



**T.C.
AFYONKARAHİSAR
SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İNME Lİ HASTALARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN
KALP HIZI TÜRBÜLANSI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Arş. Gör. Dr. Abdullah GÜZEL

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Hayri DEMİRBAŞ

AFYONKARAHİSAR 2019

**T.C
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNME Lİ HASTALARDA OTONOM SİNİR
SİSTEMİNİN KALP HIZI TÜRBÜLANSI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ARŞ. GÖR. DR. ABDULLAH GÜZEL

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Hayri DEMİRBAŞ

AFYONKARAHİSAR 2019

T.C
AFYONKARAHİSARSAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı : İNMELİ HASTALARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN KALP HIZI TÜRBÜLANSI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Abdullah GÜZEL

Tez Savunma Tarihi: 13.02.2019

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Hayri DEMİRBAŞ

İş bu çalışma jürimiz tarafından NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof. Dr. Ülkü TÜRKBÖRÜ

Üye

Prof. Dr. Recep AYGÜL

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Hayri DEMİRBAŞ

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Adem ASLAN

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama süresince engin tecrübe ve bilgi birikimini benden esirgemeyen sevgili hocam Prof. Dr. Ülkü TÜRKBÖRÜ'ye, uzmanlık eğitimim boyunca her daim yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, bana hem hocalık hem abilik yapan Dr. Öğr. Üyesi Hayri DEMİRBAŞ'a, eğitim sürecinde beraber çalıştığım ve bir aile gibi olduğumuz Uzm. Dr. Ceren GÜNEBAKAN'a, Uzm. Dr. Birsen BEYAZIT'a, Arş. Gör. Dr. Ayşe Kübra ŞAP'a, Arş. Gör. Dr. Ahmet MERT'e teşekkür ederim.

Hem uzmanlık eğitimim boyunca acı – tatlı birçok anı paylaştığım hem de tez hazırlama süresince en büyük desteği gördüğüm değerli abim Arş. Gör. Dr. Adem GENCER'e, yine uzmanlık eğitimim süresince birçok anı beraber paylaştığım ve tezime önemli katkıları olan sevgili kardeşim Uzm. Dr. İbrahim Ethem DURAL'a, tez hazırlama süresince desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Sinan KAZAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Serkan GÖKASLAN'a teşekkür ederim.

Yaşamımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım ve her aşamada desteklerini gördüğüm arkadaş ve abilerimden oluşan çekirdek aileme, uzmanlık eğitimim boyunca paylaşımları ile katkıda bulunan tüm servis–yoğun bakım hemşire ve personeline teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar.....	V
ŞEKİLLER	VI
GRAFİKLER.....	VII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
İNMEİN TANIMI.....	3
İNMEDE SINIFLANDIRMA VE ETİYOLOJİ.....	3
İntrakraniyal Kanama	3
Subaraknoid Kanama	5
İskemik İnme	6
İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
I. Değişirilemeyen risk faktörleri.....	9
II. Değişirilebilir Risk Faktörleri	10
OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	16
Parasempatik Sinir Sistemi:	16
Parasempatik Sistem Fizyolojisi:	17
Sempatik Sinir Sistemi:	17
Otonom Sinir Sisteminin Santral Düzenlenmesi:	18
OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	21
Otonom Sinir Sistemi Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler	26
KALP HIZI TÜRBÜLANSI	31

Kalp Hızı Türbülansının Ölçümü.....	31
Kalp Hızı Türbülansı Patofizyolojisi	33
Kalp Hızı Türbülansını Etkileyen Faktörler	34
Kalp Hızı Türbülansının Klinik Kullanımı.....	34
İnmede Kalp Hızı Türbülansı	35
III. GEREÇ VE YÖNTEM	36
IV. BULGULAR	40
V. TARTIŞMA.....	45
VI. SONUÇ.....	48
VII. ÖZET	49
VIII. YABANCI DİL ÖZETİ.....	51
IX. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

AVM	: ArterioVenöz Malformasyon
BBT	: Beyin Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
HT	: Hipertansiyon
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HSV	: Herpes Simplex Virüs
HL	: Hiperlipidemi
LACI	: Laküner İnfarktlar
Lp(a)	: Lipoprotein (a)
LDL	: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NTS	: Nükleus Traktus Solitaryus
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PACI	: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları
POCI	: Posterior Sirkülasyon İnfarktları
rNTS	: Rostral Nükleus Traktus Solitaryus
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SDC	: Sempatik Deri Cevabı
SVO	: Serebrovasküler Olay
TACI	: Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları
TB	: Türbülans Başlangıcı
TE	: Türbülans Eğimi
VO	: Valsalva Oranı
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 1: Primer İnrakraniyal Kanamada Lokalizasyon (Warlow 2008)	4
Tablo 2 : Otonom sinir sistemi işlevleri (ITF Nöroloji, 2.Baskı, 2011)	24
Tablo 3 : Otonom sinir sistemi ölçüm teknikleri.....	27
Tablo 4: Demografik özellikler	40
Tablo 5: Kalp hızı türbülansı parametreleri (ortalama değerler).....	41
Tablo 6: Anormal kalp hızı türbülansı parametreleri	43
Tablo 7: Biyokimyasal parametreler.....	43



ŞEKİLLER

Şekil 1 : Otonom sinir sistemi (Pearson Education, Inc. 2011)	20
Şekil 2 : Santral otonomik ağın en önemli alanları ve onların beyindeki lokalizasyonları (Benarroch EE).....	23
Şekil 3: Ventriküler Erken Vuru Takogramları.....	31
Şekil 4 : Kalp hızı türbülansı hesaplaması	33



GRAFİKLER

Grafik 1: Türbülans başlangıcı (TB) (ortalama değerler)	41
Grafik 2: Türbülans eğimi (TE) (ortalama değerler)	42
Grafik 3: Anormal türbülans eğimi (TE)	44
Grafik 4: Anormal türbülans başlangıcı (TB)	44



I. GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre; 24 saatten uzun süren, ölüme veya nörolojik defisite yol açan, vasküler nedenler dışında bir neden bulunamayan, beyin işlevlerinin fokal veya global kaybı ile karakterize tablodur.

Akut inme sonrasında kardiyovasküler otonomik işlev bozukluğuna bağlı aritmilerin veya ani ölüm gibi kardiyak komplikasyonların sıklıkla ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bu komplikasyonların meydana gelişinde artmış sempatik sistem aktivitesi ile beraber parasempatik sistemdeki değişikliklerin de rol oynadığı düşünülmektedir.

Serebral hemisferlerin kardiyak otonomik modülasyon üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekle beraber, klinik ve deneysel çalışmalarda otonomik işlev için başta gelen santral kontrol merkezlerinin insüler korteks, amigdaloid çekirdek ve lateral hipotalamus olduğu gösterilmiştir.

Serebrovasküler hadiselerin kardiyovasküler değişikliklere ve otonomik işlev değişikliklerine sebep olduğu yapılan klinik çalışmalarla ve hayvan deneyleriyle gün geçtikçe daha çok desteklenmektedir. Farklı serebral bölgelerin farklı sempatik sinir sistemi patolojilerinin kaynağını içerdiği düşüncesine yönelik yapılan çalışmalar sağ hemisfer lezyonlarının sol hemisfer lezyonlarından daha çok sempatik sinir sistemini etkilediklerini göstermişlerdir.

İnmenin kardiyak aritmeleri arttırdığı ve miyokard hasarına neden olduğu bilinmektedir. Akut inmeli hastalarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar sempatik aktivite artışının veya vagal aktivite azalmasının kardiyak aritmi eğilimini arttırdığını göstermiştir. Bu değişiklikler, kalp hastalığından bağımsız inme sonrası erken mortalite ve morbidite artışına sebep olmaktadır.

Kalp hızı türbülansının arkasındaki patofizyolojik mekanizmalar otonom sinir sisteminin her iki dalını da içermektedir. Ventriküler erken vuru nedeniyle kan basıncındaki geçici bir düşüş baroreseptörlerin aktivasyonuna, bu da vagal

inhibisyona neden olarak kalp hızı artışına ve RR interval siklus uzunluklarının kışalmasına neden olur. Aynı zamanda geçici göreceli hipotansiyon sempatik arkı uyandır. Artmış sempatik aktivite vasküler dirençte ve sistolik kan basıncında kademeli bir artışa yol açar. Sonuç olarak, vagal aktivite yeniden artar ve siklus uzunlukları uzar. Dolayısı ile kalp hızı türbülansı parasempatik ve sempatik sistemlerin her ikisinin de sağlam bir etkileşimini gerektirir. Bu sistemlerden her hangi birindeki bir değişiklik normal kalp hızı türbülansı yokluğuna neden olabilir.

Baroreseptör duyarlılığının bir göstergesi olan kalp hızı türbülansı otonom fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilecek non-invaziv bir yöntemdir ve inme olgularında daha önce bilindiği kadarıyla hiç çalışılmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız akut inmede serebral lezyonların otonom sinir sisteminde yaptığı değişikliği kalp hızı türbülansı ile hemisferik lokalizasyona göre değerlendirmek ve kalp hızı türbülansını inmeli grup ile sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

İNMEİN TANIMI

İnme Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; 24 saatten uzun süren, ölüme veya nörolojik defisite yol açan, vasküler nedenler dışında bir sebep bulunamayan, beyin fonksiyonlarının fokal veya global kaybı ile karakterize tablodur (1). İnme dünyada ölüm sebepleri arasında üçüncü, sakatlığa yol açan hastalıklar arasında ise ilk sırada yer alır.

İNMEDE SINIFLANDIRMA VE ETİYOLOJİ

İnme etiyojisine yönelik ilk sınıflamalar lezyonun patolojisi göz önünde bulundurularak yapıp, “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere iki gruba ayrılmıştır (1). Daha sonra gelişen nörolojik, radyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılması neticesinde lezyonun patolojisi ile birlikte lokalizasyonu ve oluş mekanizması da göz önüne alınıp sınıflamalar yapılmıştır. Buna göre inme alt grupları ve görülme sıklıkları;

Subaraknoid kanama %3–10,

İntrakraniyal kanama %10–15,

İskemik inme %60–80 şeklindedir (2).

İntrakraniyal Kanama

İntrakraniyal kanamada odak beyin parankimi olup; sıklıkla küçük penetran arterlerin kanaması sonucu beyinin derin bölgelerinde (bazal ganglion, talamus gibi) hematomlar meydana gelir (3) (Tablo 1).

Tablo 1: Primer İntrakraniyal Kanamada Lokalizasyon (Warlow 2008)

Putamino-kapsüler	%30
Ak madde (Lober)	%30
Talamus	%15
Serebellum	%10
Geniş bazal ganglion	%5
Nükleus Caudatus	%5
Beyin sapı	%5

Başlıca neden, hipertansiyona (HT) bağlı bu arterlerde edinsel olarak gelişen Charcot-Bouchard anevrizmasının rüptürü olup; daha nadir nedenler arasında amiloid anjiyopati, arteriovenöz malformasyonlar, Moya-moya hastalığı, kanama diyatezleri, tümör kanamaları, travma, semptomimetik ve antikoagülan ilaç kullanımındır (3). İntrakraniyal kanama oluşumuna neden olan faktörler; anatomik, hemostatik ve diğer faktörler olarak üç ana kategoriye ayrılır;

1) Anatomik Faktörler

- a- Amiloid anjiyopati
- b- Serebral ArterioVenöz Malformasyon (AVM) ve anevrizmalar
- c- Venöz trombozlar
- d- Mikroanjiyomlar (kavernöz anjiyom, venöz anjiyom)
- e- Dural fistül
- f- Telanjiyektazi
- g- Moya-moya sendromu

2) Hemostatik Faktörler

- a- Antikoagülan tedavi
- b- Trombolitik tedavi
- c- Fibrinolitik tedavi
- d- Hematolojik hastalıklar (hemofili, lösemi, trombopeni vb.)

3)Diğer faktörler

- a- İntrakraniyal tümörler (tümör içine kanama)
- b- Alkol kullanımı
- c- Sigara kullanımı
- d- Hiperlipidemi
- e- Kokain-amfetamin gibi madde kullanımı

Klinik tablo; ani gelişen şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç bozukluğudur. Fokal nörolojik bulgularla seyredip ağır klinik bulgulara yol açmayan küçük hematomlar dışında mortalite oldukça yüksektir (3).

Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama, damar içindeki kanın beyin-omurilik sıvısının dolaştığı subaraknoid aralığa açılması demektir. Subaraknoid kanamanın başlıca nedeni, konjenital veya edinsel nedenlere bağlı olarak gelişen anevrizmalardır (%85). Anevrizmalar, genellikle beyin tabanındaki arterler üzerinde ve bifurkasyon bölgelerinde bulunurlar. Anevrizmalar sıklıkla anterior kommünikan arter (%40), orta serebral arter bifurkasyonu (%34), posterior kommünikan arter (%20) ve baziller arter (%4) yerleşimli saptanır. Subaraknoid kanamanın diğer

nadir nedenleri; arteriovenöz malformasyonlar, kafa travması, koagülasyon bozuklukları, kokain, orak hücreli anemi, arter diseksiyonu, dural fistüldür. Klinik bulguları; ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı (genelde bugüne kadar yaşadığı en şiddetli baş ağrısı şeklinde tariflenir), bulantı, kusma ve bilinç bozukluğudur. Subaraknoid kanamaya bağlı mortalite ilk hafta içerisinde %40'dır. Ölümünün %10-15'i hastane öncesi, %25'i ise kanama başlangıcından itibaren 24 saat içinde olmaktadır (3).

