



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**EL VE ENSE SEMPATİK DERİ YANITLARI İLE KAN BASINCI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. MERVE ÖNERLİ

UZMANLIK TEZİ

BOLU 2020



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

EL VE ENSE SEMPATİK DERİ YANITLARI İLE KAN BASINCI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. MERVE ÖNERLİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. SERPİL YILDIZ

BOLU 2020

ÖZET

EL VE ENSE SEMPATİK DERİ YANITLARI İLE KAN BASINCI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Esansiyel hipertansiyonun (HT) doğrudan tanımlanmış bir nedeni bulunmamakla birlikte sempatik aşırı aktivasyonun risk faktörleri arasında olduğu uzun yıllardır tartışılmaktadır. Bu çalışma; yeni tanı almış farklı evrelerdeki esansiyel hipertansif hastalarda sempatik nöral mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve sempatik deri yanıtı (SDY) ölçümlerinin enseden kayıtlanmasının kardiyak sempatik innervasyonu göstermede elden kayıtlamaya göre daha duyarlı olup olmadığını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya bilinen herhangi bir kronik hastalık ve/veya ilaç kullanım öyküsü bulunmayan yaş ortalaması 34.4 ± 8.6 olan 10 kadın, 12 erkek olmak üzere toplam 22 evre 1 HT'li hasta, yaş ortalaması 37.2 ± 8.8 olan 2 kadın 28 erkek olmak üzere toplam 30 evre 2 HT'li hasta ve yaş ortalaması 32.3 ± 8.3 olan 17 kadın, 11 erkek olmak üzere toplam 28 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Her olgunun sağ ve sol olmak üzere iki yanlı kan basıncı değerleri ölçülmüş ve ardından ense ve el bölgelerinden iki yanlı SDY çalışılmıştır.

Evre 1 HT grubunda, sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubuna göre ense ve el SDY amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca evre 1 HT'si olan hastaların tamamında bilateral ense SDY elde edilebilmişken, sağlıklı kontrol grubunun %50'sinde ve evre 2 HT grubunun ise %70'inde bilateral ense SDY elde edilebilmiştir. Bilateral yanıtı gruplar değerlendirildiğinde maksimum amplitüdlere dört kayıt konumunda aynı uyaranla ve farklı uyaranla eş zamanlı olarak ortaya çıkanlar karşılaştırıldığında alt gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).

Bu çalışma HT'nin başlangıç döneminde sempatik aktivitede artış olduğunu ve ilerleyen dönemlerde bu artışın regrese olduğunu, erken dönemdeki bu artışın gösterilmesinde ense SDY ölçümlerinin elden yapılan ölçümlere göre daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, kan basıncı, otonom sinir sistemi, sempatik aktivasyon, sempatik deri yanıtı

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN HAND AND NECK SYMPATHETIC SKIN RESPONSES WITH BLOOD PRESSURE

It has been discussed for many years that sympathetic overactivity is among the risk factors, although there is no identified cause of essential hypertension. This study is carried out to investigate whether the recording of sympathetic skin response (SSR) measurements from the neck is more sensitive than hand recording in showing cardiac sympathetic innervation. Furthermore, it is performed to provide a better understanding of sympathetic neural mechanisms in newly diagnosed hypertensive patients with different stages of the disease.

22 stage-1 hypertensive (10 females and 12 males, with an average age of 34.4 ± 8.6), 30 stage-2 hypertensive (2 women and 28 men, with an average age of 37.2 ± 8.8), and 28 healthy control (17 women and 11 men, with an average age of 32.3 ± 8.3) patients with no known chronic disease and/or drug use history participate in the study. Bilateral blood pressure values are measured for each case from the right and left side, and then bilateral SSRs from the neck and hand regions are studied.

In the stage-1 hypertension group, neck and hand SSR amplitude values are statistically significantly higher than healthy control and stage-2 hypertension group ($p < 0.05$). Besides, bilateral neck SSR is obtained in all patients with stage-1 hypertension, while bilateral neck SSR is obtained in 50% of the healthy control group and 70% of the stage-2 hypertension group. When the groups with bilateral responses are evaluated, a statistically significant difference is found between the subgroups of the maximum amplitudes compared to those that appear simultaneously with the same stimuli and different stimuli in four recording positions ($p < 0.05$).

This study shows that in the initial period of hypertension, there is an increase that is regressed in the following periods in sympathetic activity, and neck SSR measurements indicate better results than the hand measurements in denoting this early increase.

Keywords: Hypertension, blood pressure, autonomic nervous system, sympathetic activation, sympathetic skin response

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca hem mesleki tecrübeleri hem de hayat tecrübeleri ile bana yol gösteren, hayatımda tanışma ve birlikte çalışma fırsatı bulduğum için hep çok şanslı hissedeceğim, meslek hayatım boyunca hastalara gösterdikleri halden anlayan yaklaşımlarını ve çalışkanlıklarını örnek alacağım, bolca neşe, zeka ve nezaketin bir arada toplandığı çok değerli hocalarım Prof. Dr. Nebil Yıldız ve Prof. Dr. Serpil Yıldız'a çok teşekkür ediyorum. Sizi çok seviyorum, dilerim yollarımız bir şekilde yeniden kesişir.

Eğitim sürem boyunca pozitif enerjisi ve neşeli tavırları ile hatırladığım, bana iletişimin ne kadar önemli olduğunu öğreten, moralimizi bozuk gördüğünde dertlenip sorunlarımızı çözmeye uğraşan, asistanlarına adeta annelik yapan, tez sürecimde benimle birlikte hasta arayan ve tüm aşamalarında yardımcı olan sevgili hocam Doç. Dr. Şule Aydın Türkoğlu'na çok teşekkür ediyorum.

Asistanlık sürem boyunca bana bilgiye nasıl ulaşacağımı gösteren, sürekli bir şeyler öğretmeye çabalayan ve kendisinden çok şey öğrendiğim, pratik zekası ve yaptığı esprilerle her ortamı pozitifleştiren, zor günlerimde desteğini esirgemeyip abilik yapan, sevgili hocam Doç. Dr. Muhammed Nur Ögün'e ve Bolu serüvenimde çok günüme neşe katan bal küpü oğluşu Eymen'e ve melek eşi Berivan'a çok teşekkür ediyorum.

Asistanlığımın son dönemlerinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum bölümdeki diğer hocalarım yanı sıra rotasyona gittiğim bölümlerde eğitimime katkı sağlayan değerli hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca istatistik çalışmalarına katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Oya Kalaycıoğlu'na, tezimin istatistik ve tartışma bölümleri için verdiği fikirler ve katkılarından dolayı Doç Dr. Mehmet Hamid Boztaş'a ve tezime olan katkıları yanı sıra asistanlığım boyunca dostluğundan ötürü Dr. Öğr. Üyesi Ramazan Kurul'a çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirmeyen sevgili EMG teknisyenlerimiz ve asistanlığım boyunca işlerimi kolaylaştıran bölüm sekreterlerimize teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm tez hastalarım teşekkür ederim.

Hayatımın daimi ve koşulsuz destek ekibi, sevgimi kelimelerle ifade etmekte zorlandığım çekirdek ailemin biricik üyeleri sevgili babam Bedii Murat Önerli'ye, sevgili annem Hatice Önerli'ye ve kardeşim Ahmet Berke Önerli'ye sonsuz teşekkür ediyorum.

Ve son olarak, canım sevgilim ve yol arkadaşım Serkan Yener'e her zaman yanımda olduğu, asistanlık ve tez sürecim dahil ilk günden beri bana şaheste bir yolculuk yaşattığı için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

• ONAY SAYFASI	
• ÖZET	iii
• ABSTRACT	iv
• TEŞEKKÜR	v
• İÇİNDEKİLER	vi
• TABLOLAR	ix
• ŞEKİLLER	xi
• FOTOĞRAFLAR	xii
• SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Otonom Sinir Sistemi	3
2.1.1. Tarihçesi.....	3
2.1.2. Anatomisi ve fizyolojisi.....	4
2.1.3 Sempatik sinir sistemi	4
2.1.4 Parasempatik sinir sistemi	10
2.1.5. Kardiyak otonom innervasyon.....	13
2.1.5.1. Kan basıncının nöronal kontrolü	19
2.2.Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması	21
2.3.Hipertansiyon ve Sempatik Sinir Sistemi.....	22
2.4. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi	26
2.4.1. Kardiyovasküler otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi	27
2.4.2. Spesifik kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri	29
2.4.2.1. Sudomotor değerlendirme	29
2.4.2.2. Termoregülatuar terleme testi.....	30

2.4.2.3. Kantitatif sudomotor akson refleksi ter testi.....	31
2.4.2.4. Sudomotor fonksiyonun kantitatif direkt ve indirekt testi.....	32
2.4.2.5. Sensitif terleme testi	32
2.4.2.6. Kaşık testi	33
2.4.2.7. Sudoscan.....	33
2.4.2.8. Mikronörografi	33
2.4.2.9. Sempatik deri yanıtları.....	34
2.4.2.9.1. Sempatik deri yanıtlarının orijini	34
2.4.2.9.2. Ter üretiminin temel mekanizmaları	34
2.4.2.9.3. Ter üretiminin fonksiyonel regülasyonu	35
2.4.2.9.4. Sempatik deri yanıtının spinal ve supraspinal kontrolü.....	37
2.4.2.9.5. Sempatik deri yanıtı kayıtlama: metodlar ve prosedürler	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Araştırmanın Tipi	42
3.2. Örneklem ve Hastaların Seçimi.....	42
3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	43
3.4. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri	43
3.5. Veri Toplama Araçları.....	43
3.5.1. Sosyodemografik veri formu	43
3.5.2. Sempatik deri yanıtı ölçümleri.....	43
3.6. İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR.....	49
4.1 Çalışma Örneklem Özeti	49
4.2.Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarının Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	50
4.3.Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Kan Basıncı ve Kalp Hızı Verilerinin Karşılaştırılması	55
4.4. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Grubunda Ense ve Elden Kayıtlanan Sempatik Deri Yanıtı Paternleri	58

4.5. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarının Ense Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Karşılaştırılması.....	58
4.6. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarının El Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Karşılaştırılması.....	61
4.7. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarında Aynı Uyararla Sağ ve Sol Tarafta Eş Zamanlı Ortaya Çıkan Ense ve El Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Karşılaştırılması	62
4.8. Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Değerleri ile El ve Ense Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Korelasyonu	65
4.9. Yanıtsızlığın Değerlendirilmesi	66
5. TARTIŞMA	67
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
6. KAYNAKLAR	80
7. EKLER.....	90
ÖZGEÇMİŞ.....	95

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Güncel ACC/AHA ve ESC/ESH kılavuzlarına göre HT tanımı ve sınıflandırması.....	22
Tablo 2. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması.....	51
Tablo 3. El ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması.....	52
Tablo 4. Sağlıklı kontrol grubunda el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	53
Tablo 5. Evre 1 HT grubunda el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	54
Tablo 6. Evre 2 HT grubunda el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması	54
Tablo 7. Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı ve Kalp Hızı Verilerinin Sağ Kol ve Sol Kol Arasında Karşılaştırılması.....	56
Tablo 8. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Kan Basıncı ve Kalp Hızı Verilerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	57
Tablo 9. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Grubunda El ve Enseden Kayıtlanan SDY Paternleri.....	58
Tablo 10. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Ense SDY Verileri Açısından Karşılaştırılması.....	59
Tablo 11. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Ense SDY Verilerinin Post-hoc Karşılaştırılması.....	59
Tablo 12. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının El SDY Verileri Açısından Karşılaştırılması	61
Tablo 13. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının El SDY Verilerinin Post-hoc Karşılaştırılması.....	62
Tablo 14. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarında Aynı Uyaranla Sağ ve Sol Tarafta Eş Zamanlı Ortaya Çıkan Ense SDY Verilerinin Karşılaştırılması	63

Tablo 15. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarında Aynı Uyararla Sağ ve Sol Tarafta Eş Zamanlı Ortaya Çıkan El SDY Verilerinin Karşılaştırılması.	64
Tablo 16. Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Değerleri ile El ve Ense SDY Verilerinin Korelasyon Değerleri	65
Tablo 17. Gruplar arasında yanıtsızlığın karşılaştırılması	66
Tablo 18. Bilateral yanıtli olan ve bilateral yanıtli olmayan gruplar arasında OAB değerlerinin karşılaştırılması	66



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1.Beyin sapı ve hipotalamustaki otonom kontrol alanları.	6
Şekil 2.Omurilik, sempatik zincir, spinal sinirler ve periferik sempatik sinirler arasındaki bağlantılar	7
Şekil 3. SSS özet.	7
Şekil 4. SSS'ye genel bakış.....	9
Şekil 5. PSS'nin organizasyonu.	11
Şekil 6. PSS'ye genel bakış.....	11
Şekil 7.Sempatik ve parasempatik yolların reseptörleri ve nörotransmitterleri.	12
Şekil 8.Kalbin sempatik innervasyonu.....	14
Şekil 9.Kardiyak otonomik afferent yollar.....	16
Şekil 10.Kardiyak otonomik efferent yollar.....	16
Şekil 11.Kardiyak otonom innervasyon özet.	19
Şekil 12. Evre 1 ve evre 2 HT gelişim mekanizmasını açıklayan akış şeması.	25
Şekil 13.Sağlıklı kontrol grubuna ait ense SDY örneği.	47
Şekil 14. Evre 1 HT grubuna ait ense SDY örneği.	47
Şekil 15. Evre-2 HT grubuna ait ense SDY örneği.	48
Şekil 16. Çalışma örnekleme özeti.	49
Şekil 17. Grupların yaşa göre dağılımı.	50
Şekil 18. Grupların ortalama kan basıncı değerlerine göre dağılımı.	57
Şekil 19. Grupların sağ ense SDY amplitüd değerlerine göre dağılımı.	60
Şekil 20. Grupların sol ense SDY amplitüd değerlerine göre dağılımı.....	60

FOTOĞRAFLAR

Fotoğraf	Sayfa
Fotoğraf 1.El SDY kayıtlaması (aktif elektrot).....	44
Fotoğraf 2.El SDY kayıtlaması (referans elektrot)	45
Fotoğraf 3.Tek yanlı (sağ) ense SDY kayıtlaması	45
Fotoğraf 4.İki yanlı ense SDY kayıtlaması	46



SİMGELER VE KISALTMALAR

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µm	Mikrometre
µV	Mikrovolt
mV	Milivolt
Ca ⁺²	Kalsiyum
Cl ⁻²	Klor
K ⁺¹	Potasyum
Na ⁺¹	Sodyum
cm	Santimetre
dk	Dakika
Hz	Hertz
mA	Miliamper
mm ³	Milimetre küp
mmHg	Milimetre civa
ms	Milisaniye
nm	Nanometre
n	Birey sayısı
p	İstatistiksel Yanılma Payı
s	Saniye
ACC	Amerika Kardiyoloji Akademisi
Ach	Asetilkolin
AHA	Amerika Kalp Derneği

ASK	Anterior Singulat Korteks
ATP	Adenozin Tri Fosfat
AV	Atriyoventriküler
CVLM	Kaudal ventrolateral medulla
DKN	Dorsal Kommissural Nükleus
DMV	Dorsal Motor nükleus Vagus
EDA	Elektrodermal Aktivite
ESC	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
ESH	Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
EMG	Elektromiyografi
GSR	Galvanik cilt yanıtı
HT	Hipertansiyon
ISI	İnterstimulus İnterval
İLF	İntermediyo-Lateralis pars Funikularis
İLP	İntermediyo-Lateralis pars Prinsipialis
İML	İnter-Mediyo-Lateral
JNC	Birleşik Ulusal Komite
KB	Kan basıncı
KDIRT	Sudomotor Fonksiyonun Kantitatif Direkt ve İndirekt Testi
KSART	Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Ter Testi
MSNA	Kas Sempatik Sinir Aktivitesi
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NA	Nükleus Ambiguus
NE	Norepinefrin
NİK	Nükleus İnter-Kalatus spinalis
NİKPE	Nükleus İnter-Kalatus pars Para-Epandimalis

NPY	Nöropeptit Y
NREM	REM dışı dönem (Non-REM)
NSR	Nonspesifik elektrodermal yanıt
NTS	Nükleus Traktus Solitaryus
OAB	Ortalama Arteriyel Basınç
OSS	Otonom Sinir Sistemi
Ort	Ortalama
Örn	Örneğin
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PRV	Psödorabies virüsü
PSS	Parasempatik Sinir Sistemi
REM	Hızlı göz hareketleri
RVLM	Rostral Ventro-Lateral Medulla
SA	Sinoatriyal
SCR	Deri direnç yanıtı
SDY	Sempatik Deri Yanıtı
SİF	Küçük Yoğun Florasan
SON	Santral Otonomik Nükleus
SS	Standart Sapma
SSG	Superior Servikal Ganglion
SSN	Spinal Sempatik afferent Nöronlar
SSNA	Deri Sempatik Sinir Aktivitesi
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
STT	Sensitif Terleme Testi
TRH	Tirotropin Salgılayıcı Hormon
TTT	Termoregülatuar Terleme Testi

VIP

Vazoaktif Intestinal Peptid



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansif hastaların %90-95'ini etkileyen esansiyel hipertansiyonun (HT) doğrudan tanımlanmış bir nedeni bulunmamaktadır. HT tanımında kan basıncı (KB) değerleri birçok kılavuzda 140/90 sınırından daha aşağı seviyelere çekilmiştir. 2017 ACC/AHA kılavuzuna göre; KB değerinin 130-139/80-89 olması evre 1 HT, $\geq 140/90$ olması evre 2 HT olarak tanımlanmaktadır. HT ile ilişkili obezite, tuz duyarlılığı, genetik yatkınlık, obstrüktif uyku apnesi, insülin direnci, sempatik aşırı aktivite gibi çeşitli risk faktörleri bilinmesine rağmen HT patofizyolojisi halen belirsizliğini korumaktadır. Normotansif deneklerde sempatik stimülasyonun; kalp hızı, kardiyak kontraktilite (ejeksiyon kuvveti) ve periferik dirençte artışa neden olduğu çok uzun zamandır bilinmesine rağmen hipertansif kişilerde sempatik aktivite, kardiyak kontraktilite ve HT arasındaki ilişki bu kadar net gösterilememiştir.

Otonom sinir sistemi (OSS); periferik vasküler sistem ve böbrekler üzerinden, basınç, hacim ve kemoreseptör sinyalleri yoluyla, kardiyak çıktıyı ve vasküler direnci artırıp sıvı tutulmasına neden olarak kardiyovasküler homeostazın korunmasında merkezi bir rol oynar. OSS'nin bir parçası olan sempatik sinir sisteminin (SSS) kardiyovasküler kontrolde iyi bilinen primer rolü ise, KB'nin korunması ve arteriyel baroreflaks yoluyla kan akışının saniyeler ile dakikalar içerisinde düzenlenmesidir (kısa süreli düzenleme). Bununla birlikte, SSS'nin bu yönü, KB'nin uzun vadeli düzenlenmesinde ek rolü hakkında yeni kanıtlar ortaya çıktıkça gelişmektedir. HT'de artan sempatik aktivitenin mekanizmaları karmaşıktır ve hem periferik hem de merkezi seviyelerde baroreflaks yollarındaki değişiklikleri içermektedir. Arteriyel baroreseptörlerin HT hastalarında daha yüksek bir eşik düzeye sıfırlandığını ve arteriyel basınç normalleştiğinde bu periferik sıfırlamanın her zaman normale dönmediğini bilmekteyiz.

HT patogenezinde önemli rol üstlenen sempatik aktiviteyi göstermede mikronörografik çalışmalar ve organ spesifik rejyonel norepinefrin (NE) salınımını ölçen nörogörüntüleme teknikleri sempatik deri yanıtı (SDY) ölçümünden daha duyarlı olsa da SDY non-invaziv, ulaşılabilir ve kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle öne çıkmaktadır. Çalışmamızda SDY ölçümünde klasik yöntem olan elden kayıtlama yanında enseden kayıtlama da yaptık. Kayıt elektrotlarını ensede C7

servikal vertebra spinöz çıkıntısını palpe edip iki seviye altına (T2 seviyesine) yerleştirerek anatomik olarak kardiyak sempatik preganglionik nöronlara yakın olmayı hedefledik. Bu seviyeden kayıtlama yapma amacımız; teorik olarak kardiyak sempatik innervasyonu en iyi gösterebilecek yanıtları elde edebilme hipotezimize dayanmaktadır.

Sonuç olarak temelde çalışmamızın amacı; yeni tanı almış farklı evrelerdeki esansiyel hipertansif hastalarda sempatik nöral mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlamak ve invaziv olmayan bir yöntem olan SDY ölçümlerinin enseden kayıtlanmasının kardiyak sempatik innervasyonu göstermede elden kayıtlamaya göre daha duyarlı olduğunu göstermektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Otonom Sinir Sistemi

2.1.1. Tarihçesi

Langley ve Gaskell, on dokuzuncu yüzyılın sonunda yaptıkları çalışmalarla OSS'yi anlama konusunda devrim yaratmışlardır. Cambridge Üniversitesi'nden bir fizyolog olan Langley, 1898'de "otonom sinir sistemi" terimini kullanmış ve üç ayrı bileşen belirlemiştir (sempatik, parasempatik ve enterik) (1,2).

Gaskell, özellikle OSS'nin anatomik düzeninin kaydedilmesinde önemli çalışmalarda bulunmuştur; ayrıca Langley ile birlikte preganglionik sinirlerin spinal kord dışındaki seyri ve sempatik ve parasempatik otonom sinir sistemleri arasındaki temel farklılıkları tanımlamışlardır (3).

Langley'in bir öğrencisi olan Elliot, hem adrenal medulladaki sekretuar hücrelerin (kromaffin hücreler) hem de postganglionik sempatik nöronların aynı ektodermal sempatoblastlardan derive olduğunu belirtmiştir. Postganglionik sempatik sinirlerin etkilerini, adrenal salgılayarak ortaya çıkardığını öne sürmüştür. Aynı zamanda hem postganglionik parasempatik sinirlerin hem de spinal motor sinirlerin, iskelet kasının innervasyonunu ortak bir nörotransmitter yani asetilkolin (Ach) aracılığıyla sağladığını öne sürmüştür (2,3).

Henry Dale (Elliot'tan sonra Langley'in yanında araştırma görevlisi olarak çalışan öğrencisi) Ach ile parasempatik sinir sistemi (PSS) eylemlerinin benzerliklerini açıklamıştır. (Dale aynı zamanda sempatik ve parasempatik sinir sistemleri terimlerini detaylandırmıştır). Ach'yi hızla parçalayan endojen bir kolinesteraz varlığını doğru bir şekilde varsaydıysa da, Ach'nin PSS tarafından salgılandığını öne sürmemiştir. Etkiyi oluşturan transmitterin sinirlerden salgılandığını ifade eden kişi Dale'in yakın arkadaşı Loewi'dir. Otto Loewi, 1921'de izole kurbağa kalpleri üzerine yaptığı deney ile bunun böyle olduğunu kanıtlamıştır. Bu çalışmada, iki kurbağa kalbinin biri sağlam diğeri kesik olan sempatik ve parasempatik sinirlerini karşılaştırmıştır. İnnerve kalpte parasempatik sinirin elektriksel uyarılmasının kalp hızında bir azalmaya yol açtığını ve sempatik sinirin uyarılmasının kalp hızında artışa neden olduğunu göstermiştir (4).

2.1.2. Anatomisi ve fizyolojisi

OSS, yapısal ve işlevsel olarak, iç ve dış çevre arasında arayüz oluşturacak şekilde konumlandırılarak, homeostazisi sağlamak için vücut fonksiyonlarını koordine eden (kardiyovasküler kontrol ve solunum kontrolü, termal regülasyon, gastrointestinal fonksiyonlar, miksiyon ve defekasyon fonksiyonları, üreme, metabolik ve endokrin fizyoloji) ve strese adaptif yanıtlar (dövüş veya kaç) oluşturan bir sistemdir. Bu nedenle, OSS türlerin üremesinin yanı sıra hayatta kalmayı sağlamada oldukça önemli bir fonkisyona sahiptir. OSS'nin eylemleri genel olarak istemli değildir (5).

Bu karmaşık roller, santral ve periferik olarak koordine edilen davranışsal ve fizyolojik tepkilerin entegrasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan karmaşık tepkiler gerektirir. OSS, sempatik sistem (torakolomber-adrenerjik), parasempatik sistem (kranyosakral-kolinerjik) ve enterik sistem (nonadrenerjik-nonkolinerjik) olarak tanımlanan üç komponentten oluşur (5,6).

2.1.3 Sempatik sinir sistemi

SSS, spinal kordun torakolomber segmentleri içindeki hücre gövdelerinin, üç ayrı şekilde dağılmış ganglionlarda (paravertebral, prevertebral ve previsseral veya terminal ganglia) bulunan sempatik nöronlara preganglionik efferent innervasyon sağlaması için, spinal ve periferik düzeyde organize olmuştur (5).

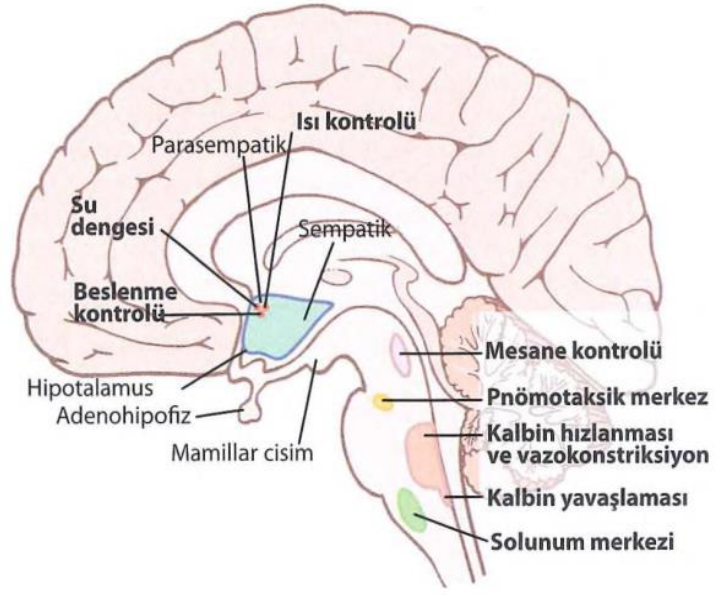
Paravertebral ganglionlar, vertebral kolon boyunca bilateral olarak yerleştirilmiş eşleştirilmiş yapılardır. Bunlar, internal karotid arterlerin bifurkasyon bölgesinde yerleşmiş superior servikal ganglionlardan (SSG) sakral bölgede bulunan ganglionlara kadar uzanır. Toplamda üç servikal ganglion (superior, orta ve inferior servikal ganglion; inferior servikal ganglion genellikle serviko-torasik veya stellat ganglion olarak bilinir; çünkü inferior servikal ve ilk torasik paravertebral ganglionların birleşmesiyle oluşan kaynaşmış bir yapıdır), on bir torasik ganglion, dört lomber ganglion ve dört veya beş sakral ganglion bulunur (7).

Prevertebral ganglionlar, aort ve vertebral kolonun önünde yer alan orta hat yapılarıdır ve çölyak gangliyonlar, aortiko-renal ganglionlar ve superior ve inferior mezenterik ganglionlar ile temsil edilirler. Previsseral veya terminal ganglionlar, hedef organlara yakın lokalize olmuş küçük sempatik ganglion koleksiyonlarıdır; aksonları

sınırlı mesafeleri kapsadığı için kısa noradrenerjik nöronlar olarak da adlandırılırlar (8). SSS'de genel olarak, preganglionik lifler nispeten kısa ve postganglionik lifler ise oldukça uzundur. Bu postsinaptik nöronların aksonları genellikle miyelinsizdir ve küçük çaplıdır ($<5\mu\text{m}$). Sempatik nöronların hedef organları arasında düz kas ve kalp kası, glandüler yapılar ve parankimal organlar (örneğin; karaciğer, böbrek, mesane, üreme organları, kaslar vb.) ve ayrıca diğer kutanöz yapılar bulunur. Sempatik periferik ganglionlara presinaptik girdi götüren spinal hücreler, her ne kadar ufak değişiklikler olsa da, kordun ilk torasik ve ikinci lumbar seviyesi arasında yerleşmişlerdir (T1-L2 arası) (6,9).

Temel nöronların genellikle omurilik gri cevherinin lateral boynuzunda (intermediolateral hücre kolonu -IML) bulunduğu görülmüştür, ancak dört ana otonom nöron grubu vardır. Bunlar; intermediolateralis pars principalis (ILP), intermediolateralis pars funicularis (ILF), nükleus interkalatus spinalis (NIK) ve santral otonomik nükleus (SON) veya dorsal komissural nükleus (DKN)'tur. (anatomik adlandırması; nükleus interkalatus pars paraependimalis'tir (NIKPE)). Paravertebral ganglionlar için presinaptik liflerin %85-90 'ı ILP veya ILF'deki hücre gövdelerinden orjin alır. Prevertebral ganglionlar ve terminal ganglionlar ise, SON / DKN'den daha büyük miktarda preganglionik terminal alır. Nükleus interkalatus ayrıca preganglionik liflere de katkıda bulunur, ancak bunların kapsamı tam olarak anlaşılmamıştır ve muhtemelen sınırlıdır (9,10).

Bu spinal otonomik nükleuslar, merkezi sinir sisteminin (MSS) birçok seviyesinde bulunan multiple iletili sistemden önemli miktarda supraspinal girdi alır; diensefalon (hipotalamus) ve beyin sapı (raphe nükleusu, locus seruleus, retiküler formasyon ve ventral lateral medulla) en büyük girdiyi sağlar ve horizontal kesitlerde görülen innervasyon paterni, sinir terminallerinin dağılımının merdiven benzeri düzenini ortaya koymaktadır. Beyin sapındaki ve hipotalamustaki otonom kontrol alanları Şekil 1'de gösterilmiştir. Spesifik sistemlerin kaynağını veya seyrini ayrıntılandırmaksızın, bu merdiven benzeri yapıdaki preganglionik nöronları etkileyen aşağıda belirtilen farklı nörotransmitter sistemlerinden bahsedilmesi gerekir: monoaminler- epinefrin, NE, serotonin; nöropeptitler- substans P, tiotropin salgılayıcı hormon (TRH), met-enkefalin, vasopressin, oksitosin ve nöropeptit Y (NPY); aminoasitler - glutamat, GABA ve glisin (11).

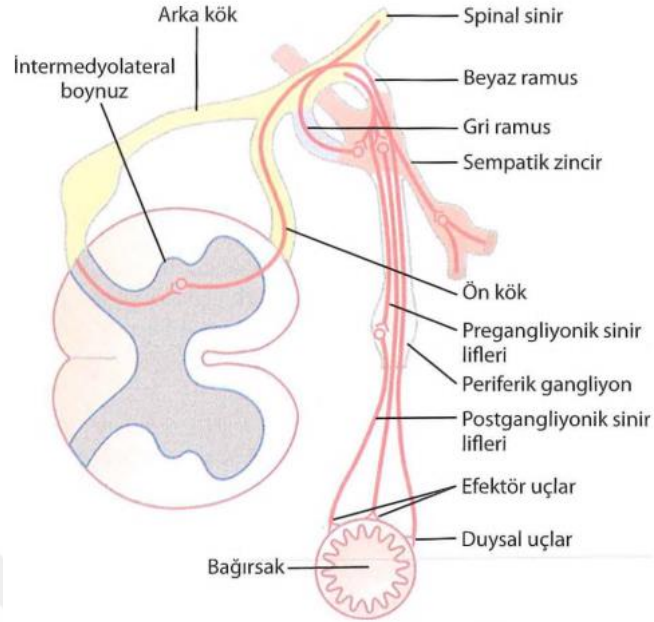


Şekil 1. Beyin sapı ve hipotalamustaki otonom kontrol alanları. Guyton and Hall Physiology 13.baskı (8)'dan uyarlanmıştır.

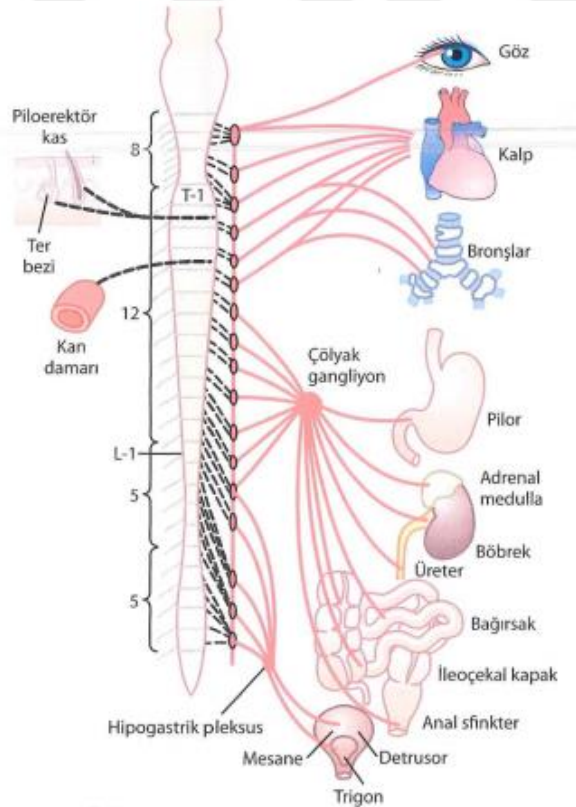
Kuşkusuz, daha birçok nörotransmitter var ve daha fazlası bulunacaktır. Bu supraspinal sistemlerin işlev bozukluğunun veya bu nörotransmitterlerin hastalık veya farmakolojik ajanlar tarafından değiştirilmesinin, periferik ganglionların spinal kontrolünü değiştireceği ve klinik işlev bozukluğu ile sonuçlanacağı açıktır (11).

