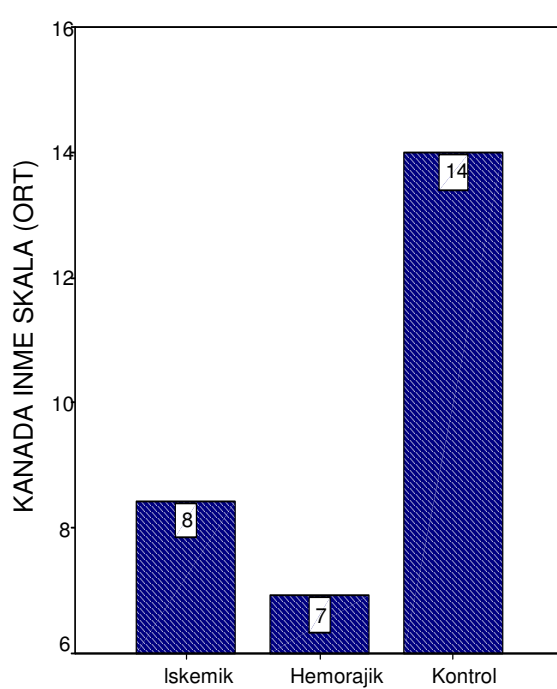
*=<0.05 ^a=0.05



GRAFİK 6: Lezyon bölgesi ve zamana bağımlı KHD ilişkisi

Çalışmamızda akut inme döneminde hastaların nörolojik defisitlerini ve klinik durumlarını değerlendirmek için kullandığımız Barthel ve Kanada inme skalası değerleri ile epinefrin ve norepinefrin 1., 3., 7. günlerdeki değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0.36, p=0.01$). Ayrıca SDANN ($r=0.40, p<0.01$) ve LF, LF/HF ($r= -0.369, p<0.01$) ile güçlü korelasyon bulundu. Kanada inme skalası ve Barthel indeksi inme guplarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.01$). Sağ hemisfer lezyonlu hastalarda diğer inme gruplarına göre daha düşük bulundu ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hemorajik ve iskemik inme arasında kanada inme skalası açısından anlamlı fark izlenmedi (Grafik 7–8).

Grafik 7: Kanada inme skalası ile Tanı ilişkisi



Grafik 8: Barthel indeksi ve Lezyon bölgesinin ilişkisi

TARTIŞMA

Çalışmamızda akut inme geçiren sağ hemisfer lezyonlu hastalarda otonomik fonksiyonun bozukluğu görülürken sol hemisfer ve beyinsapı-serebellum lezyonlu hastalarda ise otonomik fonksiyon bozuklukluğu görülmedi. Kalp hızı değişkenliğinin zamana dayalı analiz ile incelenen SDANN'de düşme ve pNN50'deki artış ile frekans esasle analizdeki LF ve VLF'deki artış kardiyovasküler otonomik bozukluğu göstermektedir. Otonomik fonksiyonun ölçülebilen biyokimyasal parametrelerinden olan plazma norepinefrin ve epinefrin düzeyleri akut inmenin erken döneminde sağ hemisfer lezyonlu hastalarda belirgin olmak üzere yüksek bulundu. Bu bulgular otonomik fonksiyonu sempatik aktivite lehine bozulduğunu göstermektedir.

İnme'nin otonom fonksiyonu bozukluğu yaptığı ve miyokardiyal hasara neden olduğu bilinmektedir. Bu değişikliklerin en önemli sonucu da ani ölümdür. İnme, kalp hastalıkları olmaksızın EKG'de uzun QT gibi değişikliklere neden olabilir. İnmedeki EKG değişikliklerin santral sinir sisteminin etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (82-83). Kalp hızı değişkenliği, daha çok kardiyojide kullanılmış olmasına rağmen inmenin kardiyak otonom regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için bu tekniği kullanarak birkaç çalışma yapılmıştır (82-85).