İskemik İnme

a) trombotik, b) embolik ve c) hemodinamik olmak üzere üç ana mekanizma sonucu gelişirler. Trombotik infarktlar çoğu zaman trombüsün aterosklerotik bir plak üzerine yerleşmesi ile oluşur. Bazen de damar duvarı ile ilişkili bir bozukluk olmaksızın pıhtılaşma bozukluğu nedeniyle trombotik infarkt gelişebilir. Embolik infarkt ise, bir arterin, uygun kollateral kan akımı bulunan bölgenin distalindeki bir noktada emboli ile tıkanması neticesinde oluşur. Hemodinamik infarktlar ise nadirdir ve en sık proksimal arterlerde ciddi darlık veya tıkanma ile birlikte global serebral beslenmenin kritik düzeyin altına düşmesi neticesinde oluşurlar.

İskemik inmelerde etiyojolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisinin ve prognozunun yanı sıra, sekonder koruma açısından da çok önemlidir. Banford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda değerlendirip aşağıdaki sınıflandırmayı yapmışlardır:

- ❖ Total anterior sirkülasyon infarktları (TACI).
- ❖ Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PACI).
- ❖ Posterior sirkülasyon infarktları (POCI).
- ❖ Laküner infarktlar (LACI).

Fakat 1993 yılında yayınlanan "Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment" (TOAST) çalışması ile kullanılmaya başlanan sınıflandırma, klinik bulguların yanı sıra etiyolojiye de yer verdiği için, günümüzde çok daha yaygın olarak kullanılmaktadır (4).

İskemik inmede TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflandırması

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün)
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme

1) Geniş arter ateroskleroza: Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter aterosklerozuna bağlıdır. Bu iskemik inme grubunda inme nedeni, sıklıkla ekstrakraniyal ve daha az sıklıkta intrakraniyal damarlarda ve bunların bifurkasyon bölgelerinde gelişen aterom plaklarının destabilizasyonuna sekonder oluşan trombozlardır. Ortaya çıkan aterotrombotik lezyon, damarda darlık veya oklüzyona yol açtığı gibi, hemodinamik mekanizmalarla daha distal bölgelerde sınır-bölge (watershed) infarktlarına da yol açabilir. Nörolojik defisit olarak, ekstremitelerde distal veya proksimal ağırlıklı kuvvet kayıpları görülebilirken, özellikle arterden artere embolizm vakalarında fokal kortikal bulgular ile de seyredebilir. Bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bir arter veya arter dalına uyan sulama alanında 1,5 cm'den büyük infarktlar, hemodinamik mekanizmaya bağlı olanlarda da sınır-bölge (watershed) infarktları göze çarpar. Doppler ultrasonografi veya anjiyografide, semptomlardan sorumlu damarlarda %50'den fazla darlık veya oklüzyon saptanması gerekir. Bu tetkiklerin normal olduğu hastalarda geniş arter aterosklerozuna bağlı inme tanısı konulamaz (4).

2) Kardiyembolizm: Tüm iskemik inmelerin %15–20' sini oluşturan bu grupta, arteriyel oklüzyonun sebebi kalpten kaynaklanan embolilerdir (5). BBT veya MRG'de bir arter sulama alanına uyan geniş kortikal infarktlar olabilmekle beraber, değişik vasküler alanlarda birden fazla lezyonun varlığı veya sistemik embolizm de ayırıcı tanıda yol göstericidir. Bu vakalarda, geniş arter ateroskerozu ekarte edilmeden kardiyembolizm etiolojide düşünülemez (4).

3) Küçük damar oklüzyonu (laküner infarktlar): Genellikle, hipertansiyon ve/veya diyabeti olan yaşlı popülasyonda görülür ve tüm iskemik inmelerin %25'ini teşkil eder (5). Küçük damar oklüzyonu düşünülebilmesi için, laküner infarktlara has kliniklerin varlığı (saf motor, saf duyuşsal, sensorimotor inme ve ataksik hemiparezi vb) ile birlikte, BBT ve MRG'de saptanan infarkt çapının 1,5 cm'den küçük olması gereklidir. Bu vakalarda, potansiyel kardiyembolizm ve geniş arter ateroskerozu ekarte edilmelidir (4).

4) Diğer belirlenen etiolojiler: Tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer kaplarlar. Bu alt grupta, santral sinir sistemi (SSS)'nin primer ve sekonder vaskülitleri, CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ve serebral amiloid anjiyopati gibi küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma, diseksiyon ve hematolojik hastalıklar yer alır. Bu vakalarda da kardiyembolizm ve geniş arter ateroskerozu ekarte edilmelidir (4).

5) Sebebi belirlenemeyenler: Ayrıntılı tetkiklere rağmen etiolojisi saptanamayan, yeterli tetkik edilemeyen ya da yapılan tetkiklerde birden fazla etiolojik neden bulunan vakalar bu alt grupta yer alır (4).

İNMEDE RİSK FAKTÖRLERİ

Akut inme tedavisi ve takibindeki büyük gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler Dünya'nın birçok ülkesinde üçüncü sırada yer almakta ve inmeye bağlı sakatlıklar ise büyük ekonomik zararlara yol açmaktadır. Bu durumda, inmeye neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır (5). Bu bilgiler ışığında inme risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (6).

I. Değiştirilemeyen risk faktörleri

Yaş: Yaş ilerledikçe inme riskinin de arttığı, erkeklerde 45 yaşın, kadınlarda ise 55 yaşın üzerinde olmanın önemli bir risk faktörü olarak kabul edildiği bilinmektedir (7).

Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte (7), inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (8).

Irak: Zencilerde, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı, beyaz ırka göre daha yüksektir (9).

Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü olmasında rol oynayan faktörler; benzer yaşam tarzları ve beslenme alışkanlıkları ile herediter özelliklerdir (10). Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (11).

Düşük doğum ağırlığı: Düşük doğum ağırlığına sahip hastalarda inme nedenli mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12).

II. Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1) Kesinleşmiş risk faktörleri:

Hipertansiyon: Hem iskemik inme hem de intrakraniyal kanama için toplumda prevalansı en yüksek olan ve en önemli risk faktörüdür (6,7). Yaş ve atriyal fibrilasyon gibi diğer risk faktörleri ile etkileşimi (HT idiyopatik atriyal fibrilasyon için bir risk faktörüdür) ve kan basıncı düzeyinin artması ile risk artışının doğru orantılı olması nedeniyle, gerçek rölatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür (7). 70–84 yaşları arasındaki yaşlılarda yapılan ve antihipertansif tedavi ile plasebonun karşılaştırıldığı “Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP)” çalışmasında antihipertansif tedavi ile inme riskinde %45 azalma saptanmıştır (13). “Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)” çalışmasında izole sistolik hipertansiyonu bulunan hastalara kalsiyum kanal blokleri ve plasebo verilmiş, aktif tedavi edilen grupta inme riskinde %42 azalma saptanmıştır (14). Sonuç olarak antihipertansif tedavilerle yapılan birçok çalışmada farklı antihipertansifler kullanılmış olsa da, her çalışmada inme riskinin azaldığı sonucuna varılmıştır.

Diabetes Mellitus: Çalışmalar iskemik inmede diabetes mellitusun bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve rölatif risk artışının 1,8-6 kat arasında değiştiğini belirtmektedir (15). “Honolulu Heart Study” adlı çalışmada diyabeti olan grupta olmayan gruba göre tromboembolik inme riskinin 2 kat arttığı bulunmuştur. Fakat hemorajik inme riskinde değişiklik görülmemiştir (16). “UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)” çalışmasında ise, uzun süre sıkı kan şekeri kontrolü ile izlenen hastaların mikrovasküler komplikasyonlarında (nefropati, retinopati ve periferik nöropati) azalma gözlenirken, 9 yıllık takipte inme riskinde azalma görülmemiştir (17). Ancak, diyabetik hastaların yaklaşık %40–60'ına eşlik eden hipertansiyonun sıkı kontrolünün inmede %44 rölatif risk azalması yaptığı saptanmıştır (18).

Atriyal fibrilasyon: Yalnızca atriyal fibrilasyonu olan hastalarda diğer inme risk faktörleri düzeltildikten sonra dahi inme riskinin 3-4 kat arttığı bildirilmiştir (19). Daha önce geçici iskemik atak veya inme öyküsü olmayan hastalarda atriyal

fibrilasyona bağlı senede %2-4 oranında iskemik inme meydana gelmektedir (20). Yaş ve ilişkili vasküler hastalıklar ile birlikte ele alındığında atriyal fibrilasyon hastalarında, inme riskinin 20 kat arttığı belirtilmektedir (21). Mitral stenoz gibi kapak hastalığı olan hastalarda eşlik eden paroksizmal ya da kalıcı atriyal fibrilasyon da varsa, olabilecek embolik inmeler için en yüksek riskin bu grupta olduğu bildirilmektedir (22).

Diğer kardiyak hastalıklar: Bu grupta yer alan hastalıklar arasında dilate kardiyomiyopati, kalp kapak hastalıkları (mitral kapak prolapsusu, endokardit, prostetik kalp kapakları), intrakardiyak konjenital patolojiler (patent foramen ovale, atrial septal defekt, atrial septal anevrizma) yer almaktadır (23). Bazı yayınlarda genç popülasyonda kriptojenik inmelerin %40'ının kardiyak nedenli embolilerden kaynaklandığı bildirilmektedir (24). Hemen hemen yapılan tüm çalışmalarda semptomatik veya asemptomatik kardiyak hastalıklar, serebrovasküler hastalıklarla güçlü bir ilişki içinde bulunmuştur (25–27). Miyokard infarktüsü (MI) atriyal fibrilasyon gelişimi açısından risk oluşturduğu için kardiyojenik emboli kaynağı olabilmektedir. Orta yaş ve üzerinde en sık kardiyomiyolitik inme nedeni MI iken; ileri yaşta en sık neden nonvalvüler atriyal fibrilasyondur.

Dislipidemi: Serum kolesterol düzeyi ile inme sıklığı arasında sürekli ve güçlü bir ilişki olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (28). “The Asia Pasific Cohort Studies Collaboration” adlı çalışmada, total kolesterolün her 1 mmol/L'lik (38,7 mg/dl) artışının iskemik inme hızında %25'lik bir artışa yol açtığı saptanmıştır (29). “The Eurostroke Project” çalışmasında ise bu artış %6 oranında bulunmuştur (30). “The US Women's Pooling Project” adlı çalışmaya 30-54 yaşları arasında kadın hastalar alınmış ve total kolesterolün her 1 mmol/L'lik artışının, fatal iskemik inme riskinde %25'lik bir artışa neden olduğu saptanmıştır (31). Bu veriler ışığında hem erkek hem de kadın cinsiyetinde dislipidemi ile iskemik inme riski arasında net bir ilişki gözükmemektedir. Yüksek trigliserid seviyeleri ise genellikle metabolik sendromun bir parçası olup iskemik inme gelişiminde özellikle düşük HDL kolesterol varlığı ile birlikte bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (3).

Sigara: Prevalansının oldukça yüksek olması nedeniyle önemli bir risk faktörüdür. Hemen hemen bütün inme risk faktörlerinin değerlendirildiği geniş çaplı çalışmalarda (Framingham, Cardiovascular Health Study, Honolulu Heart Study) sigara içiminin iskemik inme için kuvvetli bir risk faktörü olduğu, diğer risk faktörleri düzeltilse dahi riski yaklaşık 2 kat arttırdığı ortaya konulmuştur (32,33). “Honolulu Heart Study” çalışmasında sigaranın iskemik inme için rölatif riski 1,8–6 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada sigara kullanımı ile iskemik inmenin yanı sıra, subaraknoid kanama riski de oldukça yüksek olarak saptanmıştır (34).

Asemptomatik karotis darlığı: “Cardiovascular Health” çalışmasında, %50'nin üstünde karotis darlığı 65 yaş üzeri erkeklerde %7, kadınlarda %5 oranında saptanırken, darlık oranı %75-99 arasında olduğunda bu oranlar sırası ile %1,2 ile %1,1 olarak belirtilmektedir (35). Genel popülasyonda ise Doppler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda 65 yaş üzerinde %50'nin üzerinde asemptomatik karotis stenozu %4-5 oranında bulunmuştur. “The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial” adlı çalışmada semptomatik darlığın kontrateralindeki asemptomatik karotis arter darlığına bağlı inme riski; %60-99 darlıkta yılda %3,2 olarak bulunmuştur (36). Bu risk özellikle hızla progresyon gösteren kararsız darlıklarda kararlı darlıklara oranla daha yüksektir (36). “Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS)” adlı çalışmada, endarterektomi yapılan grupta medikal tedavi gören gruba göre 5 yıllık mutlak risk azalması %5,9'dur. Bu noktadan yola çıkılarak, %60–99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan hastalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde cerrahi önerilmektedir (37).

Orak hücreli anemi: Otozomal resesif geçiş gösteren ve prevalansı düşük (zencilerde %0,25) olan bir hastalıktır (38). İnme için relatif riski 200–400 olup, bu hastalarda 20 yaşına kadar görülen inme prevalansı %11'dir (38).

Obezite: Özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin (erkeklerde bel çevresinin >102 cm, kadınlarda >88 cm'in üzerinde olması) diğer risk faktörleri ile beraber olmasının dışında, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1,75–2,37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (39).

Fiziksel inaktivite: Birçok çalışmada düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığına dair veriler mevcuttur (39). Bu azalma, bilinen diğer risk faktörlerinde (obezite, hipertansiyon, hiperglisemi vb.) gözlenen iyileşme, plazma fibrinojen düzeyinde azalma, plazma doku plazminojen aktivatör ve HDL kolesterol seviyelerindeki artışa bağlanmaktadır (39).