Spinal kordtan periferik ganglionlara çıkış, bazı overlap (üst üste binme)ler haricinde segmental olarak düzenlenmiştir. Retrograd izleme çalışmaları bir rostral-kaudal gradyan olduğunu gösterir: SSG, T1–T3; stellat ganglionlar T1-T6; adrenal gland T5–T11; çölyak ve superior mezenterik ganglionlar T5–T12; inferior mezenterik ve hipogastrik ganglionlar L1-L2 spinal segmentlerden innervasyon alırlar (8).

Çapı küçük (2-5µm) ve ince miyelinli olan bu presinaptik lifler, paravertebral zincire katılmak için beyaz rami toplulukları vasıtasıyla ventral köklerden çıkar ya da aynı seviyedeki ilgili ganglionları doğrudan innerve eder ya da zincir boyunca ilerleyerek bir hedef gangliyonu birçok seviyede innerve ederler. Postsinaptik liflerin dağılımı da rejyonel bir patern izler; baş, yüz ve boyun servikal gangliyadan innervasyon alırken (spinal segment T1–4), üst ekstremité ve toraks stellat ve üst torasik gangliondan (spinal segment T1–8); alt gövde ve abdomen alt torasik ganglionlardan (spinal segment T4-12) ve pelvik bölge ve alt ekstremité sakral ganglionlardan (spinal segment T10–L2) innervasyon alır (5). SSS'nin organizasyonu şekil 2 ve şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Omurilik, sempatik zincir, spinal sinirler ve periferik sempatik sinirler arasındaki bağlantılar. Wehrwein ve ark. (12) 'ndan uyarlanmıştır.



Şekil 3. SSS özet. Siyah kesikli çizgiler gri ramuslar içinden geçerek kan damarlarına, ter bezlerine ve piloerektör kaslara dağılmak üzere spinal sinirlere giden postgangliyonik lifleri göstermektedir. Essentials of Anatomy & Physiology 7. baskı (13)'dan uyarlanmıştır.

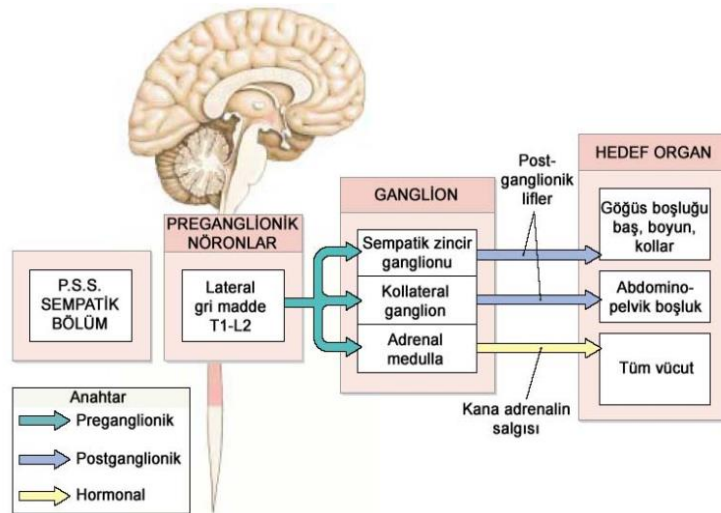
Yakın geçmişte psödo-rabies virüsü (PRV) kullanılarak trans-nöronal izleme tekniklerinin tanıtılmasıyla, periferik ganglionlara bu virüsü enjekte etmek ve PRV'nin trans-sinaptik geçişini incelemek mümkün olmuştur (7). Bu şekilde, enjeksiyon yapılan periferik ganglionları innerve eden spesifik preganglionik nöron kümelerine projekte olan supraspinal nöronlar incelenebilmiştir. Bu çalışmalar sırasında ilginç bir şekilde, torakolomber sempatik akışı etkileyen yaygın bir merkezi yollar kümesi etiketlenmiştir. Örneğin; SSG, stellat veya çölyak gangliolarına veya adrenal bezine yapılan enjeksiyonlardan sonra, beş beyin bölgesi alanı etiketlenmiştir. Bu alanlar; ventromedial ve rostral ventrolateral medulla, kaudal raphe nükleusu, A5 noradrenerjik hücre grubu ve hipotalamusun paraventriküler çekirdeğidir. Görünüşe göre, bu merkezi alanlar, torakolomber akışın benzer yollarında koordine edilen düzenleyici işlevleri paylaşmaktadır. Aynı çalışmalar diğer beyin alanlarının sadece belirli gangliolar ile etiklendiğini göstermektedir; bu nedenle, bölgeye özel merkezi kontrolün de olduğu düşünülmektedir (8).

SSS'deki postganglionik lifler, hedef organlara ulaşmak için oldukça uzun yollar dolaşmaktadır. Örneğin, SSG'den çıkan lifler; lakrimal bezler, parotis bezleri, pineal bez ve pupiller gibi hedef organlara ulaşmak için ekstrakraniyal ve intrakraniyal vasküler dokuyu geçer. Stellat ganglion lifleri, üst ekstremiteler ve eldeki vasküler ve kutanöz hedeflere ulaşmak için brakial plexustan geçerler. Abdomende, paravertebral ganglionlardan köken alan aksonlar, iç organların yanı sıra mezenterik damarları da geçer. Lomber ve sakral paravertebral ganglionlar, distal vasküler yapılar ve ayaklardaki kutanöz yapılara ulaşmak için periferik sinirler ve kan damarları boyunca distal bir şekilde ilerler. İnsanlarda, bacağın innervasyonu 50 cm uzunluğunda sempatik bir akson gerektirir ve toplam çapı 1.2 μm ve aksonal hacmi yaklaşık 565.000 μ^3 'tür. (1).

Otonomik nöroeffektör kavşak; genellikle MSS'de veya iskelet kası motor uç plaklarında gözlenen, zayıf tanımlanmış bir sinaptik yapıdır. Miyelinsiz, çok dallı postganglionik lifler, hedeflerine yaklaştıkça boncuklanma şeklinde genişlemeler (varikozite) gösterirler. Bu varikoziteler statik değildir; 0.5 ila 2 μm çapında ve yaklaşık 1.0 μm uzunluğunda yapılar olarak ilerlerler. Varikozite miktarı, innerve edilen hedefe bağlı olarak, mm^3 başına 10,000 ila 2 milyon arasında değişmektedir. Varikozitler, mitokondri ve çeşitli transmitterleri içeren veziküller ile doludur ve hedef

organlarından farklı mesafelerde yerleşmişlerdir (1,6). Örneğin, düz kaslar değerlendirildiğinde bu mesafe; vas deferens'te 20 nm iken büyük arterlerde 1-2-2 µm olacak şekilde değişir. Bir anlamda, impuls bir otonom akson boyunca hareket ederken transmitterin serbest bırakılması gerçekleştirilir. Kısıtlayıcı bir sinaptik düzenlemenin olmaması, salınan nörotransmitterin bir hedef organ boyunca çeşitli mesafelere yayılmasına ve sempatik aktivasyonun genel etkisini genişleterek çoklu reseptörleri aktive etmesine izin verir. Noradrenerjik liflerde her varikozitede 100 ila 1000 vezikül bulunur. Geleneksel bilgiler, vezikül özelliklerinin transmitter sistemini gösterdiğini öne sürmektedir. Örneğin; küçük granüler veziküller noradrenerjiktir, küçük agranüler veziküller kolinerjiktir; büyük granüler veziküller ise peptiderjiktir. Ancak, bu korelasyonların istisnaları mevcuttur (6).

Periferik sempatik ganglionlardaki başlıca nöron fenotipi, genellikle hücre gövdesinden ziyade dendritlerde daha çok bulunan sinapslarla karakterize multipolar noradrenerjik nöronlardır. Hangi gangliyonların incelendiğine bağlı olmakla birlikte; çalışmalar gangliyon hücrelerinin %80-95'inin katekolamin biyosentezindeki hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz pozitif olduğunu veya pozitif katekolamin floresansına sahip olduğunu göstermektedir. Kalan hücreler bir transmitter karışımına sahiptir veya postganglionik kolinerjik hücrelerdir (sempatik fonksiyonun sudomotor ve periostal bileşenleri). Sempatik ganglionlar içerisinde küçük yoğun floresan (SIF) nöronlardan küçük bir grup bulunmaktadır. SIF hücrelerinde tanımlanan transmitterler arasında dopamin, epinefrin veya serotonin bulunur (12). SSS'ye genel bakış şekil 4'te özetlenmiştir.



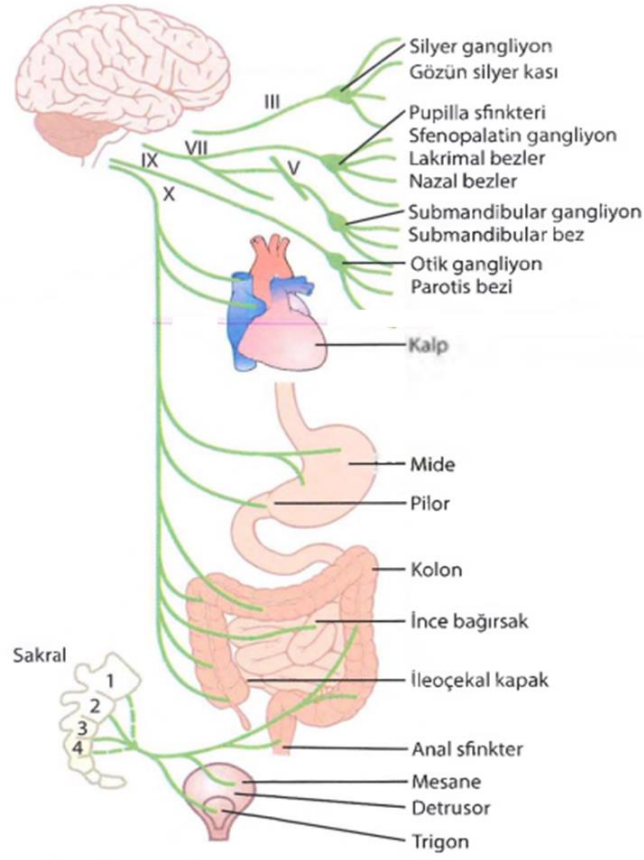
Şekil 4. SSS'ye genel bakış. Guyton ve Hall Fizyoloji 12.baskı (14)'dan alınmıştır.

2.1.4 Parasempatik sinir sistemi

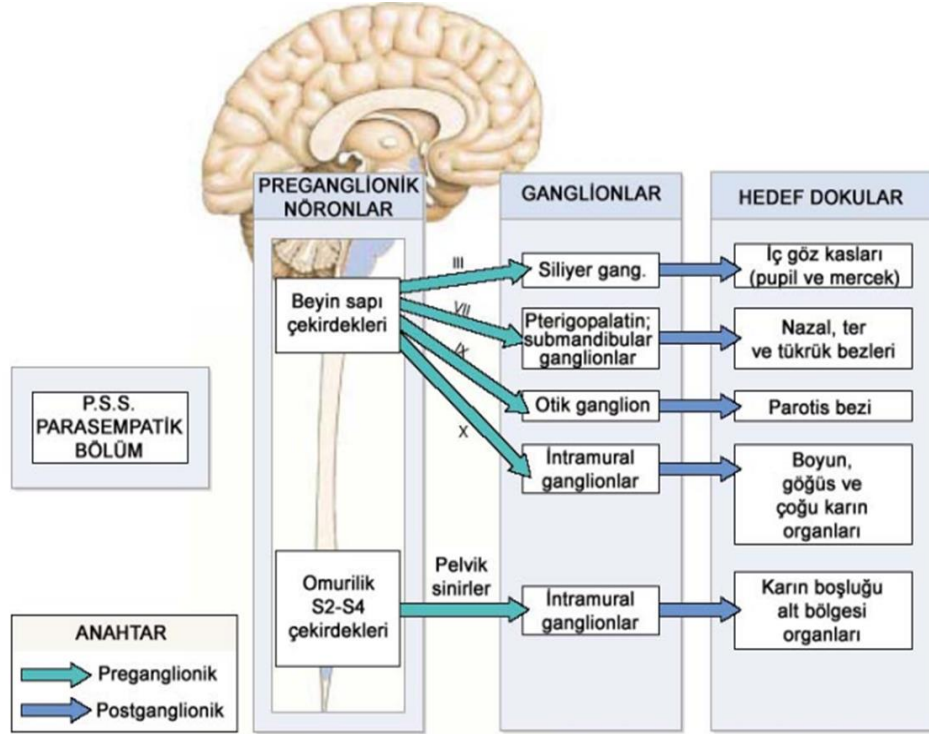
Kranyosakral akış, PSS'nin periferik ganglionlarının efferent innervasyonunu sağlayan merkezi nöronal yolların kaynağıdır. Bu yolağa kranial sinirlerden III, VII, IX ve X dahil olur ve sakral akış, büyük ölçüde sakral kordun 2, 3 ve 4. seviyesi ile sınırlıdır. Preganglionik innervasyon, ganglion sinapslarında Ach salgılayan bu terminallerde büyük ölçüde kolinerjiktir. MSS'nin aksine postsinaptik majör transmitter Ach'dir. Bu kolinerjik nöronlar ayrıca diğer transmitter maddeleri de içerirler: örneğin; preganglionik nöronlar enkefalinleri içerir ve ganglionik kolinerjik nöronlar sıklıkla vazoaktif intestinal peptid (VIP) ve / veya NPY içerir (8,12).

Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık %75'i X. kranyal sinir (vagus) içinde seyrederek tüm vücuda dağılır. Bu nedenle PSS'den bahsederken akla ilk vagus siniri gelmelidir. Vagus; kalbe, akciğerlere, özofagusa, mideye, ince bağırsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine parasempatik sinirler yollar. Üçüncü kranyal sinir içindeki parasempatik lifler pupilla sfinkter ve gözün silyer kasına gider. Yedinci kranyal sinir içindeki parasempatik lifler lakrimal glandlara, submandibular glandlara, dokuzuncu kranyal sinirden gelenler ise parotis bezine giderler. Sakral parasempatik lifler pelvik sinirler içinde toplanırlar. Bu sinirler medulla spinalisin her iki yanında uzanan sakral pleksusu büyük ölçüde S2 ve S3 kökleri düzeyinde terk ederler ve bunların periferik lifleri desendan kolona, rektuma, mesaneye ve üreterlerin alt bölümüne dağılırlar. Sakral pleksustan kaynaklanan bu parasempatik lifler dış genital organları da innerve ederek ereksiyonu sağlarlar (8).

Sempatik sistem gibi parasempatik sistem de hem preganglionik hem de postganglionik nöronlar bulundurur. Bununla birlikte, birkaç kranial parasempatik sinir dışında, preganglionik lifler hedef organa kadar kesintisiz olarak ilerler. Postganglionik nöronlar organ duvarlarında yerleşmiştir. Preganglionik lifler, bu postganglionik nöronlarla sinaps yapar ve son derece kısa olan postganglionik lifler, innerve edecekleri organlara uzanırlar. Parasempatik postganglionik nöronların visseral organlardaki bu lokalizasyonu, sempatik ganglionların düzeninden oldukça farklıdır; çünkü sempatik postganglionik nöronların hücre gövdeleri hemen hemen her zaman sempatik zincirin ganglionlarında veya hedef organın kendisinden ziyade abomendeki farklı ganglionlarda bulunur (1,8). PSS şekil 6'da özetlenmiştir.

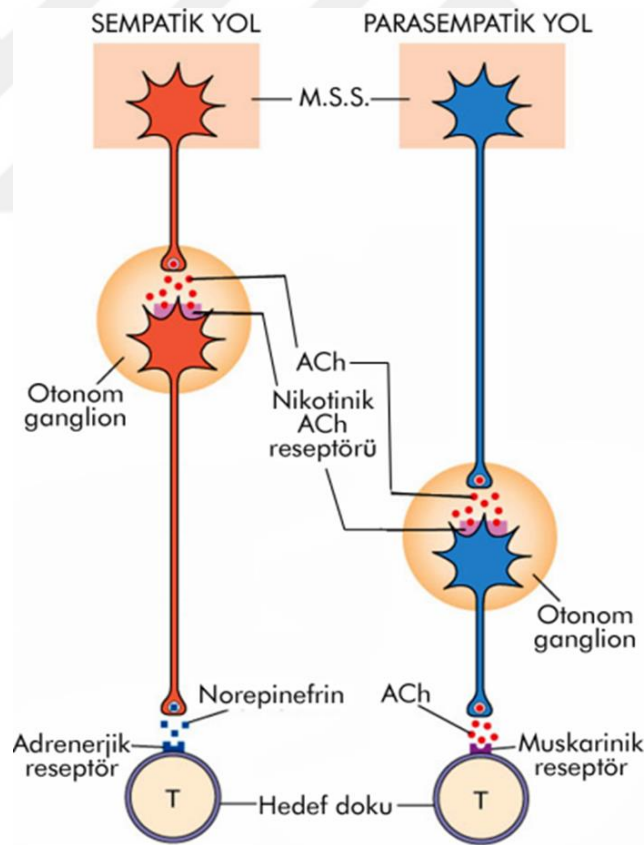


Şekil 5. PSS'nin organizasyonu. Berne & Levy Physiology 7. baskı (15)'dan uyarlanmıştır.



Şekil 6. PSS'ye genel bakış. Guyton ve Hall Fizyoloji 12. baskı (14)'dan alınmıştır.

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri, temelde iki sinaptik transmitter olan Ach veya NE'den birini salgılar. Ach salgılayan liflere kolinerjik, NE salgılayanlara ise adrenerjik adı verilir, bu epinefrinin diğer adı olan adrenalinden türetilmiş bir terimdir (6). Tüm preganglionik nöronlar hem SSS'de hem de PSS'de kolinerjiktir. Ach veya Ach benzeri maddeler, ganglionlara uygulandığında hem sempatik hem de parasempatik postganglionik nöronları uyarır. Parasempatik sistemin postganglionik nöronlarının neredeyse tamamı kolinerjiktir. Tersine, postganglionik sempatik nöronların çoğu adrenerjiktir. Ancak postganglionik sempatik sinir lifleri; ter bezlerinde, tüylerin piloerektör kaslarında ve çok az sayıda kan damarında kolinerjiktir. Bu nörotransmitterler farklı organlarda farklı etkiler gösterirler, Ach parasempatik bir transmitter ve NE ise sempatik bir transmitter olarak rol alır (6)(8). Sempatik ve parasempatik yolların reseptörleri ve nörotransmitterleri açısından karşılaştırılması şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Sempatik ve parasempatik yolların reseptörleri ve nörotransmitterleri. Ach, asetilkolin; MSS, merkezi sinir sistemi. Berne & Levy Physiology 7. baskı (15)'dan uyarlanmıştır.

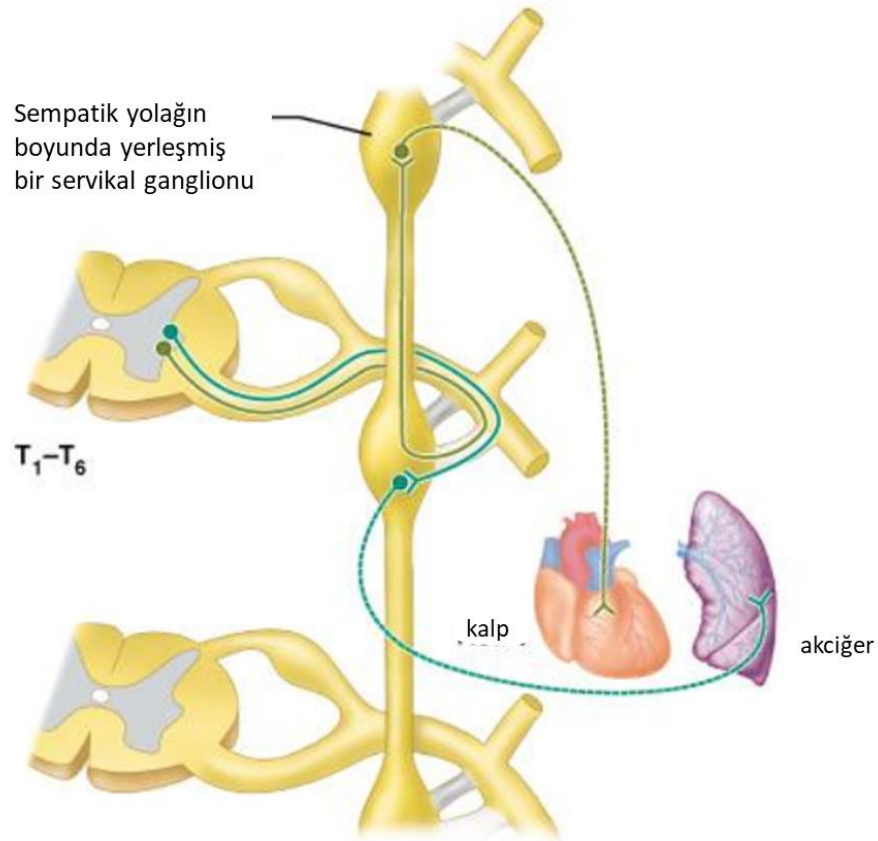
2.1.5. Kardiyak otonom innervasyon

Kalbin otonom innervasyonunun gelişim süreci uterus başlasa da, fonksiyonel nörokardiyal eşleşme postnatal süreçte de devam eder. Otonomik imbalans ve düzensiz kardiyak innervasyon; kardiyak aritmi, kalp yetmezliği ve ani kardiyak ölüm gibi mortal sonuçlar doğurabilir (16). OSS'nin sempatik ve parasempatik kolları arasındaki denge kalp atış hızını, iletim hızını ve her kasılmanın gücünü düzenlemek için gerekliken; sempatik tonus, kemirgenlerde bazal kalp atış hızını belirlemede parasempatik tonusa göre baskındır. Bu, bir kemirgenin kalbini tüm sempatik ve parasempatik girdilerden arındırdığınızda daha yavaş çalışacağı anlamına gelir. Çünkü istirahatte sempatik innervasyonun kalp hızını artırma uyarısı, kalp atış hızını yavaşlatmak isteyen parasempatik uyarandan daha güçlüdür. Bu nedenle, sempatik girdilerin kaldırılmasının kalp atış hızı üzerinde daha büyük bir fizyolojik etkisi vardır ve bunun sonucu olarak total denerve bir kalpte atım hızı düşecektir (16,17).

Kalp fonksiyonunun nöronal kontrolü, bir dizi refleks kontrol ağını içeren karmaşık bir olgudur. Tüm iletişim ağı üçe ayrılabilir; 1) spinal kord ve medullanın bulunduğu yüksek kontrol merkezi, 2) intratorasik ekstrakardiyak ganglionlar ve 3) intrinsik kardiyak ganglionlar. Bu ağlar, hem yerel olarak etkileşime giren hem de kalp üzerindeki son etkinin ince ayarını yapmak için bağımsız olarak hareket eden afferent, efferent ve lokal devre nöronları içerir (17).

Kalbe preganglionik sempatik akış, spinal kord segmentlerinin lateral gri boynuzundan bir ile beş arası torasik vertebra seviyelerinden kaynaklanır (T1-T5). Preganglionik adrenerjik lifler ilk üç servikal ve sempatik zincirin en üstteki beş torasik ganglionunda sinaps yapar. Postganglionik adrenerjik lifler ise nodal ve iletken dokuların özel miyokard hücrelerine, miyokardın geneline ve koroner arterlere dağılırlar. Preganglionik parasempatik akış, vagus sinirinin dorsal çekirdeğinden kaynaklanır (16). Lifler, atriumun posterior duvarındaki mural gangliada ve atrioventriküler olukta sinaps yaparlar. Postganglionik kolinerjik lifler sempatik zincir ile aynı dokulara uzanır, ancak bu liflerden ventriküllere ve koroner arterlere doğrudan akış minimumdur. Bununla birlikte, sempatik ve parasempatik akış arasında etkileşim vardır. SSS, servikal ve torasik spinal kord seviyeleriyle önemli bir anatomik ilişki gösterir. Spinal kordtan gelen sempatik çıkış, ilk torasik vertebra'nın lateral

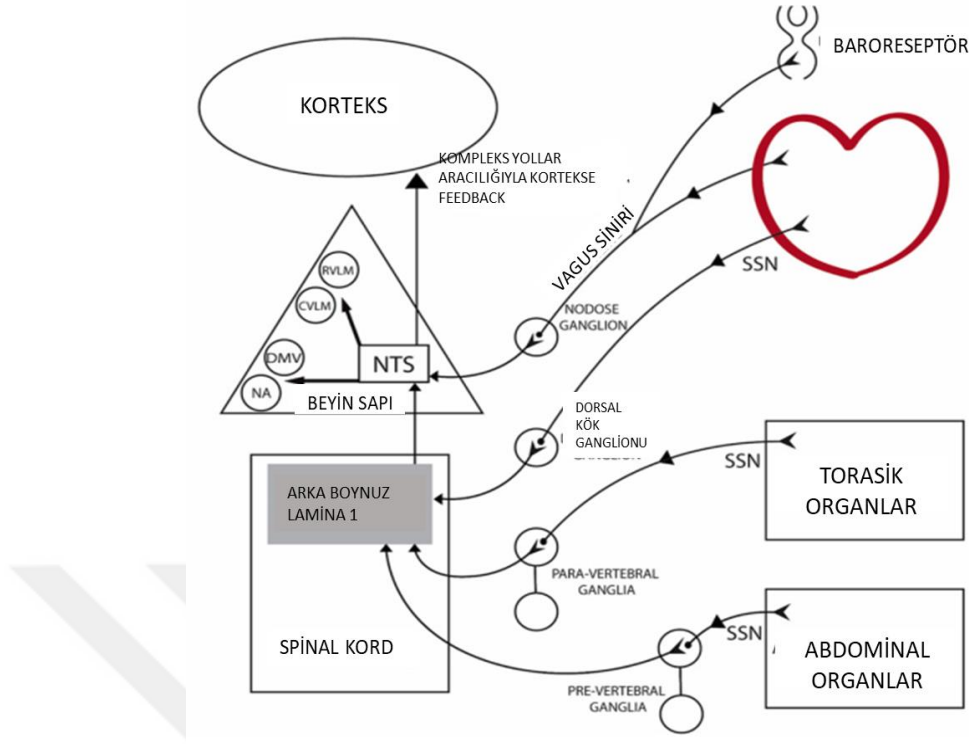
hornlarından ikinci lomber vertebra seviyesine (T1'den L2'ye) kadar uzanır. Baş, boyun, gövde duvarı ve ekstremiteler için hedeflenen lifler paravertebral ganglionlardan her seviyenin kendine ait spinal sinirlerine doğru hareket eder. Paravertebral sempatik ganglionlar, T1 ila L2 vertebra gövdelerinin posterior-lateraline yakın yerleşimlidir. Paravertebral sempatik zincir, T1 seviyesinin üzerine uzanır ve C7/T1 seviyesindeki servikotorasik veya stellat ganglionu içerir. C5/C6 seviyesindeki orta servikal sempatik ganglion ve C1/C2 seviyesindeki ise superior servikal sempatik ganglion olarak tanımlanır. Bahsedilen bu gangliyonlar ile servikal spinal sinirler arasında her seviyede etkileşim mevcuttur. Baş bölgesine ait olan tüm postsinaptik sempatik liflerin hücre gövdeleri, SSG'de bulunur (16,18). Oradan lifler, karotid arterlerin dallarını takip ederek karotid periarteriyel pleksusu oluşturmak için sefalik arter ramusundan geçer. Bu periarterial pleksus aynı zamanda okulomotor sinirin siliyer ganglionuna sempatik kökler sağlar (18). Kalbe sempatik akış şekil 8'de basitçe şematize edilmiştir.



Şekil 8. Kalbin sempatik innervasyonu. Essentials of Anatomy & Physiology 7. baskı (13)'dan uyarlanmıştır.

Kardiyak otonom innervasyona daha detaylı bakacak olursak; efferent preganglionik parasempatik nöronlar, primer olarak ventral lateral medullada lokalize olup kalpte dağılmış postganglionik nöronlarla sinaps yaparken spinal kordta bulunan sempatik efferent preganglionik nöronlar, sempatik zincirdeki postganglionik nöronları kalpten uzaklaştırırlar. Kalp aynı zamanda mekanosensör ve kemosensör sinir uçları veya reseptörleri içeren bir duyuusal innervasyon alır. Afferent lifler, nodoz (vagus sinirinin inferior ganglionu) ve dorsal kök ganglionundaki nöronlardan kaynaklanır ve sırasıyla vagal ve sempatik sinirler içinde kalbe taşınır (19).

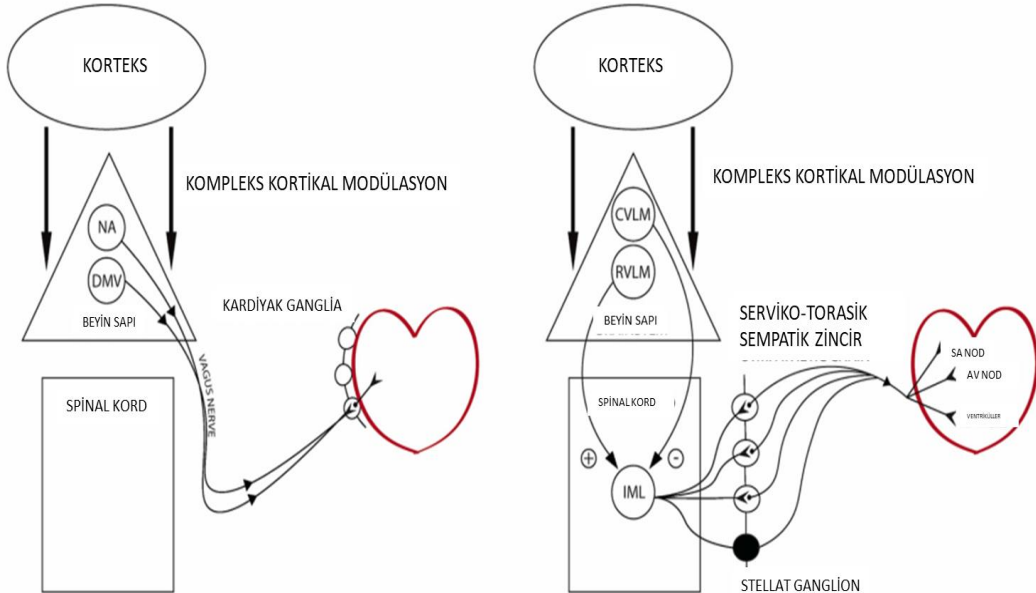
Sempatik efferent preganglionik nöronların hücre gövdeleri, servikal-torasik omurlardaki gri maddenin lateral hornunda yerleşmiştir. Lifler spinal kordu spinal sinirler içerisinde terk eder. Omuriliğin dışına çıktıktan sonra spinal sinirlerden ayrılırlar ve spinal kordun her iki yanında uzanan birbiriyle bağlantılı paravertebral sempatik zincire dağılırlar. Kardiyak sempatik sinirler sol ve sağ stellat ganglionlarda sinaps yaparlar (stellat ganglionlar; inferior servikal ve ilk torasik ganglionun birleşiminden oluşur). Efferent sempatik impulslar, sağ ve sol stellat ganglionun dalları olan *ansae subclaviae* aracılığıyla kalbe iletilirler. Postganglionik aksonlar öncelikle koroner arterlere takiben de miyokardiyuma girerler. Overlap olmasının yanında, en basit haliyle sol taraftaki kardiyak sinirler ventriküllerin ve atrioventriküler (AV) nodun anteriorunu innerve ederken, sağ taraftaki kardiyak sinirler sinoatriyal (SA) nodu ve ventriküllerin posterionu innerve ettiği söylenebilir (20,21). Kardiyak afferent ve efferent otonomik yollar şekil 9 ve 10'da şematize edilmiştir.



Şekil 9.Kardiyak otonomik afferent yollar. NTS, nükleus traktus solitarius; RVLM, rostral ventrolateral medulla; CVLM, kaudal ventrolateral medulla; DMV, dorsal motor nükleus vagus; NA, nükleus ambiguus; SSN, spinal sempatik afferent nöronlar. Jamali ve ark. (22)’ndan uyarlanmıştır.

EFFERENT PARASEMPATİK YOLAK

EFFERENT SEMPATİK YOLAK



Şekil 10.Kardiyak otonomik efferent yollar. NA, nükleus ambiguus; DMV, dorsal motor nükleus vagus; CVLM, kaudal ventrolateral medulla; RVLM, rostral ventrolateral medulla; IML, intermediolateral nükleus. Jamali ve ark. (22)’nden uyarlanmıştır.