Kardiyak hasar ile birlikte olan kalp hızı değişkenliği anormallikleri kardiyak orijinli nöral aktivite bozukluğu ile tanımlanabilir ancak inmeli hastalarda KHD'nin supresyonu kardiyovasküler otonomik sistemi regüle ettiği bilinen nöral yolların veya kortikal veya subkortikal yapıların hasarı sonucu olabilir. Yakın zamanda yapın bir çalışmada akut sol hemisfer inmede kalp hızı değişkenliğinin azaldığını ve sol insuler lezyonun etkilerini tanımlamışlardır (101). Deneysel ve insan çalışmaları göstermiştir ki kardiyovasküler otonom regülasyona aracılık eden en önemli bölge orta serebral alan komşuluğunda olan insuler kortekstir. İnsuler korteks diğer önemli otonomik bölgeler olan limbik ve önbeyin bölgeleri ile bağlantılıdır fakat kardiyoregülatör merkezle olan bağlantısı detaylı olarak bilinmemektedir (102). Bu yayınlarda sağ insüler korteksin stimülasyonu ile sempatik kardiyovasküler tonusun arttığı buna karşın parasempatik aktivitenin ise

sol insüler korteks stimölasyonu ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (101–102). Bir başka çalışmada, sağı insüler korteks lezyonu olan hastalarda daha belirgin olmak üzere hemisferik inmeli hastalarda SDNN düşüklüğü ile beraber prematür ventriküler, supraventriküler kontraksiyonlar veya supraventriküler taşikardiler gibi aritmilerin arttığını göstermişlerdir (103). Bir çalışmada da İnmeli olgularda sempatik deri yanıtlarını incelediklerinde refleks sempatik aktivitede azalma saptanmıştır (104). Yapılan diğerk bazı çalışmalarda inmeli olgularda otonomik kardiyovasküler yetmezliğin, parasempatik fonksiyon bozukluğuna bağılı olduğu ileri sürülmüştür (84–88). Çalışmamızda serebral lezyonların beyinin hangi hemisferi etkilediğine göre sınıflandırıldı. Ancak serebral lezyonların insuler korteksi etkileyip etkilemediğine bakmadık. Bu nedenle alışmamızdaki KHD'nin nedeninin insuler korteks lezyonu olduğu söylenemez. Bizim alışmamızda 24 saatlik zamana dayalı KHD açısından sağı hemisfer ve beyinsapı-serebellum lezyonlu hastalarda sol hemisfer lezyonu olanlara göre sempatik aktivitenin göstergesi olan SDANN değerinde anlamlı olarak düşme ve pNN50 indeksinde ise yükselme bulundu. Sinus nodunun parasempatik aktivitesini gösteren SDNN ve RMSSD gibi KHD'liğinin iyi bilinen indekslerinde anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak beyinsapı-serebellum lezyonlu hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile kuvvetli bir istatistiksel sonuca varabilmenin olası olmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bulgular çalışmamızda sağı hemisfer ve beyinsapı-serebellum lezyonlu hastalarda daha belirgin olmak üzere kardiyovasküler otonomik disfonksiyonu desteklemektedir.

İnmeli hastaları plazma norepinefrin seviyelerine göre ayıran bir çalışmada plazma norepinefrin seviyesi periferik sempatik aktivite indeksi olarak kabul edilmiştir. Akut inme sonrası sempatik aktivasyon artışını ortaya koymak için kullanılmış ve serum norepinefrin artışı arasında yakın bir ilişki gözlemlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada serum norepinefrin artışının otonomik sinir sistemin patolojik aktivasyonunu gösterdiği belirlenmiştir (105). Yapılan başka bir çalışmada akut iskemik inme sonrası serum troponin I artışı ile plazma epinefrin konsantrasyonları arasında ki ilişkiyi göstermişler. Bu ilişki troponin I artışının sempatik aktivasyon göstermesinin yanında, akut inmedeki miyokart hasarı nedenin

sempatik sinir sistemin aktivasyonu olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur (106). Biz çalışmamızda miyokart hasarını iyi gösteren biyokimyasal parametrelerden olan troponin I ve CK-MB çalışmadık. Ancak otonomik sinir sistemi fonksiyonu gösteren biyokimyasal parametrelerden plazma norepinefrin ve epinefrin düzeylerini kalp hızı değişkenliği ile karşılaştırarak inmenin kardiyak etkilerini değerlendirdik. Akut inmede, plazma katekolamin düzeyleri ile kardiyak otonom bozukluğu gösteren KHD arasında yakın bir ilişki olduğunu gösterdik.