Postmenopozal hormon tedavisi: Bazı çalışmalar post-menapozal hormon tedavisinin kardiovasküler hastalıklardan korunmada ve inmenin şiddetini azaltmada faydalı etkilerinin olduğunu gösterse de, randomize çalışmalar bu tedavilerin zararlı olduğu sonucuna varmıştır (40). Sekonder korumada hormon tedavisinin tekrarlayan inme ve ölüm riskini azaltmadığını, aksine ilk 6 ayda riski daha da arttırdığını belirlemiştir (41). Önce histerektomi olup sonra da aktif östrojen tedavisi alan kadınlarda da inme riskinin arttığı belirlenmiştir (42).

Diyet ve Beslenme: C veya E vitaminlerinin diyete eklenmesinin inme riskini azaltmadığı çeşitli çalışmalar ile saptanmıştır (43). Artmış meyve ve sebze kullanımı, düşük yağ tüketimi inme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (44).

2) Kesinleşmemiş risk faktörleri

Alkol kullanımı: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça karmaşık olup, bu risk profili iskemik inme için "J" şeklinde kabul edilmektedir. Hafif veya orta oranda alkol tüketiminin iskemik inmeden koruyucu yönü olduğu düşünülürken, çok fazla tüketenlerde bu riskin arttığı belirtilmektedir (45,46). Hafif ve orta düzeyde alkol tüketenlerde (bu oran kadınlar için ≤ 1 kadeh, erkekler için ≤ 2 kadeh) alkolün HDL kolestrolü arttırıcı, platelet agregasyonunu ve plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltıcı etkisi vardır (47). Buna karşın yüksek miktarlarda alkol tüketimi; hipertansiyon, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilere yol açarak, inme riskini arttırmaktadır (48).

Hiperhomosisteinemi: Standardize edilememiş olmakla birlikte; plazma homosisteinin 5–15 mikromol/L arasındaki değerleri normal, 15 mikromol/L üzerindeki değerleri ise hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir (49).

Homosistein düzeyleri yaşla birlikte artmakta, genç yaşlarda ise erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır (50). Vitamin B (Folik asit, B12, B6) homosisteinin serum düzeyini azaltmaktadır. Bu sebeple vitamin B takviyesinin aterosklerotik plak progresyonunu azaltacağı düşünülmüşse de, randomize kontrollü çalışmalar inme riski üzerine etkisini teyit etmemiştir (51,52).

İlaç – madde kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açabildiği bilinmektedir. Bir çalışmada, bu maddelerin kullanımı ile inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup; ani olarak kan basıncını yükseltmeleri, vaskülite ve hematolojik bozukluklara yol açmaları bu maddelere bağlı inmelerin en önde gelen nedenleridir (53).

Hiperkoagülabilité: Hiperkoagülabilitéye yol açan klinik sendromların (Protein C ve S eksikliği, Apoprotein C rezistansı, Antitrombin III eksikliği ve protrombin 20210 mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de neden olabildiği bildirilmiştir (54). Hiperkoagülabilité nedeni olan bir diğer neden antifosfolipid antikor sendromu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, farklı antikor izotipleri (IgG, M veya A) göz önüne alındığından, bu sendromun inmeye neden olma riski tartışmalıdır (55).

İnflamasyon: İntersellüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından ekspresyonu ve endarterektomi preparatlarında aktif T lenfositler ve makrofajların saptanması, akut inflamatuvar cevabın, plak stabilizasyonunda bozulmaya sebep olduğunu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (56). Tüm bu bulgular inflamasyonun, ateroskleroz sürecini hızlandırdığı veya ateroskleroza yatkın bir çevre hazırladığı görüşünü desteklemektedir (56,57).

Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptiflere bağlı inme riski, içerdikleri östradiol miktarı ile ilgili olup; 50 mikrogramdan fazla östradiol içeren ilk jenerasyon oral kontraseptiflerde bu risk yüksektir (58). Fakat son dönem düşük

östradiollü veya kombine preperatlarla yapılan çalışmalarda ve “World Health Organisation (WHO)” çalışmasında da, iskemik ve hemorajik inme riskinde minimal bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, 35 yaşın üzerinde olan, ailede subaraknoid kanama öyküsü bulunan, sigara içen, migren veya hipertansiyonu bulunan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir (58,59).

İnfeksiyon: Birçok bakteriyel ajan koroner plaklarda ve karotis plaklarında gösterilmiştir. Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, Helicobacter pylori, Haemophilus influenzae, Mycoplasma pneumoniae, Epstein-Barr virus, Herpes Simplex virus type I ve II aterosklerotik plak progresyonu ile ilişkisi gösterilmiş olan mikroorganizmalardır. Buna karşın antibiyotik tedavisinin iskemik inme riskini azalttığına dair veri bulunmamaktadır (23).

Metabolik sendrom: Metabolik sendrom koroner kalp hastalığı ve inme için olası bir nedendir. Metabolik sendroma yol açan sebeplerin tümü iskemik inme için artmış risk demekken, metabolik sendromu olan kişilerde bunun spesifik bir risk faktörü olup olmadığı hala tartışmalıdır (60).

Migren: Migren ile inme arasındaki ilişki özellikle genç kadınlarda söz konusu olup, auralı migren öyküsü olanlarda kadınlarda bu ilişki gösterilmiştir (61–63). Auralı migren ile inme arasındaki ilişkide, özellikle arka sistem dolaşımında kan akımının ve volümün azalması ile trombosit aktivasyon ve agregasyonunun artışı patofizyolojik mekanizma olarak suçlanmaktadır (64).

Yüksek Lipoprotein(a): Yüksek lipoprotein(a) düzeylerinin iskemik inme riskini de arttırabileceği düşüncesine yönelik yapılan çalışmalardaki bulgular bu düşüncüyü yeterince desteklememiştir (65).

Uykuda solunum bozuklukları: Yapılan çalışmalar horlamanın HT, koroner kalp hastalığı, obezite ve yaştan bağımsız olarak iskemik inme için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (66).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

İnsanın içyapısı büyük oranda OSS ve endokrin bezlerin birlikte çalışması ile düzenlenir (67). OSS, iç ve dış çevreye karşı, iç organlarımızı düzenler ve yaşama uyumumuzu sağlar. OSS bu düzenleme ve uyumu kalbi, kan damarlarını, iç organları, gastrointestinal sistemi, akciğeri ve ter bezlerini kullanarak sağlar. Bu açıdan bakıldığında OSS'yi ölçebilmek ve OSS'den kayıt yapabilmek oldukça zordur. Ancak hedef organlardan yazdırım yolu ile (elektrokardiyografi vb.) dolaylı olarak sağlanabilir (68).

OSS, sempatik ya da torakolomber ve parasempatik ya da kraniosakral olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sempatik ve parasempatik bölümlere ayrılma, anatomik farklılıkların yanı sıra nörotransmitterlerdeki farklılıklar (parasempatik sinir sistemi nöronları kolinerjik, sempatik sinir sistemi nöronları noradrenerjik nöronlar olarak isimlendirilir. Çünkü parasempatik sinir sisteminde ana nörotransmitter asetilkolin iken, sempatik sinir sisteminde ana nörotransmitter noradrenalindir) ile fizyolojik etkilerindeki farklılıklardan dolayı meydana gelir (69). Bu iki sistemle bağlantılı olan “enterik sinir sistemi” ise gastrointestinal sistem organlarının duvarlarında yer alır ve OSS'de üçüncü bir bölüm oluşturur (68).

Parasempatik Sinir Sistemi:

Parasempatik sinir sistemi kranial ve sakral olmak üzere iki kısma ayrılır. Kranial kısım mezensefalon, pons ve bulbustaki visseral çekirdeklerden köken alır. Visseral çekirdeklerin aksonları 3, 7, 9 ve 10'uncu kranial sinirlerden çıkar. Kranial lifler gözde iris ve silier kaslara, gözyaşı ve tükürük bezlerine, farinks, özefagus, gastrointestinal traktusun düz kaslarına ve bezlerine, kalbe, karaciğere ve safra kesesine giderler. Parasempatik sinir sistemin sakral bölümü ise S2, 3 ve 4 segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden köken alır. Sakral lifler kolonun distal kısmına ve rektuma, mesaneye ve cinsel organlara giderler (şekil-1).

Parasempatik Sistem Fizyolojisi:

Yukarda ifade edildiği gibi parasempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları S2, S3 ve S4 ve dört kranial sinirden köken alır. Göze giden parasempatik preganglionik lifler orta hatta 3. kranial sinire (okulomotor sinir) ait Edinger-Westpal nükleusundan çıkarlar ve orbitada silier ganglionda sinaps yaparlar. 7. kranial sinirin (fasiyal sinir) nükleusu ise chordea tympaniyi oluşturan preganglionik lifleri verir, bu lifler de sublingual, submandibular ve lakrimal bezleri innerve eden sphenopalatine ganglionu innerve eder. 9. kranial sinirin (glossofaringeal sinir) nükleusu ise parotis bezini innerve eden otik ganglionu innerve eder. En önemli parasempatik nükleus ise kalbi, trakeobronşiyal ağacı, karaciğeri, dalağı, böbreği ve distal kolon hariç bütün gastrointestinal sistemi innerve eden 10. kranial sinirdir (vagus) (67).

Parasempatik sinir sistemi neredeyse bütün organlarda sempatik sinir sisteminin tersi etki yapar. Kalpte kardiyak kontraksiyonu, iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bronşiyal kaslar gibi bazı düz kaslarda kontraksiyona neden olur. Gastrointestinal ve genitouriner sistemde ise düz kasları kasıp, sfinkterleri gevşetir. Kolinerjik stimülasyon genellikle glandular sekresyonu arttırır (67).

Sempatik Sinir Sistemi:

Sempatik bölümün preganglionik nöronları, omurilikte gri madenin T1-L2 segmentleri arasında intermediolateral kolon hücrelerinden köken alır. İntermediolateral kolondaki nöronlardan çıkan küçük çaplı miyelinli aksonlar gruplaşarak beyaz kommunikasyon kökleri oluştururlar. Bu preganglionik lifler vertebral kolonun iki yanındaki postganglionik nöronların hücre soması ile ve birçok tekli prevertebral ganglionlar ile sinaps yapar (67).

Üç servikal (süperior, orta, inferior), 11 torasik ve 4 lomber sempatik ganglion vardır. Süperior servikal ganglion hücrelerinden ayrılan postganglionik lifler internal ve eksternal karotid arterleri izleyerek kan damarlarını ve düz kasları innerve ettiği gibi başın ter, gözyaşı ve tükürük bezlerini de innerve eder. Buradaki lifler arasında özellikle T1'den çıkan postganglionik lifler üst göz

kapağının müler kasını innerve eder. Kollar postganglionik innervasyonu alt servikal ve en üst torasik gangliondan alır. Kardiyak pleksus ve diğer torasik sempatik sinirler üst torasik gangliondan, abdominal organ pleksusları ise T5–7 veya T5–10 torasik gangliondan innerve olur. En alt torasik ganglionun abdominal organ bağlantısı yoktur. Üst lobe ganglion inen kolon, pelvik organlar ve bacakları innerve eder (şekil–1) (67).

Adrenal medullanın sempatik innervasyonu ise kendine özgüdür. Preganglionik liflerini sekretuar hücrelerden direkt splenik sinirler aracılığı ile alırlar. Bu durum OSS tarafından beslenen bu organların, sadece postganglionik lifler tarafından innerve edilmesi gibi istisnai bir durumu ortaya çıkarır. Bu özel durum adrenal medulla hücrelerinin postganglionik sempatik nöronlarla morfolojik olarak homolog olması ve kan dolaşımına doğrudan adrenal ve noradrenalin salgılaması ile açıklanır. Bu şekilde sempatik sinir sistemi ve adrenal medulla acil reaksiyon durumlarında birlikte hareket ederler (67).

Otonom Sinir Sisteminin Santral Düzenlenmesi:

Otonomik fonksiyonların düzenlenmesi beyin sapı ve serebrumda olmak üzere iki aşamada gerçekleşir. Beyin sapında ana visseral afferent çekirdek, nükleus traktus solitarius (NTS). Nükleus traktus solitarius ponsun altında bulunan küçük bir alandır. NTS, rostral ve kaudal bölgelere ayrılmaktadır. Rostral nükleus traktus solitarius (rNTS) histolojik olarak nükleusun kaudal parçasıyla yan yana olsa da tat alma ve diğer duyuşal primer afferent uyarımları aldığı için fonksiyonel olarak farklıdır. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve gastrointestinal sistem afferentleri 9. ve 10. kranial sinirlerde taşınarak nodozal ve petrozal gangliondan geçip NTS'nin kaudal çekirdeğinde sonlanır. Kaudal nükleus traktus solitarius bu sinyalleri değerlendirip lateral hipotalamus, amigdaloid çekirdek ve insuler korteksteki ilgili alanlara ulaştırır. Bu şekilde primer olarak kardiyovasküler kontrolü sağlar, aynı zamanda solunum ritmini kontrol eder. Bu nedenle NTS'nin hem dolaşım hem de solunum işlevinin düzenlenmesinde önemli rolü vardır (70).