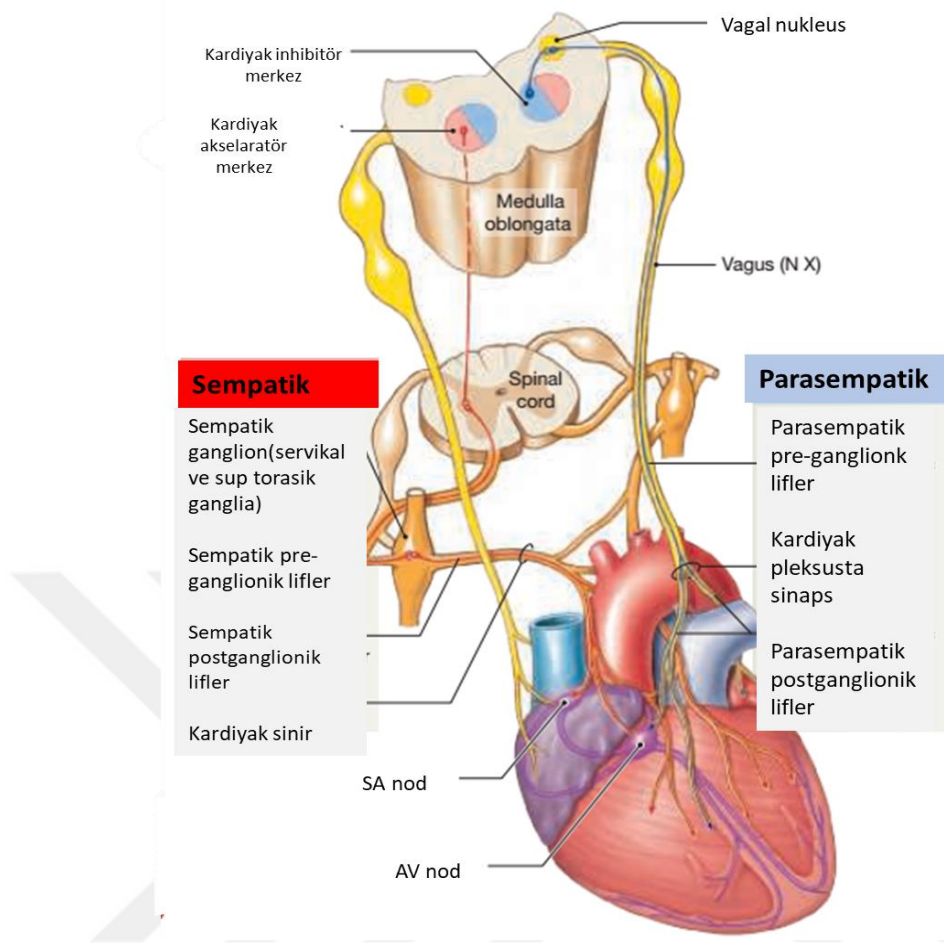
Parasempatik kardiyak innervasyon medulladaki dorsal vagal nükleuslardan kaynaklanır ve vagus sinirin sol ve sağ dallarıyla kalbe iletilir. Ganglionlar kardiyak vagal pleksusta veya atriyal duvarlarda bulunur. Postgangiyonik nöronlar, sempatik sistemdekinden çok daha kısadır ve atrium ve nodal dokuları kan damarları boyunca geçerler. Bazı postganglionik aksonların, AV nod üzerinden ventriküler miyokardiyuma girdiği bilinmektedir. Ventriküllerde parasempatik innervasyonun yoğunluğu atriumlardakinden daha az olmasına rağmen, vagal sinir stimülasyonu, SSS ve doğrudan elektrofizyolojik etkileşimle ventrikül otomatizasyonu ve repolarizasyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir (20,23).

Parasempatik sinirlerin kalbi uyarması, Ach'nin vagal uçlardan salınmasına neden olur, Ach kalpteki muskarinik M2 reseptörlerini aktive ederek ve nodal iletimini yavaşlatarak kalp hızının azalmasına neden olur. Bu fenomen, negatif kronotropik etki olarak bilinir. Kalp üzerindeki parasempatik etkinin hiperstimülasyonu, AV düğümündeki iletim bloğuna yatkın olan bradiaritmileri teşvik eder. Bu transmitterin kalp üzerinde iki ana etkisi vardır. Birincisi, SA nodun ritm hızını azaltır ve ikincisi, atriyal kas sistemi ile AV düğüm arasında yerleşmiş AV kavşaktaki liflerin uyarılabilirliğini azaltır, böylece kalp impulsunun ventriküllere geçişini yavaşlatır (24). Zayıf ve orta şiddette vagal stimülasyon, kalp atımının hızını genellikle normalin yarısı kadar küçük bir hıza düşürür. Vagusun kuvvetli stimülasyonu ise, SA nodun ritmik uyarılmasını tamamen durdurabilir veya kardiyak impulsun atriyumdan AV nod boyunca ventriküle geçişini tamamen engelleyebilir. Her iki durumda da, ritimsel eksitator sinyaller artık ventriküllere iletilemez. Ventriküller 5 ila 20 s boyunca atmayı durdurur, ancak daha sonra genellikle AV demetin ventriküler septal kısmında yer alan purkinje liflerinde bir nokta kendi kendine bir ritim geliştirir ve dakikada 15 ila 40 atış hızında bir ventriküler kasılmaya neden olur. Bu fenomene ventriküler kaçış denir (24).

Vagal sinir uçlarından salınan Ach, sinir lifi membranlarının, potasyum iyonlarına geçirgenliğini büyük ölçüde artırır, bu da, potasyumun iletken liflerden hızlı bir şekilde sızmasını sağlar. Böylece liflerin içindeki negatif yük artar ve bu etki dokuyu çok daha az uyarılabilir yapar, bu duruma hiperpolarizasyon denir. SA nodta hiperpolarizasyon durumu, SA nod liflerinin “istirahat” membran potansiyelini normal seviyesi olan -55 ila -60 milivolttan -65 ila -75 milivolt gibi çok daha negatif bir

seviyeye düşürür. Bu nedenle, hücre içine sodyum ve kalsiyum sızıntısından kaynaklanan SA nodun membran potansiyelinin yükselişi uyarılma eşiğine ulaşabilmek için daha uzun bir eksitasyon gerektirir. Bu durum, nodal liflerin ritmisitesini büyük ölçüde yavaşlatır (8). Eğer vagal stimülasyon yeterince güçlüyse, nodun ritmik spontan eksitasyonunu tamamen durdurmak mümkündür. AV düğümde vagal stimülasyonun neden olduğu bir hiperpolarizasyon durumu, düğümün içine giren küçük atriyal liflerin nodal lifleri uyarmak için yeterli potansiyel üretmesini zorlaştırır. Bu nedenle, kardiyak impulsun aksiyon potansiyeli taşıyıcı lifler vasıtasıyla AV nodal liflere iletimi için güvenlik faktörü azalır. Orta derecede bir azalma basitçe impuls iletimini geciktirir, ancak büyük bir azalma iletimi tamamen engeller (8,24).

Sempatik stimülasyon temel olarak, kalp üzerinde vagal stimülasyonun neden olduğu etkiler ile zıt etkilere neden olur. Sempatik sistem bu etkilerini, kalpte β_1 reseptörleri aktive eden ve aşağıda bahsedilen etkilere neden olan bir katekolamin olan NE salıvererek gösterir. Birincisi, SA nodun deşarj oranını artırır. İkincisi, kalbin tüm bölümlerinde iletim hızını ve eksitabilite seviyesini artırır. Üçüncüsü, hem atriyal hem de ventriküler alandaki tüm kardiyak kas sisteminin kasılma gücünü büyük ölçüde artırır (24,25). Kısacası, sempatik stimülasyon kalbin genel aktivitesini artırır. Maksimal sempatik stimülasyon kalp atım sıklığını üçe katlayabilir ve kalp kasılmasının gücünü iki katına çıkarabilir. Sempatik sinirlerin uyarılması, sempatik sinir uçlarında NE salınmasını sağlar. Bu hormonun kardiyak kas liflerine etki mekanizması biraz belirsizdir; ancak temel görüş, kas lifi zarlarının sodyum ve kalsiyum iyonlarına geçirgenliğini arttırdığı yönündedir. SA düğümde, sodyum kalsiyum geçirgenliğinin artması daha pozitif bir istirahat membran potansiyeline neden olur ve ayrıca diyastolik membran potansiyelinin self-eksitasyon eşik seviyesine doğru yukarı kayma hızında artışa neden olur, böylece self eksitasyonu hızlandırır ve dolayısıyla kalp atım hızı artar (25). Kardiyak otonom innervasyonun özeti şekil 11’de şematize edilmiştir.



Şekil 11.Kardiyak otonom innervasyon özet. SA, sinoatriyal; AV, atriyoventriküler. Essentials of Anatomy & Physiology 7. baskı (13)'dan uyarlanmıştır.

2.1.5.1. Kan basıncının nöronal kontrolü

KB; vasküler tonus, ventrikülün birim zamanda pompaladığı kan miktarı ve kalp hızına bağlı değişkenlik göstermektedir. Tüm bu bilgiler beyin sapına; kranial sinirlerden vagus, glossofaringeus veya spinal kordun asendan fasiküllerinden girer.

MSS'nin otonom merkezleri aşağıda belirtilen bölgelerdir:

- bulbar retiküler madde,
- periventriküler gri madde,
- lateroventriküler bulber parvosellüler ve giantosellüler nükleus (bunlar aktivatör çekirdeklerdir.)
- paramedian nükleus, ventral media kompleksi ve raphe nükleusu (son iki nükleus inhibitördür).

Bütün bunlar bulbusun vazomotor merkezi adı altında gruplandırılmıştır.

Ek olarak parasempatik diğer nükleusları da bu listeye eklemek gerekir:

- vagus sinirinin dorsal çekirdeği,
- nükleus tractus solitarius,
- nükleus ambiguus (26).

Ayrıca KB'nin hipotalamus anterior ve posterior nükleusları aracılığıyla da bir kontrol sistemi mevcuttur. Anterior hipotalamik nükleus KB'nin artmasından posterior nükleus ise azalmasından sorumludur (25). Kemoreseptörler ve baroreseptörler vazomotor merkeze sürekli olarak inhibitör impulslar gönderir. Aralarındaki temel fark; KB ve oksijen konsantrasyonuna göre dakikadaki deşarj sayısıdır. Tetikleyici ne kadar azsa vazomotor merkezin inhibisyonu da o kadar az olur ve bunun tersi de geçerlidir. Bu sistemin fizyolojisiyle ilgili pratik bir örnek verilecek olursa; bir kişi ayağa kalkarken, sağ kalbe venöz dönüş azalır. Bu nedenle, sol ventriküle ulaşan kan hacmi küçülür ve KB hafifçe düşer. KB'deki bu düşme sağ atriumdaki sinir lifleri ve ventriküllerdeki arteriyal baroreseptörler haricindeki C lifleri tarafından fark edilir. Kalbe olan sempatik akış artmakta, bu da kalp hızında bir artışa ve aralıklı vazokonstrüksiyona neden olmaktadır, buna karşın parasempatik akış azalmaktadır (15,26).

Tersi durumu, bir birey derin bir nefes aldığı anda görebiliriz. Derin nefes almak, sağ atriuma venöz dönüşü artırır. Bunun üzerine, sol ventriküle ulaşan ekstra hacim fark edilir. Bir cevap olarak, vazomotor merkez kendini inhibe eder ve parasempatik yanıt uyarılır. Sonuç olarak, KB ve kalp hızı düşer (Bezold-Jarisch refleksi). Terapötik uygulama üzerinden bir başka örnek, mandibula alt kısmının biraz daha aşağısında karotis bifurkasyonunda lokalize olan karotis sinüsüne yapılan masajdır. Bu alan üzerine baskı uygulandığında vagal afferent yolda bir artış durumu taklit edilmiş olur. Buna cevap olarak, aynı sinir rotasını kullanarak, vagal stimülasyonda KB ve kalp hızında azalmaya neden olan bir artış vardır. Sağ taraf stimülasyonu SA düğüm üzerinde daha güçlü bir vagal etkiye sahipken sol taraf stimülasyonu ise AV düğüm üzerinde daha güçlü bir vagal etkiye sahiptir (26,27).

2.2.Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

HT, dünyada en sık görülen kronik hastalık olmasının yanı sıra engellilik ve erken ölüm açısından da önde gelen risk faktörüdür. Dünya genelinde yaklaşık 1 milyar yetişkini etkiler, engelli yaşam yıllarının yaklaşık %9'unu oluşturur ve yılda 9 milyondan fazla ölümle ilişkilidir (28,29). Etkilenen kişilerde KB kontrolü; inme, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığının progresyonu, kalp yetmezliği ve sonuçta bunlara bağlı ortaya çıkan engellilik ve ölümler gibi komplikasyonların oluşumunu önemli ölçüde azaltır (30,31). 2017 ACC/AHA güncellenmiş kılavuzları yetkin diğer birçok kuruluş tarafından onaylanmıştır. Bu kılavuz, son birkaç dekadır sistolik KB için 140 mmHg ve diastolik KB için 90 mmHg olan HT tanısı eşiğini sistolik KB için 130 mmHg'ye ve diastolik KB için 80 mmHg'ye düşürmüştür. ESC/ESH 2018 kılavuzu ise sistolik KB değerleri 130-139 mmHg ve diastolik KB değerleri 80-89 mmHg aralığında olan hastaları yüksek-normal KB kategorisine ayırmış ve çok yüksek kardiyovasküler risk (özellikle koroner arter hastalığı) varlığında tedavi başlanması gerektiğini vurgulamıştır (32). JNC-7 kılavuzları ise, sistolik KB değerleri 130-139 mmHg ve diastolik KB değerleri 80-89 mmHg aralığında olan hastaları, sistolik KB 120 mmHg eşiğini geçtikçe artan kardiyovasküler risk derecesini gösteren kohort verilerine dayanarak “pre” hipertansif olarak sınıflandırmıştır (33). 2017 ACC/AHA kılavuzları, antihipertansiflerin ne zaman başlanacağını belirlemek için KB seviyelerinin yanı sıra kardiyovasküler risk tahminlerinin göz önünde bulundurulmasını önermektedir. Kılavuzlar, sistolik KB 130 mmHg ve daha yüksek veya diastolik KB 80 mmHg ve daha yüksek olduğunda yüksek kardiyovasküler risk taşıyanlarda antihipertansif tedavinin başlatılmasını önermektedir. Daha düşük kardiyovasküler hastalık riski olanlarda ise; sistolik KB 140 mmHg ve daha yüksek veya diastolik KB 90 mmHg ve daha yüksek olduğunda antihipertansif tedaviye başlanmasını önermektedir. Yüksek kardiyovasküler hastalık riski; klinik kohort verilerine göre koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği veya inme gibi klinik kardiyovasküler hastalığın olması veya 10 yıllık süreçte tahmini aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin %10 veya daha fazla olması şeklinde tanımlanmaktadır (34). Güncel ACC/AHA ve ESC/ESH kılavuzlarına göre HT tanımı ve sınıflandırması tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Güncel ACC/AHA ve ESC/ESH kılavuzlarına göre HT tanımı ve sınıflandırması. (32) ve (34) numaralı kaynaklardan derlenerek oluşturulmuştur.

	ACC/AHA 2017	ESC/ESH 2018
HT Tanımı (mmHg)	$\geq 130/80$	$\geq 140/90$
Normal KB Aralığı (mmHg)	Normal: $<120/80$ Yüksek: $120-129/<80$	Optimal: $<120/80$ Normal: $120-129/80-84$ Yüksek normal: $130-139/85-89$
HT Evreleri (mmHg)	Evre 1: $130-139/80-89$ Evre 2: $\geq 140/90$	Evre 1: $140-159/90-99$ Evre 2: $160-179/100-109$ Evre 3: $\geq 180/110$
Yaşa göre Hedef KB Değerleri (mmHg)	<65 yaş: $<130/80$ ≥ 65 yaş: $<130/80$	<65 yaş: $<120-129/70-79$ ≥ 65 yaş: $130-139/70-79$

HT, hipertansiyon. KB, kan basıncı.

2.3.Hipertansiyon ve Sempatik Sinir Sistemi

Kardiyak output ve sistemik vasküler tonus, vazokonstriktör ve vazodilatör kuvvetler arasındaki denge ile belirlenir. SSS'nin vazomotor ton üzerindeki etkileri nörotransmitterler (NE, epinefrin ve dopamin) ve adrenerjik reseptörler aracılığıyla sağlanır. Epinefrin adrenal medulladan salınırken NE esas olarak sinir terminallerinde depolandığı yer olan subsellüler granüllerden salınır (35). NE'nin %20'sinden azı sistemik dolaşımda bulunduğu için plazma seviyeleri sempatik aktivitenin ancak kaba bir göstergesi olabilir (36). Adrenerjik ve dopaminerjik reseptörler, nörotransmitterlerin vazomotor etkilerini gösterdikleri temel hedef bölgelerdir. Çeşitli dokular farklı yoğunluklarda α , β ve dopaminerjik reseptörler içerirler. α reseptörlerinin aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açarken, β reseptörlerinin aktivasyonu kardiyak outputu artırır. KB regülasyonunda dopaminerjik reseptörlerin kesin fizyolojik aktivitesi tam olarak anlaşılamamıştır. Tamamen anlaşılmayan kardiyovasküler etkilerin yanında; dopaminin hormonal sinyal, renal sodyum ve kan akışı üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir (37). Sonuç olarak KB ve kan volümü regülasyonunun; SSS, renin anjiyotensin sistemi ve renal sodyum atılımı arasındaki etkileşimlere bağlı olduğu bilinmektedir (38). KB'nin kontrolüyle ilgili

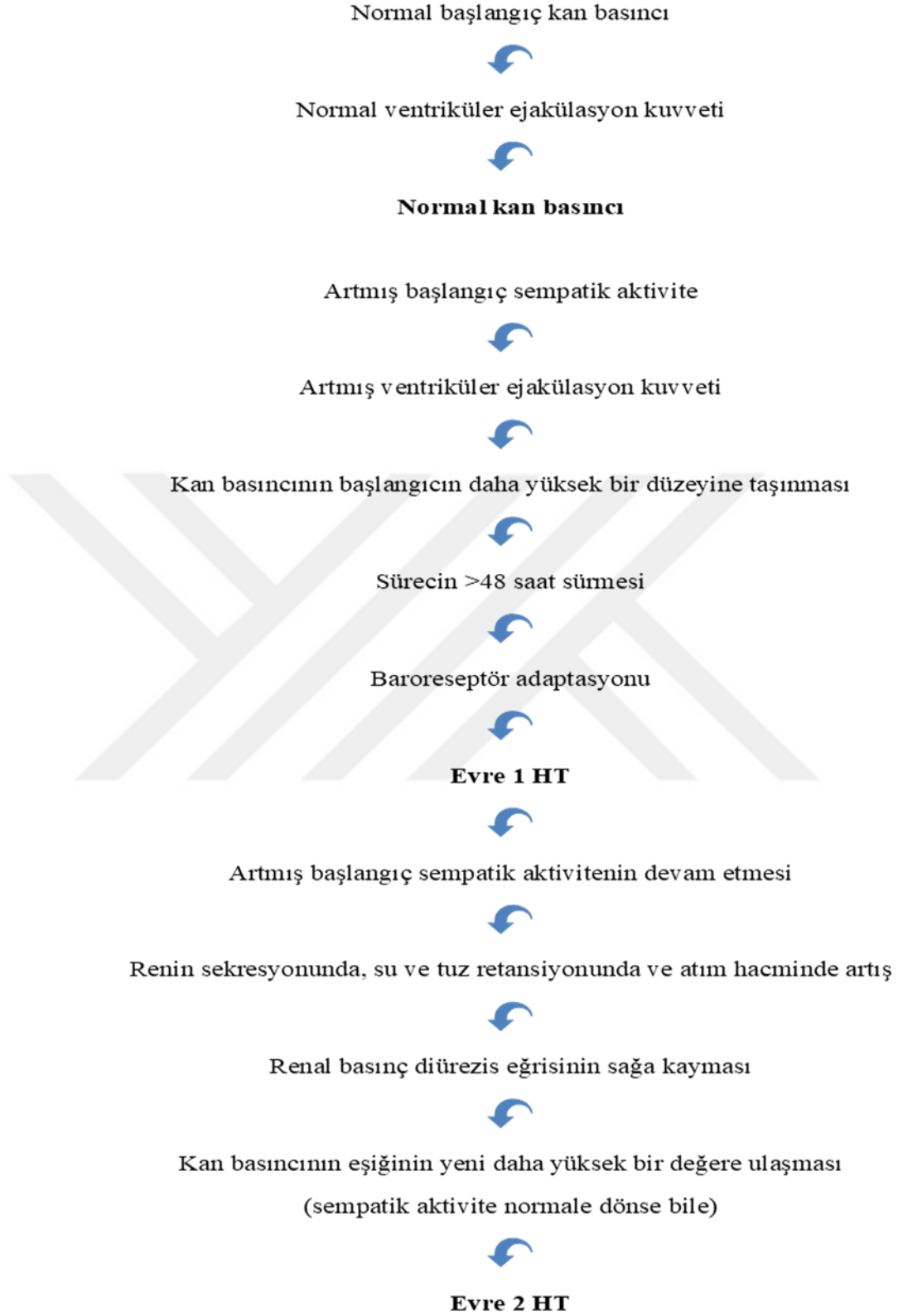
daha önceki yıllarda savunulan görüş, santral vazomotor merkezin rolünün kısa süreli hemodinamik değişikliklerle sınırlı olması şeklindeydi (39). Ancak adrenerjik akışın KB'nin uzun süreli regülasyonunda da kritik rol oynadığı günümüzde açıktır. Nöroadrenerjik akış ve arteriyel baroreseptörler arasındaki yakın ilişkiler göz önüne alındığında, arteriyel baroreseptörlerin uzun süreli KB kontrolünde de kritik bir rol oynadığı tahmin edilebilir. Günümüzde durumun böyle olduğu ve arteriyel baroreseptörlerin KB seviyelerinin sadece kısa değil, aynı zamanda uzun süreli düzenlenmesine de katkıda bulunduğu bilinmektedir (40). Üçüncü ventrikülün hipotalamus komşuluğunda yer alan antero-ventral bölgesinin KB, sempatik aktivite ve kan volümü homeostazının uzun süreli düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Beynin bu bölgesi sistemik dolaşımdaki hormonlara, KB'ye ve sıvı/ hacim değişikliklerine oldukça duyarlıdır. Sentezlenen eksitator ve inhibitör nörotransmitterler uzun süreli KB kontrolünde rol alan hipotalamusun paraventriküler nükleusuna yönlendirilirler (41).

Esansiyel HT'yi karakterize eden otonomik değişikliklerle ilgili diğer bazı konulardan bahsetmek gerekir. Birincisi, sempatik aşırı aktivasyon sadece genç ve orta yaş hipertansif hastaların bir özelliği değildir, KB yüksekliği özellikle sistolik değerleri etkilediğinde yaşlı hipertansif hastalarda da sempatik aşırı aktivasyon görülebilir. Gerçekten de sisto-diastolik veya izole sistolik HT'li yaşlı olgularda sempatik sinir akışı kaydedilip değerler yaşlı normotansif kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kesin bir sempatik aktivasyon gözlenmiştir (42). İkincisi, adrenerjik aktivasyondaki HT ilişkili artış; kalp, böbrekler ve iskelet kası vaskülarizasyonu gibi bazı spesifik bölgelere özgüdür (43,44). Üçüncüsü, "ofis içi" veya "ofis dışı" KB artışı tiplerinden bağımsız olarak sempatik aktivite HT'de artar. Bunun hem "beyaz önlük hipertansiyonu " dediğimiz özel durumda, yani klinik ölçümlerde yüksek ancak ayaktan normotansif olan bireylerde ve "maskeli" HT denilen klinik ölçümlerde normal ancak ayaktan yüksek KB ile karakterize edilen HT'de meydana geldiği gösterilmiştir (45,46).

Ayrıca adrenerjik aşırı aktivasyon belirli bir dereceye kadar sadece 24 saatlik mutlak KB yüküyle değil, aynı zamanda gündüz / gece KB farkıyla da ilişkili görünmektedir. Bu durum, Grassi ve ark. tarafından "*reverse dipping* (ters daldırma) modeli" gösteren HT hastalarında (yani KB değerlerinin gece boyunca herhangi bir

düşüşe uğramadığı, aksine artma eğilimi gösterdiği) derin hipertansif hastalarda görüldüğü daha belirgin bir sempatik aktivasyon varlığının gösterilmesi ile desteklenmiştir (47). Son olarak HT durumunda gözlenen adrenerjik aşırı aktivasyonun, hastalar arasındaki adrenerjik belirteçlerin davranışlarındaki değişkenlik göz önüne alındığında, çalışmalar arasında heterojenite gösterdiğini belirtmek gerekir (36). HT’de saptanan sempatik kardiyovasküler etkilerdeki artış sadece KB’nin yükselmesinin progresyonunda değil, aynı zamanda HT’ye bağlı hedef organ hasarının oluşmasında da rol oynar (36). Bu durum, sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda, komplike olmayan hipertansif hastalara kıyasla sempatik aktivasyon ve kardiyak NE salınma oranındaki belirgin artış gösterilerek belgelenmiştir (48,49). Benzer durum aynı zamanda sol ventrikül disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği için de geçerlidir (50). Tedavi edilmemiş (ve/veya kontrolsüz) yüksek KB’nin başka bir komplikasyonu da böbrek fonksiyonlarında bozulmadır (51). Glomerüler filtrasyon hızının hafifçe bozulduğu böbrek fonksiyon bozukluğunun erken dönemlerinde adrenerjik aktivasyonun tespit edilebilir olduğuna dair kanıtlar göz önüne alındığında, hipertansif bireylerde görülen böbrek yetmezliği patogeneğinde sempatik aktivitenin de rol oynadığı anlaşılmaktadır (52).

HT’nin başlangıç döneminde sempatik aktivitenin artması ve ilerleyen dönemlerde bu artışın regrese olması çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmış olup günümüzde en kabul gören fizyolojik süreç şu şekilde özetlenebilir; KB düzenleme mekanizmalarının erken aşamasında baroreseptörler devreye girip KB’yi normale döndürmeye çalışır; ancak bu durum 48 saatten fazla devam ederse, erken mekanizma başarısız olur ve reseptörlerin yeni bir seviyeye sıfırlanması söz konusudur. Geç mekanizma ise; böbreklerin, idrar çıkış eğrisi ile ifade edilebilecek KB’yi arttırmak için orantılı olarak tuz ve su atılımını (basınç diürezi) arttırdığı renal mekanizmayı içerir. Ancak sempatik aktivitedeki artış; renin sekresyonundaki artış, tuz ve su retansiyonu, renal denge eğrisi / renal çıkış eğrisinin daha yeni bir seviyeye kayması, böbrek sıvısı atılımının bozulması ve arter basıncının daha yeni bir seviyeye inme hacminin sıfırlanması gibi etkilerle geç mekanizmaya karşı durur. Sonuçta sempatik aktivite normale dönse bile, KB artık bu yeni seviyeye ayarlanmıştır, ki bu durum da artık evre 2 HT olarak adlandırılır (53). Evre 1 ve evre 2 HT gelişim mekanizmaları şekil 12’deki akış şemasında sunulmuştur.



Şekil 12. Evre 1 ve evre 2 HT gelişim mekanizmasını açıklayan akış şeması. HT, hipertansiyon. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology 13. baskı (53)'dan uyarlanmıştır.

2.4. Otonom Sinir Sisteminin Değerlendirilmesi

Otonom veya vejetatif sinir sistemindeki fonksiyonel bozukluklar, günümüzde birçok hastanın ortak problemi olup günlük tıbbi pratikte son derece önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde neredeyse her hastalık otonom regülasyon veya innervasyon bozuklukları ile ilişkilendirilebilir. Bunun nedeni OSS'nin insan vücudundaki her organın regülasyonu ve innervasyonunda görev almasıdır (54). Kardiyovasküler sistem de en sık otonom fonksiyonel tanılarda incelenir. Bir yandan, kalp atış hızı veya KB gibi ölçüm parametreleri nispeten kolay bir şekilde ölçülebilenken diğer taraftan, örneğin miyokard enfarktüsü geçiren diyabetik nöropatili hastalar için prognozu değerlendirmek o kadar kolay olmayabilir, bunlar için bir takım otonom disfonksiyonu değerlendirme testleri yapmak gerekir (55,56).

Klinik olarak otonomik testler, otonomik fonksiyon bozukluğunun varlığını tanımlamakta, ayırıcı tanı yapmakta veya otonom disfonksiyonu olan hastaların tedaviye yanıtlarını değerlendirmede oldukça faydalıdır (57). Bu testleri klinik pratikte sıkça kullandığımız durumları şöyle özetleyebiliriz:

- Yaygın otonomik disfonksiyondan varlığında akla öncelikle gelmesi gereken multi sistem atrofi , pür otonomik yetmezlik veya otonomik nöropatiler (diyabetik, amiloid, sjögren sendromu gibi) gibi durumların tespitinde kullanılabilir (58).
- Sınırlı otonom yetmezlik görülen kronik idiyopatik anhidroz, senkop, ortostatik intolerans veya distal küçük lif nöropatisi gibi sınırlı otonom yetmezliğin maskelenebildiği durumları tespit etmek için kullanılabilir (59).
- Hayatı tehdit edici bozuklukları taklit edebilen benign otonomik bozuklukları ayırt etmek için idealdir. Örneğin, benign nörokardiyojenik senkopun, jeneralize otonomik yetmezliği ekarte etmek için değerlendirilmesi gerekir. Kronik idiyopatik anhidroz, sadece normal sempatik ve parasempatik fonksiyonlarla teşhis edilebilir (59).
- Ortostatik intoleransı değerlendirmek için kullanılabilir. Ortostatik hipotansiyon, senkop veya postural ortostatik taşikardi sendromunu içeren ortostatik intolerans tanımı, dinlenme pozisyonu sonlandırıldığında ortostatik aşırı reaksiyon veya serebral hipoperfüzyona bağlı semptomların ortaya çıkması anlamına gelir. Kardiyovasküler otonomik testler, bu durumun

varlığını ve ciddiyetini değerlendirebilir ve altta yatan bir otonomik yetmezlik olup olmadığını ayırt edebilir (59).

- Multi sistem atrofiyi tipik Parkinson hastalığından ayırt etmek için kardiyovasküler ve sudomotor otonomik testler kullanılabilir (58).
- Otonomik disfonksiyonun zaman içerisindeki klinik seyrini izlemek için kullanılabilir. Otonomik testlerin birçoğunun, kantitatif ve non-invaziv oluşu, bu testleri otonom disfonksiyonun zaman içindeki seyrini izlemek için ideal kılar (59).
- Otonomik disfonksiyon tedavisine yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir. Otonomik problemler tedaviye cevap olarak azalabilir. Tedavi başlatıldığında, hastanın uygun şekilde yanıt verip vermediğini değerlendirmek için kantitatif otonom test yöntemleri ile değerlendirmek gerekir (59).

2.4.1. Kardiyovasküler otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi

Kardiyovasküler otonom sistemin fonksiyonel tanısı, bozuklukları saptamak ve lokalize etmek için bazı otonom refleks arklarının işlevsel bütünlüğünün değerlendirilmesine yardımcı olmayı amaçlamaktadır (60). Böyle bir refleks arkını test etmek için, öncelikle otonomik refleks arkının afferent yolu, baroreseptör refleksini incelemek için ortostatik bir test gibi uygun bir uyarıcı kullanarak insan organizmasını istirahat durumundan çıkarıp aktive etmelidir. Test edilen kişi rahat bir pozisyonda istirahat halinde olmalıdır, aksi takdirde gözlemlenecek ve değerlendirilebilecek değişiklikler tek başına kullanılan uyarının etkisine bağlanamaz (61). Bu nedenle, her bir test yeterli bir dinlenme periyodundan sonra gerçekleştirilebilir. Diğer taraftan, kullanılan uyarı standartlaştırılmalıdır; çünkü normal ve hasta vakaların kardiyovasküler uyarana tepkisi karşılaştırıldığında, uyarana normal veya patolojik bir reaksiyonun varlığını tespit edebilmek ancak bu şekilde mümkün olur (62). Otonomik efferent refleks cevabını değerlendirmek için, efferent otonomik sinirdeki sinir aktivitesi doğrudan mikronörografi ile ölçülebilir (63). Kalp atış hızı veya tansiyon gibi efektör organların fonksiyonel parametrelerini ölçerek yapılan dolaylı bir değerlendirme çok daha kolaydır ve bu nedenle daha yaygındır (59,60). İdeal otonomik fonksiyonel testin uzun vadeli çalışmalara uygun olmasının yanı sıra; açıkça anlaşılabilir, noninvaziv, tekrarlanabilir, hassas, spesifik, kolay ve güvenli olması da

oldukça önemlidir (64). Çoğu otonom fonksiyonel testin gerçekleştirilmesi nispeten kolay olsa da, bireysel refleks arklarının karmaşıklığı ve birçok dış ve iç uyarının test sonuçlarını etkileyebilmesi nedeniyle test sonuçlarının yorumlanması genellikle zordur. Örneğin; yaş, fiziksel uygunluk, hastanın kullandığı ilaçlar veya muayene odasının sıcaklığı bile otonom fonksiyonel değerlendirmeyi etkileyen faktörlerdir. Bu durum; tüm laboratuvarlar için standart değerler ve test algoritmaları oluşturulmasını ve hasta hazırlığı, test prosedürleri ve değerlendirme yöntemlerinin standartlaştırılmasını gerektirir. Kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri için hasta hazırlığına ilişkin tavsiyeler aşağıda listelenmiştir (65).