İnmeli hastalarda erken dönemde gelişen geçici otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile yüksek oranda kardiyovasküler değişiklikler geliştiğini ve bunun özellikle sağ hemisfer lezyonu olanlarda ve hemorajik tipte inmesi olanlarda daha yoğun olarak görüldüğünü saptamışlar (62). Biz çalışmamızda sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere inmeli hastalarda otonom sinir sistem fonksiyon bozukluğunu hem katekolamin artışları ile hem de kalp hızı değişkenliği ile saptadık. Ancak çalışmamızda iskemik inme ve hemorajik inme de hem katekolamin artışları hem de kalp hızı değişkenliği arasında bir fark saptamadık.

Yapılan bir çalışmada hemisfer lezyonların beyin sapı ve serebellum lezyonlarından daha fazla norepinefrin konsantrasyonunun artışına neden olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca beyin sapı lezyonlarında epinefrin seviyesi sol hemisfer ve kontrol grubundan yüksek ancak sağ hemisferden düşük tesbit etmişlerdir (107). Myer ve ark. Bunun tersi sonuçlar bulmuşlardır. Beyin sapı enfarklarında norepinefrin konsantrasyonu hemisfer enfarklarından daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (108). Başka bir çalışmada inmenin ilk gününde adrenerjik ve kolinerjik sistem arasında sempatik aktivite lehine gelişen dengesizliğin kalp hızı değişkenliğini azalttığı, kan basıncını yükselttiğini, aritmi insidansını arttırdığını ve bu değişikliklerin inmenin 3. gününden sonra büyük oranda azalıp daha sonra kaybolduğu gösterilmiştir (97). Bizim çalışmamızda sağ hemisfer ve sol hemisfer lezyonu olan hastalarda, inmenin ilk gününde plazma katekolamin düzeyleri yüksek bulundu. Ama hasta gruplarının 7.günde ki plazma katekolamin konsantrasyonları kontrol grubuna göre fark yoktu. Beyin sapı lezyonlarının katekolamin konsantrasyonlarını hemisfer lezyonlarından daha az etkilediğini gösterdik. Ancak şunu göz önünde bulundurmak gerekir, kardiyak

otonomik fonksiyonu küçük beyin sapı lezyonlarında daha az etkilenebilir. Sağ hemisfer lezyonu olanlarda kardiyovasküler parametre değişiklikleri ile otonomik fonksiyon değişiklikleri paraleldir. Bu paralellik kardivasküler parametreler ve plazma katekolamin seviyelerinin korelasyonu ile gösterilmiştir(*SDANN ve noradrenalin korelasyonu* ($r=-0.35, p=0.01$). Akut inme döneminde plazma katekolamin düzeylerinin çok yüksek olduğu gözlemledik ve bu süreç kronikleştikçe bu düzeylerin düştüğünü saptadık. Bu sonuçlar otonomik sinir sistem disfonksiyonu inmenin ilk günlerinde geliştiğini gösteriyor. Kardiyo otonomik fonksiyon artışı direk olarak sempatik aktivite artışı ya da parasempatik aktivitenin azalması aracılığıyla olur. Akut inme sonucu gelişen sempatik sinir sistemi disinhibisyonu hayati kardiyak komplikasyonları geliştirebileceğini düşünmek gerekir.

Akut inmedeki KHD parametrelerindeki değişiklikler ile nörolojik defisitinin şiddeti arasında korelasyon olduğunu belirten bir kaç çalışma yapılmıştır (85-86). Bizde çalışmamızda bu çalışmaları destekleyen sonuçlara vardık. İnmeli grupların nörolojik defisitinin şiddetini belirlemek için kullandığımız Barthel indeksi ve Kanada inme skalası ile otonomik disfonksiyon gösteren kalp hızı değişkenlikleri ve plazma katekolamin düzeyleri arasında güçlü korelasyon mevcuttu. Barthel indeksi ve LF/HF oranı korele bulundu($r=-0.36, p<0.001$). Bizim çalışmamız inmenin akut döneminde nörolojik defisitinin şiddeti ile otonomik bozulma arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Talamus ve beyin sapı lezyonlu hastalarda kalp basıncı dalgalanması ve otonomik disfonksiyonun ilişkisini değerlendiren bir çalışmada, kalp hızı değişikliğinde (LF, HF, LF/HF) azalma ile kan basıncı artışı arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu belirlemişler (109). Yapılan başka bir çalışmada, iskemik inmeli 10 hastada, uyku döneminde belirgin VLF artışı, LF ve HF de azalma olduğunu belirlemişler (84). Çalışmamızda ise sağ hemisfer lezyonlu hastalarımızın da VLF ve LF'lerinde bir artış izledik ancak HF'lerinde ise bir değişiklik görmedik. Bu sonuçlar yukardaki çalışmalarda inmede otonomik dengenin parasempatik lehine bozulduğunu bizim çalışmamızda ise sempatik aktivite lehine bozulduğunu göstermektedir. Çalışmamızda kardiyak otonomik fonksiyonunun diurnal ve nokturnal

değişikliklerini değerlendirmedığımızdan farklı sonuçlara ulaşmış olabileceğimizde hesaba katmak gerekir.