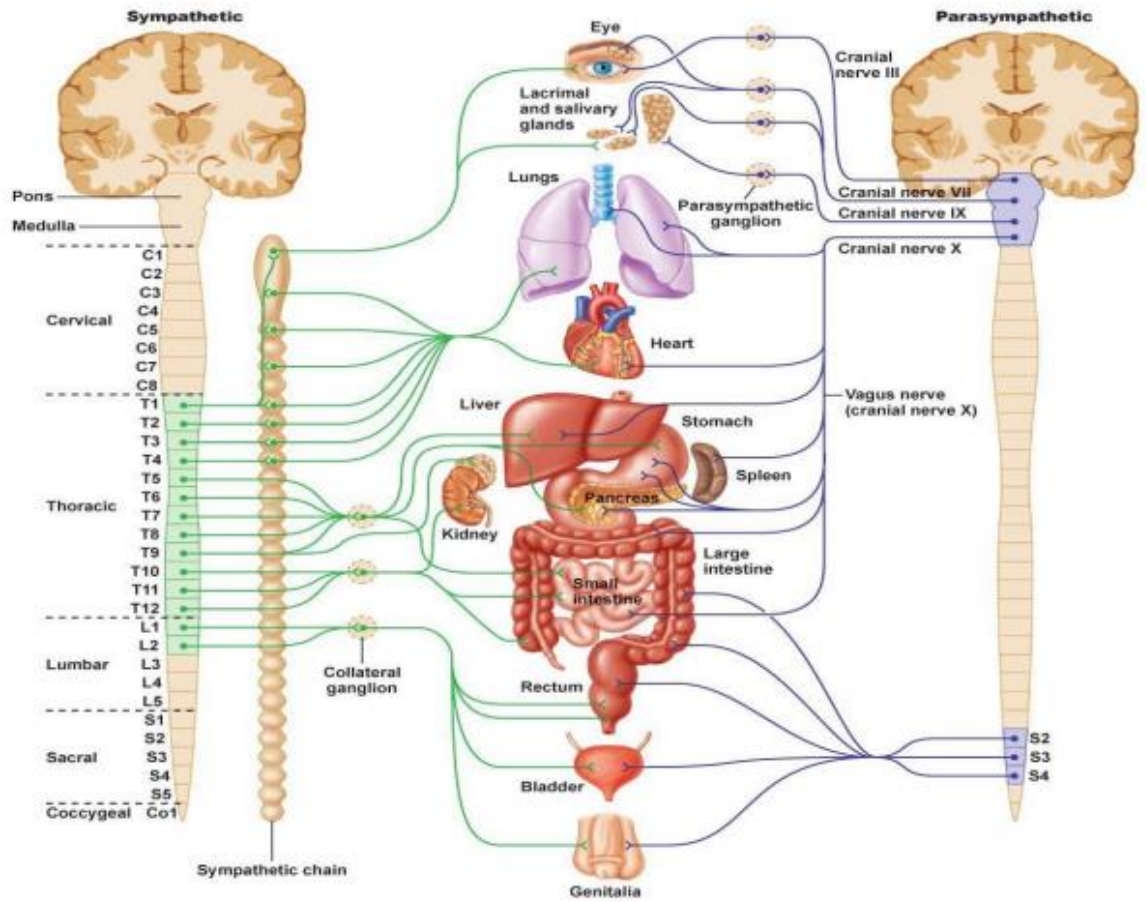
OSS'de olan değişikliklerin anlaşılmasında ve otonomik düzenlemenin belirlenmesinde hipotalamusun da fonksiyonlarının önemli olduğu bilinmektedir. Hipotalamus aktivesinin kontrolü iki yolla sağlanır. Bunlardan birisi beyin sapındaki özel hücre gruplarına ve omuriliğe giden direkt yol, diğeri hipofize ve oradan diğer endokrin bezlere giden yoldur. Hipotalamusun supranükleer kontrolü frontal korteksi, insular korteksi ve amigdaloid çekirdek ve komşu çekirdekler olmak üzere üç ana serebral yapı içerir (şekil 2).

Serebral korteksteki otonomik düzenleme, genellikle kortikal motor alanlarla iç içedir. Bu bölgelerin uyarılmaları ile çeşitli otonomik cevaplar gözlenir.

Örneğin:

- Brodman'ın 8. alanının uyarılması; lakrimasyon ve pupil değişikliklerine,
- Brodman'ın 4. ve 6. alanlarının uyarılması; kan basıncının elevasyonu veya depresyonuna, kalp hızı değişikliklerine, ekstemite kan damarlarında vazodilatasyon veya vazokonstriksiyona,
- Brodman'ın 47. alanı, singulat girus, insulanın anterior kısmı ve temporal lobun ucunun uyarılması; respirasyon inhibisyonuna,
- Brodman'ın 6. alanının uyarılması; terleme değişikliklerine,
- Brodman'ın 4. alanının uyarılması; salivasyona yol açar (67).

Sonuç olarak, hipotalamus hem sempatik hem de parasempatik otonomik aktivitenin düzenlenmesinde önemli rol oynar.



© 2011 Pearson Education, Inc.

Şekil 1 : Otonom sinir sistemi (Pearson Education, Inc. 2011)

OTONOM SİNİR SİSTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Otonom sinir sisteminde bir bozukluktan şüphe edildiğinde bunu araştırmak gereklidir. Bozukluk, bazen sadece otonom sinir sistemi ile ilgili olabilir, bazen de diğer sistemlerdeki bozukluklar eşlik edebilir. Otonom sinir sistemini değerlendirme amaçlarını kısaca şu şekilde sıralayabiliriz;

- ❖ Otonomik disfonksiyonun varlığını tespit etmek, lokalizasyon ve şiddetini belirlemek
- ❖ Değişkenlik gösteren otonomik bozukluğu saptamak
- ❖ Yaşamı tehdit eden hastalıkları taklit eden selim otonomik bozuklukları tespit etmek
- ❖ Otonomik bozukluğun hasta üzerindeki etkisini gözlemlemek

Otonomik sinir sistemine ait bir bozukluğu araştırırken, öyküde dikkat edilmesi gereken bazı belirtiler vardır. Dikkat edilmesi gereken belirtiler şu şekilde sıralanabilir;

Ortostatik hipotansiyon: Ortostatik hipotansiyon supin pozisyondan ayağa kalkma esnasındaki bir postur değişikliğine yanıt olarak >30 mmHg sistolik veya >10 mmHg diastolik kan basıncı düşüşü olarak tanımlanır (71). Baş dönmesi, fenalık hissi ve bazen senkop şeklinde kendini gösterir. Tipik olarak semptomlar sabahın erken saatlerinde, yemek sonrasında, uzun süre ayakta kalma ile, ağır fiziksel egzersiz veya sıcak bir banyo sonrası artar. Her zaman bayılma hissi şeklinde olmayabilir, bazen başta ağırlık ve yorgunluk şeklinde de hissedilebilir. Bir komite tarafından 1996 yılında yapılan tanıma rağmen sistolik kan basıncında diagnostik düşüşün değeri ile ilgili bazı tartışmalar vardır (30 mmHg yerine 20 mmHg gibi) (72).

Diyaire: Genelde inatçı kabızlık ile dönüşümlü olarak görülür. Otonomik bozukluk bulgusu olan diyaire normal diyareden farklı olarak genellikle geceleri görülür ve aniden olur. Feçes içeriği sindirilmemiş yağ ve lifsi yapılar içerir.

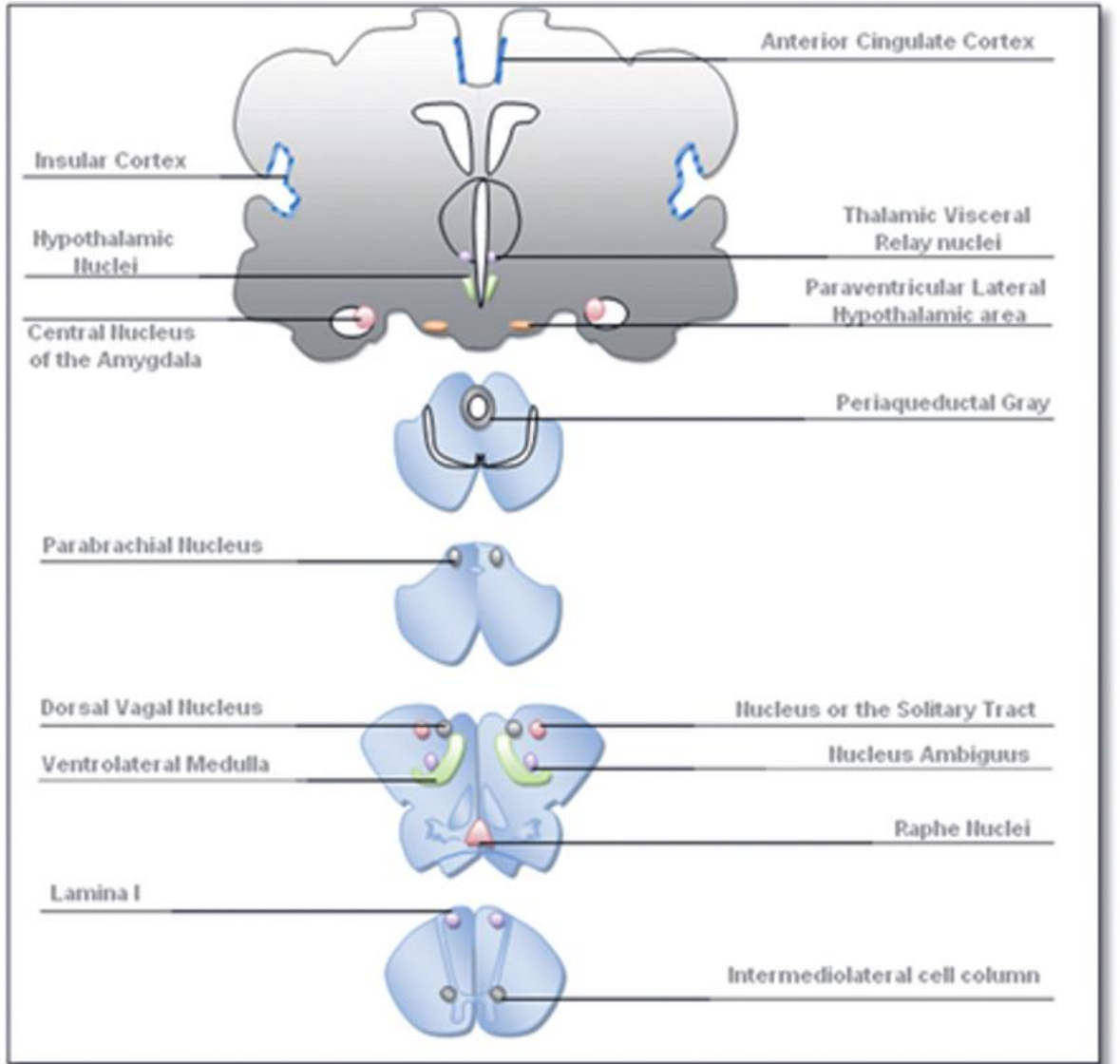
Gastroparezi: Gastroparezi çoğu zaman kendini anoreksi, çabuk doyma, devamlı şişkinlik ve dolgunluk hissi, sık sık bulantı veya sindirilmemiş besinleri kusma şeklinde gösterir. Fakat en önemli belirtisi kilo kaybıdır. Semptomların yorumu zordur. Bu semptomlar psikojenik olabildiği gibi, ciddi bir otonomik bozukluğa sekonder olarak da gelişebilir.

Vazomotor değişiklikler: Başlangıçta sadece üşüme hissi olarak karşımıza çıkar. Deri rengi ve trofik değişiklikler sonra ortaya çıkabilir. Normal deri birkaç dakika suda kalınca buruşur, adrenerjik bozukluk olduğunda ise buruşma olmaz. Jeneralize sudomotor bozukluk düşünülüyorsa hastanın gün boyunca terleyip terlemediği, terliyorsa ter lokalizasyonu tespit edilmelidir.

Nörojenik mesane: Spinal kord yaralanması ile tipik olarak ortaya çıkabileceği gibi otonomik tutulumu sebep olan herhangi bir hastalıkta da nörojenik mesane görülebilir. Buna örnek olarak Parkinson, Multipl skleroz gibi hastalıklar sayılabilir. Sorun genellikle parasempatik bozukluğa bağlıdır. Başlangıçta tamamen boşaltamama ile birlikte miksiyonu başlatmada gecikme görülür. Bazen de sık sık küçük miktarlarda idrar yapma görülebilir. Bu durum retansiyonla birlikte mesanenin taşmasından kaynaklanır.

Pupillomotor fonksiyonlar: Hastalar genellikle görme bulanıklığından veya parlak ışıpta göz kamaşmasından yakınır. Diğer bir bulgu ise geceleri görme kaybıdır. Burada sempatik bozukluğun yanı sıra pupil çapının geceye adaptasyonunda azalma söz konusudur.

Cinsel disfonksiyon: Genellikle ereksiyon problemleri ile karşımıza çıkar.