Muayeneden 48 saat önce aşağıdakiler kesilmelidir:

- Antikolinergik etkisi olan ajanlar (örneğin; antihistaminikler, antidepresanlar)
- Sempatomimetikler (α -agonistler, β -agonistler)
- Parasempatomimetikler
- Mineralokortikoidler (9- α -fludrokortizon gibi)
- Diüretikler

Muayeneden 24 saat önce aşağıdakiler kesilmelidir:

- Sempatolitikler (α -antagonistler, β -antagonistler)

Muayeneden 12 saat önce aşağıdakiler kesilmelidir:

- Alkol
- Analjezikler

İşlem günü aşağıdakiler giyilmemelidir:

- Dar kıyafet
- Korse
- Destek çorap

Muayeneden 3 saat önce aşağıdakiler kesilmelidir:

- Nikotin

- Kahve
- Gıda

Kardiyovasküler otonomik fonksiyonel değerlendirmeye yardımcı biyosinyaller; kalp hızı, KB ve solunum sayısı olarak sınıflandırılabilir. Bu biyosinyaller otonomik fonksiyonel değerlendirme testleri öncesi bize yol gösterici olmaktadır. Spesifik fonksiyonel testlerin dışında; derin metronomik solunum, ortostatik manevra, valsalva manevrası, soğuk basınç testi, karotis sinüs masajı, barorefleks hassasiyet testi, izometrik el kavrama testi, mental aritmetik, tilt testi, kalp hızı değişkenliğinin analizi ve nörotransmitter seviyelerinin ölçümü gibi otonom kardiyovasküler refleks testleri ile de kardiyovasküler otonomik fonksiyonlar değerlendirilebilmektedir (66,67).

Birçok test, belirli provokatif manevralar yapılarak tetiklenen kardiyovasküler reflekslerin değerlendirilmesine dayanır. İzometrik egzersiz, soğuk basınç testi veya mental aritmetik gibi KB'yi yükselten uyarıcılar temelde sempatik sistemi etkinleştirir. Ayrıca, KB'nin ortostatik testlere ve valsalva manevrasına verdiği yanıt da büyük ölçüde sempatik aktivitenin bir yansımasıdır. Ortostatik testler ve valsalva manevrası sırasında ve ayrıca derin nefes alma veya memeli dalma refleksi (*diving reflex*) sırasında gelişen kalp atışındaki değişiklikler parasempatik modülasyonu yansıtır (68).

Otonom sistemin karmaşıklığı göz önüne alındığında, bu sistemin belirli bir kısmının işlevini tam olarak yansıtan tek bir test yoktur. Bu nedenle, farklı reflekslere dayanarak çok sayıda test yapmak yaygın bir uygulamadır.

2.4.2. Spesifik kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri

2.4.2.1. Sudomotor değerlendirme

Sudomotor disfonksiyon kişinin iyilik hali ve yaşam kalitesini ciddi oranda etkileyen artmış veya azalmış terlemelere neden olabilir. Sudomotor fonksiyon bozukluğu, her ikisi de sudomotor merkezleri etkileyen akut iskemik inme, multipl skleroz, nörodejeneratif sendromlar ve selektif olarak miyelinsiz küçük lifleri etkileyen otonom periferik nöropatiler gibi santral ve periferik sinir sistemi patolojilerinde ortaya çıkar. Otonom periferik nöropatinin en sık nedeni diyabettir; ancak akut ve kronik enfeksiyonlar, primer veya kalıtsal amiloidozis, Lambert-Eaton

sendromu gibi paraneoplastik bozukluklar ve bazı nörotoksinler (örn; sisplatin) gibi çeşitli hastalıklardan da kaynaklanabilir (54,69). Sudomotor fonkiyon bozukluğu olan hastalar, yüksek çevresel sıcaklıklarda terlemenin artması veya anhidroz nedeniyle ısı intoleransından şikayetçi olabilirler. Bu semptomlar, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde sınırlandırabilir. Örneğin, hiperhidrozlu hastalar, yüksek sıcaklıktaki ortamlarda gözle görülür şekilde artan terleme nedeniyle utandıkları için sosyal ortamlardan uzak dururlar (69). Nörojenik inflamasyon kavramına göre, periferik organ dokularındaki yoğun duyusal ve otonomik lif innervasyon ağı, hızlı bir lokal ve sistemik nörojenik bağışıklık modülasyonuna yardımcı olabilir. Böylece periferik nöronlar, otoimmün ve alerjik hastalıklarda immün fonksiyon bozukluğunda önemli bir rol oynayabilirler (69,70).

Sudomotor fonksiyonu değerlendirirken OSS'nin kolinerjik kısmını değerlendirmiş oluruz, bunu da ter bezlerinin çeşitli uyarılara verdiği tepkilere dayandırarak değerlendiririz. Sudomotor aktivite; insanlarda termoregülasyonun önemli bir göstergesidir ve postganglionik kolinerjik sempatik lifler tarafından yürütülen impulslarla uyarılır (70).

2.4.2.2. Termoregülatuar terleme testi

Termoregülatuar terleme testi (TTT), terleme paternini vurgulamak üzere renk verici olarak *quinizarin* kullanarak vücut ön yüzeyinin terlemesinin pre ve postganglionik kalitatif analizine izin verir. TTT'nin yapılabilmesi için 45-50°C sıcaklığa kadar ısıtılan ve %35-40 oranında nem düzeyi sağlanan bir test ortamı oluşturulmalı ve hasta test masasında yatar pozisyonda olmalıdır. pH değişimi ile renk değişimi gösteren indikatör boya; gözler, kulaklar ve perioral bölge hariç tüm ventral cilt yüzeyine dağıtılmalıdır (57,71). Çevresel parametreler, kontrollü ve karşılaştırılabilir bir şekilde terleme oluşturmak için 38.5 ile 39.5°C'lik optimum cilt sıcaklığına ulaşacak şekilde düzenlenmelidir. Ardından terleme modellerinin dijital görüntüleri çekilir ve anhidrate cilt alanı toplam cilt alanına bölünür ve 100 ile çarpılır. Nörolojik bozukluklarda tüm ventral vücut yüzeyinin fizyolojik terleme modelinden sapan farklı terleme paternleri görülebilir (57).

Postgangliyonik sudomotor fonksiyon değerlendirme teknikleriyle birlikte incelendiğinde, TTT pregangliyonik ile postgangliyonik lezyonların ayırt edilmesine

yardımcı olabilir (57,70). Muhtemelen tekniğin klinik ortamda en önemli avantajı, nöropatiler, ganglionopatiler ve yaygın otonomik bozukluk gibi nörolojik hastalıkların teşhisine yardımcı olan topografik olarak ter kalıpları tanımlayabilmesidir. TTT'nin en önemli kısıtlılığı ise yüksek teknik donanım gerektirmesidir. Bugüne kadar, tam donanımlı TTT odaları sadece birkaç özelleşmiş otonomik laboratuvar merkezinde kullanılabilmektedir (57).

2.4.2.3. Kantitatif sudomotor akson refleks ter testi

Kantitatif sudomotor akson refleks ter testi (KSART) ilk olarak 1983 yılında Phillip Low ve ark. tarafından tanıtılmıştır ve postganglionik sudomotor fonksiyonu değerlendirmede en eski testlerden birisi olmuştur (72). Bu teknik, bir kolinerjik nörotransmitter olan Ach iyontoforezi ile sudomotor sinir liflerinde kutanöz akson refleksinin farmakolojik stimülasyonuna verilen tepkileri değerlendirir. Ach daha sonra nikotinik ve muskarinik reseptörlere bağlanır. Bu reseptörlerin aktivasyonu üzerine, Ach uygulandığı cilt bölgesinde lokal olarak ter üretimi uyarılır. Bu tepki aynı zamanda direkt ter yanıtı olarak da adlandırılır. Ancak, ter yanıtı doğrudan terleme ile sınırlı değildir. Anlık ter tepkisine ek olarak uyarılmış sudomotor sinir liflerinde bir aksiyon potansiyeli meydana gelir. Dolayısıyla, indirekt, yani akson refleksi aracılığıyla ter reaksiyonu, Ach iyontoforezi alanını çevreleyen bir cilt bölgesinde uyarılır (54,72). İndirekt terlemenin kantitatif değerlendirmesi, akson refleksine aracılık eden sempatik C liflerinin işlevsel bütünlüğünün bir göstergesidir. Lokal ter çıkışı; latans, amplitüd ve sudomotor yanıtın süresi ile zamanla gelişen relatif nem değişikliği olarak belirlenir. Test sırasında en sık kullanılan cilt bölgeleri; önkol, proksimal ve distal bacak ve ayağın dorsumudur. Klinik pratikte, postganglionik sudomotor sinir lifi hasarından şüpheleniliyorsa KSART yapılmalıdır. Nörolojik bozukluklarda en sık görülen sonuç, KSART'ta ter hacminin zayıflamasıdır (örn; diyabetik nöropatiler) (73). Bununla birlikte Ach uygulamasıyla artan ter yanıtları; küçük lif nöropatisinde, özellikle de erken hastalık evrelerinde, denervasyon sonrası C liflerinin aşırı duyarlılığı nedeniyle gözlemlenebilir. KSART, sudomotor sinir lifi içindeki preganglionik ve postganglionik hasarın ayrımını sağlamak için TTT ile birlikte kullanılabilir. KSART, tekrarlanan ölçümlerde ve denekler arasında düşük değişkenlik gösterdiği için yüksek tanısal değere sahiptir, ancak iyi bir teknik donanım ile sıcaklık ve nem kontrolüne sahip bir test ortamının gerekliliği gibi limitasyonları vardır (54,74) .

2.4.2.4. Sudomotor fonksiyonun kantitatif direkt ve indirekt testi

Sudomotor fonksiyonun kantitatif direkt ve indirekt testi (KDİRT) postganglionik sudomotor fonksiyonları akson refleksi aracılığıyla ter yanıtlarının zamansal ve mekansal çözünürlüğünü değerlendirmek için KSART'tan daha az donanım gerektiren bir teknik avantajı olduğu için geliştirilmiştir. Bu avantaj, ter damlasını gösteren bir indikatör boya uygulanmış bir deri bölgesinde Ach iyontoforezi üzerinde oluşan terlemeyi yakalamak için tekrarlanan dijital fotoğrafçılık tekniğinin kullanılmasıdır. Dijital fotoğraflar 7 dakika boyunca 15 saniyede bir çekilir. Direkt terleme alanı, Ach ile doğrudan temas eden cilt bölgesidir, akson refleksi terleme alanı ise, total terleme alanı eksi iyontoforez kapsülünün çapı (Ach uygulamak için kullanılır) olarak hesaplanır. Akson refleksi bölgesindeki ter damlacıkları, birim süredeki sayı, boyut ve değişim açısından analiz edilir. KSART ile karşılaştırıldığında, KDİRT'in teknik talepleri daha azdır; ancak sıcaklık ve nem kontrolü gibi çevresel ön koşullar klinik etkisini sınırlandırmaya devam etmektedir. Daha da önemlisi, KDİRT araştırma çalışmalarında bugüne kadar nadiren kullanılmıştır. Bu nedenle, bireysel klinik gözlemleri karşılaştırmak için normatif veriler mevcut değildir (74,75).

2.4.2.5. Sensitif terleme testi

Sensitif terleme testi (STT), her ter bezinin ter salgısını değerlendirir ve ayrıca aktif ter bezlerinin miktarını, lokasyonunu ve dağılımını ortaya çıkarır. Postgangliyonik sudomotor fonksiyon, pilokarpin çözeltisinin iyontoforezi ve ardından ter damlacıklarını göstermek için uyarılmış cilt bölgesinin povidon-iyot ile boyanması ile değerlendirilir (57,76). Deriye küçük bir video kamera yerleştirilir ve iyontoforez yapılır. Pilokarpin ile indüklenen terleme sonrası indikatör boyadaki renk değişiminin kaydedilmesi ter bezi yanıtının değerlendirilmesini sağlar. Her bir renk noktasının alanı ilgili ter bezi tarafından üretilen ter hacmiyle ve her bir noktadaki yayılma hızı ter üretimiyle doğru orantılıdır. Pilokarpin, ter bezlerinde bulunan tübüler M3 reseptörlerini aktive ederek etki gösteren bir direkt kolinerjik agonisttir. Akson refleksi yanıtları pilokarpin uygulamasından sonra gözlenir. Bu nedenle STT, öncelikle nörojenik akson refleksi aracılığıyla ter yanıtlarını değerlendirmeyi amaçlayan KSART ve KDİRT'tan farklıdır. Tekniğin uygulanması nispeten hızlıdır ve komplike olmayan bir teknik ayarlama gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte avantajlıdır (76).

2.4.2.6. Kaşık testi

Kaşık testi, kantitatif olmayıp sudomotor fonksiyon taraması için bir başucu testi olarak geliştirilmiştir (77). Bir kaşığın dışbükey tarafının yumuşak bir şekilde kaymasının, anhidrate kuru cilt tarafından engellendiği gözlemine dayanır. Teknik, göğüste veya alında uygulandığında anhidroz saptanmada en yüksek özgüllüğü ve duyarlılığı göstermektedir (77,78). Tekniğin uygulanması son derece kolay olmasına rağmen sudomotor fonksiyonunun herhangi bir kantitatif analizinden yoksundur ve sonuçları; araştırmacının kaşığı cilt üzerinde kaydırduğunda pürüzsüzlüğü öznel olarak algılamasına bağlıdır. Bununla birlikte bir başucu tarama testi olarak hassasiyeti, cilt yüzeyinin inspeksiyonla muayenesi gibi mevcut diğer tarama yöntemlerinden daha fazladır ve bu nedenle otonomik sudomotor fonksiyonunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda standart fizik muayeneye değerli bir katkı sunabilir (78).

2.4.2.7. Sudoscan

Sudoscan; cildin klorid iyon konsantrasyonunu sudomotor çıktının bir ölçüsü olarak değerlendirmek için ters iyontoforez ve kronoamperometri kullanan yeni geliştirilen bir tekniktir. Uygulanan elektrik akımı (anot üzerinde artan), klorür iyonlarının ter bezlerinden dış deri yüzeyine kaymasına neden olur, bu durum anot ve kutanöz klorür konsantrasyonu ile orantılı olan bir referans elektrot arasında bir akım ile sonuçlanır. Tekniğin uygulanması kolaydır ve diyabetik nöropatili hastalarda çalışılmıştır. Bununla birlikte, *sudoscan*'ın ter bezlerinin işlevsel bütünlüğünü yakalayıp yakalamadığı henüz belirlenememiştir (79,80).

2.4.2.8. Mikronörografi

Bu yöntem, kaslara giden mikst somatik sinirler içinde ayrı anatomik fasiküller olarak seyreden postganglionik sempatik liflerin varlığını kullanır. Bu teknikte sempatik sinir aktivitesi, cildin altında yüzeysel olarak seyreden büyük periferik sinirlerden (genellikle peroneal, tibial veya median sinir), kas veya cilt fasiküllerine seçici olarak yerleştirilen tungsten mikroelektrotlar aracılığıyla doğrudan kaydedilir (81). Mikronörografi sempatik sinir aktivitesinin kas (MSNA) veya cilt (SSNA) damarlarından ayrı ayrı kayıtlanmasına izin verir. Kas sempatik sinir aktivitesi, iskelet kası vaskülarizasyonuna vazokonstriktör sinyali yansıtır. KB değişikliklerine son derece duyarlıdır ve arteriyel ve kardiyopulmoner barorefleksler ile düzenlenir (68).

Bu refleksler SSNA'yı etkilemez. Çünkü SSNA, cilt kan damarlarına ait vazomotor sinir trafiğini yansıtır, sudomotor aktiviteyi neredeyse hiç yansıtmaz (Yani mekanizması SDY'den oldukça farklıdır). İki kayıt (MSNA ve SSNA) morfoloji açısından önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar, periferik sinirlerden sempatik sinir aktivitesinin ölçümünün güvenli, doğru ve tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir. Ayrıca, bir ekstremiteden yapılan kayıtların, vücudun tamamındaki kas vasküler yatağına ait sempatik sinir aktivitesini yansıttığının güvenilir bir şekilde kabul edilebileceği düşünülmektedir. Yöntemin kantitatif doğası önemli bir avantajıdır (68).

2.4.2.9. Sempatik deri yanıtları

2.4.2.9.1. Sempatik deri yanıtlarının orijini

Elektrodermal aktivite (EDA), cildin elektriksel iletme direncinde değişikliklere neden olan sempatik kolinerjik sudomotor fonksiyonu yansıtır. SDY tarafından değerlendirilen EDA, kolayca elde edilebilir bir sudomotor fonksiyon indeksi (82) ve duygu ve dikkat ile ilişkili hassas bir uyarılma indeksi olarak ortaya çıkmıştır (83,84).

SDY ilk olarak, ter bezlerinin salgılama aktivitesinde (vasküler reaksiyondan bağımsız olarak) modifikasyona sekonder potansiyel bir değişiklik tanımlayan Tarchanoff tarafından ifade edilmiştir (85). Shahani ve ark. ise SDY'nin klinik nörofizyolojideki ilk uygulamalarını tanımlamışlardır (82). Daha sonra periferik ve santral nedenli OSS fonksiyon bozukluklarında cilt potansiyelleri incelenmiştir. SDY, psikofizyolojik çalışmalarda en sık kullanılan ölçümlerden biridir (86).

2.4.2.9.2. Ter üretiminin temel mekanizmaları

Ter bezi salgıları normalde SSS aracılığıyla aktive olur, ancak nöroeffektör kavşaktaki transmitter paradoksal olarak Ach'dir (87). Efferent ter lifleri, hipotalamik preoptik ter merkezinden kaynaklanır ve intermediolateral hücre kolonları ile sinaps yapmak için ipsilateral beyin sapı boyunca aşağı doğru iner. Preganglionik lifler ön köklerden çıkar, ardından beyaz rami komunikantes aracılığıyla sempatik zincirdeki ganglionlarına ulaşır (88). Miyelinsiz postganglionik sempatik C sınıfı lifler, ter bezlerine ulaşarak kolinerjik innervasyon sağladıktan sonra ana periferik sinirlere katılırlar. Sempatik dermatomlarda belirgin overlap ile birlikte 2'den 9'a kadar olan

torasik segmentlerden üst ekstremiteleri, 1'den 4'e kadar olan torasik segmentlerden yüz ve göz kapaklarını, 4'ten 12'ye kadar olan torasik segmentlerden gövdeyi, 10.torasikten ve 3.lumbal'e kadar olan segmentlerden ise alt ekstremitelerin cildini innerve eden preganglionik lifler kaynaklanır. NE, VIP, atriyal natriüretik peptid, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, galanin ve adenosin 5-trifosfat gibi nöropeptitlerin periglandüler nöronlarda hala net olarak anlaşılamayan fonksiyonları mevcuttur (88,89). Bu peptitler lokal olarak uygulandığında terlemeyi artırır. Ach'nin ter bezlerinde hücre içi Ca^{+2} artışını uyarır. Ach salınarak muskarinik reseptörlere bağlandıktan sonra, reseptör-bağımlı Ca^{+2} kanallarının aktive edilmesiyle hücre dışı Ca^{+2} akışı, Cl^{-1} ve K^{+1} kanallarını uyararak net bir potasyum, klorür ve su akışına neden olur. Bu durum, Na^{+1} , K^{+1} ve $2Cl^{-1}$ ' yi hücre içinde geri döndüren kotransporter aktivasyonu ile hücrel büzülme meydana getirir ve ardından Na-K ATPaz'ı uyararak izotonik bir çözelti oluşturur ve sonuçta bu uyarım ter kanalında hipotonik bir ter çözeltisi ile sonuçlanır (90). Ter bezlerinin noradrenerjik innervasyonuna dair çok az kanıt vardır, ancak bezler intradermal adrenalin enjeksiyonuna cevap verir. Katekolamin ile indüklenen terlemeye eşlik eden vazokonstriksiyonun termoregülasyonda önemi azdır, adrenerjik bileşenin termoregülasyondaki muhtemel rolü glandüler büyümenin ve plastisitenin metabolik kontrolüdür (88,90,91).

2.4.2.9.3. Ter üretiminin fonksiyonel regülasyonu

Genel olarak iki tür terleme tanımlanır; çevresel değişikliklere cevap olarak tüm vücutta oluşan termoregülatuar terleme ile avuç içi, aksilla ve ayak tabanlarına sınırlı emosyonel terleme (palmar ve plantar terleme). İkisi, iki farklı merkezi yönettiği için birbirlerinden farklı ve bağımsız bir ritmikliğe sahiplerdir (92,93). Ekrin ter bezleri, temelde termoregülatuar organlardır. Homeostatik ayarlamalar ile ilgili spontan visseral değişiklikler sırasında santral otonomik ağın en önemli efektörlerinden biridir. Çeşitli lezyonlar ve stimülasyon çalışmaları, preoptik hipotalamik bölgenin vücut sıcaklığının düzenlenmesinde önemli bir nöral yapı olduğunu ve hipotalamus, beyin sapı ve spinal kord boyunca uzanan yapılar hiyerarşisinin bulunduğunu göstermektedir (94,95). Preoptik soğutma titreme üretir, ısı üretimini artırır ve vazokonstriksiyon da dahil olmak üzere vücut ısını koruyan çeşitli davranışsal tepkilere yol açar. Preoptik soğutma ayrıca, kahverengi yağ dokusunda metabolik aktiviteyi artırarak ve tiroksin, katekolaminler ve

glukokortikoidleri içeren plazma metabolik hormon seviyelerini artırarak titremesiz termogenezisi sağlayabilir. Buna karşılık preoptik ısınma; kutanöz vazodilatasyonu, terlemeyi, nefes almayı ve ısı kaybını artıran çeşitli davranışsal tepkileri ortaya çıkarmaktadır (96,97). Beyin hiyerarşik yapıları içinde, alt beyin sapı termoregülatuar tepkileri kontrol eden ayrı bir efektör olarak değerlendirilebilir. Sıcaklık değişimlerine karşı yüksek ısı duyarlılığı ek olarak preoptik bölge ayrıca; spinal kord, trigeminal çekirdek, talamus ve orta beyindeki''ilk adım işleme''den sonra, cildin sıcak ve soğuk reseptörleri de dahil olmak üzere, vücuttaki termoreptörlerden afferent duyuşal girdiler alır. Bu şekilde, preoptik nöronlar merkezi ve çevresel termal bilgiyi karşılaştırır, entegre eder ve en uygun termoregülatuar son çıktıları düzenler. Örneğin; cilt kan akımı değişimleri, titreme, ter salgısı, piloereksiyon, nefes nefese kalma, salivasyon, endokrin tepkiler, barınak arama, postüral değişiklikler gibi (98,99).

Termoregülatuar terleme de segmental spinal düzeyde düzenlenir. Vücut yüzeyindeki basınç nedeniyle oluşan ter refleksinin engellenmesi, muhtemelen spinal segmentleri içeren refleks yollar aracılığıyla deneğin üzerinde bulunduğu vücut tarafının terleme oranında kayda değer bir azalmayla birlikte (100). Belirli bir bölgeye (örneğin aksilla veya bitişik pektoral bölgeye) uygulanan basınç, genellikle ipsilateral üst veya alt vücut yüzeyinde terlemenin refleks supresyonu ve terlemede kontralateral bir artışla sonuçlanır. Bu hemihidrotik reaksiyonlar, insanda deneysel çalışmalar sırasında ve uzun süre yatakta kalan hastalarda akılda tutulmalıdır (101). Duyuşal (veya zihinsel) terleme, özellikle palmar ve plantar bölgelerde belirgindir, en azından işlevsel olarak kısmen termoregülatuar terlemeden terlemeden bağımsızdır. Duyuşal, bilişsel ve nöroendokrin fonksiyonlarla entegredir ve kontrolü MSS içerisinde çoklu seviyelerde gerçekleşir. Kortikal düzeyde, anterior singulat korteks (ASK) duyuşal terlemenin kontrolünde belirgin bir şekilde yer almaktadır. ASK'ın bir dorsal ve bir ventral kısmı vardır (102). Dorsal ASK, superior kollikulus ile baş ve göz hareketlerini düzenleyen beyin sapı bölgelerinden görsel duyuşal girdiler almaktadır. Ventral ASK ise; nükleus traktus solitarius'tan, dorsal ve median raphe nükleusundan ve parabrakial nükleustan (mediodorsal ve paraventriküler talamik nükleus aracılığıyla) gelen visseral duyuşal girdilere sahiptir ve beyin sapı visseral kontrol bölgelerine (nükleus traktus solitarius, vagus dorsal motor nükleusu ve nükleus ambiguus) ve spinal kordun intermediolateral hücre kolonundaki sempatik

preganglionik nöronlara (viseral piramidal sistem) direkt çıktı ulaştırır. ASK bu nedenle hem duygusal deneyim hem de dikkatle ilgili uyarılma mekanizmaları için gerekli olan visseral ve somatik tepkileri birleştirir. ASK ayrıca duygusal algılamaya da katkıda bulunur; normalde somatik ve visseral tepkileri ayırt edememek, sosyopatlarla görülen interoseptif agnosia adı verilen duygusal dinamiklerin kaybına neden olabilir (102,103). Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında gösterildiği gibi uyarılma, singulat girusun metabolik aktivasyonunu indükler ve anterior singulatomide ise seçici dikkatteki eksiklikleri gözlenir (104). Amigdala, hipokampus, anterior singulat korteks ve frontal korteksin elektriksel stimülasyonu SDY'yi modüle eder ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, motor ve mid-singulat korteksin nöral aktivitesinin SDY ile pozitif yönde korele olduğunu göstermiştir (105). Ek olarak singulat korteks, farklı veya yeni olmayan uyaranlara dikkat vermeyi engelleyebilir; dolayısıyla günlük hayatta sık kullandığımız “alışkanlık” kelimesini monoton uyaranları göz ardı etmek ve sadece hayatta kalmak için gerekli olan uyaranları önemli kabul etmek olarak tanımlayabiliriz (106). Duygusal (zihinsel, emosyonel) terleme ve SDY oryantasyon yanıtının önemli otonomik bileşenlerini oluşturur. Bu sayede herhangi bir zamanda ortaya çıkan dikkat, yeni ve önemli olan uyarana yönlendirilir. Temel nöroregülatuar mekanizmaları farklı olmasına rağmen, termoregülatuar ve emosyonel terleme etkileşim içerisindedir (107). Normal ortam sıcaklığında terleme genellikle sadece palmar ve plantar cilt bölgelerinde bulunur (emosyonel terleme). Ortam sıcaklığının arttırılması, non-palmar ve non-plantar cilt bölgelerinde (örneğin, uyluk ve önkol) düzenli bir şekilde terleme artışına yol açar; fakat emosyonel ve termoregülatif terleme artık bir aradadır, üstelik 40°C ortam sıcaklığında spontan palmar ve plantar terleme denekten stresli zihinsel matematiksel hesaplamalar yapması istendiğinde daha da artmaktadır. Tersine, palmar (emosyonel) terleme, termal koşullardan etkilenir ve sıcaklık düşük olduğunda oluşmaz. Hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda SDY çalışırken termal ve emosyonel terleme arasındaki etkileşimin bilinmesi esastır (108).

2.4.2.9.4. Sempatik deri yanıtının spinal ve supraspinal kontrolü

SDY; spinal, bulbar ve suprabulbar bileşene sahip somato-sempatik bir reflektir, insanlardaki yollar henüz tam olarak tanımlanmamıştır (85). Lokalizasyon çalışmalarının çoğu deney hayvanları özellikle de kediler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Kedilerin ter bezleri termoregülasyona katılmadığı için (109) bu çalışmalar emosyonel terlemenin kontrolü için özellikle önem arz eder. 1928'de Wang ve Richter, hipotalamik stimülasyon sırasında kedilerin ayak tabanından deri potansiyel değişiklikleri kaydetmiştir (109). Daha sonraki çalışmalar sensorimotor, limbik korteks, anterior hipotalamus ve beyin sapı fasilitatör retiküler sistemi dahil olmak üzere birçok beyin bölgesinin dahil olduğunu göstermiştir (109,110). Uyarılmış SDY için reaktif bölgeler posterior hipotalamustan pons ve medullanın ventrolateral retiküler formasyonu yoluyla spinal korda kadar uzanır. Görünüşe göre bu efferent yolun tek taraflı ve sürekli uyarılması, bilateral elektrodermal yanıtı ortaya çıkarmaktadır. Karşı tarafa geçiş büyük olasılıkla beyin sapı ve spinal kord da dahil olmak üzere birçok seviyede gerçekleşir. SDY, superior kolikulus kaudalının transeksiyonundan sonra giderek kaybolur (109,110). Omurgalı hayvanlarında spontan SDY varlığı ve inferior kolikulusun kaudal bölümüne transeksiyon yapılan hayvanlarda ise gözlenmemesi, sempatik spinal devreleri etkileyen bir bulbar tonik inhibitör merkezin varlığını düşündürmektedir (111,112). Orbitofrontal korteks, kaudat nükleus, serebellumun anterior lobu ve özellikle ventromedial beyin sapı retiküler formasyonunun uyarılması SDY'yi inhibe ederken; supraspinal senkronize girişlerin olmaması ise torasik kord lezyonunun altındaki vücut bölgelerinde spontan SDY'nin desenkronize ve düşük şiddette oluşmasına neden olur (113). Temelde "basit intraspinal devreler" tarafından oluşturulan SDY, akut spinal kedi modelinde uyarılan elektrodermal refleksler üzerine yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (114). İnsanlarda çalışmalar SDY'nin sempatik kas aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıktığını göstermiştir: SDY üzerinde belirgin bir kardiyak ritmisite ve belirgin bir baroreseptör etkisi yoktur; öte yandan etkili bir uyarı veya derin bir nefes güçlü bir SDY patlamasına neden olur, ancak sempatik kas aktivitesi değişmeden kalır. Aynı etkiler duygusal reaksiyonlardan sonra da görülebilir (115,116). SDY'deki çarpıcı varyasyonlar farklı uyku-uyanıklık seviyelerindeki fizyolojik değişiklikler ile provake edilebilir. Broughton ve ark. (117), NREM uykusu sırasında (evre 2'den 3'e ve 4'e) spontan SDY'de uyanıklığa kıyasla progresif bir artış olduğunu belirtmişlerdir. SDY, yetersiz uyanıklığı ifade eden bir EEG markeri olan K kompleksleri ile ilişkilendirilebilir. Hızlı göz hareketleri (REM) uykusu, genellikle sadece hızlı göz hareketlerinin patlaması sırasında minimal spontan bir SDY aktivitesi ile

ilişkilendirilmiştir. Uyku sırasında SDY, REM uykusu sırasında en yüksek eşik değere sahip olmak üzere çeşitli uyaranlarla provoke edilebilir. Başka bir çalışmada, spontan SDY sıklığı non-REM (NREM) uykusu sırasında evre 4'te en yüksek değere sahip olacak şekilde giderek artmış ve REM uykusu sırasında azalmıştır. Uyarılmış SDY, hafif uyku sırasında sadece EEG uyarılmasını indükleyen elektrik uyaranları ile ortaya çıkarılabilmektedir, ancak derin NREM ve REM uykusu sırasında daha şiddetli ve uzun süreli uyaranlara rağmen ortaya çıkarılması mümkün değildir (118). Kortikal eksitabilititedeki fonksiyonel değişiklikler bu bulguları açıklayabilir, çünkü derin NREM uykusu sırasında sentroensefalik bölgelerde, kortikal paralimbik yapılarda ve hatta daha çok prefrontal korteks ve inferior parietal lob ve limbik bölge gibi heteromodal alanlarda aktivite azalır (119). Diğer taraftan, insanlarda uyku sırasında yapılan mikronörografik incelemeler, hafif uyku sırasında cildin sempatik sinir aktivitesinin baskılandığını, yavaş dalga uykusu sırasında ise bu aktivitede bir miktar artış olduğunu göstermiştir (120). Noll ve ark. (121) intranöral olarak kaydedilen sempatik sinir aktivitesinin NREM uykusu sırasında önemli ölçüde değişmediğini, ancak K komplekslerinin yanı sıra REM uyku periyotlarının sempatik patlamalarla, ardından geçici sempatik efektör yanıtları ile ilişkili olduğunu göstermiştir; özellikle, K kompleksleri artan KB, vazomotor ve sudomotor tepkiler ile ilişkilendirilmiştir. Böylece, iki sempatik alt bölüm, kas ve deri sempatik sinir aktivitesi, uyanıklık dışında geçici ve eş zamanlı çalışıyor gibi görünmektedir (122).

2.4.2.9.5. Sempatik deri yanıtı kayıtlama: metodlar ve prosedürler

SDY en sık palmar ve plantar alandan kaydedilmektedir; ancak alın, aksilla, ense veya genital bölgeden de kaydedilebilir (123–127). Yıldız ve ark. ense SDY'nin elektriksel stimülasyon ile uyarılabilir olduğunu ve iki yanlı elde edilebildiğini, bu alanların sempatik innervasyonunu araştırmak için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (127).