Bir çalışmada kardiyak otonomik innervasyonun her hangi bir hemisferin enfarktından sonra azaldığını ve parasempatik innervasyon azalmasının sağ hemisfer lezyonu ile belirgin olarak ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (87). Normalde ayağa kalkmakla LF'de dolayısıyla LF/HF oranında artış olması beklenir. Mihçı ve ark., yaptıkları bir çalışmada, hemisferik enfarktlı hastalarda tilt testi sırasında bu artış görülmediği gibi anlamlı LF düşüklüğü saptanmıştır. Her iki grubun da ilk beş dakikada tilt testine yanıtı benzer şekilde olmasına rağmen inmeli hastaların yanıtı daha az bulmuşlar. Bu sonuç orta serebral arter enfarktlı olan hastalarda, sempatik ve parasempatik otonomik kardiyovasküler regülatuar sistemlerin bozulduğunu desteklediğini belirtmişler. Sağ hemisferik enfarktlı hastalarda tilt testinin ilk 5 dakikasında gözlenen LF/HF oranındaki düşüş sempatovagal dengenin parasempatik aktivite lehine bozulduğunu belirtmektedirler (110). Çalışmamızda akut inmeli hastalar ve kontrol grubu arasında, parasempatik innervasyonu gösteren kalp hızı değişkenliğinin zamana dayalı kayıtlardan SDNN, RMDSS ve frekansa dayalı kısa ve uzun süreli kayıtlardan HF değerlerinde anlamlı fark yoktu. Ancak sempatik innervasyonu gösteren kalp hızı değişkenliğinin zamana dayalı kayıtlardan SDANN'de azalma, pNN50 artma ve frekansa dayalı kısa ve uzun süreli kayıtlardan LF'deki artma akut inmeli hastalarda sağ hemisfer lezyonu ile belirgin olarak ilişkili olmak üzere kontrol grubuna göre sempatik aktivitenin arttığını göstermektedir. Akut inmeli hastalarda sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere sempatovagal dengenin göstergesi olan LF/HF oranının artışı ile plazma norepinefrin ve epinefrin artışı otonomik disfonksiyonun sempatik aktivite lehine bozulduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, nöroloji kliniğine akut inme nedeni ile yatan sinus ritmindeki hastaların 24 saatlik holter EKG'leri değerlendirildi ve 1., 3., 7. günlerdeki plazma katekolamin düzeyleri ölçüldü. Kalp hızı değişkenliğinin zamana dayalı analizinde SDANN, sağ hemisfer lezyonlu hastalar başta olmak üzere tüm inme gruplarında düşme izlendi. Kalp hızı değişkenliğinin frekans esaslı analizinde LF, VLF ve LF/HF değerleri sağ hemisfer lezyonlu hastalarda yüksek bulundu. Akut inmeli sağ hemisfer