Şekil 2 : Santral otonomik ağın en önemli alanları ve onların beyindeki lokalizasyonları (Benarroch EE)

Tablo 2 : Otonom sinir sistemi işlevleri (ITF Nöroloji, 2.Baskı, 2011)

Organ	Parasempatik uyarının etkisi	Sempatik uyarının etkisi	Adrenerjik reseptör çeşidi
Kalp kası	Yavaşlama, atrium kasılma gücünde azalma	Hızlanma, kasılma gücünde artma	Beta
Kan damarları			
Deri ve mukoza arterleri	-	Vazokonstrüksiyon	Alfa
Abdomen arterleri	-	Vazokonstrüksiyon	Alfa
İskelet kası arterleri	-	Vazokonstrüksiyon	Alfa
		Vazodilatasyon (dolaşımdaki adrenalinin etkisi)	Beta
		Vazodilatasyon (kolinerjik)	
Koroner damarlar	Vazodilatasyon (?)	Vazokonstrüksiyon	Alfa
		Vazodilatasyon (adrenalin ile)	Beta
Penis arterleri	Vazodilatasyon	?	
Venler	-	Vazokonstrüksiyon	Alfa
Beyin damarları	Vazodilatasyon (?)	Vazokonstrüksiyon	Alfa
Sindirim kanalı			
Kaslar	Motilite artışı	Motilitede azalma	Alfa ve beta
Sfinkterler	Gevşeme	Daralma	Alfa
Dalak kapsülü	-		
İdrar torbası			
Detrüsör kası	Kasılma	Gevşeme	Beta
Trigon (iç sfinkter)	-	Kasılma	Alfa
Genital organlar			
Seminal vezikül	-	Kasılma	Alfa
Vas deferens	-	Kasılma	Alfa
Uterus	-	Gevşeme (hormona bağlı)	Beta
Göz			
Pupilla dilatör kası	Konstrüksiyon (?)	Midriazis	
Pupilla sfinkter kası	Miyozis	-	
Silier kas	Kasılma (uyum)	Hafif gevşeme	Beta
Trakea – Bronşlar	Kasılma	Gevşeme (adrenalin)	Beta
Piloerektör kaslar	-	Kasılma	Alfa
Ekzokrin bezler			
Tükrük bezleri	Seröz sekresyon	Az muköz salgı	Alfa
Gözyaşı	Sekresyon	-	
Sindirim bezleri	Sekresyon	Salgıda azalma	Alfa
Nazofarenks bezleri	Sekresyon	-	
Bronşiyal bezler	Sekresyon	?	
Ter bezleri*	Etkisiz (avuç içinde ter)	Bol terleme (kolinerjik)	
Metabolizma			
Karaciğer	-	Glikogenolizis, glikoneogenez	
Yağ hücreleri	-	Lipoliz	Beta
İnsülin salgısı	-	Azalma	Alfa
Mental aktivite	Etkisiz	Artma	

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

Otonomik işlev bozukluğu yönünden araştırılacak olan her hasta öykü, nörolojik muayene ve fizik muayene ile ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Öykü alınırken yukarıda bahsedilen belirtiler yönünden birey detaylı sorgulanmalıdır. Ayrıntılı nörolojik ve fizik muayene ile birlikte OSS'ye özgü bulgulara da dikkat edilmelidir. İlk olarak hipotalamik tutulum bulgularının varlığı araştırılmalıdır (cücelik, seksüel immatürite, hipotermi veya ciltte soğukluk vb.) . Daha sonra klasik OSS bulguları için sistemik değerlendirme yapılmalıdır.

Kan basıncı ve kalp hızı sırt üstü yatarken ve bir dakika ayakta durduktan sonra kontrol edilmelidir.

Deri ve müköz membranlar değerlendirilirken siyanoz, solgunluk, kızarıklık varsa belirtilmelidir. Sempatik kaynaklı bir ağrı düşünüldüğünde ekstremiteler ısı, renk, terleme, şişlik ve trofik değişiklikler yönünden karşılaştırılmalıdır. Allodini ve hiperaljezi varlığı mutlaka sorgulanmalıdır.

Terleme değerlendirilirken derinin kuru olması veya muayene sırasında deride direnç olmaması sudomotor bozukluk düşündürmelidir.

Distrofik değişiklikler genelde alopesi veya hiperkeratoz şeklinde karşımıza çıkarken bazen de tırnak değişiklikleri, kılların dökülmesi, deride pullanma gibi vazomotor değişiklikler şeklinde karşımıza çıkabilir.

Charcot eklemi varlığı nörotrofik eklemler ve ciddi bir otonomik bozukluğu gösterir. Eklemde anormal hareket ve krepitasyon vardır. Başlangıçta eklemde ağrı da vardır. Geç dönemde gelişen derin duyu bozukluğu ve basıncın hissedilmemesiyle ağrı ortadan kalkar.

Pupiller ve konjonktiva değerlendirilirken pupiller şekil, çap, ışığa ve akomodasyona yanıtları yönünden değerlendirilmelidir.

Otonom Sinir Sistemi Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek oldukça zordur. Bu konuda geliştirilen tek ölçüm tekniği mikronörografidir. Mikronörografi tekniği, postganglioner sempatik sinir liflerinden kayıtlama yapabilen çok özel bir testtir. Bu teknik peroneal, tibial veya radial kasların sempatik sinirleri tarafından yayılan elektriksel aktivitelerin kaydı ve sempatik patlamaların tanımlaması esasına dayanmaktadır (73). Patlamalar genellikle kardiyak döngü ile kısıtlı, kademeli yükseliş ve düşüşlerden ibaret karakteristik bir şekle ve rastgele dalgalanmaların en az iki katı amplitüde sahiptir. Rutin çalışmalarda bugünkü durum ile kullanılması pek mümkün değildir. Bunun dışında OSS için kullanılan diğer teknikler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir (68) (tablo 3).

Klinik bakı, her zaman sorunları ve soruları çözmeye yetmeyebilir ve OSS testlerine başvurmak gerekebilir (67). Son yıllarda, otonomik bozuklukları kolay, noninvazif, hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirebileceğimiz geçerli testler geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda bu testlerin güvenilirlikleri arttırılmış ve standardize edilmiştir (74).

Otonom sinir sistemi testlerinin kullanılmasını gerektiren başlıca durumlar şunlardır;

- ❖ Otonomik yetmezliğin tanısı
- ❖ Otonomik yetmezliğin objektif olarak belirlenmesi
- ❖ Otonom sinir sistemi içinde otonomik bozukluğun yeri, dağılışı ve şiddetinin belirlenmesi
- ❖ Otonomik bozukluğun zaman içinde objektif olarak izlenmesi
- ❖ Subklinik otonomik bozukluğun saptanabilmesi

Tablo 3 : Otonom sinir sistemi ölçüm teknikleri

<ul style="list-style-type: none">❖ Derin solunuma kalp hızı❖ Ayakta durmaya kalp hızı yanıtı❖ Valsalva manevrası❖ Valsalva oranı❖ Kalp hızı değişkenliği, Kalp hızı türbülansı, QT dinamisitesi❖ Barorefleks duyarlılığı	<ul style="list-style-type: none">❖ Terleme testleri<ul style="list-style-type: none">✓ Sempatik deri cevabı (SDC)✓ Termoregulator terleme testi❖ Biyokimyasal testler❖ Pupil testleri❖ Mikronörografi
--	--

Kalp hızı yanıtı ve kan basıncı: Solunum ve postür değişikliklerine bağlı kalp hızı yanıtı ve kan basıncı otonomik fonksiyonu değerlendirmek için yapılan en basit testlerdir ve günümüzde çoğu laboratuarda rutin olarak kullanılmaktadır.

Kan basıncındaki ortostatik düşmenin ana nedeni hipovolemidir. Ortostatik değişiklikleri indüklemeye ve aynı zamanda aşırı duyarlı kardiyak refleksten dolayı senkopa yatkın olan hastalarda bu değişiklikleri ortaya çıkarmada en duyarlı araç, bir eğim masasının (tilt) kullanılmasıdır. Ayağa kalkmaya bağlı kan basıncının düşmesine verilen cevap olan kalp hızı artışındaki yetersizlik, vagal sinir işlev bozukluğunun en basit hasta başı göstergesidir. Nabız, başlangıçta kalkıştan dolayı oluşan artıştan sonra yaklaşık 15. atımda yavaşlayarak 30. atım civarında kararlı duruma gelir. Elektrokardiyografideki (EKG) 30. ve 15. atımlar göz önüne alınarak saptanan RR aralığı oranı sinus nodunun vagal inhibisyonunu ölçmede duyarlı bir yöntemdir. Bu oranın yaşlı olmayan yetişkinlerde 1,05'ten az olması genellikle anormal kabul edilir ve vagal tonus azlığını gösterir.

Valsalva manevrası: Vagal fonksiyonu değerlendirmede başka basit işlem, derin nefes alma ve verme sırasında kalp hızı değişikliğini ölçme esasına dayanan valsalva manevrasıdır. Valsalva manevrasında, olgu bir manometreye (ideal olarak ortalama 40 mmHg basınçlı) üfleterek veya glottisi kapatıp 10–15 sn süreyle ekshale (ani yapılmalı ve sonlanması da ani olmalıdır) ederek, belirgin bir intratorasik pozitif basınç yaratır. Valsalva manevrasına alınan yanıtın değerlendirilmesinde en sık kullanılan objektif kriter valsalva oranı (VO)'dur. Valsalva oranı ekspiryum sonlandırıldıktan 30 sn sonra çekilen EKG'de saptanan en uzun RR mesafesinin test sırasındaki en kısa RR mesafesine oranı olup, bu

oran sağlıklı bireylerde 1,21 veya üzerindedir. Valsalva oranının 1,1'in altına inmesi patolojiktir.

Sempatik Deri Cevabı (Psikogalvanik Refleks, SDC): Sempatik deri cevabı çeşitli emosyonel uyarılarla deri direncinde oluşan değişikliği yansıtır. Bu cevabın muhtemelen, efferent sempatik liflerle gelen uyarının ter bezi hücre membranlarında yol açtığı senkronize iyon hareketleriyle oluştuğu düşünülmektedir (75). Shanani ve ark. galvanik deri cevabından yola çıkarak sempatik deri cevabını tanımlamışlardır (76). Bu test, elektrik uyarısı ile deri yüzeyinde oluşan voltaj değişikliklerinin elektronöromiyografi cihazıyla kaydedilmesi temeline dayanır. Sempatik deri cevabının, sudomotor sempatik lif aktivitesini yansıttığı, mikronörografi tekniği ile sempatik blokaj yöntemleri kullanılarak gösterilmiştir (77). Son yıllarda sempatik deri cevabı, klinik nörolojide postganglionik sempatik aktiviteyi değerlendirmede kullanılmaktadır. Referans değerler belirlenmemişse de latansın 1,5 saniye amplitüdün ise 1 milivolt civarında oluşu hemen tüm çalışmalarda saptanan ortak özelliklerdir. Ancak kişiler arası değişkenliği fazladır. Cevabın oluşmamasının kesinlikle patoloji lehine olduğu konusunda ise görüş birliği söz konusudur (78).

Termoregulator Terleme Testi: Hastanın oral vücut ısısı 1 derece yükselinceye kadar bir radyant ısıtıcı ile ısıtılır. Hastanın gövdesine ıslanınca renk değiştiren bir kimyasal madde sürülür ve terleme kantitatif olarak saptanır. Terleme olmayan yerlerdeki patolojinin periferik mi ya da santral mi olduğunun ayırımı, parasempatometik ajanın o bölgeye injeksiyonu ile anlaşılır. Ter bezlerinde sonlanan sempatik sinir uçları kolinergic olduğundan, preganglionik bozukluklarda injeksiyon sonrası terleme oluşurken, periferik sempatik liflerin tutulumunda terleme oluşmaz (79).

Biyokimyasal testler: Fabry hastalığı düşünülüyorsa lökosit alfa-galaktozidaz, adrenal yetmezliğin düzeyini göstermek için de sabah-akşam kortizol düzeyi bakılabilir. Otonomik fonksiyonu ölçmek için plazma katekolamin konsantrasyonları da bakılabilir (Hasta supin pozisyonuna getirilerek aydınlık, sakin bir odada yarım saat bekletildikten sonra kan örneği alınır).

Pupillografi: Pupilla anormalliğinde pupillografi, göz kuruluğunda schirmer testi yapılabilir.

Barorefleks duyarlılığı: Barorefleks duyarlılığı kan basıncında ani bir artışa yanıt olarak vagal aktiviteyi artırma ve sempatik aktiviteyi azaltmadaki refleksif yeteneği değerlendiren bir tekniktir. Kardiyak vagal ve sempatik barorefleks fonksiyonlarının değerlendirilmesi için araştırma protokollerinde kullanılır ve bir intravenöz bolus fenilefrin sonrası kalp hızı ile kan basıncı ilişkisinin ölçümünden hesaplanır (80).

Kardiovasküler otonomik testler: Kalp sempatik ve parasempatik inervasyon ile etkilenen bir organ olduğundan kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiyak otonom sinir sistemini araştırma fırsatı vermiştir. Bu testler 1970'lerden itibaren başlıca Ewing ve ark. tarafından geliştirilmiştir.

Kalp hızı değişkenliği: Zaman içerisinde kalp hızında meydana gelen değişiklikleri veya kalp ritminde oluşan periyodik farklılıkları tanımlamak için kullanılan bir fenomendir. Dolayısıyla kalp hızı değişkenliği parametreleri, OSS'nin iki temel bileşeni olan sempatik ve parasempatik sistem arasındaki ilişkiyi gösterir. Kalp hızı değişkenliği analizi iki yöntemle yapılır: Zaman alanı (*time domain*) ölçümleri ve Frekans alanı (*frequency domain*) ölçümleri analizi. Zaman alanı ilişkili parametrelerin analizi ile sinüs düğümünden çıkan normal atımlar arasındaki mesafeler ve kalp hızı, kayıtın tümünde her an için hesaplanır (81). Zaman alanı ölçüm analizi ritimdeki değişimin miktarını verirken frekans alanı ölçümleri analizi, kalp hızının farklı frekanslardaki periyodik dalgalanmalarını ölçer (82). Bu iki yöntem arasında güçlü korelasyon vardır (81).