SDY, çoğu standart EMG cihazlarıyla kolayca kaydedilebilir. Aktif gümüş veya gümüş klorür (Ag-AgCl) elektrotlar, cilt yüzeyi temizledikten ve elektrolit jeller uygulandıktan sonra avuç içine veya ayak tabanına, referans elektrotlar ise ilgili vücut kısmının dorsumu üzerine yerleştirilir. Sessiz, loş ışıklı bir odanın sıcaklığı normalde 22-24 °C veya biraz daha yüksek bir sıcaklıkta tutulur (86). Çoğu laboratuvar cilt sıcaklığını 32-36 °C arasında tutar. İşlem sırasında denek rahat bir şekilde ve supin

pozisyonunda tutulur. Elektrodermal potansiyelin düşük frekans içeriği, düşük frekanslı (yüksek geçişli) filtrenin mümkün olduğunca düşük, 0.1 veya 0.5 Hz'e ayarlanmasını, yüksek frekanslı (düşük geçişli) filtrenin ise 500 Hz (veya 1000) 'e ayarlanmasını gerekli kılar (86). Birçok stimülasyon yöntemi vardır. Stimulan bir nefes tutma, öksürük, yüksek ses veya elektrik olabilir; ayrıca flaş veya soğuk basınç testi, hipodermik "enjeksiyon" ve diğer somatik veya psişik stres formları SDY'yi ortaya çıkarabilir. Derin nefes alma veya karışık uyarılar (elektrik ve akustik) yanıtın genliğini artırabilir. SDY ayrıca manyetik stimülasyon ile de ortaya çıkarılabilir. En yaygın uyarıcı türü, genellikle kaydedilen yerin karşısındaki taraftaki periferik bir sinire, en sık olarak da median sinire (ancak glabellanın elektriksel uyarımı da etkilidir) verilen bir elektrik stimülasyondur (86,128,129). Uygulanan elektrik uyarısı, genellikle 0.1-0.2 ms'lik süre boyunca, rastgele ve minimum 30 saniye intervallerle verilen tek bir titreşimdir. Uyarıcı şiddeti normal olarak 10 ila 30 mA arasındadır, ancak hastalardan uyarıcıların ne kadar güçlü ve tolere edilebilir olduğunu belirtmeleri istenerek uyarıcı şiddeti artırılabilir. Bireysel yanıtlar normalde ölçüm süresince alınan en iyi potansiyelleri seçerek incelenir. Ortalama (ortalama değer alma) işlemi yapılmamalıdır, çünkü latans ve morfoloji olası bir faz iptali ile bir kayıttan diğerine değişebilir. SDY şekli olarak genellikle negatif ve pozitif fazlardan oluşur (85). SDY'nin negatif bileşeninin kaynağı ter bezinin kendisidir ve doğrudan nöronal innervasyonuna bağlıdır (130). Pozitif bileşenin kaynağı ise tam olarak belirlenmemiştir. Herhangi bir pozitif bileşen olmadan SDY ile aynı latansa sahip negatif potansiyeller, periferik sinir stimülasyonu veya intra-arteryel metakolin enjeksiyonu sırasında ter bezlerinin lümenine yerleştirilen mikroelektrotlar ile kaydedilmiştir. Bu durum ter bezlerinin SDY'nin negatif bileşenini oluşturduğu varsayımını desteklemektedir. Ter bezlerinin konjenital yokluğunda mikroelektrotlardan pozitif potansiyeller kaydedilmiştir ve postmortem dönemde derinin epidermal yüzeyine mikroelektrotlar yerleştirildiğinde negatif ter bezi potansiyelleri artık kaydedilememiştir (109,130). Ayrıca bir anhidrotik Fabry hastalığı taşıyıcısı kadın bireyde, terleme hiç olmamasına rağmen, cilt sempatik sinir aktivitesi uyarımlarına yanıt olarak negatif ve pozitif bileşenlere sahip SDY kaydedilebilmiştir (131). Yanıt şekli çoğunlukla ellerde bifazik veya trifazik ve ayaklarda bifaziktir; nadiren monofaziktir. Eldeki SDY yanıtında sağlıklı yetişkinlerin %40'ından

fazlasında başlangıçtaki düşük amplitüdlü negatif (yukarı) sapmayı, yüksek amplitüdlü pozitif (aşağı) bir sapma izler (85), ancak başlangıçta yüksek genlikli negatif sapma ve nadiren başlangıçta pozitif sapma görülmesi mümkündür. SDY genliği yaşa bağlıdır. SDY normalde 60 yaşın altındaki bireylerde hem ellerde hem de ayaklarda alınabilir, ancak 60 yaşından büyük kişilerde ayaklarda sadece %50'sinde ve ellerde %73'ünde SDY alınabilir (132). SDY potansiyeli birey içi ve bireyler arası değişkenliğe ve ortam sıcaklığı, cilt potansiyel seviyesi, cilt sıcaklığı, uyarıcı gücü, zihinsel veya emosyonel durum, stimulus uyandırıcı (sürpriz etki), tekrarlayan stimülasyonlar sonucu ortaya çıkan yanıt alışkanlık gibi çevresel faktörlere bağlıdır (85,86,116). SDY özellikleri büyük ölçüde habitüasyona bağlıdır; özellikle sempatik nöronların sürpriz etkisi ve uyarılabilirlik seviyesi yanıtların progresif ve irregüler değişkenliğini belirleyen önemli faktörlerdendir. Bu durum dikkat düzeyi ile de önemli ölçüde ilişkilidir. Zamansal ve mekansal fasilitasyon önemli belirleyicilerdir, azalırken SDY'nin fluktuasyonuna ve kaybolmasına neden olurlar. Ancak seçici dikkat seviyelerini azaltarak kognitif adaptasyon sağlamak, SDY uyumunu gösteren tek mekanizma değildir. Düşük metabolik dönüşüm veya ter bezlerinin uyarıcıları arasında tam bir metabolik restorasyon eksikliği gibi periferik bileşenler (133), sempatik sinir aktivitesinin mikronörografik çalışmalarında gösterildiği gibi, SDY'nin tekrarlayan elektrik uyarıcılar ile gelişen progresif modifikasyonunda rol oynayabilir (134). Terleme ile ilgili multisinaptik somatosempatik devrenin uyarılabilirlik durumu, hangi interstimulus aralıklarında SDY'nin artabileceği veya baskılanabileceğini değerlendiren SDY'nin 'uyarılabilirlik geri kazanma eğrisi' aracılığıyla incelenebilir. Manca ve ark. interstimulus intervallerinin (ISI) 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 s şeklinde arttırılarak uygulanmasını içeren bir prosedür önermiş ve habitüasyonu önlemek için intervallerin asla 30 s'den kısa olmaması gerektiğini belirtmiştir. Normal kişilerde ikinci uyarıcı, ISI 0.5 ila 1.5 s arasında olduğunda yanıt oluşmaz iken SDY'nin uyarılabilirliği 3.5 s ISI'lerde tamamen geri kazanılır. Uyarılabilirliğin yeniden kazanılması, aktif potansiyel inhibisyon sürecinin SSS seviyesinde gerçekleştiğinin bir göstergesi olarak, aksiyon potansiyelinin kendisinin süresinden daha uzun sürer. Stimulus böylece SDY devresinde ilk uyarılmaya ve ardından aktif inhibisyon dönemine neden olur (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2019/121 sayılı karar ile onaylanmış ve çalışmada Helsinki bildirgesine uyulmuştur. Etik kurul izni EK-1’de sunulmuş olup araştırmanın başlangıç döneminde sorumlu araştırmacının değişmesi üzerine revize edilen etik kurul izni ise EK-2’de sunulmuştur.

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran yeni tanı hipertansif hastalar ile sağlıklı bireylerde ense ve el SDY çalışarak otonomik innervasyon ile KB arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlayan kesitsel bir çalışmadır.

3.2. Örneklem ve Hastaların Seçimi

Bu çalışma için Mayıs 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerine başvuran başka bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan yeni tanı almış evre 1 ve evre 2 HT hastaları ile sağlıklı gönüllü olarak da hastane personeli, hasta yakınları ve tıp fakültesi öğrencileri seçilmiştir. Çalışmaya toplamda 28 sağlıklı gönüllü, 22 evre 1 HT hastası ve 30 evre 2 HT hastası dahil edilmiştir. Hastalara ve sağlıklı gönüllülere yapılacak çalışmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılmıştır ve çalışmayla ilgili aydınlatıldıklarına dair EK-3’te sunulmuş olan bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Gönüllü olmadıklarını belirten kişiler çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular için EK-4’te sunulmuş olan değerlendirme formu doldurulmuştur. Hasta grubu çalışma kriterlerini karşılayan evre 1 HT tanılı 22 ve evre 2 HT tanılı 30 kişiden, sağlıklı kontrol grubu ise yine araştırma kriterlerini karşılayan 28 kişiden oluşturulmuştur. Evre 1 ve evre 2 HT tanısı güncel ACC/AHA tanı kriterlerine göre konulmuştur. Tansiyon ölçümleri validasyon belgeleri EK-5’te sunulmuş olan otomatik tansiyon ölçüm cihazı ile (*Omron^R M2 Basic HEM-7121-E*) yapılmıştır. SDY ölçümleri Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Nörofizyoloji laboratuvarında kaydedilmiştir. İşlemden tek veya iki taraflı el SDY yanıtı olmayan hastalar otonomik disfonksiyon ihtimali göz önünde bulundurularak çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18-55 yaş arası olmak
2. Onam formunu doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve teste uyum gösterebilecek bilişsel işleve sahip olmak
3. Hasta grup için güncel ACC/AHA tanı kriterlerine göre evre 1 ve evre 2 HT tanısı almış olmak
4. Tüm gruplar için öncesinde bilinen bir hastalığı ve düzenli kullandığı herhangi bir ilacın olmaması
5. Çalışmaya katılmaya kabul etmiş ve yazılı onam vermiş olmak

3.4. Araştırmadan Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altı ve 55 yaş üstü olmak
2. Onam doldurabilecek okuma yazma düzeyine ve teste uyum gösterebilecek bilişsel işleve sahip olmamak (örneğin, mental retardasyon)
3. Öncesinde bilinen bir kronik hastalık olması veya düzenli ilaç kullanım öyküsü olması

3.5. Veri Toplama Araçları

3.5.1. Sosyodemografik veri formu

Tarafımızca oluşturulmuş bir hasta değerlendirme çizelgesi kullanılarak hastaların adı soyadı, cinsiyeti, doğum tarihi, mesleği, alkol-madde kullanımı gibi sosyodemografik veriler ile el asimetrisi, soygeçmiş ve özgeçmiş özellikleri, ilaç kullanım öyküleri kaydedilmiştir. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm olguların genel fizik muayene ve nörolojik muayene bulguları ile sağ ve sol koldan ölçülen KB ve nabız değerleri gibi klinik veriler kaydedilmiştir. Hasta değerlendirme formu EK-4'te sunulmuştur.

3.5.2. Sempatik deri yanıtı ölçümleri

Çalışmaya SDY ölçümlerini etkileyebileceğinden bilinen herhangi bir kronik hastalık ve/veya ilaç kullanım öyküsü bulunmayan yeni tanı evre 1 ve evre 2 hipertansif hastalar ile sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. İncelemeler Nihon Kohden IV kanal elektromiyografi (EMG) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. SDY kayıtları standart

Ag-AgCl (10 mm çapında Nihon Kohden, NM-312S) elektrodları ile yapılmıştır. El SDY kayıtlama yöntemi Shahani ve ark.'nın çalışmasına (82), ense kayıtlama yöntemi ise Yıldız ve ark.'nın çalışmasına benzemektedir (127). Frekans aralığı 0.2–100 Hz olarak ayarlanmıştır. Kayıt için zaman penceresi 5 s ve kazanç bölüm başına 500 μ V olarak ayarlanmıştır. Kayıtlar gün içerisinde 09:00–17:00 saatleri arasında alınmıştır. Kayıtların yapıldığı oda ısısı $24\pm1^\circ\text{C}$ olarak ayarlanmıştır. İyi havalandırılan ve normal aydınlatılan odada hasta EMG sedyesi üzerinde sırtüstü yatar pozisyonda ve vücut sıcaklığı 32°C 'nin üzerinde iken incelemeler yapılmıştır. İncelemeye katılan kişilere gözlerini açık tutmaları, derin solumamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları ve işlem sırasında başlarını oynatmamaları söylenmiştir. Eldeki kayıt yerleri fotoğraf 1 ve 2'de, ensedeki kayıt yerleri ise fotoğraf 3 ve 4'te gösterilmiştir.



Fotoğraf 1. El SDY kayıtlaması (aktif elektrot).



Fotoğraf 2. El SDY kayıtlaması (referans elektrot).

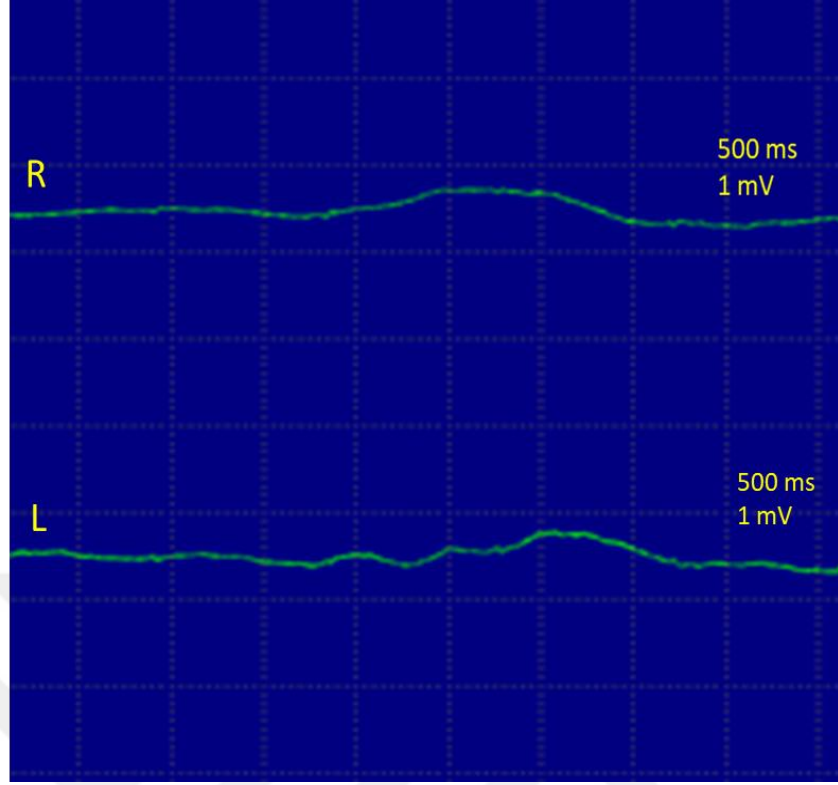


Fotoğraf 3. Tek yanlı (sağ) ense SDY kayıtlaması.

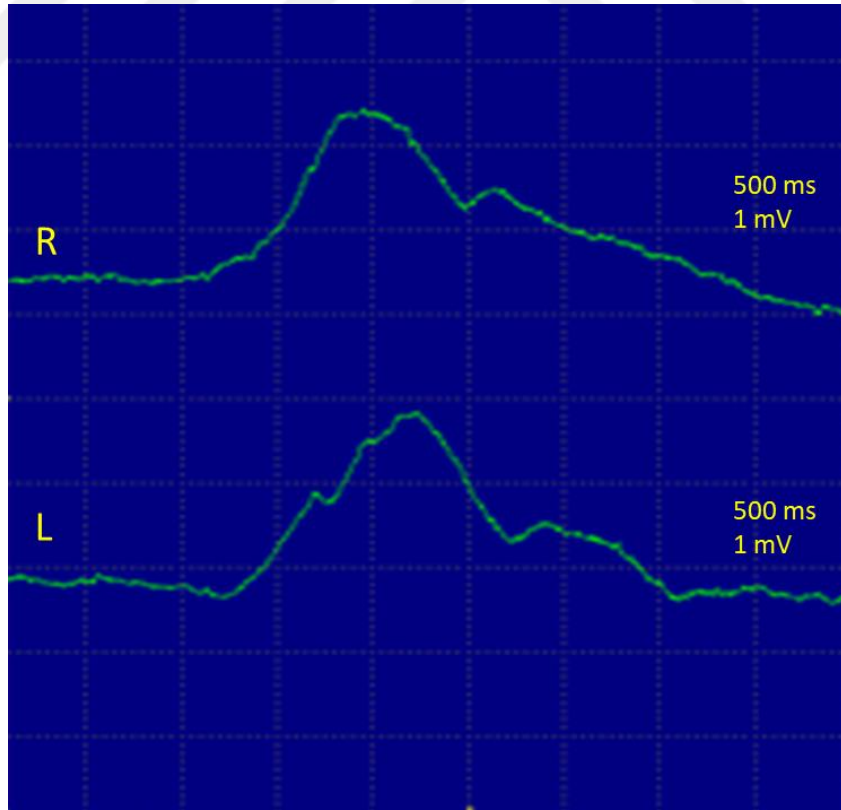


Fotoğraf 4. İki yanlı ense SDY kayıtlaması.

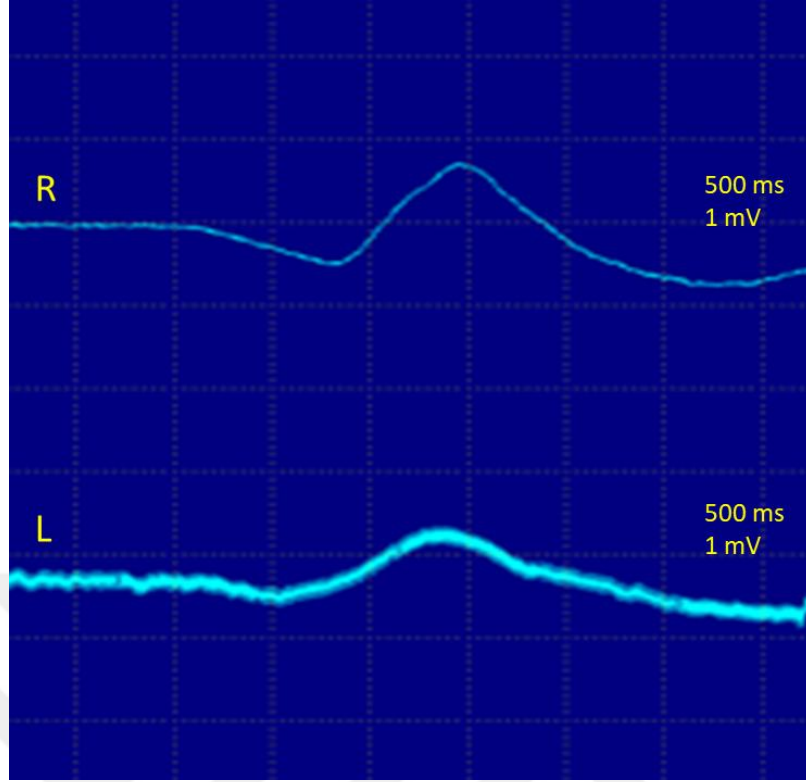
Her olgunun sağ ve sol olmak üzere iki yanlı ense ve el bölgeleri çalışılmıştır. İlk 5–8 kayıtlamada korku-gülme ile spontan yanıtları elde edilmeye çalışılmıştır. Ardından 5 mA den başlayarak, 50 mA'e kadar stimülüs artırılarak yanıtlar kayıtlanmıştır. Elektriksel uyarı, (0.2 ms süreli kare vuru ve 5–50 mA şiddetinde) sağ el bileğinden median sinir üzerine uygulanmıştır. Uyarı habitüasyonu engellemek için en az 20 s aralıklarla düzensiz bir şekilde verilmiştir. Yanıt alınamayan olgularda, şiddet seviyesi 5 mA'lık basamaklarla yanıt ortaya çıkana ve güvenilir bir form alana kadar artırılmıştır. 50 mA şiddetinde ardışık 5 uyarı verilen ve her iki tarafta da hiçbir yanıt elde edilemeyen kişiler yanıtsız kabul edilmiştir. Bir SDY genliği 50 μV 'u aştığında ve latansı en az son iki uyarımda benzer elde edildiğinde yanıt var kabul edilmiştir. Elde edilen her yanıtta tepe-tepe amplitüdlere ve başlangıç latansları ölçülmüştür. Analizlerde en yüksek amplitüdlü olan yanıt değerlendirmeye alınmıştır. Sağlıklı kontrol, evre 1 HT ve evre 2 HT grubuna ait ense SDY ölçümlerine ait örnek görüntüler şekil 13, 14 ve 15'de sunulmuştur.



Şekil 13.Sağlıklı kontrol grubuna ait ense SDY örneği. R, sağ taraf; L, sol taraf.



Şekil 14. Evre 1 HT grubuna ait ense SDY örneği. R, sağ taraf; L, sol taraf.



Şekil 15. Evre-2 HT grubuna ait ense SDY örneği. R, sağ taraf; L, sol taraf.

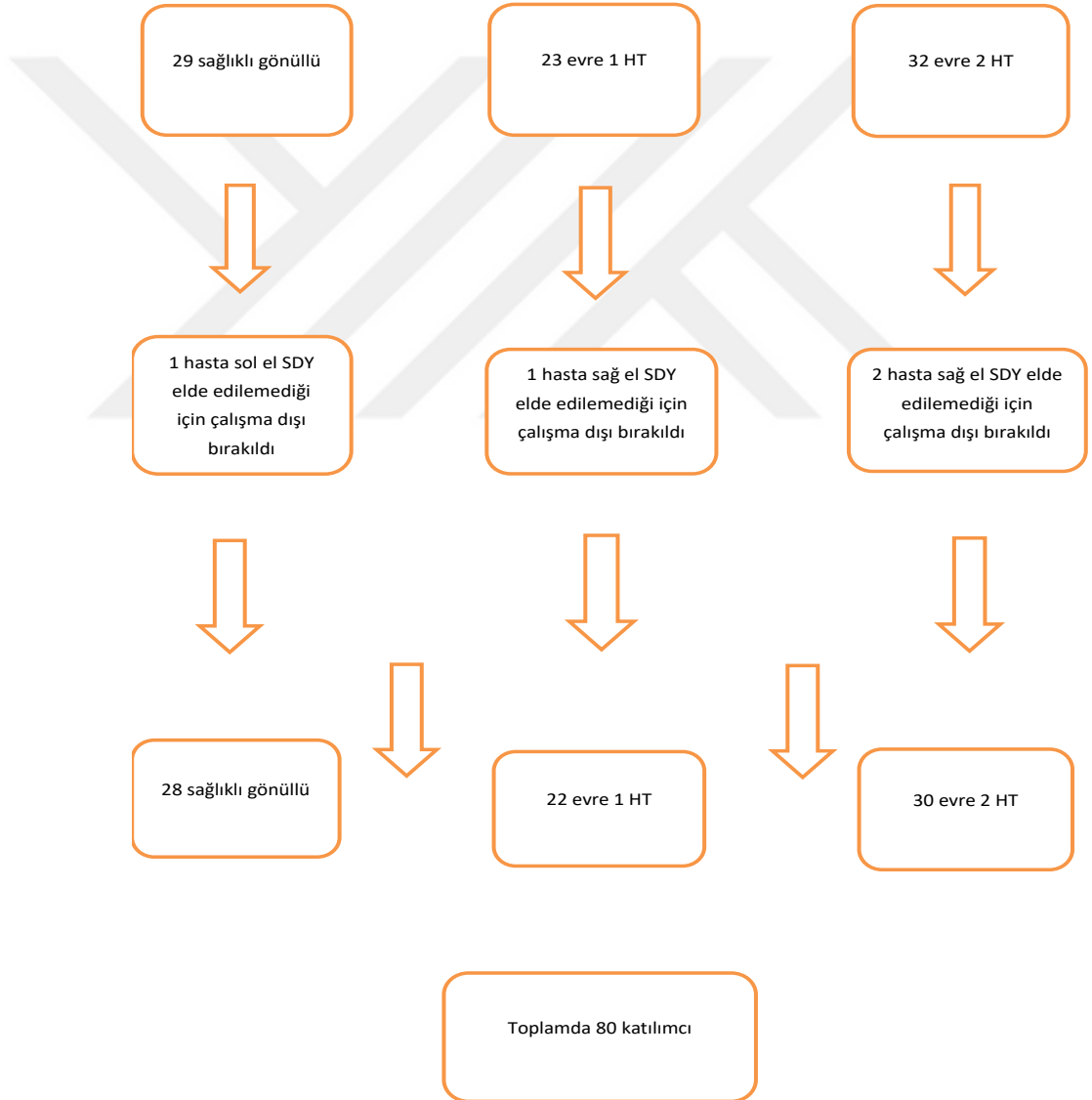
3.6. İstatistiksel Analiz

Tüm hesaplamalar için SPSS (17.0, Inc, Chigaco, Illinois, USA) istatistik paket programı kullanılmıştır. Analizlerde, verilerin normal olarak dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile tespit edilmiş, normal dağılan sürekli değişkenler One Way ANOVA (tek yönlü ANOVA) testi ile karşılaştırılmıştır. Grup ortalamaları arasında anlamlı farklılık tespit edilmesi durumunda, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için post-hoc karşılaştırmalar yapılmış ve bu karşılaştırmalarda Tukey düzeltmesi uygulanmıştır. Sağ ve sol taraflardan (ense ve el) ayrı ayrı kaydedilen yanıtlar ile eş zamanlı ortaya çıkan karşı taraf yanıtları bağımlı değişkenler olmaları nedeni ile Paired Samples T-test (bağımlı örneklem T-testi) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılmayan sürekli değişkenler ise ikiden fazla değişken varlığında Kruskal Wallis testi ve iki tane değişken varlığında ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında cinsiyet, el dominansı, yanıtsızlık gibi kategorik değişkenlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını görmek için Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Korelasyon analizlerinde, Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistik testlerde anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Örneklem Özeti

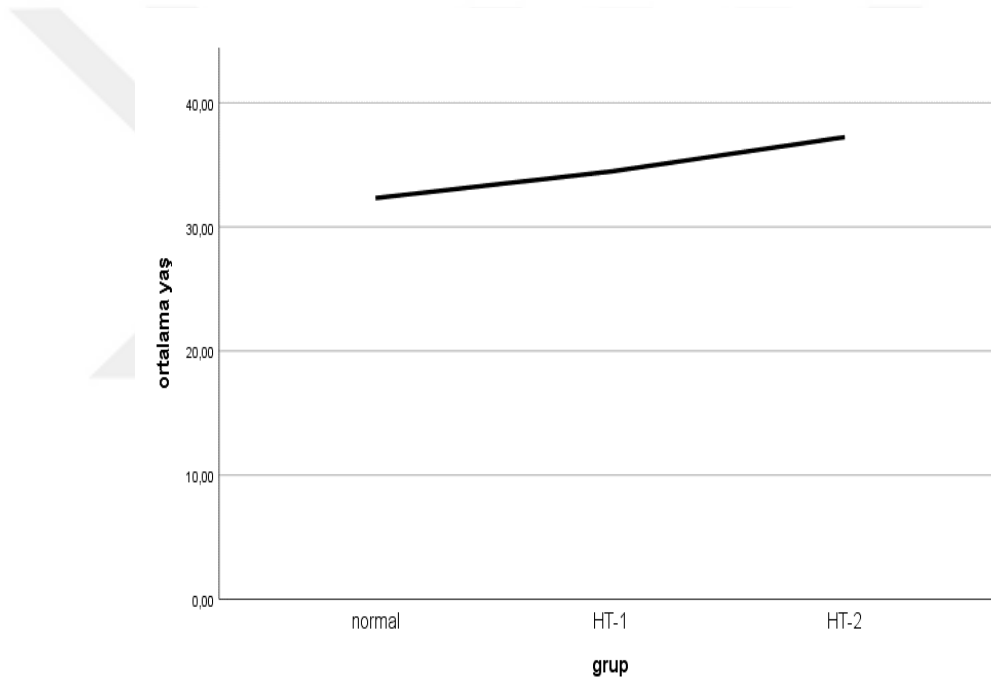
Çalışmaya 17 kadın 12 erkek olmak üzere toplam 29 sağlıklı gönüllü alındı, 1 erkek olgu sol el SDY elde edilemediği için çalışma dışında bırakıldı. 11 kadın 12 erkek olmak üzere toplam 23 evre 1 HT hastası alındı, 1 kadın hasta sağ el SDY elde edilemediği için çalışma dışı bırakıldı. 5 kadın 27 erkek olmak üzere 32 evre 2 HT hastası dahil edildi, 1 kadın hasta ve 1 erkek hasta sağ el SDY elde edilemediği için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma örneklem özeti şekil 16’da sunulmuştur.



Şekil 16. Çalışma örnekleme özeti. HT, hipertansiyon; SDY, sempatik deri yanıtı

4.2.Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarının Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol, evre 1 HT ve evre 2 HT grupları yaş, cinsiyet, meslek ve etnik köken özellikleri bakımından karşılaştırılmıştır. Yaş değişkeninin normal dağılım göstermediği gözlenmiş, 3 grup Kruskal Wallis Varyans Analizi ile karşılaştırılmış ve gruplar arasında yaş değişkeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.095$). Ancak sağlıklı kontrol grubunda yaş ortalaması 32.3 ± 8.3 evre 1 HT grubunda 34.4 ± 8.6 ve evre 2 HT grubunda 37.2 ± 8.8 olarak bulunmuş, hipertansif grupta yaş ortalamasının daha yüksek olması dikkat çekmiştir. Grupların yaşa göre dağılımı şekil 17’de gösterilmiştir.



Şekil 17. Grupların yaşa göre dağılımı. HT, hipertansiyon.

Sağlıklı kontrol grubunda 17 (%60.7) kadın, 11 (%39.3) erkek; evre 1 HT grubunda 10 (%45.5) kadın, 12 (%54.5) erkek; evre 2 HT grubunda 4 (%13.3) kadın ve 26 (%86.7) erkek bulunmakta olup cinsiyet değişkeninin gruplar arasında normal dağılmadığı gözlenmiştir. Ki-kare testi ile 3 grup arasında cinsiyet dağılımı incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.003$). Evre 1 HT ve evre 2 HT gruplarında erkek cinsiyetin hakim olduğu gözlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubunda sağ elini kullananların sayısı 22 (%78.6), sol elini kullananların sayısı 6 (%21.4), her iki elini kullananların sayısı 0 (%0); evre 1 HT

grubunda sağ elini kullananların sayısı 19 (%86.4), sol elini kullananların sayısı 2 (%9.1), her iki elini kullananların sayısı 1 (%4.5) ve evre 2 HT grubunda sağ elini kullananların sayısı 29 (%96.7), sol elini kullananların sayısı 1 (%3.3), her iki elini kullananların sayısı 0 (%0) olarak saptanmıştır. El dominansı açısından 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.90$).

Etnik köken açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubunda Türk kategorisini işaretleyenlerin sayısı 25 (%89.3), diğerleri kategorisini işaretleyenlerin sayısı 3 (%10.7); evre 1 HT grubunda Türk kategorisini işaretleyenlerin sayısı 21 (%95.5), diğerleri kategorisini işaretleyenlerin sayısı 1 (%4.5) ve evre 2 HT grubunda Türk kategorisini işaretleyenlerin sayısı 29 (%96.7), diğerleri kategorisini işaretleyenlerin sayısı ise 1 (%3.3) olarak saptanmıştır. Etnik köken açısından 3 grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.337$). Grupların sosyodemografik verileri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Sosyodemografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

GRUPLAR	Sağlıklı kontrol (n=28)	Evre 1 HT (n=22)	Evre 2 HT (n=30)	p değeri
Cinsiyet*				
Kadın	17 (%60.7)	10 (%45.5)	4 (%13.3)	0.001*
Erkek	11 (%39.3)	12 (%54.5)	26 (%86.7)	
El dominansı ⁺				
Sağ	22 (%78.6)	19 (%86.4)	29 (%96.7)	0.90
Sol	6 (%21.4)	2 (%9.1)	1 (%3.3)	
Her ikisi	0 (%0.0)	1 (%4.5)	0 (%0.0)	
Etnik köken ⁺				
Türk	25 (%89.3)	21 (%95.5)	29 (%96.7)	0.337
Diğerleri	3 (%10.7)	1 (%5.5)	1 (%3.3)	

HT: Hipertansiyon

n: birey sayısı

%: yüzde

*Pearson ki-kare testi $p \leq 0.05$

⁺ Fisher exact ki-kare testi $p \leq 0.05$

Ki-kare testi ile 3 grup arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanması ($p=0.003$) üzerine tüm olguların el ve ense SDY ölçümleri cinsiyetler arasında karşılaştırılmış, el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği gözlenmiştir. El SDY sağ taraf amplitüd ve latans ile sol taraf amplitüd ve latans verileri için p değerleri sırasıyla 0.675, 0.071, 0.398, 0.429 olarak elde edilmiştir. Ense SDY sağ taraf amplitüd ve latans ile sol taraf amplitüd ve latans verileri için p değerleri sırasıyla 0.507, 0.856, 0.322, 0.198 olarak elde edilmiştir. El ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. El ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

TÜM GRUPLAR (n= 80)	Kadın (n=31) (Ort±SS)	Erkek (n=49) (Ort±SS)	p değeri
EL SDY			
Sağ amplitüd (mV)	2.98±1.72	2.62±1.32	0.675
Sağ latans (ms)	1699.77±632.73	1837.00±630.49	0.071
Sol amplitüd (mV)	3.00±1.84	2.46±1.53	0.398
Sol latans (ms)	1787.04±645.18	1834.14±647.80	0.429
ENSE SDY			
Sağ amplitüd (mV)	0.72±1.05	0.51±0.50	0.507
Sağ latans (ms)	1607.04±732.35	1444.14±493.79	0.856
Sol amplitüd (mV)	0.74±1.26	0.56±0.57	0.322
Sol latans (ms)	1637.95±506.33	1496.28±686.37	0.198

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Mann Whitney U testi $p\leq 0.05$

Üç grup arasında yapılan analizlerde SDY verilerinin cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemesi üzerine her grubun kendi içinde cinsiyetler arasında el ve ense SDY verileri karşılaştırılmış ve hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuçta gruplar arasında ve her grup için ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki cinsiyet arasında el ve ense SDY verileri açısından anlamlı farklılık saptanmadığı için gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı eşitsizliği göz ardı edilebilmiştir.