lezyonlu hastalarda plazma katekolamin düzeyleri ilk günlerde yüksek bulundu. Bu sonuçlar sağ hemisfer lezyonu olan akut inmeli hastalarda daha belirgin olmak üzere otonomik fonksiyonun sempatik aktivite lehine bozulduğunu göstermektedir. Otonom disfonksiyonu olan hastalarda nörolojik defisit in daha şiddetli olduğu görüldü. İskemik ve hemorajik inmeli hastaların kalp hızı değişkenliği ve plazma katekolamin düzeyleri benzer bulundu. İnmeli hastaların aritmi ve ani ölümler gibi komplikasyonlardan korunması amacıyla özellikle akut dönemde daha yakın takibi ve tedavisi prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Bununla beraber inme sonrası otonom sinir sistemi değerlendirmek için daha geniş katılımlı ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Serebrovasküler olayların kardiyovasküler ve otonomik fonksiyon değişikliklerine neden olduğu yapılan klinik çalışmalarla gittikçe daha çok desteklenmektedir. Biz bu çalışmamızda akut inmeli hastalarda, zaman ve frekans esaslı kalp hızı değişkenliğini plazma katekolamin düzeyleri ile karşılaştırdık. Bu parametrelerle otonom sinir sistemin sempatik ve parasempatik aktivitelerinin serebral lezyon yeri ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamıza, Mayıs 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Nöroloji Kliniğine yatan, akut inme geçirmiş 60 hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubu alındı. Dışlanma kriterleri olarak hikayesinde diyabet, atriyal fibrilasyon, geçirmiş inme, inme geçirdikten 24 saat sonra hastaneye başvuran, kalp protez kapağı bulunan, ileri derecede kalp yetmezliği olan, böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış hastalar ile manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) lezyon saptanmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca EKG parametrelerini ve holter monitorizasyonunda kardiyak ritmi etkileyeceği ilaçlar sorgulanarak bu ilaçları kullanan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna 24 saatlik holter EKG kayıtlaması yapıldı. Zamana dayalı SDANN, SDNN, pNN50 RMSSD ayrıca frekans esaslı LF, HF, VLF, LF/HF ile kalp hızı değişkenliği analizlerini kullandık. İnmenin 1. 3. 7. günlerinde plazma norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonu high .performance liquid chromatography (HPLC) yöntemi kullanılarak ölçüldü. İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11,5 PC programı kullanıldı.

Çalışmaya alınan inmeli ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara öyküsü açısından bir fark yoktu. Akut inmeli, sağ ve sol hemisfer lezyonlu hastaların 1. ve 3. günde ki plazma norepinefrin konsantrasyonları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($P<0.05$). İnmeli, sağ hemisfer lezyonlu grubun 1.,3.,7. günlerde ki plazma epinefrin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($P<0.05$). Akut inmeli hastalar arasında en belirgin kalp hızı değişkenliği sağ hemisfer lezyonu olanlarda bulundu. SDANN hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma görüldü ($p=0.001$). Sağ hemisfer ve beyinsapı-serebellum lezyonlarında 5 dakikalık frekans esaslı kayıta VLF ve LF değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı

bir artış görüldü ($P<0.05$). Çalışmamızda akut inmeli hastaların klinik durumlarını değerlendirmek için kullandığımız Barthel ve Kanada İnme Skalası ile 1.,3.,7. günlerdeki plazma epinefrin ve norepinefrin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0.36, p=0.01$). Ayrıca SDANN ($r=0.40, p<0.01$) ve LF, LF/HF ($r= -0.369, p<0.01$) ile güçlü pozitif korelasyon bulundu.

Sağ hemisfer lezyonu olan akut inmeli hastalarda sempatovagal dengenin göstergesi olan LF/HF oranı ile plazma katekolamin düzeylerinin artışı otonom fonksiyonun sempatik aktivite lehine bozulduğunu göstermektedir. İnme lateralizasyonunun kardiyak otonomik disfonksiyon üzerine etkisi, akut dönemde zaman ve frekansa dayalı KHD'i analizi ile kolay saptanabilir. Sonuç olarak akut inme sonrası otonom sinir sistemini değerlendirmek için daha geniş katılımlı ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SUMMARY

In clinical studies, it has been seen that the cerebrovascular events has a big effect on cardiovascular and autonomic functions. In this study, We have used heart rate variability analysis based on frequency and time compared with the plasma catecholamine levels to show the relation of parasympathetic and sympathetic autonomic nervous system activities with cerebral stroke field.

In this study, 60 patients with acute stroke hospitalized in the neurology department at Dicle University Medical Faculty and 31 healthy control subjects have been examined. The patients with diabetes mellitus, atrial fibrillation, chronic kidney disease, liver failure, chronic stroke, applied to hospital after 24 hours passed from acute stroke, advanced cardiac failure and the patient whose MRI doesn't give any clue for cerebral lesion was excluded. In addition, the patients treated with antianginal and antiarrhythmic drugs were also excluded. With the help of the time domain SDANN, SDNN, Pnn50, RMSSD and frequency domain LF, HF, VLF, LF/HF parameters measured from holter, we have analysed HRV for 60 patients with acute stroke and 31 control group. At 1. 3. 7. days of acute stroke, the concentration of plasma norepinephrine and epinephrine has been measured by using high performance liquid chromatography (HPLC) method. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 PC program has been used in statistical analysis.