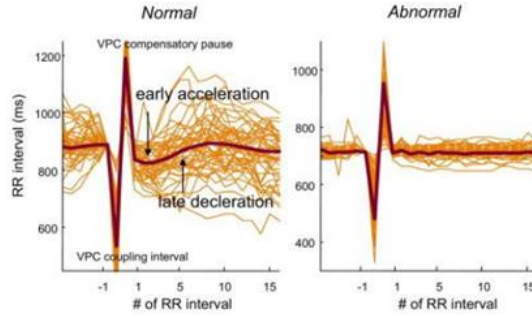
QT dinamisitesi: Anormal QT dinamisitesi ise ventriküler repolarizasyona anormal hız adaptasyonunu gösterir ve miyokardiyal hassasiyetinin önemli bir göstergesidir. Ventriküler repolarizasyon anormallikleri otonom sinir sisteminin miyosit aksiyon potansiyeline etkilerini gösterir (83).

Özellikle yaşlı popülasyonda otonomik işlev bozukluğunu tespit etmeye yönelik yapılması planlanan testler iyi seçilmelidir. Hastalarda valsalva manevrası, baroreflaks duyarlılığı gibi invaziv testler yapıldığında ventriküler fibrilasyon ve asistol gelişme riski mevcut olduğundan riskli olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Bu nedenden dolayı hastaların non-invaziv yöntemler ile değerlendirilmesini sağlayan testler mevcuttur. Bunlar arasında özellikle otonomik işlev bozukluğunu gösteren ve 24 saat holter EKG bilgilerine dayanan kalp hızı türbülansı, kalp hızı değişkenliği ve QT dinamisitesi yer almaktadır (83).



KALP HIZI TÜRBÜLANSI

Kalp hızı türbülansı, ventriküler erken vurulardan kaynaklanan anlık hemodinamik bozulmaları yansıtan, elektrokardiyografik bir fenomendir. Temel prensipleri ilk olarak Schmidt ve ark. tarafından tanımlanan kalp hızı türbülansı, spontan ventriküler erken vuruları takip eden sinüs siklus uzunluğundaki barorefleks aracılı kısa süreli dalgalanmaları tanımlar (84). Normal kişilerde sinüs hızı, ventriküler erken vurular öncesindeki hız ile karşılaştırıldığında bazal hıza dönmeden önce kısa bir süre hızlanır ve bunun ardından yavaşlar (şekil 3). Programlanmış bir ventriküler stimülasyon veya kardiyak defibrilatör gibi implante edilmiş bir cihaz tarafından pacing ile de benzer bir model indüklenebilir (85,86).



Şekil 3. Ventriküler Erken Vuru Takogramları

Ventriküler erken vuru takogramları normal (solda) ve anormal (sağda) kalp hızı türbülansını göstermektedir. Kalp hızı türbülansı, kalp hızının kompensatuar pause'den hemen sonraki geçici hızlanma fazı (R-R aralığının kısalması) ile bunu takiben kademeli yavaşlama fazından (R-R aralığının uzaması) oluşmaktadır. (84)

Şekil 3: Ventriküler Erken Vuru Takogramları

Kalp Hızı Türbülansının Ölçümü

Tekil ventriküler erken vuruların ardından, kalp hızı türbülansı modeli sıklıkla diğer orijinlerin kalp hızı değişkenliği tarafından maskelenir. Bu yüzden modeli doğru karakterize etmek için bir dizi ventriküler erken vuruya ortalama yanıtların alınması gerekir. Sonuç olarak, kalp hızı türbülansı, genellikle uzun süreli (örn. 24 saat) holter kayıtlarında, ventriküler erken vurulara bir ortalama

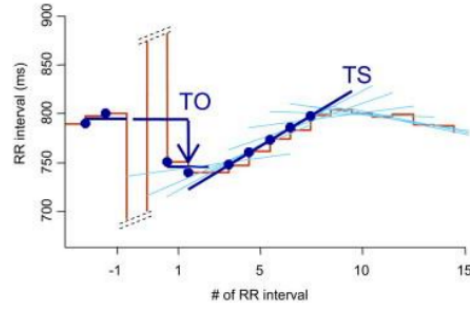
yanıt olarak değerlendirilir (86). Bu kayıtlardan, izole ventriküler erken vuruların çevresindeki RR interval dizilerinin hizalanması ve ortalamalarının alınması ile ventriküler erken vuru takogramı olarak adlandırılan takogramlar oluşturulmuştur. Bu dizilere, ventriküler erken vuru öncesindeki en az 2 sinüs ritmi RR intervali, bağlantı intervali (coupling interval), kompensatuar duraklama ve ventriküler erken vuruyu takiben en az 15 sinüs RR intervali dâhildir (86). Güvenilir bir ventriküler erken vuru takogramının oluşturulması için ortalamanın yeterli sayıda ventriküler erken vuru (örn. >5) içermesi gerekir. Sadece çok kısa holter kayıtları kapsayan çalışmalar anlamlı sonuçlar vermeyebilir (87).

Holter analizinde hataları ortadan kaldırmak için kalp hızı türbülansı hesaplaması >%20 erken ve ventriküler erken vuru öncesindeki son 5 sinüs ritmi intervalinin ortalamasının >%120'nin bir kompensatuar duraklaması olan ventriküler erken vurular ile sınırlıdır (86). Her ne kadar, düşük elektrokardiyografik örneklem frekansları, RR intervallerinin zamansal çözünürlüğünü azaltsa da, örnekleme hızı 50 Hz'in altına düşmediği sürece kalp hızı türbülansı parametreleri anlamlı ölçüde etkilenmez (86).

Kalp hızı türbülansının iki fazı olan sinüs hızında erken hızlanma ve geç yavaşlama türbülans başlangıcı (TB) ve türbülans eğimi (TE) olarak adlandırılan 2 parametre ile nicelleştirilmiştir. TB aşağıdaki formül ile hesaplanır (86).

$$TB = [(RR1+RR2) - (RR -2 + RR -1) / (RR -2 + RR -1)] \times 100 (\%)$$

Burada, RR -2 ve RR -1 ventriküler erken vuru bağlantı intervalinin hemen öncesindeki 2 RR intervali, RR1 ve RR2 ise kompensatuar duraklamanın hemen sonrasındaki 2 RR intervalidir (şekil 4). TE ventriküler erken vuru sonrasındaki ilk 15 sinüs ritmi RR intervali içinden herhangi bir 5 ardışık sinüs ritmi RR intervali üzerinden değerlendirilen maksimum pozitif regresyon eğimi olarak tanımlanır (şekil 4). Bu nedenle, normal kişilerde, ventriküler erken vuru sonrası sinüs ritmindeki ilk kısa hızlanma negatif türbülans başlangıcı ile daha sonraki kalp hızı yavaşlaması ise pozitif türbülans eğimi ile karakterize edilir (şekil 4) (86).



Şekil 4. Kalp Hızı Türbülansı Hesaplaması

Türbülans başlangıcı (TB) R-R aralıklarının ventriküler erken vuru öncesinden sonrasına kadar olan göreceli değişikliğidir. Türbülans eğimi (TE) ise ventriküler erken vurudan sonraki 15 RR aralığı için, ardışık 5 sinüs ritmi RR aralığı dizisi üzerine donatılmış en keskin regresyon çizgisinin eğimidir. (86)

Şekil 4 : Kalp hızı türbülansı hesaplaması

Kalp hızı türbülansı ventriküler erken vuru olmadan ölçülemez. Çalışmaların çoğunda, ventriküler erken vuru olmayan hastalar bu nedenle analiz dışında bırakılmıştır. Bununla birlikte, sinüs ritminde olup da ventriküler erken vuru olmayan hastalar, normal kalp hızı türbülansı olan hastalardakine eşit ve iyi bir prognoza sahiptir (88). Kalp hızı türbülansı değerlendirmesi için kullanılan holter kayıt uzunluğu konusunda tartışmalar mevcut olsa da kalp hızı türbülansının yüksek prediktif değerlerini bildirilen çalışmaların tümünde 24 saatlik kayıtlar kullanılmıştır. Sadece 10 dakikalık kayıt kullanılmış olan bir çalışmanın bir retrospektif analizi kısa kayıtların uygunsuzluğunu göstermiştir (87).

Kalp Hızı Türbülansı Patofizyolojisi

Kalp hızı türbülansının ardındaki patofizyolojik mekanizmalar karmaşıktır ve otonom sinir sisteminin iki dalını da ihtiva eder. Wichterle ve ark. kalp hızı türbülansının fizyolojisine dair bir derleme sunmuşlardır (89). Ventriküler erken vuru nedeniyle kan basıncında geçici bir düşüş baroreseptörleri aktive eder, bu da vagal inhibisyon nedeniyle kalp hızı artışına ve TB ile ölçüldüğü gibi RR aralığı siklus uzunluklarının kısalmasına neden olur. Aynı zamanda geçici göreceli hipotansiyon otonom sinir sisteminin sempatik arkını uyarır (90). Artmış sempatik

aktivite vasküler direnç ve sistolik kan basıncında kademeli bir artışla sonuçlanır. Sonuç olarak, vagal aktivite yeniden yükselir ve siklus uzunlukları uzar ki bu da TE ile ölçülür (86,87,89–91). Dolayısı ile kalp hızı türbülansı vagal ve sempatik sistemlerin her ikisinin de sağlam bir etkileşimini gerektirir. Bu sistemlerden herhangi birindeki bir değişiklik normal kalp hızı türbülansı yokluğuna neden olabilir (89).

TB ve TE parametrelerinin her ikisi de barorefleks duyarlılığı ile ilişkili bulunmuştur (92,93).

Normal kalp hızı türbülansı pratik olarak atropin ile vagal blokaj sonrası ortadan kaldırılabilirken, esmolol ile beta-blokaj sonrası anlamlı kalp hızı türbülansı değişikliği gözlenmemiştir (85,94). Kalp hızı türbülansının her iki karakteristiği de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunundan anlamlı derecede etkilenmektedir (95).

Kalp Hızı Türbülansını Etkileyen Faktörler

Cinsiyet, sağlıklı kontrol hastalarında veya miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda kalp hızı türbülansını etkilemez (96,97). Artan yaş ise kalp hızı türbülansı ile ters orantılıdır. Ayrıca yüksek kalp hızlarında da kalp hızı türbülansı azalmaktadır (86). Yapısal kalp hastalığı olmayan hastalarda kalp hızı türbülansının son zamanlarda başlatılan beta-blokörden etkilenmediği bildirilmiştir (94). Ancak kronik beta-blokajın anormal kalp hızı türbülansını düzelttiği ileri sürülmüştür. Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin de ileri konjestif kalp yetmezlikli hastalarda her iki kalp hızı türbülansı komponentini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (98,99).

Kalp Hızı Türbülansının Klinik Kullanımı

Sağlıklı gönüllülerde TB ve TE değerleri birkaç çalışmada bildirilmiştir (96,100–102). Bu çalışmalarda, ortalama TB değerleri %-2,7 ile %-2,3 ve

ortalama TE değerleri ise 11,0 ile 19,2 ms/RR interval arasında değişmektedir. Bununla birlikte, birçok klinik çalışmalarda TB <0 ve TE >2,5 ms/RR interval normal değerler olarak kabul edilmiştir. Uluslararası Holter ve Noninvaziv Elektrofizyoloji Topluluğunun kalp hızı türbülansının ölçüm standartları, fizyolojik yorumlama ve klinik kullanımı üzerine 2008'de yayınladığı bildirgesinde TB ve TE değişkenlerinin ayrı ayrı klinik değişkenler olarak veya kombinasyon halinde kullanılabileceği belirtilmiştir (86). Kombine kullanımda kalp hızı türbülansı değerleri, TB ve TE'nin her ikisi de normal ise kategori 0; TB veya TE'nin birisi anormal ise kategori 1; ve TB ve TE'nin her ikisi de anormal ise kategori 2 olmak üzere genellikle 3 kategoriye ayrılmıştır (86).

İnmede Kalp Hızı Türbülansı

Serebrovasküler olaylar, kalp hastalıkları olmaksızın EKG'de sıklıkla ritim bozukluklarına neden olurlar. Bu ritim bozukluklarının en önemli sonucu da ani ölümdür. SVO sonucunda gelişen EKG değişikliklerinin SSS'nin etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir, ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (103,104). Baroreseptör duyarlılığının bir göstergesi olan kalp hızı türbülansı bilindiği kadarıyla inme olgularında daha önce hiç çalışılmamıştır. Ancak inmenin kardiyak otonom regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için paralel bir parametre olan kalp hızı değişkenliğinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (103–106). Bu çalışmaların birinde inmeli hastaların kontrol grubuna göre kalp hızı değişkenliği parametrelerinde belirgin azalma bulmuşlardır (106,107). Barron ve ark. nin yaptığı bir başka kalp hızı değişkenliği çalışmasında kardiyak otonomik innervasyonun herhangi bir hemisferin enfarktından sonra azaldığını ve parasempatik innervasyon azalmasının sağ hemisfer lezyonu ile belirgin olarak ilişkili olduğunu belirtilmiştir (108).