El ve ense SDY verilerinin alt gruplarda cinsiyetler arasında karşılaştırılması sağlıklı kontrol grubu için tablo 4’te, evre 1 HT grubu için tablo 5’te ve evre 2 HT grubu için tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 4. Sağlıklı kontrol grubunda el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

SAĞLIKLI KONTROL (n=28)	Kadın (n=17) (Ort±SS)	Erkek (n=11) (Ort±SS)	p değeri
EL SDY			
Sağ amplitüd (mV)	2.62±1.46	2.18±1.43	0.466
Sağ latans (ms)	1801.1±578.2	1278.0±552.8	0.888
Sol amplitüd (mV)	2.71±1.65	1.77±0.97	0.269
Sol latans (ms)	1760.0±569.5	1518.0±674.9	0.814
ENSE SDY			
Sağ amplitüd (mV)	0.37±0.23	0.31±0.12	0.664
Sağ latans (ms)	1564.4±604.3	1501.0±735.8	0.764
Sol amplitüd (mV)	0.37±0.23	0.56±0.67	0.525
Sol latans (ms)	1760.0±296.1	1154.0±572.8	0.118

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Mann Whitney U testi p≤0.05

Tablo 5. Evre 1 HT grubunda el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

EVRE 1 HT (n=22)	Kadın (n=10) (Ort±SS)	Erkek (n=12) (Ort±SS)	p değeri
EL SDY			
Sağ amplitüd (mV)	3.42±1.90	3.08±1.06	0.921
Sağ latans (ms)	1652.0±674.5	1862.9±513.4	0.553
Sol amplitüd (mV)	3.33±2.00	1.87±1.80	0.792
Sol latans (ms)	1847.5±720.8	1775.0±604.8	0.692
ENSE SDY			
Sağ amplitüd (mV)	1.20±1.44	0.99±0.62	0.668
Sağ latans (ms)	1534.5±823.3	1472.0±411.4	0.553
Sol amplitüd (mV)	1.20±1.79	0.94±0.75	0.974
Sol latans (ms)	1578.0±684.7	1234.5±492.8	0.276

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Mann Whitney U testi p≤0.05

Tablo 6. Evre 2 HT grubunda el ve ense SDY verilerinin cinsiyetler arasında karşılaştırılması

EVRE 2 HT (n=30)	Kadın (n=4) (Ort±SS)	Erkek (n=26) (Ort±SS)	p değeri
EL SDY			
Sağ amplitüd (mV)	2.55±2.15	2.45±1.43	0.542
Sağ latans (ms)	1555.0±853.9	1975.0±663.3	0.272
Sol amplitüd (mV)	2.82±2.39	2.29±1.41	0.669
Sol latans (ms)	1533.3±764.7	1961.3±668.1	0.246
ENSE SDY			
Sağ amplitüd (mV)	0.18±0.06	0.24±0.09	0.393
Sağ latans (ms)	1974.6±938.4	1409.7±497.9	0.126
Sol amplitüd (mV)	0.33±0.17	0.31±0.13	0.737
Sol latans (ms)	1471.6±323.3	1713.3±759.3	0.962

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

Mann Whitney U testi p≤0.05

4.3.Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Kan Basıncı ve Kalp Hızı Verilerinin Karşılaştırılması

Sağlıklı kontrol, evre 1 HT ve evre 2 HT gruplarındaki olguların KB ve kalp hızı değerleri Ort $\pm$ SS olarak incelendiğinde, sağlıklı kontrol grubunda; sağ taraf sistolik KB değerleri 113.50 $\pm$ 8.98 mmHg, sağ taraf diastolik KB değerleri 75.14 $\pm$ 8.21 mmHg, sağ taraf ortalama KB değerleri 87.92 $\pm$ 7.51 mmHg ve sağda kalp hızı değerleri 74.14 $\pm$ 8.40 atım/dk olduğu gözlenmiştir. Sol taraf sistolik KB değerleri 111.89 $\pm$ 10.06 mmHg, sol taraf diastolik KB değerleri 75.60 $\pm$ 8.04 mmHg, sol taraf ortalama KB değerleri 87.70 $\pm$ 7.70 mmHg ve solda kalp hızı değerleri 74.03 $\pm$ 8.19 atım/dk olduğu gözlenmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda sağ ve sol kol arasında; sistolik KB, diastolik KB ve kalp hızı karşılaştırmaları için p değerleri sırasıyla 0.354, 0.646, 0.856 olarak elde edilmiştir.

Evre 1 HT grubunda; sağ taraf sistolik KB değerleri 135.31 $\pm$ 2.66 mmHg, sağ taraf diastolik KB değerleri 84.86 $\pm$ 2.58 mmHg, sağ taraf ortalama KB değerleri 101.68 $\pm$ 2.42 mmHg ve sağda kalp hızı değerleri 76.09 $\pm$ 11.08 atım/dk olduğu gözlenmiştir. Sol taraf sistolik KB değerleri 133.90 $\pm$ 2.70 mmHg, sol taraf diastolik KB değerleri 83.04 $\pm$ 2.90 mmHg, sol taraf ortalama KB değerleri 100.00 $\pm$ 2.68 mmHg ve solda kalp hızı değerleri 75.50 $\pm$ 12.01 atım/dk olduğu gözlenmiştir. Evre 1 HT grubunda sağ ve sol kol arasında; sistolik KB, diastolik KB ve kalp hızı karşılaştırmaları için p değerleri sırasıyla 0.023, 0.034, 0.269 olarak elde edilmiştir. Yani evre 1 HT grubunda sağ ve sol taraf arasında sistolik ve diastolik KB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Evre 2 HT grubunda ise; sağ taraf sistolik KB değerleri 145.76 $\pm$ 6.65 mmHg, sağ taraf diastolik KB değerleri 93.00 $\pm$ 5.50 mmHg, sağ taraf ortalama KB değerleri 110.58 $\pm$ 5.10 mmHg ve sağda kalp hızı değerleri 82.46 $\pm$ 11.66 atım/dk olduğu gözlenmiştir. Sol taraf sistolik KB değerleri 145.80 $\pm$ 6.57 mmHg, sol taraf diastolik KB değerleri 93.80 $\pm$ 5.33 mmHg, sol taraf ortalama KB değerleri 111.13 $\pm$ 5.20 mmHg ve solda kalp hızı değerleri 82.36 $\pm$ 10.56 atım/dk olduğu gözlenmiştir. Evre 2 HT grubunda sağ ve sol kol arasında; sistolik KB, diastolik KB ve kalp hızı karşılaştırmaları için p değerleri sırasıyla 0.977, 0.469, 0.908 olarak elde edilmiştir.

Her grubun kendi içerisinde sistolik KB, diastolik KB ve kalp hızı verilerinin sağ kol ve sol kol arasında karşılaştırılmasıyla elde edilen p değerleri tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Sistolik Kan Basıncı, Diastolik Kan Basıncı ve Kalp Hızı Verilerinin Sağ Kol ve Sol Kol Arasında Karşılaştırılması

GRUPLAR	Sağlıklı kontrol (n=28)	Evre 1 HT (n=22)	Evre 2 HT (n=30)
	p değeri	p değeri	p değeri
Sağ sistolik-Sol sistolik KB	0.354	0.023*	0.977
Sağ diastolik-Sol diastolik KB	0.646	0.034*	0.469
Sağ kalp hızı-Sol kalp hızı	0.856	0.269	0.908

HT: hipertansiyon

KB: kan basıncı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

*Paired Samples t test (Bağımlı örneklem t testi) $p \leq 0.05$

Sağ taraf sistolik KB, sağ taraf diastolik KB, sağ taraf ortalama KB ve sağ taraf kalp hızı değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmıştır (p değerleri sırasıyla; 0.000, 0.000, 0.000, 0.009). Sol taraf sistolik KB, sol taraf diastolik KB, sol taraf ortalama KB ve sol taraf kalp hızı değerleri üç grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmıştır (p değerleri sırasıyla; 0.000, 0.000, 0.000, 0.006).

Sağlıklı kontrol, evre 1 HT ve evre 2 HT gruplarındaki olguların KB ve kalp hızı değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması tablo 8’ de ve grupların KB değerlerine göre dağılımı şekil 18’ de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Kan Basıncı ve Kalp Hızı Verilerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

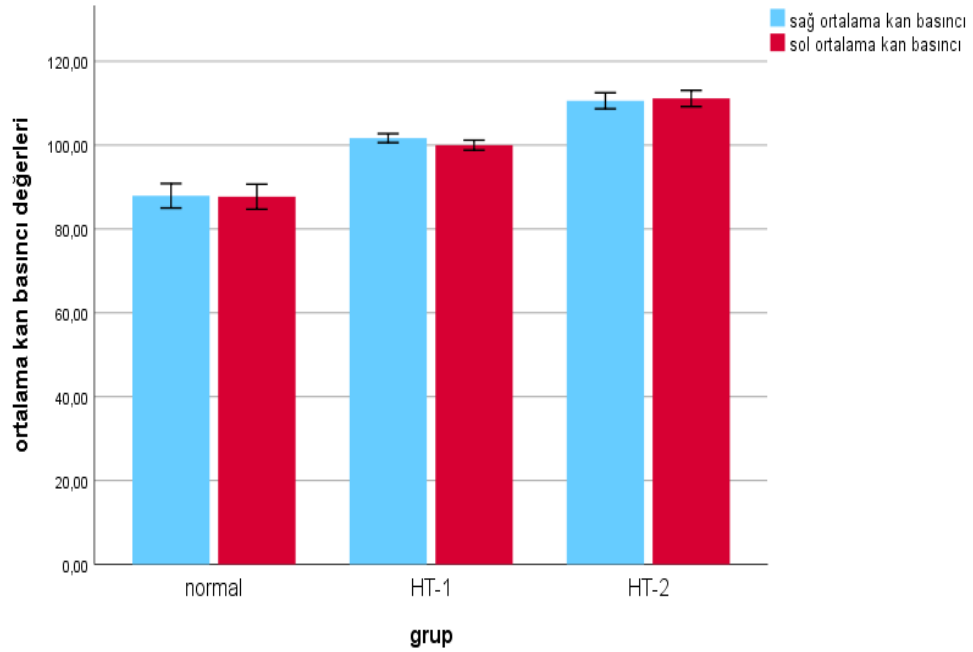
GRUPLAR	Sağlıklı kontrol (n=28) (Ort±SS)	Evre 1 HT (n=22) (Ort±SS)	Evre 2 HT (n=30) (Ort±SS)	p değeri
Sağ sistolik KB (mmHg)	113.50±8.98	135.31±2.66	145.76±6.65	0.000*
Sağ diastolik KB (mmHg)	75.14±8.21	84.86±2.58	93.00±5.50	0.000*
Sağ ortalama KB (mmHg)	87.92±7.51	101.68±2.42	110.58±5.10	0.000*
Sağ kalp hızı (atım/dk)	74.14±8.40	76.09±11.08	82.46±11.66	0.009*
Sol sistolik KB (mmHg)	111.89±10.06	133.90±2.70	145.80±6.57	0.000*
Sol diastolik KB (mmHg)	75.60±8.04	83.04±2.90	93.80±5.33	0.000*
Sol ortalama KB (mmHg)	87.70±7.70	100.00±2.68	111.13±5.20	0.000*
Sol kalp hızı (atım/dk)	74.03±8.19	75.50±12.01	82.36±10.56	0.006*

HT: hipertansiyon

KB: kan basıncı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

*One way ANOVA (tek yönlü ANOVA) testi $p \leq 0.05$



Hata çubukları: 95% güven aralığı

Şekil 18. Grupların ortalama kan basıncı değerlerine göre dağılımı. HT, hipertansiyon.

4.4. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Grubunda Ense ve Elden Kayıtlanan Sempatik Deri Yanıtı Paternleri

Sağlıklı kontrol grubundaki 28 kişiden 3 tanesinde sağ ve sol ense SDY, ayrıca 3 tanesinde sağ ve 8 tanesinde ise sol ense SDY elde edilememiştir. Evre 2 HT grubundaki 30 kişiden 3 tanesinde sağ ve sol ense SDY, ayrıca 1 tanesinde sağ ve 5 tanesinde ise sol ense SDY elde edilememiştir. Evre 1 HT grubundaki 22 kişinin tamamında sağ ve sol ense SDY elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında sağ ve sol el SDY elde edilmiştir. Sağlıklı kontroller ile evre 1 ve evre 2 HT grubunda el ve enseden kayıtlanan yanıt paternleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Grubunda El ve Enseden Kayıtlanan SDY Paternleri

GRUPLAR	Sağlıklı Kontrol (n=28)	Evre 1 HT (n=22)	Evre 2 HT (n=30)
EL SDY			
Bilateral yanıtlı	28 (%100)	22 (%100)	30 (%100)
Unilateral yanıtlı	0	0	0
Bilateral yanıtızsız	0	0	0
ENSE SDY			
Bilateral yanıtlı	14 (%50)	22 (%100)	21 (%70)
Unilateral yanıtlı*	11 (%40)	0	6 (%20)
Bilateral yanıtızsız	3 (%10)	0	3 (%10)

HT: Hipertansiyon

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

n: birey sayısı

?: yüzde

*Unilateral yanıtlı olanlardan sağlıklı kontrol grubundakilerin %73'ünde, evre 2 HT grubundakilerin ise %67'sinde sol taraf yanıtızsızdır.

4.5. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarının Ense Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Karşılaştırılması

3 grup arasında sağ ve sol ense SDY amplitüd ve latans değerleri karşılaştırıldığında sağ ve sol ense SDY amplitüd değerlerinin sağda daha belirgin olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir (p değerleri

sırasıyla; 0.000 ve 0.007). Latans değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir (p değeri sırasıyla; 0.838 ve 0.415).

Post-hoc analizlerde evre 1 HT grubunda sağ ve sol taraf ense SDY amplitüd verilerinin, sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p değeri sağ tarafta sırasıyla 0.000 ve 0.000; sol tarafta sırasıyla 0.03 ve 0.009).

Sağlıklı kontroller ile evre 1 ve evre 2 HT hastalarının ense SDY verilerinin karşılaştırılması tablo 10'te ve post hoc analizleri tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Ense SDY Verileri Açısından Karşılaştırılması

Ense SDY	Sağlıklı kontrol (n=28) (Ort±SS)	Evre 1 HT (n=22) (Ort±SS)	Evre 2 HT (n=30) (Ort±SS)	p değeri
Sağ amplitüd(mV)	0.31±0.18	1.09±1.05	0.24±0.10	0.000*
Sol amplitüd(mV)	0.39±0.40	1.06±1.30	0.30±0.14	0.007*
Sağ latans(ms)	1597.95±641.89	1500.45±616.61	1599.42±658.55	0.838
Sol latans(ms)	1527.64±501.21	1390.68±599.03	1640.68±718.26	0.415

HT: Hipertansiyon

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

*One way ANOVA (tek yönlü ANOVA) testi p≤0.05

Tablo 11. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının Ense SDY Verilerinin Post-hoc Karşılaştırılması

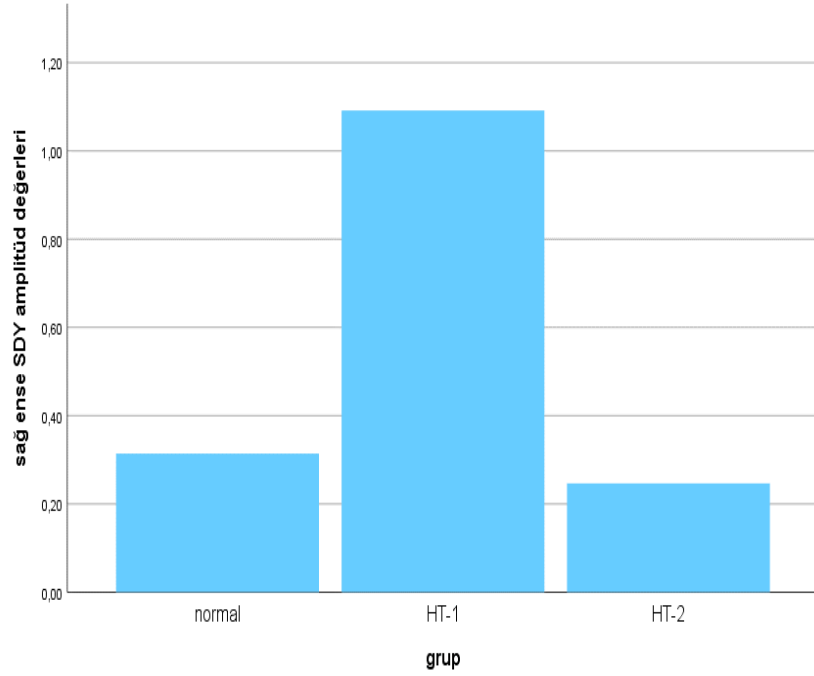
Ense SDY	Gruplar	p değeri
Sağ taraf amplitüd	Sağlıklı kontrol- HT 1	0.000*
	Sağlıklı kontrol- HT 2	0.92
	HT 1- HT 2	0.000*
Sol taraf amplitüd	Sağlıklı kontrol- HT 1	0.03*
	Sağlıklı kontrol- HT 2	0.94
	HT 1- HT 2	0.009*

HT: Hipertansiyon

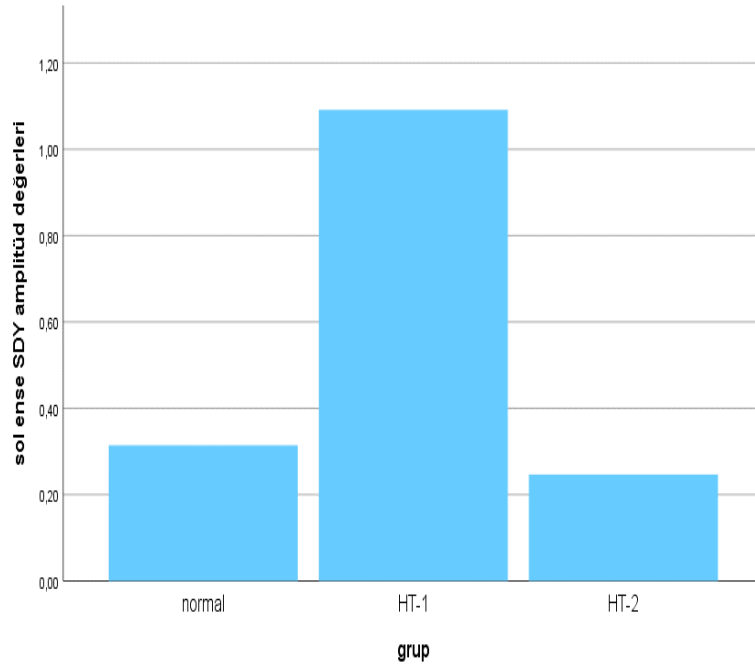
SDY: Sempatik Deri Yanıtı

*Post-hoc Tukey testi p≤0.05

Grupların sağ ense SDY amplitüd değerlerine göre dağılımı şekil 19’da, sol ense SDY amplitüd değerlerine göre dağılımları ise şekil 20’de gösterilmiştir.



Şekil 19. Grupların sağ ense SDY amplitüd değerlerine göre dağılımı. HT, hipertansiyon; SDY, sempatik deri yanıtı.



Şekil 20. Grupların sol ense SDY amplitüd değerlerine göre dağılımı. HT, hipertansiyon; SDY, sempatik deri yanıtı.

4.6. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarının El Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Karşılaştırılması

3 grup arasında sağ ve sol el SDY amplitüd ve latans değerleri karşılaştırıldığında sağ ve sol el SDY amplitüd değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla; 0.04 ve 0.03). Latans değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir (p değeri sırasıyla; 0.11 ve 0.26).

Post-hoc analizlerde evre 1 HT grubunda sağ ve sol taraf el SDY amplitüd verilerinin, sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır (p değeri sağ tarafta sırasıyla 0.05 ve 0.05; sol tarafta sırasıyla 0.04 ve 0.05).

Sağlıklı kontroller ile evre 1 ve evre 2 HT hastalarının el SDY verilerinin karşılaştırılması tablo 12’de ve post hoc analizleri tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının El SDY Verileri Açısından Karşılaştırılması

El SDY	Sağlıklı kontrol (n=28) (Ort±SS)	Evre 1 HT (n=22) (Ort±SS)	Evre 2 HT (n=30) (Ort±SS)	p değeri
Sağ amplitüd (mV)	2.28±1.21	3.23±1.47	2.40±1.51	0.04*
Sol amplitüd (mV)	2.09±1.19	3.16±1.85	2.16±1.53	0.03*
Sağ latans (ms)	1535.71±574.97	1767.04±587.08	1873.00±686.26	0.11
Sol latans (ms)	1634.28±604.99	1826.13±646.23	1907.83±685.15	0.26

HT: Hipertansiyon

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

*One way ANOVA (tek yönlü ANOVA) testi $p \leq 0.05$

Tablo 13. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarının El SDY Verilerinin Post-hoc Karşılaştırılması

El SDY	Gruplar	p değeri
Sağ taraf amplitüd	Sağlıklı kontrol- HT 1	0.05*
	Sağlıklı kontrol- HT 2	0.94
	HT 1- HT 2	0.05*
Sol taraf amplitüd	Sağlıklı kontrol- HT 1	0.04*
	Sağlıklı kontrol- HT 2	0.98
	HT 1- HT 2	0.05*

HT: Hipertansiyon

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

*Post-hoc Tukey testi $p \leq 0.05$

4.7. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 Hipertansiyon Hastalarında Aynı Uyaranla Sağ ve Sol Tarafta Eş Zamanlı Ortaya Çıkan Ense ve El Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Karşılaştırılması

Bilateral yanıtı gruplar değerlendirildiğinde ense SDY için sağlıklı kontrol grubunda 7 (%50) denekte, evre 1 HT grubunda 8 (%36) denekte ve evre 2 HT grubunda 5 (%24) denekte maksimum amplitüdler dört kayıt konumunda aynı uyaranla eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştır, bilateral yanıtı deneklerin kalan kısmında maksimum amplitüdler farklı uyaranlarla ortaya çıkmıştır.

Ense SDY için bir taraftan alınan en yüksek yanıtın amplitüd ve latans değerleri eş zamanlı karşı tarafta oluşan yanıtın amplitüd ve latans değerleri ile karşılaştırıldığında; evre 1 HT grubunda sağ ense SDY ve eş zamanlı solda oluşan SDY'nin amplitüdları arasındaki farkın ve evre 2 HT grubunda sol ense SDY ve eş zamanlı sağda oluşan SDY'nin amplitüdları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p değeri sırasıyla 0.03 ve 0.005).

El SDY için bir taraftan alınan en yüksek yanıtın amplitüd ve latans değerleri eş zamanlı karşı tarafta oluşan yanıtın amplitüd ve latans değerleri ile karşılaştırıldığında ise; sağlıklı kontrol grubunda sağ el SDY latansı ve eş zamanlı solda oluşan SDY'nin latansı arasındaki fark ile sol el SDY ve eş zamanlı sağda oluşan SDY'nin amplitüdları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir

(p değeri sırasıyla 0.02 ve 0.02). Evre 1 HT grubunda sağ el SDY ve eş zamanlı solda oluşan SDY'nin amplitüdleri arasındaki fark ile sol el SDY ve eş zamanlı sağda oluşan SDY'nin amplitüdleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p değeri sırasıyla 0.05 ve 0.04). Evre 2 HT grubunda ise sağ el SDY ve eş zamanlı solda oluşan SDY'nin amplitüdleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p değeri 0.04). Bu değerler tablo 14 ve tablo 15'de özetlenmiştir

Tablo 14. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarında Aynı Uyarılarla Sağ ve Sol Tarafta Eş Zamanlı Ortaya Çıkan Ense SDY Verilerinin Karşılaştırılması

Gruplar (ENSE)	Eşleştirilmiş Değerler	Ort	SS	t değeri	p değeri
Sağlıklı kontrol (n=28)	Sağ ense amplitüd-Soldaki karşılığı	-0.06	0.40	-0.626	0.54
	Sağ ense latans-Soldaki karşılığı	-75.71	406.73	-0.697	0.49
	Sol ense amplitüd-Sağdaki karşılığı	0.09	0.39	0.938	0.36
	Sol ense latans-Sağdaki karşılığı	11.07	421.14	0.098	0.92
Evre 1 HT (n=22)	Sağ ense amplitüd-Soldaki karşılığı	0.38	0.80	2.282	0.03*
	Sağ ense latans-Soldaki karşılığı	24.31	349.04	0.327	0.74
	Sol ense amplitüd-Sağdaki karşılığı	0.24	1.01	1.128	0.27
	Sol ense latans-Sağdaki karşılığı	-115.22	371.77	-1.454	0.16
Evre 2 HT (n=30)	Sağ ense amplitüd-Soldaki karşılığı	-0.02	0.13	-0.913	0.37
	Sağ ense latans-Soldaki karşılığı	-80.23	619.47	-0.594	0.55
	Sol ense amplitüd-Sağdaki karşılığı	0.10	0.14	3.144	0.005*
	Sol ense latans-Sağdaki karşılığı	225.47	691.33	1.495	0.151

HT: Hipertansiyon

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

***Paired Samples t-test (bağımlı örneklem t-testi) $p \leq 0.05$**

Tablo 15. Sağlıklı Kontroller ile Evre 1 ve Evre 2 HT Hastalarında Aynı Uyarılarla Sağ ve Sol Tarafta Eş Zamanlı Ortaya Çıkan El SDY Verilerinin Karşılaştırılması

Gruplar (EL)	Eşleştirilmiş Değerler	Ort	SS	t değeri	p değeri
Sağlıklı kontrol (n=28)	Sağ el amplitüd-Soldaki karşılığı	0.32	0.88	1.918	0.06
	Sağ el latans-Soldaki karşılığı	-79.82	171.64	-2.461	0.02*
	Sol el amplitüd-Sağdaki karşılığı	-0.33	0.74	-2.380	0.02*
	Sol el latans-Sağdaki karşılığı	42.67	139.16	1.623	0.11
Evre 1 HT (n=22)	Sağ el amplitüd-Soldaki karşılığı	0.41	0.95	2.054	0.05*
	Sağ el latans-Soldaki karşılığı	39.54	187.68	0.988	0.33
	Sol el amplitüd-Sağdaki karşılığı	0.36	0.80	2.132	0.04*
	Sol el latans-Sağdaki karşılığı	30.68	183.94	0.782	0.44
Evre 2 HT (n=30)	Sağ el amplitüd-Soldaki karşılığı	0.37	0.96	2.095	0.04*
	Sağ el latans-Soldaki karşılığı	-15.50	256.83	-0.331	0.74
	Sol el amplitüd-Sağdaki karşılığı	-0.12	1.14	-0.579	0.56
	Sol el latans-Sağdaki karşılığı	48.27	224.90	1.156	0.25

HT: Hipertansiyon

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

***Paired Samples t-test (bağımlı örneklem t-testi) p≤0.05**

4.8. Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Değerleri ile El ve Ense Sempatik Deri Yanıtı Verilerinin Korelasyonu

Sağ taraf ortalama arteriyel basınç (OAB) ile sağ ense SDY amplitüd ve latans değerleri incelendiğinde aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla Pearson korelasyon kat sayısı: -0.029, 0.046 ve sırasıyla p değeri: 0.811, 0.704). Sol taraf OAB ile sol ense SDY amplitüd ve latans değerleri incelendiğinde aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla Pearson korelasyon kat sayısı: -0.085, -0.034 ve sırasıyla p değeri: 0.516, 0.798).

Sağ taraf OAB ile sağ el SDY amplitüd ve latans değerleri incelendiğinde aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla Pearson korelasyon kat sayısı: -0.001, 0.248 ve sırasıyla p değeri: 0.990, 0.027). Sol taraf OAB ile sol el SDY amplitüd ve latans değerleri incelendiğinde aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla Pearson korelasyon kat sayısı: -0.010, 0.157 ve sırasıyla p değeri: 0.927, 0.165). OAB değerleri ile el ve ense SDY verilerinin korelasyon değerleri tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Ortalama Arteriyel Kan Basıncı Değerleri ile El ve Ense SDY Verilerinin Korelasyon Değerleri

ENSE	r değeri	p değeri
Sağ amplitüd-Sağ OAB	-0.029	0.811
Sağ latans-Sağ OAB	0.046	0.704
Sol amplitüd- Sol OAB	-0.085	0.516
Sol latans- Sol OAB	-0.034	0.798
EL	r değeri	p değeri
Sağ amplitüd-Sağ OAB	-0.001	0.990
Sağ latans-Sağ OAB	0.248	0.027*
Sol amplitüd- Sol OAB	-0.010	0.927
Sol latans- Sol OAB	0.157	0.165

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

r: korelasyon değeri

*Pearson korelasyon testi $p \leq 0,05$

4.9. Yanıtsızlığın Değerlendirilmesi

3 grup arasında bilateral yanıtı olan ve olmayanların dağılımı ki-kare testi ile incelenmiştir ve bilateral yanıt oranları gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p=0.001$). Simetrik ölçümlerde Phi değeri 0.434 olarak elde edilmiş olup orta seviyede bağımlı değişkenler oldukları yorumu yapılmıştır. Gruplar arasındaki yanıtsızlığın karşılaştırılması tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Gruplar arasında yanıtsızlığın karşılaştırılması

	Sağlıklı kontrol (n=28)	Evre 1 HT (n=22)	Evre 2 HT (n=30)	Phi değeri	p değeri
Bilateral yanıt var	14 (%50)	22 (%100)	21 (%70)	0.434	0.001*
Bilateral yanıt yok	14 (%50)	0 (%)	9 (%30)		

HT: Hipertansiyon

?: yüzde

Phi: değişkenler arası ilişki katsayısı

*Pearson ki-kare testi $p \leq 0,05$

Bilateral yanıtı olan ve bilateral yanıtı olmayan gruplar arasında OAB değerleri arasındaki fark Mann Whitney U testi ile araştırılmış, tablo 18’de belirtildiği üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sağ ve sol OAB için p değeri sırasıyla 0,230 ve 0,116). Ancak tablo 17’de ifade edildiği gibi evre 1 HT grubundaki bireylerin tamamı (%100) bilateral yanıtı iken bu oranın evre 2 HT grubunda %70, sağlıklı kontrol grubunda ise %50 olması dikkat çekici bulunmuştur.

Tablo 18. Bilateral yanıtı olan ve bilateral yanıtı olmayan gruplar arasında OAB değerlerinin karşılaştırılması

	Bilateral yanıt var (n=57) (Ort±SS)	Bilateral yanıt yok (n=23) (Ort±SS)	p değeri
Sağ OAB (mmHg)	101.1±10.5	97.7±12.4	0.23*
Sol OAB (mmHg)	101.1±10.9	96.6±12.4	0.11*

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

Ort±SS: Ortalama±standart sapma

*Mann Whitney U testi $p \leq 0.05$

5. TARTIŞMA

Literatürde HT hastalarında SSS fonksiyonunu inceleyen pek çok çalışma bulunmakla birlikte, çalışmamız SSS fonksiyonunu SDY'ye bakarak araştıran az sayıdaki çalışmalardan birisidir. Ense SDY'ye bakarak araştıran ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır. Ense SDY'yi kullanma amacımız; kayıt elektrotlarını ensede T2 düzeyine yerleştirerek anatomik olarak kardiyak sempatik preganglionik nöronlara yakın olmak ve bu sayede teorik olarak kardiyak sempatik innervasyonu en iyi gösterebilecek yanıtları elde edebilmektir. Sempatik aktiviteyi göstermede mikronörografik çalışmalar ve organ spesifik rejyonel noradrenalin salınımını ölçen nörogörüntüleme teknikleri SDY'den daha duyarlı olsa da (57,68,136); temelde bizim amacımız invaziv olmayan, klinik pratikte erişilebilir ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan SDY ölçümlerinin enseden kayıtlanmasının, kardiyak sempatik innervasyonu göstermede elden kayıtlamaya göre daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir.

Tartışmaya çalışmamızın sosyodemografik verilerinden başlayacak olursak; özellikle evre 2 HT grubunda erkek cinsiyetin hakim olduğu ve cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu dikkati çekmiştir. Çalışmamızda SDY ölçümlerini optimal düzeylerde tutabilmek için belli yaş aralığında olan ve herhangi bir hastalık ve/veya ilaç kullanımı olmayan yeni tanı hipertansif bireyleri seçmeyi uygun bulduk. Ancak bu yaş grubunda belirlediğimiz kriterleri karşılayan özellikle evre 2 hipertansif kadın hasta bulmakta zorlandık. Kadın hasta bulmakta zorlanmamızı, seçim kriterlerimizi sağlayan hasta sayısının az olması yanında HT insidansının erkek cinsiyette hakim olmasına da bağlıyoruz.