At first and third days of acute stroke, the concentration of plasma norepinephrine in patients with right and left cerebral hemispheric stroke has significantly increased in comparison to control subjects ($p < 0.05$). High HRV difference for patients with acute stroke has been occurred in patient with right hemisphere stroke. The SDANN parameter in patients with acute stroke has significantly decreased in comparison to control subjects ($p = 0.01$). In 5 minutes recording frequency domain, the values at VLF and LF for patients with right hemisphere and brainstem-cerebellum stroke have significantly increased in comparison to control subjects ($p < 0.05$). While the epinephrine and norepinephrine values for patients with acute stroke have given negative correlation with Barthel and Canadian stroke scale values, SDANN parameter has given positive correlation. Since the LF/HF values indicating sympathovagal balance and plasma catecholamine level, for patients with right hemisphere stroke increased. The sympathetic function indicating hemispheric

lateralization in autonomic control pronounced and sustained up-regulation. As a result, evaluation of autonomic nervous system after acute stroke requires long-time and prospective studies.

KAYNAKLAR

1. Cerebrovascular disorders. Clinical and research classification: WHO ofset publ. No: 43 Geneva, 1978; S:82
2. Whisnant JP ve ark. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 1990; 21: 637–676
3. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar'da. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005. s.57–72.
4. Adams Jr HP ve ark ve the TOAST Investigators. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 35–41.
5. Sacco RL ve ark. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke: risk factors. Stroke 1997; 28: 1507–1517.
6. Balkan sevin. serebrovasküler anatomi "Serebrovaküler Hastalılar" (Ed. Balkan, Sevin)'de Güneş 2002, S:1–15
7. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke: the Willis Lecture. Stroke 1997; 28: 1840–1844.
8. Wolf PA ve ark. Probability-of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 312–318.
9. Lindenstrom E ve ark. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women: the Copenhagen City Hearth Study. Stroke 1993; 24: 1468–1472.
10. Howard G ve ark. Ethnic differences in stroke mortality between non- Hispanic whites, Hispanic whites and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. Stroke 1994; 25: 2120–2125.

11. Liao D ve ark. Familial history of stroke and stroke risk the Family Hearth Study. *Stroke* 1997; 28: 1908–1912.
12. Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in media T-research. *N Engl J Med* 1984; 310: 435–441.
13. Qizilbash N ve ark. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts: prospective Studies Colloboration. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653.
14. Hanson L. Results of the STOP-Hypertension–2 trial. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 17–20.
15. Staessen JA ve ark. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.
16. Burchfiel CM ve ark. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence: the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1994; 25: 951–957.
17. UK Prospective Diabetes Study Group: tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713.
18. Curb JD ve ark. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892.

19. Hearth Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
20. Wilson PW ve ark. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649–654
21. Iso H ve ark. Serum cholesterol levels and six years mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904–910
22. Benfante R ve ark. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814–820
23. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969–1973
24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389
25. Seman LJ ve ark. Lipoprotein (a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45: 1039–1046.
26. Qizilbash N ve ark. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *BMJ* 1991; 303: 605–609
27. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789–794.
28. Inzitari D ve ark. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1693–1700

29. Goldstein LB ve ark. Complication rates for carotid endarterectomy: a call for action. *Stroke* 1997; 28: 889–890
30. Ohene-Frempong K ve ark. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–294
31. Palomaki H, Kaste M. Regular light to moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke: is there a beneficial effect? *Stroke* 1993; 24: 1828–1832
32. Donahue RP ve ark. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255: 2311–2314.
33. Abbott RD ve ark. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139:881–893
34. Joshipura KJ ve ark. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 1233–1239.
35. Jacques PF ve ark. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613–621
36. Malinow MR ve ark. Homocyst(e)ine, diet and cardiovascular diseases: a statement for health care professionals from the Nutrition Committee. *American Heart Association Circulation* 1999; 99: 178–18
37. Sloan MA ve ark. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 1688–1693
38. Gillum LA ve ark. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: a metaanalysis. *JAMA* 2000; 284: 72–78