Daha önce de ifade edildiği gibi inme hastalarında otonom disfonksiyonu göstermek için kalp hızı türbülansı bilindiği kadarıyla çalışılmamıştır. Bu nedenle inme ve otonom fonksiyon ilişkisini kalp hızı türbülansı ile değerlendirmek için bu çalışmanın yapılması planlanmıştır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif dosya tarama temelli çalışmamızda Mayıs 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Prof. Dr. Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne yatmış SVO tanılı hastalar tarandı. Kraniyal MRG'de lezyon saptanmayan, hasta alt gruplarında belirlenen lokalizasyonların birden fazlasında lezyonu olan ve inme geçirdikten 24 saat sonra hastaneye başvurmuş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan mevcut hastalardan holter EKG takılmış olanlar saptandı. Holter EKG takılmış hastalardan inme geçirdikten sonra ilk 24 saat içerisinde holter EKG takılmayanlar çalışma dışı bırakıldı. İlk 24 saat içerisinde holter EKG takılan hastalardan sinüs ritminde olan, 5 ve üzeri ventriküler erken vuru içeren, holter kaydı en az 24 saat olan hastalar çalışmaya dahil edildi, sinüs ritminde olmayan, yeterli sayıda ventriküler erken vuru içermeyen, atriyal fibrilasyon gibi aritmi tanısı olan ve holter kaydı süresi 24 saatten az olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Yukardaki kriterleri karşılayan hasta grubundan EKG'yi ve holter monitorizasyonunda kardiyak ritmi etkileyeceği bilinen ilaç kullanan, diyabetes mellitusu olan, geçirilmiş inmesi olan, kalp protez kapağı bulunan, ileri derecede kalp yetmezliği olan, böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak bu dışlama kriterleri sonrasında bu kriterleri karşılayan 30 akut inmeli hasta (yaş $65,2 \pm 10,6$) çalışmaya alındı.

Sağlıklı kontrol grubuna (yaş $65,7 \pm 8,6$) ise herhangi bir nedenden dolayı holter EKG kaydı alınmış, inme, diyabetes mellitus, böbrek ve karaciğer yetmezliği öyküsü olmayan, EKG'yi ve holter monitorizasyonunda kardiyak ritmi etkileyeceği bilinen ilaç kullanmayan, holter kaydı en az 24 saat olan ve holter EKG monitorizasyonunda yeterli sayıda ventriküler erken vuru (>5) içeren 15 kişi dahil edildi.

İnme için risk faktörleri olan hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve kalp yetmezliği açısından hastalar tarandı. İki veya daha fazla ölçümde (geliş kan basıncı ölçümleri ile 2. ve 6. saat kan basıncı ölçümleri

değerlendirildi) kan basınçları 140/90 mmHg üzerinde saptanan ya da daha önce hipertansif tedavi alan hastalar hipertansif kabul edildi. İki ölçümde (geliş kan şekeri ölçümü ile 4. ve 8. saat kan şekeri ölçümleri değerlendirildi) açlık kan şekeri düzeyleri 126 mg/dl üzerinde olan ya da antidiyabetik tedavi alan hastalar diyabetik olarak kabul edildi ve çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların serum trigliserid, LDL-K, HDL-K ve total kolesterol düzeyleri incelendi. Serum LDL-K düzeyleri >120 mg/dl olan hastalara hiperlipidemi tanısı konuldu. Geçirilmiş miyokard infarktüsü, bypass ya da koroner anjiyografi öyküsü olan ve geliş EKG'lerinde patolojik Q dalgası saptanan hastalar koroner arter hastası kabul edildi.

Tüm hastaların başvuruları sırasındaki tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit düzeyleri, EKG kayıtları, 24 saatlik holter monitörizasyonu, BBT ve/veya kraniyal MRG tetkikleri tarandı.

Holter analizi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin EKG holter sistemi (Lifecard CF Digital Holter Recorder, Spacelabs Healthcare Company, WA, USA) kullanılarak elde edilen ve bir Holter programı (Pathfinder Software Version V8.255, Spacelabs Healthcare Company, WA, USA) ile bilgisayar ortamına aktarılan 24 saatlik holter kayıtları tarandı.

Sağlıklı bir kalp hızı türbülansı ölçümü için iki temel gereksinim vardır. Bunlar; holter kaydının sinüs ritminde olması ve kayıta en az 5 uygun ventriküler erken vurunun olmasıdır. Buna ek olarak ventriküler erken vuruların hemen öncesinde ve sonrasındaki sinüs ritminin aritmi, artefakt ve yanlış sınıflandırmalardan arınmış olması sağlanmak zorundadır. Bu nedenle aşırı uçlardaki RR aralıklarının kalp hızı türbülansı analizinden çıkarılması için filtreler kullanılmalıdır.

Bu çalışmada Schmidt ve arkadaşları tarafından geliştirilen filtre algoritması uygulanarak bir yazılım programı (HRT View, Version 0,60-0,1 Software Program, Munich, Germany) aracılığı ile kalp hızı türbülansı parametreleri

otomatik olarak hesaplandı. Yazılımın ventriküler erken vuru olarak değerlendirdiği her vuru, analiz öncesi görsel olarak değerlendirildi ve analiz için uygun olmayanlar incelemeye çıkarıldı.

Schmidt ve ark. tarafından geliştirilen filtre algoritmasına göre aşağıdaki özelliklere sahip RR aralıkları kalp hızı türbülansı hesaplamasından dışlanır;

- ❖ <300 ms ve >2000 ms RR aralıkları
- ❖ Önceki sinüs aralığı ile farkı >200 ms olan RR aralıkları
- ❖ Referans aralık (5 sinüs aralığı ortalaması) ile farkı >%20 olan RR aralıkları

Buna ek olarak; kalp hızı türbülansı hesaplamaları; normal RR aralığına göre en az %20 prematür ve en az %20 daha uzun post-ekstra sistolik aralığa sahip ventriküler erken vurular ile sınırlanır. Ortalama kalp hızı türbülansı takogramının hesaplanması için kalp hızı türbülansı algoritması her bir tekil ventriküler erken vuru sonrası en az 15 normal RR aralığı gerektirir.

TB ventriküler erken vurdan hemen sonra meydana gelen sinüs hızındaki hızlanmanın miktarı olarak tanımlandı. TB aşağıdaki formül ile hesaplandı ve yüzde (%) olarak ifade edildi.

$$TB = [(RR1+RR2) - (RR_{-2} + RR_{-1}) / (RR_{-2} + RR_{-1})] \times 100 (\%)$$

TE ise sinüs hızındaki erken hızlanmayı takip eden yavaşlama oranı olarak tanımlandı ve atım başına milisaniye cinsinden ifade edildi. TE ventriküler erken vuru sonrasındaki ilk 15 sinüs ritmi RR aralığı içinden herhangi bir 5 ardışık sinüs ritmi RR aralığı üzerinden elde edilen maksimum pozitif regresyon eğimi olarak hesaplandı. TB ≤ 0 ve TS $\geq 2,5$ ms/RRi aralığı normal olarak kabul edildi. TB'nin ≤ 0 olması ventriküler erken vuru sonrası bir hızlanmayı, TE'nin $\geq 2,5$ ms/RRi olması ise takip eden atımlardaki sinus siklus uzunluğunun arttığını ifade etmektedir (şekil 4)

Kraniyal Görüntüleme Tetkikleri

Nöroloji kliniğine yatmış akut inmeli hastaların BBT ve/veya kraniyal MRG görüntülemeleri tarandı. Klinikten sorumlu akut lezyon belirlendi ve lokalizasyonları sağ hemisfer, sol hemisfer, beyin sapı-serebellum şeklinde 3 kısma ayrılarak sınıflandırıldı. 15 mm'den daha küçük lezyonlar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analizler

Olguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 15.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, nicel verilerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan inmeli hastaların 9'unun sağ hemisfer, 14'ünün sol hemisfer, 7'sinin beyin sapı-serebellum lokalizasyonlarında lezyonu mevcuttu. Hastaların hepsi iskemik inme tanılı idi. Tüm gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara öyküsü açısından bir fark bulunmadı (Tablo 4). Tüm gruplar arasında biyokimyasal değerler açısından anlamlı bir farklılık yok idi (tablo 7).

Tablo 4: Demografik özellikler

Parametre	Hasta (n=30)	Kontrol (n=15)	p değeri
Yaş	65,2 (±10,6)	65,7 (±8,6)	1,000
Cinsiyet			
Erkek	20 (%66,7)	9 (%60,0)	0,746
Kadın	10 (%33,3)	6 (%40,0)	
HT			
Var	16 (%53,3)	8 (%53,3)	1,000
Yok	14 (%46,7)	7 (%46,7)	
HL			
Var	15 (%50,0)	6 (%40,0)	0,752
Yok	15 (%50,0)	9 (%60,0)	
Sigara			
Var	13 (%43,3)	8 (%53,3)	0,546
Yok	17 (%56,7)	7 (%46,7)	

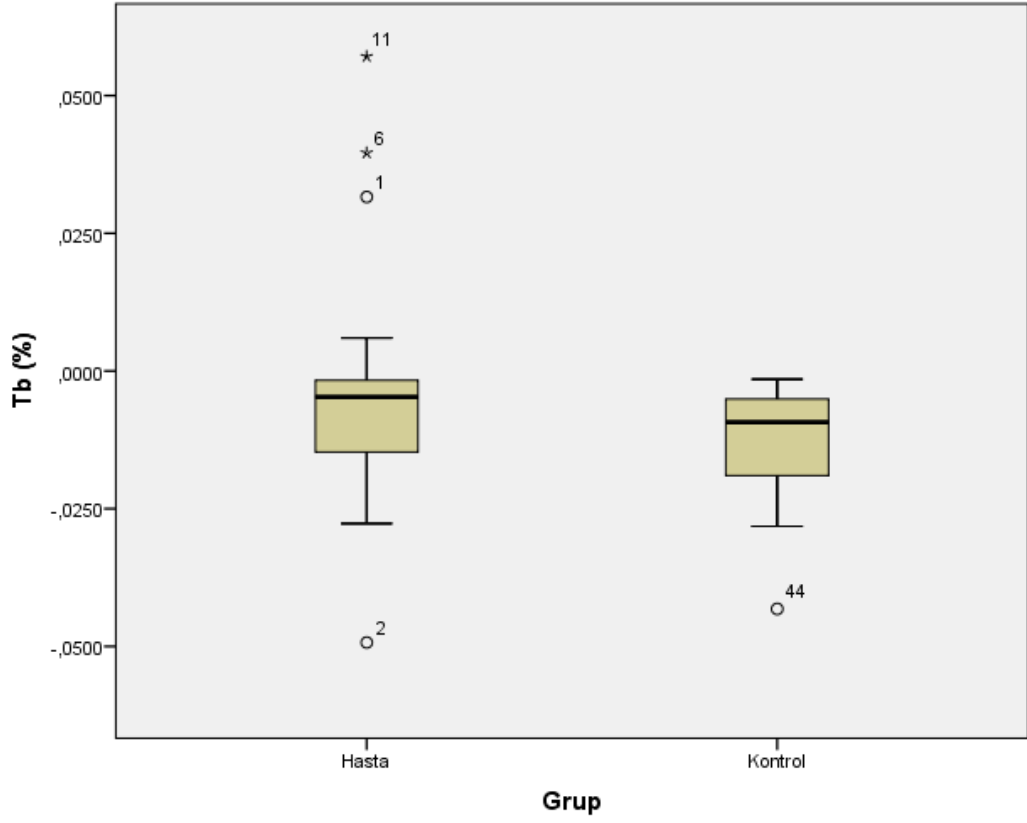
HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi

Tüm gruplara ilişkin kalp hızı türbülansı parametrelerinin ortalama değerleri Tablo 5'de özetlenmiştir. TB için ≥ 0 ve TE için $\leq 2,5$ ms/RRi anormal değerler olarak kabul edilip, parametreler normal-anormal olarak kategorize edildiğinde; sağlıklı kontrol grubunda anormal TB veya TE değerlerine sahip hasta yoktu. TB ve TE'nin ortalama değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Tablo 5) (Grafik 1 – 2).

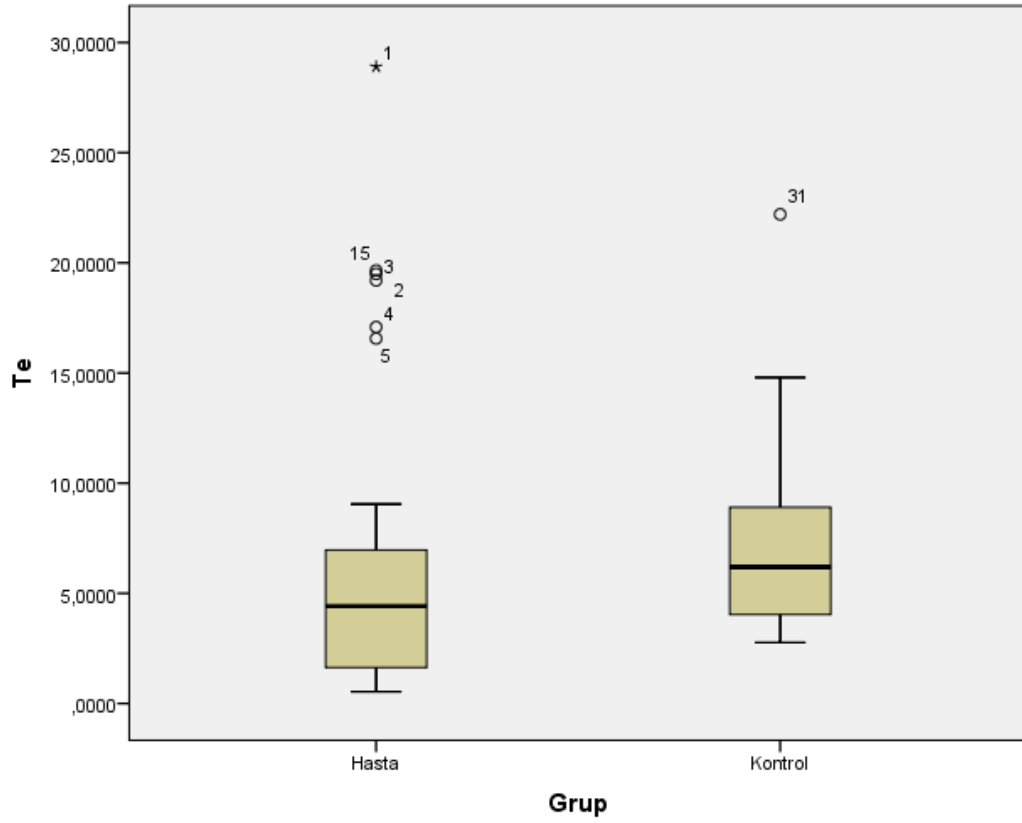
Tablo 5: Kalp hızı türbülansı parametreleri (ortalama değerler)

Parametre	Hasta	Kontrol	p değeri
TB (%)	-0,004970 ($\pm 0,02$)	-0,013627 ($\pm 0,01$)	0,14
TE (ms/RRi)	6,81 ($\pm 7,30$)	7,67 ($\pm 5,30$)	0,11

TB: Türbülans başlangıcı, TE: Türbülans eğimi



Grafik 1: Türbülans başlangıcı (TB) (ortalama değerler)



Grafik 2: Türbülans eğimi (TE) (ortalama değerler)

TB için ≥ 0 ve TE için $\leq 2,5$ ms/RRi anormal değerler olarak kabul edilip, parametreler normal-anormal olarak kategorize edildiğinde; hasta alt gruplarında 14 sol hemisfer lezyonlu hastanın 9'u (%64,3) anormal TB ve/veya TE değerlerine (2 hastada hem TB hem TE anormal idi) sahipti. 7 beyin sapı – serebellum lezyonlu hastanın ise 3'ü (%42,9) anormal TB ve/veya TE değerlerine (1 hastada hem TB hem TE anormal idi) sahipti. Sağ hemisfer lezyonlu hastaların ise sadece 1'inde anormal TE değeri mevcut idi. Sol hemisfer lezyonlu grupta daha fazla hasta anormal değerlere sahip olsa da 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 6) (Grafik 3 – 4).