Literatürde de HT'de erkek cinsiyetin hakim olduğu birçok yayında belirtilmiştir (137,138). Hipertansif bireylerde görülen bu cinsiyet farkının altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamasa da immün sistemin rolü uzun zamandır tartışılan bir konu olmuştur. HT sırasında erkeklerde ortamda pro-enflamatuar sitokinler baskınken, kadınlarda anti-enflamatuar sitokinlerin baskın olması; anti-enflamatuar sürecin KB'deki artışları sınırlamak ve aterosklerotik değişiklikleri sınırlandırmak için telafi edici bir mekanizma olarak işlev gösterebileceğini düşündürmektedir (136). Kadınlarda erkeklere göre daha aktif

olduğu gösterilen anjiotensin-2 reseptörünün anti-enflamatuar rolünün benzer mekanizmayla hipertansif süreci sınırlandırdığı düşünülmektedir (137,139). Sitokin aracılı iletişim yollarının periferik immün durumu MSS'ye ilettiği uzun zamandır çalışılan konulardır (140,141). Ancak OSS'nin immün sistemi modüle ederek böylece kardiyovasküler hastalık ve HT'nin patogenezi etkileyebileceği hipotezi ve bunun üzerine yapılan çalışmalar daha güncel konulardır (142). OSS'nin konjenital veya sonradan gelişen disregülasyonu, immün sistemin pro-enflamatuar sitokinlerini artırarak patolojik süreçlerin başlamasına veya hızlanmasına ve kardiyovasküler risklerin kötüleşmesine neden olmaktadır. Nöroimmün eksenin özellikle artan sempatik ve azalan parasempatik aktivasyonu ile bu disregülasyonun geliştiği düşünülmektedir (142,143). İmmün sistemin SSS ile olan bu ilişkisinin, çalışmamızda neden erkek cinsiyetin baskın olduğunu açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız da bu konuya farklı bir açıdan bakarak literatüre katkı sağlamaktadır.

HT patogenezinde seks steroidleri de uzun zamandır tartışılan bir konu olmuştur. Hayvan çalışmaları spontan hipertansif sıçanlarda HT'deki cinsiyet farkına yatkınlık oluşturmada (mekanizma net olmasa da) androjenlerin rolünü kuvvetle desteklemektedir (139). Testosteron verilen overektomili dişi sıçanlarda erkek sıçanlarda bulunanlara benzer serum testosteron ve KB seviyeleri gözlenmiştir. Testosteron verilen erkek sıçanlar ve overektomili dişi sıçanlarda diğer gruplara göre KB değerleri ve üriner protein atılımı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Veriler androjenlerin renin-anjiyotensin sistemini içeren bir mekanizma yoluyla HT'nin alevlenmesini teşvik ettiğini göstermektedir (139). Çeşitli seks steroidlerinin immünmodülatuar ve/veya immünsupresan etkileri olduğu bilinmektedir (144). Son çalışmalar, 17-beta estradiolün hücre büyümesi ve proliferasyon belirteçlerinin ekspresyonunu belirgin olarak arttırdığını, testosteronun ise DNA hasarı ve apoptozise aracılık ettiğini göstermektedir (145). Bu durum, insanlarda bağışıklık tepkisinde cinsel bir dimorfizm olarak yorumlanır; örneğin, dişiler daha güçlü hücresel ve humoral bağışıklık reaksiyonları üretir, bazı enfeksiyonlara daha dirençlidir, ancak daha yüksek bir otoimmün hastalık insidansına maruz kalırlar (144,145). Sonuç olarak seks steroidlerinin immün sistem üzerindeki bu etkilerinin, erkek cinsiyette artmış proinflamatuar yanıt ve beraberinde getirdiği artmış sempatik sürece bağlı olarak HT insidansındaki artışı açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Daha önce farklı yönleri

tartışılan bu konuları bizim çalışmamız da bu açıdan desteklemektedir. Ayrıca immün sistemin optimal otonom kontrolünün geri kazanılmasının terapötik potansiyeli oldukça umut verici olduğundan, bu konunun daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda cinsiyet dağılımının eşit olmaması nedeniyle tüm olguların el ve ense SDY verileri kadın ve erkek arasında karşılatırılmış ve aynı karşılaştırma her grup için ayrı ayrı da yapılmıştır. Sonuçta totalde de alt grup analizinde de el ve ense SDY verileri açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür incelendiğinde bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunun çok eski yıllara ait olduğu gözlenmiştir. Bu konudaki ilk çalışmalardan birisi 1965 yılında Kimmel ve ark. tarafından yapılmıştır. Kimmel ve ark. 8 kadın ve 8 erkek sağlıklı bireyde basit vizüel uyaran sonrası EDA kaydı yapmışlar ve ortalama SCR (deri direnç yanıtı) amplitüdlerini erkek olgularda daha yüksek bulmuşlardır (146). Doerr ve ark. yaş aralığı 20-29 olan 16 kadın 20 erkek, yaş aralığı 40-49 olan 17 kadın 17 erkek ve yaş aralığı 65-75 olan 13 kadın 15 erkek bireyde valsalva manevrası sonrasında EDA ölçümü yapmışlardır. Yaş aralığı 20-29 olan grupta SCR amplitüdlerini kadın bireylerde erkeklere göre daha yüksek bulmuşlardır, diğer iki grupta ise cinsiyetler arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (147). Bu çalışmaların sonuçlarında bizim sonuçlarımızla çelişen taraflar vardır; ancak bu çalışmaların birçoğu Shanani ve ark.'nın modern SDY kayıtlama tekniğini tanımlamasından önceki yıllarda yapılmış çalışmalardır (82). Dolayısıyla sempatik yanıtın ölçümündeki teknik farklılıklar, farklı uyarmı şekilleri, çalışmalarda oda sıcaklığıyla ilgili net verilerin olmayışı gibi faktörler bu farklılığı açıklayabilir.

Roman ve ark. 22 kadın ve 22 erkek sağlıklı gönüllüde verbal ve spasyal stimülasyon sonrası EDA kayıtlamışlar, SCR amplitüd ve frekansları açısından cinsiyetler arasında fark saptamamışlardır (148). Carrillo ve ark.'nın çalışmasında ise sağlıklı gönüllülerden seçilen 15 erkek ve 23 kadın birey topluluk önünde akademik kariyer konuşması yaptırılarak psikolojik strese maruz bırakılmış ve ardından bu bireylere EDA ölçümü yapılmıştır. NSR (nonspesifik elektrodermal yanıt) amplitüdları kadın bireylerde erkeklere göre daha yüksek bulunmuş, NSR frekansları arasında ise fark gözlenmemiştir. Ayrıca stres faktörü ortadan kaldırıldığında kadın ve erkeklerin EDA ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (149). Yakın

zamanda Sumitra ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise 18-23 yaş aralığındaki 35 kadın ve 35 erkek sağlıklı bireyden soğuk su testi öncesi ve sonrasında GSR (galvanik cilt yanıtı) ölçümü yapılmış, her iki durumda da GSR yanıtının erkek bireylerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (150). Görüldüğü gibi literatürde cildin elektrodermal aktivitesini kadın ve erkek arasında karşılaştıran çalışmaların sonuçları oldukça değişkendir. Bazı çalışmalarda yanıtlar erkeklerde daha yüksek kaydedilmişken, bazılarında kadınlarda daha yüksek kaydedilmiş, bazılarında ise bizim bulgularımıza benzer şekilde kadın ve erkek bireyler arasında fark gözlenmemiştir. Bu değişken sonuçlara; çalışmalarda cilt sempatik aktivitesini ölçerken kullanılan tekniğin farklı yanlarının bulunması, sempatik aktiviteyi ortaya çıkarmada kullanılan stimülasyon tekniğinin farklı olması, yaş, oda sıcaklığı, nem, ırk gibi faktörlerin değişkenlik göstermesi neden olmuş olabilir. Bu konunun aydınlatılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

Çalışmamızda yaşla birlikte KB değerlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Dünya genelinde yaşlı nüfus en hızlı büyüyen nüfustur. Nüfus yaşlandıkça, HT ve beraberinde kardiyovasküler hastalıklar gibi yetişkinlerdeki önde gelen ölüm nedenlerinin önemi de giderek artmaktadır (151). 30 yıllık bir süreçte toplanan veriler, yaşla birlikte HT prevalansının arttığını göstermiştir. Bu da beraberinde koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği ve demans riskinde artışı da getirmektedir (152,153). JNC-7 'ye göre, HT 65 yaşından sonra bireylerin üçte ikisinden fazlasında görülmektedir (33). Benzer şekilde Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen veriler, 55 yaşında olup HT'si olmayan erkeklerde ve kadınlarda, 80 yaşına kadar HT gelişimi için kalan yaşam boyu risklerin sırasıyla %93 ve %91 olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, 55 yaşında HT'si olmayan bireylerin %90'ından fazlası, kalan ömürleri boyunca HT geliştirecektir (33). Sonuç olarak HT'de yaş en önemli risk faktörleri arasındadır. Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak yaşla birlikte KB seviyelerinin arttığını doğrulamaktadır.

Çalışmamızda evre 1 HT grubunda, sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubuna göre ense ve el SDY amplitüd değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ense SDY latans değerleri evre 1 HT grubunda sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubuna göre daha kısa bulunmuş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlar erken evre HT'de sempatik hiperaktivasyon varlığını

düşündürmektedir, nitekim literatürde bunu işaret eden pek çok çalışma mevcuttur. Hipertansif hastalığın erken evreleri için önceki yıllarda sık kullanılan bir terim olan sınırda HT (borderline HT, yüksek-normal tansiyon veya pre-HT) terimi ile ifade edilmiş olup 120-139/80-89 mmHg aralığında KB'ye sahip bireyleri tanımlamaktadır (33). HT'de SSS'nin rolünün ele alındığı bir derlemede; çeşitli çalışmalarda deneysel hayvan modelleri oluşturularak kalp atış hızı, plazma NE düzeyleri, sempatik sinir akışının mikronörografik kaydı ve radyoaktif işaretli NE salınımı ölçümleri yapılmış, HT'nin farklı evrelerinde ve sağlıklı bireylerde SSS aktivasyonunu değerlendirilmiş ve sonuçta hipertansif hastalığın erken evrelerinin, hem adrenerjik aktivitenin artması hem de parasempatik fonksiyonun azalmasıyla ortaya çıkan hiperkinetik dolaşım durumu ile karakterize olduğundan detaylıca bahsedilmiştir (36). Bu alandaki ilk çalışmalardan olan Julius ve ark.'nın çalışmasında ise; sınırda HT'si olan deneklerde IV atropin uygulaması (atropin, parasempatik nörotransmitter olan Ach'nin muskarinik reseptörler üzerindeki etkilerini bloke eder) aynı yaş grubundaki normotansif bireylere göre kalp hızında ve kardiyak çıktıda daha az büyüklükte bir artışı tetiklemiştir (154). Literatürde farklı açılardan aynı sonuca ulaşan pek çok çalışma olduğunu görmekteyiz. Bu çalışmalarda mikronörografi kayıtları, plazma NE düzeyi ölçümleri, radyoaktif işaretli NE salınım ölçümleri gibi farklı yöntemlerle erken evre HT'de sempatik hiperaktivasyon olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda HT'nin farklı evrelerindeki SSS aktivitesini SDY ölçümü yaparak gösterdik ve benzer sonuçlara ulaştık.

Julius ve ark.'nın basedilen çalışmasında sınırda HT'si olan deneklerde IV atropin uygulaması sonrası ortaya çıkan vagal kalp hızı kontrolündeki bozukluğu gösteren bu değişiklik, parasempatik fonksiyonla sınırlı değildir, aynı zamanda sempatik kardiyovasküler kontrolü de etkilemektedir (154). Yayınlanmış çalışmaların meta-analizinde, plazma NE gibi indirekt bir sempatik tonus belirtecinin, esansiyel hipertansif hastalarda yaş uyumlu normotansif deneklere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (155). Ayrıca, Avustralyalı araştırmacılar, küçük dozlarda radyoaktif işaretli NE'nin intravenöz infüzyonuna dayanan bir teknik kullanarak, sınırda HT'si olan genç bireylerde nöroeffektör kavşaklardan NE salınma oranının arttığını göstermişler ve bu salınımın özellikle böbrek ve kalpte, yani KB'nin homeostatik kontrolünde kilit öneme sahip iki organda gerçekleştiğini ortaya

koymuşlardır (156). Ayrıca geçmiş yıllara ait çalışmalar incelendiğinde; Anderson ve ark. tarafından yapılan mikronörografik çalışmalarda genç sınırdaki hipertansif deneklerdeki sempatik aktivite normotansif deneklerle karşılaştırıldığında sınırdaki hipertansif grupta santral sempatik akışın arttığı gösterilmiştir (157). Sonuçta KB artışının erken evreleri ile artmış sempatik aktivasyon ilişkisini ortaya koyan tüm bu literatür bilgileri çalışmamızı destekler niteliktedir.

30 yıl kadar önce yapılan bir çalışmada ise sınırdaki hipertansif, normotansif ve hipotansif genç erkek deneklerde EDA paternleri ve habitüasyonu incelenmiş, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmese de istirahat ve stimülasyonla en yüksek EDA yanıtları sınırdaki hipertansif grupta elde edilmiştir. Bu durum sınırdaki hipertansif bireylerde artmış SSS aktivitesinin göstergesi olarak yorumlanmıştır (158). Ancak bu çalışmanın; tekniğin modern SDY'den farklı yanlarının olması, deneklerin sadece erkek cinsiyetten seçilmiş olması ve yaş ortalamasının oldukça genç olması gibi çalışmamızdan farklı yanları ve kısıtlılıkları mevcuttur. Bu kısıtlılıklar çalışmanın bizim sonuçlarımızdan farklı yanını; yani üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamasını açıklayabilir.

Eliasson ve ark. esansiyel HT'li 33 hasta, sınırdaki HT'li 16 hasta ve 17 sağlıklı kontrolde mental strese verilen yanıtları plazma epinefrin ve NE seviyelerini ölçerek değerlendirmişlerdir. Çalışmada mental stres ile ortaya çıkan vasküler reaktivite (artmış KB yanıtı), sınırdaki hipertansif bireylerde esansiyel hipertansif ve normotansif bireylere göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum HT'nin erken dönemlerinde kardiyovasküler ve sempato-adrenal bir reaktivite ile ilişkilendirilmiştir (159). Julius ve ark. başka bir çalışmada Tecumseh Michigan'daki ortalama yaşları 32.6 olan 691 sağlıklı bireyin 99'unda sınırdaki HT saptamışlardır. Bu sınırdaki hipertansiflerin %37'sinde kalp atım hızında, kardiyak indekste, ön kol kan akışında ve plazma NE seviyelerinde artış görmüşlerdir. Bu çalışmada mevcut hiperkinetik durumun yüksek NE ile ilişkisi, sınırdaki HT olan deneklerin büyük bir bölümünde sempatik bir hiperaktivitenin bulunduğunu düşündürmüştür (160). Bu sonuçlar da, çalışmamızda gösterdiğimiz erken evre HT'deki SDY amplitüd yüksekliğine neden olan artmış sempatik aktiviteyi patofizyolojik açıdan açıklayabilir.

Sınırdaki hipertansif bireyler ile normotansif bireyler arasında ağrıyla ortaya çıkan sempatik sinir yanıtına naloksanın etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da; ağrı derecesi ve ağrıya sempatik sinir yanıtının naloksan ile opioid blokaj sağlandıktan sonra normotansif grupta arterken sınırdaki hipertansif grupta artmadığı gözlenmiştir. Bu durum HT'nin erken gelişim aşamalarında artmış periferik sempatik aktivasyonda bir opioid inhibisyon defekti varlığı yani sempatik disregülasyon şeklinde yorumlanmıştır (161). Bizim çalışmamızda evre 1 HT grubunda bulduğumuz sonuçlar sempatik hiperaktivasyon ile uyumlu olup evre 1 HT hastalarındaki sempatik disregülasyonun aydınlatılması için ek çalışmalar gerekmektedir.

Literatürde yer alan birçok çalışma farklı şekillerde, HT'nin erken evrelerinde sempatik aktivasyonun daha belirgin artış gösterdiğine dair çokça kanıt sunmaktadır. Ancak bu çalışmalar arasında bu hipotezden yola çıkarak modern tekniklerle SDY ölçümü yapan tek bir çalışmaya rastlanmıştır, bu çalışma Saxena ve ark. tarafından yapılmış yakın tarihli bir çalışma olup sadece el SDY çalışılmıştır. Saxena ve ark. normotansif, evre 1 ve evre 2 HT'si olan üç grup arasında el SDY verilerini karşılaştırmış, bizim çalışmamıza paralel olarak evre 1 HT grubunda el SDY amplitüdlerini daha yüksek bulmuşlar, fakat çalışmamızdan farklı olarak latanslarını daha kısa elde etmişlerdir (162). Bu latans farklılığının sebebini açıklayabilmek için daha geniş KB aralıkları olan olgular ve daha yüksek vaka sayıları ile yeni çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak el SDY yanı sıra ense SDY ölçümleri de yapılmış, her iki kayıtlamada da SDY amplitüdlere evre 1 HT grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuş; bu yüksekliğin ise ense SDY ölçümlerinde el SDY ölçümlerine kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın amacına uygun şekilde, bu sonuçtan yola çıkarak, ense SDY ölçümlerinin kardiyak sempatik innervasyonu göstermede elden yapılan kayıtlamalara göre daha iyi sonuç verdiği yorumunu yapabiliriz.

Çalışmamızın sonuçlarına paralel olarak yukarıda örnek gösterilen çalışmalarda da (157,159,160,162) HT'nin başlangıç döneminde sempatik aktivitede artış olduğu ve ilerleyen dönemlerde bu artışın regrese olduğu gösterilmiştir. Ancak cilt sudomotor aktivitesini değerlendiren SDY tekniğinden farklı olarak mikronörografi gibi kas vazomotor aktivitesini değerlendiren invaziv tekniklerle yapılan bazı çalışmalarda daha farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (42,163). 1998 yılında

Grassi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 10 esansiyel hipertansif, 12 obez ve 10 konjestif kalp yetmezliği tanılı hasta grubunun, mikronörografi tekniği ile peroneal sinirden ölçülen kas ve cilt postganglionik sempatik sinir aktivitesi 10 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Üç grupta da kontrol grubuna göre kas sempatik sinir aktivitesinde artış gözlenmiş, ancak cilt sempatik sinir aktivitesinde sistematik bir artış ortaya konamamıştır (163). Sonuçlardaki bu farklılık, çalışmada esansiyel HT grubundaki hastaların tamamının ortalama KB değerlerinin ($Ort \pm SS$) sistolik KB 141.3 ± 3.3 mmHg ve diastolik KB 99.1 ± 3.0 mmHg şeklinde evre 2 HT aralığında olmasından, olgu sayısının azlığından ve grupların ek hastalıkları olması yanında kalp yetmezliği olan hastaların makalede belirtildiği gibi diüretik, antihipertansif, kardiyak glikozid gibi ilaçlar kullanmalarından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın üstünlüğü hasta grubumuzun ek hastalığı olmayan ve tedavisiz hastalardan seçilmiş olmasıdır.

Başka bir çalışmada; 15 normotansif, 14 hafif esansiyel hipertansif, 14 ağır derecede esansiyel hipertansif ve 13 tane de sekonder HT'li bireyden oluşturulmuş gruplar arasında mikronörografi tekniği ile iskelet kasındaki sempatik sinir aktivitesi ölçülmüş ve sonuçta KB değerleriyle paralel olarak sempatik aktivasyonun progresif olarak arttığı bildirilmiştir (44). Bahsi geçen üç klinik durumda gözlenen KB değerlerindeki progresif artış, sempatik sinir aktivitesinde progresif ve belirgin bir yükselmeye paralel olarak bulunmuştur; bu da adrenerjik nöral faktörlerin HT'nin sadece gelişim evresinde değil, aynı zamanda hipertansif durumun progresyonunda da rol oynayabileceği ihtimalini akla getirmiştir, ayrıca aynı çalışmada sekonder HT'li olan hasta grubunda ise sempatik hiperaktivasyon bulgusu gözlenmemiştir (44). Bu çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalamasının nispeten yüksek olması, hipertansif hastaların KB değerlerinin evre 2 HT aralığında olması (hafif HT $140.1 \pm 3.5/97.2 \pm 3.9$ mmHg ve ağır HT $149.9 \pm 4.8/107.2 \pm 4.1$ mmHg), feokromositoma gibi ek hastalığı olan olguların olması, kalsiyum kanal blokeri, beta bloker gibi ilaç kullanımı olan olguların olması ve cilt değil iskelet kası sempatik sinir aktivitesinin ölçülmüş olması gibi durumlar çalışmamızın sonuçlarından farklı sonuçlar ortaya çıkmasını açıklayabilir. Çalışmamızın hasta grubu ek hastalığı ve ilaç kullanımı olmaması nedeniyle üstün olmakla birlikte bu konuda daha net veriler elde edebilmek için farklı

tekniklerin bir arada kullanıldığı daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Grassi ve ekibinin başka bir çalışmasında ise; yarısı sistalo-diastolik diğer yarısı ise sistolik esansiyel hipertansif 20 yaşlı birey ile yaş uyumlu 11 normotansif bireyin efferent postganglionik kas sempatik aktiviteleri mikronörografi tekniği ile ölçülmüş, sonuçta hasta grupta hem sistalo-diastolik hem de sistolik esansiyel hipertansif bireylerde artmış sempatik aktivite gözlenmiştir (42). Yukarıda bahsettiğimiz çalışmalara benzer şekilde bu çalışmanın sonuçları da evre 2 HT grubu bireylerde artmış sempatik aktivite tespit edilmesi nedeniyle bizim çalışmamızdan farklıdır. Bu fark; hasta grubun yaş ortalamasının yüksek olmasından (>65 yaş) ve kas ile deri sempatik aktivitesi ölçümlerinin farklılık göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak çalışmamızda kayıtlamayı yaptığımız seviye kardiyak sempatik preganglionik hücre gövdelerine çok yakın bir lokalizasyon olduğu için periferik lokalizasyonlardan yapılan ölçümlerden farklılık gösterebileceği kanaatindeyiz. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

HT'nin başlangıç döneminde sempatik aktivitenin artması ve ilerleyen dönemlerde bu artışın regrese olmasının ardındaki fizyolojik süreçte; KB düzenleme mekanizmalarının erken aşamasında baroreseptörlerin devreye girip KB'yi normale döndürmeye çalıştığını, ancak bu durum 48 saatten fazla devam ettiğinde, erken mekanizmanın başarısız olduğunu ve reseptörlerin yeni bir seviyeye sıfırlandığını biliyoruz (53). Ayrıca geç mekanizmada ise böbreklerin devreye girdiğini ancak sempatik aktivitedeki artışın; renin sekresyonundaki artış ile tuz ve su retansiyonu, renal denge eğrisi / renal çıkış eğrisinin daha yeni bir seviyeye kayması, böbrek sıvısı atılımının bozulması ve arter basıncının daha yeni bir seviyeye inme hacminin sıfırlanması gibi etkilerle geç mekanizmaya karşı durduğunu bilmekteyiz. Sonuçta sempatik aktivite normale dönse bile, KB artık bu yeni seviyeye ayarlanıyor ve bunu da evre 2 HT olarak tanımlıyoruz (53). Bizim çalışmamızda da bu mekanizmayı doğrular şekilde; evre 1 HT'li olan hastaların tamamında bilateral ense SDY elde edilebilmişken, sağlıklı kontrol grubunun %50'sinde ve evre 2 HT grubunun ise %70'inde bilateral ense SDY elde edilebilmiştir. Bu da, HT gelişim aşamalarının erken dönemlerinde (evre 1 HT) sempatik aktivasyonun arttığı sonucunu destekler nitelikte bir bulgudur. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi çalışmamızda ek olarak evre 1 HT

grubunda, sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubuna göre SDY amplitüd değerlerindeki yüksekliğin ense SDY ölçümlerinde istatistiksel açıdan daha anlamlı olduğu gözlenmiştir. Bu durum ense SDY ölçümlerinin el SDY ölçümlerine göre kardiyak sempatik innervasyonu yansıtmada daha duyarlı olabileceği yönündeki hipotezimizi desteklemektedir.

Literatürde farklı hastalık gruplarında postaurikular bölge, alın, skalp gibi farklı bölgelerden SDY kayıtlaması yapılan çalışmalar mevcuttur. Yıldız ve ark.'nın Meniere hastalarında post-aurikular bölgeden SDY kayıtladıkları bir çalışmada; 21 unilateral Meniere hastası ve 12 sağlıklı gönüllüde iki yanlı post-aurikular SDY çalışılmış, hasta grupta hasta tarafta sağlam tarafa göre SDY amplitüdları daha düşük ve latansları daha uzun olarak kaydedilmiştir. Ayrıca 3 hastada sağlam tarafta yanıt elde edilebilirken hasta tarafta elde edilememiştir. Bu durum Meniere hastalarında tutulan tarafta belirgin bir asimetric sempatik hipofonksiyon olduğu şeklinde yorumlanmıştır (164). Altundere ve ark. seboreik dermatitli 22 olgu ile 31 sağlıklı kontrolde iki yanlı skalp SDY ölçmüşler ve seboreik dermatitli hastalarda sağlıklı kontrol gruna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda iki yanlı yanıtsızlık gözlemişlerdir, bu durum seboreik dermatitli hastalarda sempatik hipofonksiyon varlığını düşündürmüştür (165). Benzer şekilde Korkmaz ve ark. 37 tane migren tanılı 21 tane sağlıklı gönüllü olguda iki yanlı ense SDY çalışmıştır. Hastaların atak dönemleri, atak arası ve atak sonrası dönemlerinde ölçüm yapmışlardır. Atak dönemleri ve atak arası dönemlerde sempatik hipofonksiyon gözlemlerken semptomatik tarafa bakılmaksızın, atak sonrası dönemde göreceli iki yanlı hiperfonksiyon gözlemlemişlerdir (166). Bizim çalışmamızın, bu çalışmalardaki bazı hastaların aksine, hasta grubumuzun herhangi bir ilaç kullanmıyor olması ve yaş aralığımızın daha geniş olması gibi üstünlükleri vardır. Bu çalışmalarda hastalıkların atak dönemleri veya normal seyrindeki patofizyolojik sürece bağlı farklı bölgelerden SDY ölçümleri ile sempatik hiperaktivasyon veya hipofonksiyon gösterilmiştir. Bizim çalışmamız da ense SDY amplitüdlarının evre 1 HT grubunda diğer gruplara kıyasla belirgin yüksek bulunmasıyla, HT'nin başlangıç döneminde sempatik hiperaktivasyon geliştiğini ense SDY ölçümü ile gösteren ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol ve evre 2 HT grubunda sağ ve sol taraf KB değerleri paralelken, evre 1 HT grubunda sağ ve sol taraf KB değerleri arasında anlamlı farklılık bulunması sempatik hiperaktivasyonun asimetrik organizasyonunu akla getirmektedir. Ayrıca çalışmamızda bilateral yanıtı gruplar değerlendirildiğinde ense SDY için sağlıklı kontrol grubunda 7 (%50) denekte, evre 1 HT grubunda 8 (%36) denekte ve evre 2 HT grubunda 5 (%24) denekte maksimum amplitüdler dört kayıt konumunda aynı uyararla eş zamanlı olarak ortaya çıkmıştır, bilateral yanıtı deneklerin kalan kısmında yani büyük çoğunluğunda ise maksimum amplitüdler farklı uyarılarla ortaya çıkmıştır. Ek olarak ense SDY için bir taraftan alınan en iyi yanıtın amplitüd ve latans değerlerinin eş zamanlı karşı tarafta oluşan yanıtın amplitüd ve latans değerleri ile karşılaştırıldığında; evre 1 HT grubunda sağ ense SDY ve eş zamanlı solda oluşan SDY'nin amplitüdları arasındaki farkın ve evre 2 HT grubunda sol ense SDY ve eş zamanlı sağda oluşan SDY'nin amplitüdları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. El SDY için bir taraftan alınan en iyi yanıtın amplitüd ve latans değerlerinin eş zamanlı karşı tarafta oluşan yanıtın amplitüd ve latans değerleri ile karşılaştırıldığında bazı alt gruplarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde; Yıldız ve ark.'nın sağlıklı bireylerde alın, post-aurikular bölge, dudak üzeri ve ense bölgelerinde SDY çalıştığı bir araştırmada bahsedilen 4 bölgeye verilen 10'ar uyarı ile gelişen yanıtların % 42.5'inde maksimum amplitüdler iki yanlı eş zamanlı olarak ortaya çıkarken; % 45.8'inde ise sağ ve sol tarafların maksimum genlikleri farklı uyarılarla kaydedilebilmiştir (127). Tüm bu verilerin; SSS'nin asimetrik veya heterojen olarak nitelendirilebilecek organizasyonu ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz. Rejyonel heterojenite, kardiyak postganglionik çıkışın büyük bir kısmının hem sağ hem de sol taraftan elektriksel uyarımı ile yapılan önceki yıllara ait çalışmalar ile gösterilmiştir. Kalbin sağ ve sol sempatik innervasyonu arasında işlevsel bir heterojenliğin olduğuna dair 19. yüzyılın ikinci yarısından kalma eski bir gözlem vardır (167). Bir asır kadar sonra köpeklerde ve kedilerde yapılan deneyler bu gözlemi doğrulamış ve genişletmiştir (168,169). Bizim çalışmamız SSS'nin heterojen organizasyonuna bu deneysel çalışmalara göre farklı bir açıdan bakmaktadır, ancak benzer sonuçlar sunarak literatüre bu anlamda katkı sağlamaktadır.

Tüm bu deneysel çalışmalar (168,169); sol stellat gangliyon veya sempatik zincirden gelen sinirlerin önemli bir inotropik yanıtı neden olduğunu gösterirken, sağdakilerin uyarılması ile ağırlıklı olarak kronotropik bir etki oluştuğunu göstermişlerdir. Bu bulgu farklı deneysel çalışmalarla detaylandırılmış ve doğrulanmıştır. Winter ve ark.'nın izole edilmiş innerve tavşan kalbi ile yaptıkları kapsamlı çalışmalarda, T1 – T3 seviyesinden (bu seviye neredeyse tüm kardiyak sempatik lifleri içerir) sağ sempatik zincir stimülasyonu ile kalp hızındaki değişikliklerin maksimum seviyede olduğu gösterilirken, aynı seviyeden sol sempatik zincir stimülasyonu ile sol ventrikül basıncındaki değişikliklerin maksimum seviyede olduğu gösterilmiştir (170). Otonom innervasyondaki bu heterojen organizasyon çalışmamızda eş zamanlı uyaranlarla kaydedilen asimetric yanıtları açıklar niteliktedir. Elbette bu konunun daha kapsamlı çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir.

Sonuçta çalışmamızın güçlü yönlerini özetleyecek olursak; en önemlisi literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak SSS ile KB ilişkisini araştırmak amacıyla, SDY ölçümlerinde kayıtlamanın sadece el üzerinden değil enseden, kardiyak sempatik preganglionik nöronlara oldukça yakın bir mesafe olan T2 seviyesinden yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın sonuçları, SSS ile KB ilişkisini göstermede ense SDY verilerinin daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Bu veri çalışmamızın literatüre en önemli katkısıdır. Çalışmamızın diğer bir güçlü yanı, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının herhangi bir hastalık veya ilaç kullanım öyküsü açısından ayrıntılı olarak incelenmiş olması ve bu tip ek rahatsızlıkları olanlar ile antihipertansif veya başka herhangi bir ilaç kullanan hastaların çalışmadan dışlanmış olmasıdır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Her ne kadar HT'de erkek cinsiyetin hakim olduğunu bilsek de çalışmamızda cinsiyet dağılımının eşit olmayıp erkek cinsiyetin hakim olması en önemli kısıtlılıktır. Diğer bir kısıtlılık ise hasta sayımızın az olmasıdır. SDY ölçümlerinin daha güvenilir sonuçlar vermesi için hep aynı saatlerde ölçüm yapmak gerekirken laboratuvarın ve hastanın uygunluğuna göre 9:00-17:00 arası farklı saatlerde ölçüm yapılması da kısıtlılıklarımız arasındadır.

8.SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm örneklemede ense ve el SDY ölçümlerinde evre 1 HT grubunda amplitüd değerlerinde anlamlı fark bulunduğu halde latans değerleri arasında anlam fark saptanmamıştır. Bu durum, konuyla ilgili gelecekte yapılacak çalışmalara yol gösterebilir ve latans değerleri açısından daha detaylı karşılaştırmalar yapılabilir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, ense SDY ölçümlerinin KB daha yüksek ve daha düşük grupların da eklenerek, cinsiyet dağılımı eşit tutularak ve hasta sayılarının artırılarak incelenmesi KB ve sempatik disregülasyon arasındaki ilişkiyi anlamada daha çok bilgi verecektir.