39. Petiti DB ve ark. Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 1996; 335: 8–15
40. Poulter NR ve ark. Ischemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicenter, case-control study: WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: *Lancet* 1996; 348: 498–505
41. Warlow CP ve ark. *Stroke. A practical guide to management*. The Blackwell Science, UK, 2. baskı, 2001, s: 224–250
42. Khamasta MA ve ark. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993–997
43. Rosamond WD ve ark. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9 year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999; 30: 736–743
44. DeGraba TJ ve ark. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule–1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29:1405–1410
45. Jander S ve ark. Inflammation in high grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29:1652–1630
46. Plehn JF ve ark. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216–223
47. Zimmermann, K.P., Monga, T.N., Darouiche, R.O., Lawrence S.A.: Post-stroke autonomic nervous system function: palmar sympathetic skin responses thirty or

more days after cerebrovascular accident. Arch. Phys. Med. Rehabil, 1995; 76 (3): 250-256

48. Balçın, Balçık M.K., Beyazova M.: Diyabetik hastalarda sempatik deri yanıtı ve R-R aralığı değişimi. Romatolojil ve Tıbbi Rehabilitasyon dergisi. 1998; 9 (3): 166–171

49. JHAdams R.D., Victor M..Disorders of the autonomic nervous system. In principles of neurology, 6. edition. McGraw-Hill International edition. 1997; 530–535

50. Cumhuriyet Ertekin: Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik: , İzmir 2006; S: 882–911

51. Snell S.R: Klinik nöroanatomi yıldırım M(çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000;459–478

52. Rhodes RH, Wightman RH: Nucleus of the tractus solitarius metastasis relationships to respiratory arrest? Can J Neurol Sci. 2000; 27: 328

53. Chusid J.G.: Correlative neuroanatomy and functional neurology. Lange Medical publications/Los Angeles, California. 1988; 162–179

54. Assessment: Clinical Autonomic Testing of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittees of the American Academy of neurology. Neurology: 1996; 46: 873–880

55. Özcan C., Bölük A., Şenol M., Yılmaz H., Yoloğlu.: Lepra hastalarında sempatik deri yanıtı. Lepr. Mec. 1994; 14–22,

56. Shahani B., Halperin J.J.: Boulou P., Cohes J.: Sympathetic Skin Response method of assessing axon dysfunction in peripheral neuropathies. J. Neurol. Neurosurg psychiatry. 1984; 47: 536–542,

57. Elie B.,Gutheues P.: Sympathetic skin response Normal result in differnt experimental condition. *Electroenceph. Clin. Neuropysiol.* 1990; 76: 258-267
58. Yokata T.,Hayaahi M.,Tanaba H.,Taugagoahi H.: Sympathetic skin response in with cerebellar degeneration *Arch. Neurol.* 1993; 50: 422-427,
59. Shahani B.T.,Day T.J.,Cros b.Et al: R-R Intervali variation and the synpathetic skin response in the assesment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch. Neurol.* 1990; 46: 639–664
60. Mc Leon L.G., Tuck R.R.: Disorgers of autonomic nervous system(part): Investigation and treatment. *Annals of neurology*, 1987;21: 519–529
61. Kirby JR, Fowler CV, Gosling JA, et al: Bladder dysfunction in distal autonomic neuropathy of acute onset. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 762
62. Weiss HD: The physiology of human penile erection. *Ann intern med.* 1972; 76: 792
63. Mathias CJ: Autonomic diseases clinical featuresand laboratory evalutaion. *J Nerol. Neurosurg. Psycliatry*, 2003;74: 31–34
64. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opinion Cardiology* 1998; 13: 36–44
65. Malik M, Wichterle D, Schmidt G. Heart rate turbulence. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 65–69.
66. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 258:916–918.
67. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. *Diabetologica* 1977; 13: 137–140.

68. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*.1996; 93: 1043-1065
69. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10: 487–498
70. Kayıkçioğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Degiskenligi. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29: 238–245
71. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88–101
72. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; 351:478–484
73. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59. 256–262
74. Quintana M, Lindvall K, Brolund F, Storck N, Lindblad LE, Ryden L. Markers of risk after acute myocardial infarction. A comparison of clinical variables, ambulatory and exercise electrocardiography, echocardiography, and stress echocardiography *Coron Artery Dis* 1997; 8: 327–334
75. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications- the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52: 15–820

76. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A follow-up study. *Diabetes Care* 1985; 8: 129–133
77. Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, Aronson D. Effect of glisemic control on heart rate variability in Type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 687–691
78. Weston PJ, James MA, Panerai RB, McNally P, Potter JF, Thurston H. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 42:141–148
79. Bravenboer B, Hendriksen P-H, Oey LP, Gispen W-H, van Huffelen AC, Erkelens DW. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16: 1249–1253
80. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994; 10: 339 – 383
81. Barbosa Filho J, Barbosa PR, Cordovil I. Autonomic modulation of the heart in systemic arterial hypertension. *Arq Bras Cardiol* 2002;78: 189–195
82. Davis TP, Alexander J, Lesch M: Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: A clinical review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1993; 3: 245,
83. Lindgren A, Wohlfart B, Pahlm O, et al: Electrocardiographic changes in stroke patients without primary heart disease. *Clin Physiol.*1994;14: 223
84. Giubilei F, Strano S, Lino S, et al: Autonomic nervous activity during sleep in middle cerebral artery infarction. 1998; 8: 118

85. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, et al: Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke*. 1994; 25:787

86. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, et al: Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke*. 1996; 27. 2059,
87. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J: Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke*.1994; 25: 113

88. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topcuoğlu MA, et al: Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke*. 1999; 30: 1307

89. Meglic B, Kobal J, Osredkar J, et al: Autonomic nervous system function in patients with acute brainstem stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11: 2

90. David S. Goldstein ve ark. *Clinical Catecholamine Neurochemistry: A Legacy of Julius Axelrod*. Cellular and Molecular Neurobiology. 2006; Vol. 26, Nos. 4–6

91. Peerless SJ, Griffiths JC: Plasma catecholamines following subarachnoid hemorrhage. *Ann Roy Coll Phys Surg (Canada)*. 1972; 5: 48–49

92. Benedict CR, Loach AB: Sympathetic nervous system activity in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*.1978 9: 237–244

93. Sever PS, Birch M, Osikowska B et al: Plasma noradrenaline in 24. essential hypertension, *Lancet*. 1977; 1: 1078–1081

94. Franco-Morselli R, Elghozi JL, Joly E et al: Increased plasma adrenaline concentrations in benign essential hypertension. *Br 25. Med J*. 1977; 3: 1251–1254

95. Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ: Plasma noradrenaline increases with age. *Nature*. 1976; 261: 333–335

96. Neil-Dwyer G, Cruickshank J, Stott A et al: The urinary catecholamine and plasma cortisol levels in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 1974; 22: 375–382
97. Orlandi G., Fanucchi S., Strate G. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute. *Acta neurol. Scand.* 2000; 102:317–321
98. Myers MG, Norris JW, Hacinski VC, Sole MJ: Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981;12: 200–204
99. M. Barber a J.J. Morton P.W. Macfarlane N. Barlow G. Roditi D.J. Stott Elevated Troponin Levels Are Associated with Sympathoadrenal Activation in Acute Ischaemic Stroke *Cerebrovasc Dis* 2007;23:260–266
100. O'Brien E, Sheridean J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13: 397 – 348.
101. Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM: Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton res.* 1996; 6: 131–140
102. Oppenheimer SM. the anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke.*1993;24: 1-3-15.
103. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke* 2004;35: 2094–2098
104. korpelainen JK Sotainemi KA Huikuri A HV, Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 1008–1013

105. D. Sander, MD; K. Winbeck, MD; J. Klingelhöfer, MD; Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke: neurology: 2001;57: 833–838
106. M.Barber a J.J. Morton P.W. Macfarlane N. Barlow G. Roditi D.J. Stott Elevated Troponin Levels Are Associated with Sympathoadrenal Activation in Acute Ischaemic Stroke Cerebrovasc Dis 2007;23: 260–266
107. M. strittmater, S.Meyer, C.Ficher, T.George: Location-dependent patterns in cardio-autonomic dysfunction in ischaemic stroke; eur. Neurol 2003; 50: 30–18
108. Myers MG, Norris JW, Hacinski VC, Sole MJ: Plasma norepinephrine in stroke. Stroke 1981;12: 200–204
109. Y.Nishioka, H. Sashika, N. Andho, O. Tochikubo: Relation Between 24-h Heart Rate Variability and Blood Pressure Fluctuation During Exercise in Stroke Patients: Circulation Journal. 2005;Vol.69: 717–721
110. E. Mıhçı, F.Kardelen, N.Yılmaz, B. Dora, S. Balkan Hemisferik Enfarktlı Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliğinin Tilt Testi Sırasında Değerlendirilmesi Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi. 2007; 13.3:81–85