Son olarak; HT patogeneğinde optimal otonom kontrolün geri kazanılmasının terapötik potansiyeli oldukça umut verici olduğundan, bu konunun ense SDY ve başka teknikler de kullanılarak daha detaylı çalışmalarla aydınlatılması önem arz etmektedir. Bu bağlamda HT tedavisinde OSS üzerinden etki gösteren ilaçların kullanımının zamansal olarak daha detaylı incelenmesi gerektiği, hastalık sürecinde bu zamanlamanın yani bu ilaçların erken evrede tercih edilmesinin prognozu değiştirebileceği düşünülebilir. Dolayısıyla bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Hal Blumenfeld. Blumenfeld, Neuroanatomy through Clinical Cases. second edi. Sinauer Associates, Inc. Publishers Sunderland, Massachusetts; 2010. 238–41 p.
2. Langley J. The Autonomic Nervous System. 1921.
3. Gaskell W. The involuntary nervous system. London: Longmans Green; 1916.
4. Loewi O. On the background of the discovery of neurochemical transmission. J Mt Sinai Hosp N Y. 24(6):1014–6.
5. Robertson DW, Biaggioni I, Burnstock G, Low P, Paton JFR. Primer on the Autonomic Nervous System. 3rd editio. Elsevier; 2012. 17–43 p.
6. McCorry LK. Physiology of the Autonomic Nervous System. Am J Pharm Educ. 2007 Sep;71(4):78.
7. Strack AM, Sawyer WB, Hughes JH, Platt KB, Loewy AD. A general pattern of CNS innervation of the sympathetic outflow demonstrated by transneuronal pseudorabies viral infections. Brain Res. 1989 Jul;491(1):156–62.
8. John E. Hall ACG. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 12th editio. Saunders, Elsevier Inc.; 2011. 729–43 p.
9. Romagnano M, Hamill R. Spinal sympathetic pathway: an enkephalin ladder. Science (80-). 1984 Aug 17;225(4663):737–9.
10. Elfvin LG, Lindh B HT. The chemical neuroanatomy and sympathetic ganglia. Annu Rev Neurosci. 1993;16:471–507.
11. Janig W, Habler H-J. Neurophysiological analysis of target-related sympathetic pathways - from animal to human: similarities and differences. Acta Physiol Scand. 2003 Mar;177(3):255–74.
12. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. In: Comprehensive Physiology. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. p. 1239–78.
13. Bartholomew M. Essentials of Anatomy & Physiology. 7th editio. Pearson Education; 2017. 289–95 p.
14. John E. Hall ACG et al. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. 12.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 729–41 p.
15. Bruce M. Koeppen, MD P, Bruce A. Stanton P, editors. Berne & Levy Physiology. Seventh ed. Berne & Levy physiology. Elsevier Ltd; 2018. 226–41 p.
16. Kukanova B, Mravec B. Complex intracardiac nervous system. Bratisl Lek Listy. 2006;107(3):45–51.
17. Fukuda K, Kanazawa H, Aizawa Y, Ardell JL, Shivkumar K. Cardiac Innervation and Sudden Cardiac Death. Circ Res. 2015 Jun 5;116(12):2005–19.
18. Hovore FT. Clinically Orientated Anatomy. 5th Editio. Vol. 60, Lippincott Williams and

Wilkins. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. 235 p.

19. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005 Jul 11;209(6):425–38.
20. Shen MJ, Zipes DP. Role of the Autonomic Nervous System in Modulating Cardiac Arrhythmias. *Circ Res*. 2014 Mar 14;114(6):1004–21.
21. Gordan R, Gwathmey JK, Xie L-H. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol*. 2015;7(4):204.
22. Jamali HK, Waqar F, Gerson MC. Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol*. 2017 Oct 14;24(5):1558–70.
23. Taylor EW. 6 Nervous Control of the Heart and Cardiorespiratory Interactions. In: *Fish Physiology*. 1992. p. 343–87.
24. Thomas GD. Neural control of the circulation. *Adv Physiol Educ*. 2011 Mar;35(1):28–32.
25. John E. Hall ACG et al. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th editi. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. Saunders, Elsevier Inc.; 2016. 773–85 p.
26. Wang Y, Wang D. Neural Control of Blood Pressure: Focusing on Capsaicin-Sensitive Sensory Nerves. *Cardiovasc Hematol Disord Targets*. 2007 Mar 1;7(1):37–46.
27. Coote JH, Chauhan RA. The sympathetic innervation of the heart: Important new insights. *Auton Neurosci*. 2016 Aug;199:17–23.
28. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, Sime PS, Francis I BJ. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Br Med J*. 2019;105(98):1990–2015.
29. WHO. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis World Health Day. Geneva 2013. World Heal Organ Press. 2013;
30. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, Woodward M NB. A systematic review and meta-analysis annals of internal medicine effects of blood pressure reduction in mild hypertension. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):184–91.
31. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Jan;387(10017):435–43.
32. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press*. 2018 Nov 2;27(6):314–40.
33. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr RE. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289(19):2560–72.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May;71(19):e127–248.
35. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006

May;7(5):335–46.

36. Grassi G, Mark A, Esler M. The Sympathetic Nervous System Alterations in Human Hypertension. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):976–90.
37. Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, Rossing MA, Kieval RS. Prolonged Activation of the Baroreflex Abolishes Obesity-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2007 Jun;49(6):1307–14.
38. Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural Control of Renal Function. In: *Comprehensive Physiology*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2011. p. 731–67.
39. Dampney R, Coleman M, Fontes M, Hirooka Y, Horiuchi J, Li Y-W, et al. Central Mechanisms Underlying Short- And Long-Term Regulation Of The Cardiovascular System. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002 Apr;29(4):261–8.
40. Osborn JW. Hypothesis: set-points and long-term control of arterial pressure. A theoretical argument for a long-term arterial pressure control system in the brain rather than the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 May;32(5–6):384–93.
41. Lohmeier TE, Iliescu R. The Baroreflex as a Long-Term Controller of Arterial Pressure. *Physiology*. 2015 Mar;30(2):148–58.
42. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Turri C, Dell’Oro R, Stella ML, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens*. 2000;18(5):587–93.
43. Dibona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61(3):556–60.
44. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity in Essential and Secondary Hypertension. *Hypertension*. 1998;31(1):68–72.
45. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DASG. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(1):126–32.
46. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell’Oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension*. 2007;50(3):537–42.
47. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension*. 2008;52(5):925–31.
48. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB MD. Hypertensive left ventricular hypertrophy: Relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(6):1711–7.
49. Schlaich MP, Kaye DM, Lambert E, Sommerville M, Socratous F, Esler MD. Relation Between Cardiac Sympathetic Activity and Hypertensive Left Ventricular Hypertrophy. *Circulation*. 2003 Aug 5;108(5):560–5.
50. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Arenare F, Spaziani D, et al. Sympathetic and Baroreflex Cardiovascular Control in Hypertension-Related Left Ventricular Dysfunction. *Hypertension*. 2009 Feb;53(2):205–9.
51. Classen D, Evans RS, Pestotnik S, Horn S, Menlove R, Burke J. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;326(5):2014.
52. Grassi G, Bertoli S, Seravalle G. Sympathetic nervous system: Role in hypertension and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(1):46–51.

53. Hall JE. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology Nervous Regulation of the Circulation and Rapid Control of Arterial Pressure and Role of the Kidneys in Long-Term Control of Arterial Pressure and in Hypertension: The Integrated System for Arterial Pressure. In: Surgical Neurology International. 13. Editio. Copyright © 2016 by Elsevier; 2016. p. 210–21.
54. Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System—A Review. *Front Neurol.* 2019;10(53).
55. Bauer A. Identifying high-risk post-infarction patients by autonomic testing — Below the tip of the iceberg. *Int J Cardiol.* 2017 Jun;237:19–21.
56. Ziemssen T, Reichmann H. Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2010 Feb;289(1–2):74–80.
57. Low PA, Tomalia VA, Park K-J. Autonomic Function Tests: Some Clinical Applications. *J Clin Neurol.* 2013;9(1):1.
58. Pavy-LeTraon A, Brefel-Courbon C, Dupouy J, Ory-Magne F, Rascol O, Senard J-M. Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin.* 2018 Apr;48(2):103–10.
59. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017 Aug 3;264(8):1567–82.
60. Ziemssen T, Reichmann H. Review: Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010 Jan 14;3(1):53–67.
61. Weimer LH. Autonomic Testing. *Neurologist.* 2010 Jul;16(4):215–22.
62. Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve.* 2006 Jan;33(1):6–20.
63. Querido JS, Wehrwein EA, Hart EC, Charkoudian N, Henderson WR, Sheel AW. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity as a mechanism for persistent sympathoexcitation following acute hypoxia in humans. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 2011 Dec;301(6):R1779–85.
64. Viehweg J, Reimann M, Gasch J, Rüdiger H, Ziemssen T. Comparison of baroreflex sensitivity estimated from ECG R–R and inter-systolic intervals obtained by finger plethysmography and radial tonometry. *J Neural Transm.* 2016 May 17;123(5):481–90.
65. Ravits JM. Aaem minimonograph #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve.* 1997 Aug;20(8):919–37.
66. Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability : a view from the sinus node. *Cardiovasc Res.* 2001;50:434–42.
67. Looga R. The Valsalva manoeuvre—cardiovascular effects and performance technique: a critical review. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005 May;147(1):39–49.
68. Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010;1(1):11–8.
69. Isaac M. Chiu^{1,2,3}, Christian A. von Hehn^{1,2,3}, and Clifford J. Woolf^{1 2}. Neurogenic

Inflammation – The Peripheral Nervous System’s Role in Host Defense and Immunopathology. *Nat Neurosci.* 2013;15(8):1063–7.

70. Freeman R. Autonomic peripheral neuropathy. *Lancet.* 2005 Apr;365(9466):1259–70.
71. Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res.* 2009;19:79–87.
72. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, Fealey RD, Dyck PJ. Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test in Normal and Neuropathic Subjects. *Ann Neurol.* 1983;14(5):573–80.
73. Vinik AI, Nevoret M-L, Casellini C. The New Age of Sudomotor Function Testing: A Sensitive and Specific Biomarker for Diagnosis, Estimation of Severity, Monitoring Progression, and Regression in Response to Intervention. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015 Jun 11;6(June):1–12.
74. Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol.* 2004 Jul;115(7):1506–13.
75. Gibbons CH, Illigens BMW, Centi J, Freeman R. QDIRT: Quantitative direct and indirect test of sudomotor function. *Neurology.* 2008 Jun 10;70(24):2299–304.
76. Novak P. Electrochemical skin conductance: a systematic review. *Clin Auton Res.* 2019 Feb 26;29(1):17–29.
77. Tsementzis SA, Hitchcock ER. The spoon test : a simple bedside test for assessing sudomotor autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48:378–80.
78. Khurana RK, Russell C. The spoon test: a valid and reliable bedside test to assess sudomotor function. *Clin Auton Res.* 2017 Apr 10;27(2):91–5.
79. Selvarajah D, Cash T, Davies J, Sankar A, Rao G, Grieg M, et al. Sudoscan: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. Santanelli, di Pompeo d’Illasi F, editor. *PLoS One.* 2015 Oct 12;10(10):e0138224.
80. Loavenbruck AJ, Hodges JS, Provitera V, Nolano M, Wendelshafer-Crabb G, Kennedy WR. A device to measure secretion of individual sweat glands for diagnosis of peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2017 Jun;22(2):139–48.
81. Lewandowski J, Narkiewicz K. Why study sympathetic nervous system ? *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(11):79–92.
82. Shahani BT, J-halperin J, Boulu P, Cohent J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:536–42.
83. Benedek M, Kaernbach C. A continuous measure of phasic electrodermal activity. *J Neurosci Methods.* 2010 Jun;190(1):80–91.
84. Fowles DC, Christie MJ, Edelberg R, Grings WW, Lykken DT, Venables PH. Publication Recommendations for Electrodermal Measurements. *Psychophysiology.* 1981 May;18(3):232–9.
85. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response. *Clin Auton Res.* 2003 Aug;13(4):256–70.
86. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek List.* 2004;105(3):108–16.

87. Dale HH, Feldberg W. The chemical transmission of secretory impulses to the sweat glands of the cat. *J Physiol.* 1934 Aug 24;82(1):121–8.
88. Lindsay SL, Holmes S, Corbett AD, Harker M, Bovell DL. Innervation and receptor profiles of the human apocrine (epitrichial) sweat gland: routes for intervention in bromhidrosis. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):653–60.
89. Hu Y, Converse C, Lyons MC, Hsu WH. Neural control of sweat secretion: a review. *Br J Dermatol.* 2018 Jun;178(6):1246–56.
90. Schlereth T. Hyperhidrosis—Causes and Treatment of Enhanced Sweating. *Dtsch Aerzteblatt Int.* 2009 Jan 16;106(3):32–7.
91. Sato K. The physiology, pharmacology, and biochemistry of the eccrine sweat gland. In: *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology.* 1977. p. 51–131.
92. Groscurth P. Anatomy of Sweat Glands. In: *Hyperhidrosis and Botulinum Toxin in Dermatology.* Basel: KARGER; 2002. p. 1–9.
93. Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, Wallin BG. Regional similarities and differences in thermoregulatory vaso- and sudomotor tone. *J Physiol.* 1980 Sep 1;306(1):553–65.
94. Boulant JA. Cellular mechanisms of temperature sensitivity in hypothalamic neurons. *Prog Brain Res.* 1998;115:3–8.
95. Crawshaw L, Grahn D, Wollmuth L, Simpson L. Central nervous regulation of body temperature in vertebrates: Comparative aspects. *Pharmacol Ther.* 1985 Jan;30(1):19–30.
96. Boulant JA, Gonzalez RR. The effect of skin temperature on the hypothalamic control of heat loss and heat production. *Brain Res.* 1977;120:367–72.
97. Tan CL, Knight ZA. Regulation of Body Temperature by the Nervous System. *Neuron.* 2018 Apr;98(1):31–48.
98. Mack GW. Hypothalamic control of body temperature: insights from the past. *J Appl Physiol.* 2004 Nov;97(5):1593–4.
99. Kanosue K, Zhang YH, Yanase-Fujiwara M, Hosono T. Hypothalamic network for thermoregulatory shivering. *Am J Physiol Integr Comp Physiol.* 1994 Jul 1;267(1):R275–82.
100. Takagi K ST. A Sweat Reflex Due To Pressure On The Body Surface. *Jpn J Physiol.* 1950;1:22–8.
101. Ohnishi N, Notley SR, Park J, Tagami K, Burdon CA, Taylor EA, et al. Postural influences on sweating: exploring the effects of gravity and pressure. *Extrem Physiol Med.* 2015;4(Suppl 1):A154.
102. Allman JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. The Anterior Cingulate Cortex. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;935(1):107–17.
103. Luu P, Tucker DM. Regulating action: Alternating activation of midline frontal and motor cortical networks. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(7):1295–306.
104. Yen CP, Kung SS, Su YF, Lin WC, Howng SL, Kwan AL. Stereotactic bilateral anterior cingulotomy for intractable pain. *J Clin Neurosci.* 2005 Nov;12(8):886–90.
105. Fredrikson M, Furmark T, Olsson MT, Fischer H, Andersson J, Långström B. Functional neuroanatomical correlates of electrodermal activity: A positron emission tomographic study.

- Psychophysiology. 1998;35(2):179–85.
106. Kwon SE, Nadeau SE, Heilman KM. Retrosplenial cortex: Possible role in habituation of the orienting response. *J Neurosci*. 1990;10(11):3559–63.
 107. Kondo N, Nishiyasu T, Inoue Y, Koga S. Non-thermal modification of heat-loss responses during exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(3):447–58.
 108. Sawasaki N, Iwase S, Mano T. Effect of skin sympathetic response to local or systemic cold exposure on thermoregulatory functions in humans. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2001;87(2–3):274–81.
 109. Wang GH. The Galvanic Skin Reflex. A Review of Old and Recent Works From a Physiologic Point of View. In: *International Review of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1958. p. 35–57.
 110. Wilcott RC. Electrical stimulation of the anterior cortex and skin-potential responses in the cat. *J Comp Physiol Psychol*. 1969;69(3):465–72.
 111. Roy J, Sequeira H, Delerm B. Neural Control of Electrodermal Activity: Spinal and Reticular Mechanisms. In: *Progress in Electrodermal Research*. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 73–92.
 112. Roy J., Delerm B, Granger L. L'inhibition bulbaire de l'activite electrodermale. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1974 Dec;37(6):621–32.
 113. Roy J-C, Sequeira H, Delerm B. Neural Control of Electrodermal Activity: Spinal and Reticular Mechanisms. In: *Progress in Electrodermal Research*. Boston, MA: Springer US; 1993. p. 73–92.
 114. Ito K, Kaseda Y, Torigata A. Excitatory and Inhibitory Electrodermal Reflexes Evoked by Cutaneous Stimulation in Acute Spinal Cats. *Jpn J Physiol*. 1978;(28):737–47.
 115. Wallin BG, Wallin BG. Manoeuvres Affecting Sympathetic Outflow in Human Skin Nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84:177–86.
 116. Burton AR, Fazalbhoy A, Macefield VG. Sympathetic Responses to Noxious Stimulation of Muscle and Skin. *Front Neurol*. 2016 Jun 30;7(June):1–11.
 117. Broughton RJ, Poir R, Tassinari CA. The Electrodermogram (Tarchanoff Effect) During Sleep 1. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965;18:691–708.
 118. Liguori R, Donadio V, Foschini E, Stasi V Di, Plazzi G, Lugaresi E, et al. Sleep stage-related changes in sympathetic sudomotor and vasomotor skin responses in man. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:434–9.
 119. Braun A. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain*. 1997 Jul 1;120(7):1173–97.
 120. Jan S. Sleep-related changes in human muscle and skin sympathetic nerve activities. *J Auton Nerv Syst*. 1994;47:121–9.
 121. Noll G, Elam M. Skin sympathetic nerve activity and effector function during sleep in humans. *Acta Physiol Scand*. 1994;151:319–29.
 122. Foote SL, Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus ceruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev*. 1983 Jul 1;63(3):844–914.

123. Nordin M. Sympathetic discharges in the human supraorbital nerve and their relation to sudomotor and vasomotor responses. *J Physiol.* 1990 Apr 1;423(1):241–55.
124. Seçil Y, Özdedeli K, Altay B, Aydoğdu İ, Yilmaz C, Ertekin C. Sympathetic skin response recorded from the genital region in normal and diabetic women. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2005 Feb;35(1):11–7.
125. Reitz A. Organisation of the sympathetic skin response in spinal cord injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jul 1;74(7):1008–1008.
126. Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci.* 1995 Apr;129(2):81–9.
127. Yildiz SK, Turkoglu SA, Yildiz N, Ozturk A, Tore F. Sympathetic skin responses of the face and neck evoked by electrical stimulation. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2007;134(1–2):85–91.
128. Matsunaga K, Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Sympathetic skin responses evoked by magnetic stimulation of the neck. *J Neurol Sci.* 1995;128(2):188–94.
129. Chroni E, Argyriou AA, Polychronopoulos P, Sirrou V. The effect of stimulation technique on sympathetic skin responses in healthy subjects. *Clin Auton Res.* 2006;16(6):396–400.
130. K.Takagi TN. Peripheral Effector Mechanism of Galvanic Skin Reflex. 1958;
131. Yamamoto K, Iwase GSS. Possible mechanism of anhidrosis in a symptomatic female carrier of Fabry ' s disease : an assessment by skin sympathetic nerve activity and sympathetic . skin response. *Clin Auton Res.* 1996;6:107–10.
132. Hay JE, Taylor PK, Nukada H. Auditory and inspiratory gasp-evoked sympathetic skin response : age effects. *J Neurol Sci.* 1997;148:19–23.
133. Cariga P, Catley M, Mathias CJ, Ellaway PH. Characteristics of habituation of the sympathetic skin response to repeated electrical stimuli in man. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1875–80.
134. Bini G, Hagbarth KE, Hynninen P, Wallin BG. Thermoregulatory and rhythm-generating mechanisms governing the sudomotor and vasoconstrictor outflow in human cutaneous nerves. *J Physiol.* 1980 Sep 1;306(1):537–52.
135. Manca D, Valls-Solé J, Callejas MA. Excitability recovery curve of the sympathetic skin response in healthy volunteers and patients with palmar hyperhidrosis. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(10):1767–70.
136. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. 1st ed. Vol. 115, *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier B.V.; 2013. 115–136 p.
137. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension.* 2016;68(6):1322–7.
138. Bethany E, Zajacova Anna. Gender differences in hypertension among young adults. *Biodemography Soc Biol.* 2015;61(1):1–17.
139. Reckelhoff JF, Zhang H, Srivastava K. Gender differences in development of hypertension in spontaneously hypertensive rats: Role of the renin-angiotensin system. *Hypertension.* 2000;35(1 II):480–3.
140. Quan N, Banks WA. Brain-immune communication pathways. 2007;21:727–35.
141. Banks WA, Erickson MA. *Neurobiology of Disease The blood – brain barrier and immune*

- function and dysfunction. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):26–32.
142. Abboud FM, Harwani SC, Chapleau MW. Autonomic Neural Regulation of the Immune System Implications for Hypertension and Cardiovascular Disease. 2012;755–62.
 143. MJ Kenney CG. Autonomic Nervous System and Immune System Interactions. *Compr Physiol.* 2014;4(3):1177–200.
 144. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. 2005;11(4):411–23.
 145. Cutolo MÃ, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system : basic and clinical aspects in autoimmunity. 2004;635–8.
 146. H. D. Kimmel EK. Sex differences in adaptation of the GSR under repeated. *J Exp Psychol.* 1965;70(5):536–7.
 147. Eisdorfer C, D HODP, Follette W, Eisdorfer C, Ph D, Doerr H, et al. Electrodermal Reactivity : An Analysis by Age and Sex Electrodermal Reactivity : An Analysis by Age and Sex. 2015;(November).
 148. Martinez-selva JM, Gomez-amor J, Ph D, Carrillo E. Sex Differences and Bilateral Electrodermal Activity : A Replication. 1984;150–5.
 149. Salvador A, Ricarte J. Gender differences in cardiovascular and electrodermal responses to public speaking task : the role of anxiety and mood states. *Int J Psychophysiol.* 2001;42(3):253–64.
 150. Sumitra LK, Swetha M. Gender Variations in Electrodermal Activity among Medical Students in Response to Cold Pressor Test. *Int J Physiol.* 2019;7(1):135–40.
 151. Yoon SS, Gu Q, Nwankwo T, Wright JD, Hong Y, Burt V. Epidemiology / Population Trends in Blood Pressure Among Adults With Hypertension. 2014;25–6.
 152. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK. Worldwide prevalence of hypertension : a systematic review. *J Hypertens.* 2004;22(1):11–9.
 153. Lionakis N, Mendrinou D, Sanidas E, Favatas G, Georgopoulou M, Lionakis N, et al. Hypertension in the elderly. 2012;4(5):135–47.
 154. Julius S, Pascual A V., London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation.* 1971;44(3):413–8.
 155. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: An analytical review. *Hypertension.* 1983;5(1):86–99.
 156. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional Norepinephrine Turnover in Human Hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 1989 Jan 3;11(1):75–89.
 157. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ, Mark AL. Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension.* 1989 Aug;14(2):177–83.
 158. Fredrikson M1, Edman G, Levander SE, Schalling D, Svensson J TM. Electrodermal responsivity in young hypotensive and hypertensive men. *Psychophysiology.* 1990;27(6):649–55.
 159. Eliasson K, Hjelm Dahl P KT. Circulatory and sympatho-adrenal responses to stress in borderline

and established hypertension. *J Hypertens*. 1983;1(2):131–9.

160. Julius S1, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, Johnson EH, Sekkarie MA, Kjeldsen SE, Petrin J et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens*. 1991;9(1):77–84.
161. Schobel HP, Handwerker HO, Schmieder RE, Heusser K, Dominiak P, Luft FC. Effects of naloxone on hemodynamic and sympathetic nerve responses to pain in normotensive vs . borderline hypertensive men. *J Auton Nerv Syst*. 1998;69(1):49–55.
162. Saxena T, Patidar S, Saxena M. ScienceDirect Assessment of left ventricular ejection force and sympathetic skin response in normotensive and hypertensive subjects : A double-blind observational comparative case – control study. *Indian Heart J*. 2015;68(5):685–92.
163. Grassi G, Colombo M, Seravalle G, Spaziani D, Mancia G. Dissociation Between Muscle and Skin Sympathetic Nerve Activity in Essential Hypertension , Obesity , and Congestive Heart Failure. *Hypertension*. 1998;31(1):64–7.
164. Yildiz SK. Sympathetic skin responses from postauricular region in Meniere ’ s disease q. 2007;118:1991–8.
165. Altunrende B, Yildiz S, Kandi B, Yildiz N. Sympathetic skin responses from the scalp evoked by electrical stimulation in seborrheic dermatitis. *J Dermatol*. 2013;40(6):458–62.
166. Korkmaz B, Yildiz S, Yildiz N. Sympathetic skin responses from the neck area in patients with unilateral migraine. *Noropsikiyatri Ars*. 2015;52(2):151–6.
167. Boehm, R., Nussbaum, H. 1875. Untersuchungen über den nervus accelerator cordis der katz. In: Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1875. p. 255–279.
168. Schwartz PJ, Billman GE, Stone HL. Autonomic mechanisms in ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia during exercise in dogs with healed myocardial infarction. An experimental preparation for sudden cardiac death. *Circulation*. 1984 Apr;69(4):790–800.
169. Stellectomy U. Unilateral Stellectomy and. 1978;1976–7.
170. Winter J, Tanko AS, Brack KE, Coote JH, Ng GA. Differential cardiac responses to unilateral sympathetic nerve stimulation in the isolated innervated rabbit heart. *Auton Neurosci*. 2012 Jan;166(1–2):4–14.

7.EKLER

EK-1 Etik Kurul İzni

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 222

17.05/2019

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Sistolik Arter Basıncı ile Ense Sempatik Deri Yanıtlarının İlişkisi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	The Relationship Between Systolic Artery Pressure and Sympathetic Skin Responses of the Neck.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Muhammed NUR ÖĞÜN
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Merve ÖNERLİ, Prof.Dr.Serpil YILDIZ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2019/121	Tarih (Date): 25.04.2019
	Dr.Öğr.Üyesi Muhammed NUR ÖĞÜN'ün sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. İdris TÜREL (Başkan)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. İsa YILDIZ (Başkan Yrd.)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	İZİNLI
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Bildirimlerden sorumlu üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	İZİNLI
Dr. Öğr. Üyesi Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGIN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN (Üye)	Antrenörlük	BAİBÜ Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	
Dr.Öğr.Üyesi Ahmet YÜKSEL (Üye)	Kalp Damar Cerrahisi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

EK-2 Sorumlu Araştırmacının Değişmesi Üzerine Revize Edilen Etik Kurul İzni

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 97
Konu: Klinik Araştırma hk.

09/3/2020

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Muhammed Nur ÖĞÜN
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna başvurusu yapıp onay almış olan 2019/121 nolu "Sistolik Arter Basıncı ile Ense Sempatik Deri Yanıtlarının İlişkisi" başlıklı çalışmanın Sorumlu Araştırmacısı Dr.Öğr.Üyesi Muhammed Nur ÖĞÜN'ün işlerinin yoğunluğu nedeniyle çalışmadan feragat etmesi. Yerine Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Serpil YILDIZ'ın sorumlu araştırmacı olarak yer alması talebiniz etik olarak uygun olduğuna mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul
Başkanı

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	İzinli
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet YÜKSEL (Üye)	Kalp Damar Cerrahisi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Abdülkani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

EK-3 Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Katıldığımız bu çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı ‘El Ve Ense Sempatik Deri Yanıtları İle Kan Basıncı Arasındaki İlişkinin Araştırılması’dır. Bu araştırmanın amacı, kan basıncı (tansiyon) değerleri üzerinde otonom sinir sisteminin rolünü açıklamaktır. Otonom sinir sistemi, vücudumuzdaki istem dışı faaliyetlerin ve organ fonksiyonlarının kontrolünü sağlayan bir sistemdir; kalp kası, damarlar, akciğerler ve organların düz kasları ile salgı bezleri gibi isteğimiz dışında çalışan organların kontrolünü sağlar. Otonom sinir sisteminin bir parçası olan sempatik sinir sistemi ise; doku ve organlara gönderdiği sinyallerle genel olarak vücudun aktivitesini, enerji tüketimini artırıcı yönde hareket eden bir sistemdir. (Örneğin; kalbin çalışma hızını ve atardamarlardaki kan basıncını artırmak gibi). Bu çalışmada size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. İnvaziv (girişimsel) bir işlem yapılmayacaktır. Önce sandalyede sırtınız arkaya dayalı, ayaklarınız yere değer halde oturur pozisyonda iken tansiyonunuz ölçülecek; ardından nöroloji polikliniği nörofizyoloji EMG laboratuvarında el bileğinizden hafif bir elektrik uyarısı verilecek ve el ile ense bölgenizden sempatik deri yanıtları kaydedilecektir. İşlemin süresi yaklaşık 20 dakikadır. Bu araştırma ile ilgili olarak önceden uygulamanız gereken herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Kayıtlama sırasında sakın bir şekilde 15-20 dakika kadar gözleriniz açık, konuşmadan, başınızı oynatmamaya özen göstererek yatmanız gerekmektedir. Bu çalışmada elektrik stimülasyonu sırasında el bileğinizde ağrılı olmayan, çok kısa süreli bir rahatsızlık hissi gelişebilir. Uygulamanın bilinen hiçbir geçici ya da kalıcı riski bulunmamaktadır. Bu araştırmanın size herhangi bir faydası yoktur ve herhangi bir kazancınız olmayacaktır. Araştırmaya bağlı bir zarar beklenmemektedir ancak söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacaktır, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0374 253 46 56.-3536 no’lu telefondan Dr. Serpil Yıldız’a ya da Dr. Merve Önerli’ye başvurabilirsiniz.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırma giderleri araştırma ekibi tarafından karşılanacaktır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel bir duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

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

Gönüllünün, Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisin

Adı-Soyadı:

Yakınlığı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

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

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

EK-4 Değerlendirme Formu

SSR-KAN BASINCI İZLEM KARTI

Adı Soyadı: _____

Muayene Tarihi : __/__/__

TC Kimlik No: _____

Hasta No: _____

Cinsiyet: ☐ K ☐ E

Telefon: _____

Mesleği: _____

Yaşı: _____

Kullandığı El: ☐ Sağ ☐ Sol ☐ Her ikisi de

Etnik köken : ☐ Türk ☐ Diğer

Özgeçmiş: _____

Soygeçmiş: _____

Kullandığı İlaçlar: _____

NM ve FM Bulguları: _____

Hasta Verileri	Değerler
1. Sağ kol sistolik kan basıncı	
2. Sağ kol nabız	
3. Sol kol sistolik kan basıncı	
4. Sol kol nabız	
5. Ortalama arteriyel kan basıncı	
6. SAĞ ense SSR pick to pick amp değeri (X1)	
7. Eş zamanlı sol ense pick to pick amp (X2)	
8. SAĞ ense SSR başlangıç latansı (X1)	
9. Eş zamanlı sol ense başlangıç latansı (X2)	
10. SOL ense SSR pick to pick amp değeri (Y1)	
11. Eş zamanlı sağ ense pick to pick amp (Y2)	
12. SOL ense SSR başlangıç latansı (Y1)	
13. Eş zamanlı sağ ense başlangıç latansı (Y2)	
14. SAĞ el SSR pick to pick amp değeri (A1)	
15. Eş zamanlı sol el pick to pick amp (A2)	
16. SAĞ el SSR başlangıç latansı (A1)	
17. Eş zamanlı sol el başlangıç latansı (A2)	
18. SOL el SSR pick to pick amp değeri (B1)	
19. Eş zamanlı sağ el pick to pick amp (B2)	
20. SOL el SSR başlangıç latansı (B1)	
21. Eş zamanlı sağ el başlangıç latansı (B2)	

EK-5 Tansiyon Ölçme Cihazının Denklik Beyanı

OMRON

No: OHQ(CS)-DoC(MDD)-9911721G

EC Declaration of Conformity

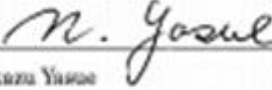
Manufacturer: OMRON HEALTHCARE Co., Ltd.
Address: 53, Kunotsubo, Terado-cho, Muko, Kyoto 617-0002 JAPAN
European Representative: OMRON HEALTHCARE EUROPE B.V.
Address: Scorpius 33, 2132 LR Hoofddorp, The Netherlands
Product Category: Electronic Sphygmomanometers/Blood Pressure Monitors
Model Name/code: M2(HEM-7121-E)
Classification: Class IIa(MDD Annex IX Rule 10)

We herewith declare that the above mentioned product meets the provisions of the following European Committee Council Directives and Standards. All supporting documentation are retained under the premises of the manufacturer and the notified body.
This Declaration of Conformity is valid in connection with the shipping inspection reports for the respective batch of produced devices.

Directives

General applicable directives: Medical Device Directive (MDD) 93/42/EEC
Standards: EN980:2008
EN1041:2008
EN1060-1:1995+A2:2009
EN1060-3:1997+A2:2009
EN60601-1:2006
EN60601-1-2:2007
IEC60601-1-6:2010
EN ISO14971:2012
EN ISO10993-1:2009
EN ISO10993-5:2009
EN ISO10993-10:2010
EN62304:2006
EN62366:2008
EN60601-1-11:2010
EN60601-2-30:2010

Notified Body: TÜV Rheinland LGA Products GmbH
Address: Tillystrasse 2, 90431 Nuremberg, Germany
ID No: Notified under number 0197 to the EC Commission
Certificate Registration No: Annex II : HD 60100203 0001

Place / Date: Kyoto / May 29, 2015
Signature: 

Name: Norikazu Yasue
Position: General Manager
Customer Satisfaction Management Division

All for Healthcare

OMRON HEALTHCARE Co., Ltd
53, Kunotsubo, Terado-cho, Muko, KYOTO, 617-0002 JAPAN

ÖZGEÇMİŞ

Merve Önerli 18.05.1991 tarihinde Adana’da doğdu. İlk, orta, lise ve üniversite eğitimini Adana’da tamamladı. 2009 yılında girdiği Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden Haziran 2015’ de mezun oldu. Fakültenin son senesinde jinekoloji ve obstetrik, pediatri ve kardiyoloji stajlarını Karakow Jagiellonian University Medical College’da tamamladı. Haziran 2016’da Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğinde araştırma görevlisi olarak göreve başladı. Haziran 2020’de tıpta uzmanlık eğitimini tamamlayıp uzman nörolog olarak mecburi hizmete gitmeyi bekliyor.