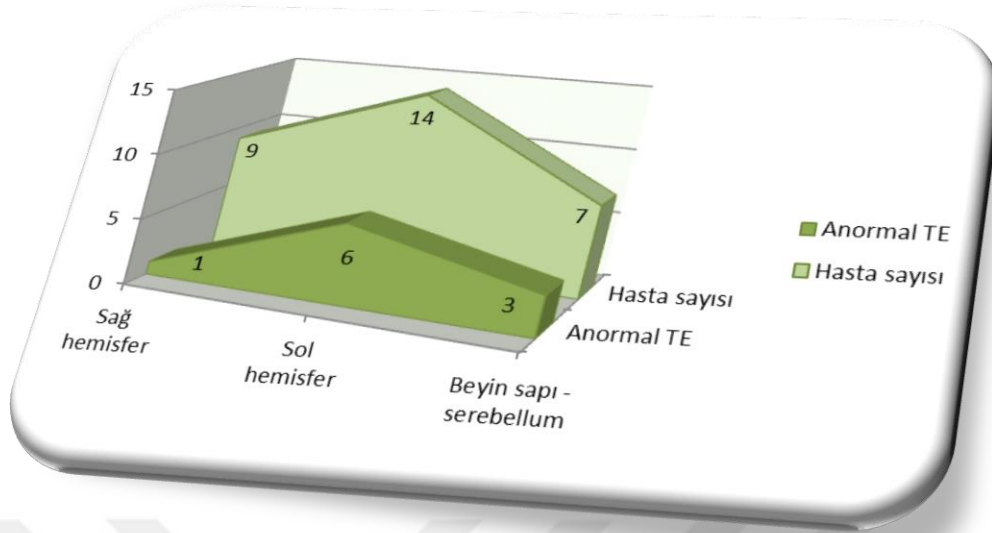
Tablo 6: Anormal kalp hızı türbülansı parametreleri

Parametre	Sağ hemisfer (n=9)	Sol hemisfer (n=14)	Beyin sapı – serebellum (n=7)	p değeri
Anormal TB ($\geq \%0$)	0	5	1	0,10
Anormal TE ($\leq 2,5000$ ms/RRi)	1	6	3	0,24

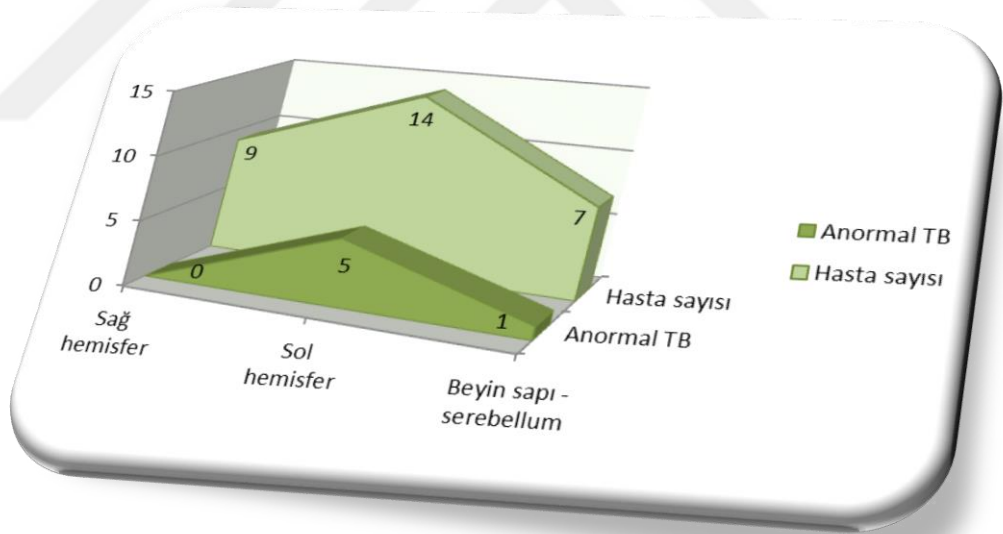
TB: Türbülans başlangıcı, TE: Türbülans eğimi

Tablo 7: Biyokimyasal parametreler

Parametre	Hasta		Kontrol		p değeri
LDL Kolesterol	122,8	($\pm 36,3$)	113,0	($\pm 26,5$)	0,38
HDL Kolesterol	40,1	($\pm 13,7$)	39,0	($\pm 9,2$)	0,90
Trigliserit	142,0	($\pm 63,9$)	140,4	($\pm 47,7$)	0,80
Total kolesterol	185,7	($\pm 38,9$)	180,1	($\pm 32,9$)	0,75
Sodyum	138,3	($\pm 4,2$)	136,7	($\pm 3,7$)	0,17
Potasyum	4,5	($\pm 0,5$)	4,4	($\pm 0,3$)	0,32
Kalsiyum	8,9	($\pm 0,6$)	8,7	($\pm 0,3$)	0,19
AST	21,1	($\pm 7,2$)	22,0	($\pm 7,1$)	0,57
ALT	13,7	($\pm 8,7$)	10,7	($\pm 3,8$)	0,34
Üre	39,6	($\pm 14,0$)	38,6	($\pm 8,9$)	0,81
Kreatinin	0,9	($\pm 0,2$)	0,8	($\pm 0,13$)	0,60
Glukoz	96,0	($\pm 24,1$)	98,0	($\pm 22,6$)	0,70



Grafik 3: Anormal türbülans eğimi (TE)



Grafik 4: Anormal türbülans başlangıcı (TB)

V. TARTIŞMA

Serebrovasküler olaylar, kalp hastalıkları olmaksızın EKG değişikliği yapabilirler. EKG’de sıklıkla ritim bozukluklarına neden olurlar. Bu bozuklukların en önemli sonucu da ani ölümdür. SVO sonucunda gelişen EKG değişikliklerinin santral sinir sisteminin etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir, ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (103,104). Baroreseptör duyarlılığının bir göstergesi olan kalp hızı türbülansı bilindiği kadarıyla inme olgularında daha önce hiç çalışılmamıştır. Fakat inmenin kardiyak otonom regülasyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için bir diğer paralel parametre olan kalp hızı değişkenliğinin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (103–106). Bu çalışmaların birinde inmeli hastalarda kontrol grubuna göre kalp hızı değişkenliği parametrelerinde belirgin azalma bulunmuştur (106,107). Barron ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada kardiyak otonomik innervasyonun herhangi bir hemisferin enfarktından sonra azaldığını ve parasempatik innervasyon azalmasının sağ hemisfer lezyonu ile belirgin olarak ilişkili olduğunu belirtilmiştir (108). Bir başka çalışmada ise akut sol hemisfer inmeli hastalarda kalp hızı değişkenliğinin azaldığını ve sol insuler lezyonun etkilerini tanımlamışlardır (109).

Son dönem yayınlar ve çalışmalar kardiyovasküler otonom regülasyona aracılık eden en önemli bölgenin insuler korteks olduğuna işaret etmektedir. İnsuler korteks diğer önemli otonomik bölgeler ile bağlantılıdır fakat kardiyoregülatör merkezle olan bağlantısı detaylı olarak bilinmemektedir (110). Bu yayınlarda sempatik kardiyovasküler tonusun sağ insüler korteksin stimülasyonu ile arttığı buna karşın parasempatik aktivitenin ise sol insüler korteksin stimülasyonu ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (109,110). Bir başka çalışmada, sağ insüler korteks lezyonu olan hastalarda daha belirgin olmak üzere inmeli hastalarda çeşitli aritmilerin arttığını gösterilmiştir (111). Yapılan diğer bazı çalışmalarda inmeli olgularda otonomik kardiyovasküler yetmezliğin, parasempatik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür (105–108). Tokgözoğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada inme geçirmiş 62 hastalı bir seride kalp hızı değişkenliği parametrelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmişler ve bu

bulguları belirgin olarak sağ insula lezyonuyla ilişkili bulmuşlardır (112). Meglic ve ark. ise yaptıkları bir çalışmada beyin sapında yalnızca medüller bölgeyi etkileyen lezyonlarda kalp hızı değişkenliği parametrelerinde belirgin azalma rapor etmişlerdir (113). Bir başka çalışmada inmeli hastalarda erken dönemde gelişen geçici otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile yüksek oranda kardiyovaküler değişiklikler geliştiğini ve bunun özellikle sağ hemisfer lezyonu olanlarda ve hemorajik tipte inmesi olanlarda daha yoğun olarak görüldüğünü saptamışlar (114).

Biz çalışmamızda lezyonları sağ hemisfer, sol hemisfer, beyin sapı-serebellum şeklinde sınıflandırdık. Ancak lezyonların insuler korteksi etkileyip etkilemediğini değerlendirmedik. Buna ilaveten hastaların hepsinin iskemik inmeli oluşu ve hemorajik inmeli hasta olmayışı dolayısı ile de kuvvetli bir istatistiksel sonuca varabilmenin olası olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Uluslararası Holter ve Noninvaziv Elektrofizyoloji Topluluğunun kalp hızı türbülansının ölçüm standartları, fizyolojik yorumlama ve klinik kullanımı üzerine 2008'de yayınladığı bildirgesinde TB ve TE değişkenlerinin ayrı ayrı klinik değişkenler olarak veya kombinasyon halinde kullanılabilceği belirtilmiştir (86). Kombine kullanımda kalp hızı türbülansı değerleri, TB ve TE'nin her ikisi de normal ise kategori 0; TB veya TE'nin birisi anormal ise kategori 1; ve TB ve TE'nin her ikisi de anormal ise kategori 2 olmak üzere genellikle 3 kategoriye ayrılmıştır (86). Kombine kullanım risk sınıflama çalışmalarında kullanıldığı için biz bu çalışmada TB ve TE değişkenlerini ayrı ayrı değişkenler olarak değerlendirdik. Birçok klinik çalışmada olduğu gibi TB <0 ve TE $>2,5$ ms/RR intervali normal değerler olarak kabul ettik. Ayrıca, kalp hızı türbülansının yüksek prediktif değerlerini bildirilen tüm çalışmalarda olduğu gibi en az 24 saatlik holter kayıtlarını kullandık.

TB ve TE değişkenleri normal ve anormal olarak sınıflandırıldıktan sonra, ayrı ayrı değişkenler olarak değerlendirildiğinde; çalışmamızda akut inme geçiren sol hemisfer lezyonlu hastalarda anormal TB ve/veya TE oranı daha yüksek olmak ile beraber sağ hemisfer ve beyin sapı-serebellum lezyonlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama değerler karşılaştırıldığında

hasta grubu ve sağlıklı grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi.

Çalışmadaki gruplar arasında cinsiyet, yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi sigara kullanımı ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmaması çalışma popülasyonunun homojen olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

Son olarak inmeli hastaların aritmi ve ani ölümler gibi komplikasyonlardan korunması amacıyla özellikle akut dönemde daha yakın takibi ve tedavisi prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Bununla beraber inme sonrası otonom sinir sistemi değerlendirmek için daha geniş katımlı, özellikle otonomik fonksiyon üzerinde etkileri bilinen santral bölgelerin (insüler korteks, amigdaloid çekirdek ve lateral hipotalamus) spesifik olarak değerlendirildiği ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. SONUÇ

Çalışmadaki gruplar arasında cinsiyet, yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi sigara kullanımı ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TB ve TE değişkenleri normal ve anormal olarak sınıflandırıldıktan sonra, ayrı ayrı değişkenler olarak değerlendirildiğinde; çalışmamızda akut inme geçiren sol hemisfer lezyonlu hastalarda anormal TB ve/veya TE oranı daha yüksek olmak ile beraber sağ hemisfer ve beyin sapı–serebellum lezyonlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama değerler karşılaştırıldığında da hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi.

Son olarak inmeli hastaların aritmi ve ani ölüm gibi komplikasyonlardan korunması amacıyla özellikle akut dönemde daha yakın takibi ve tedavisi prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Bununla beraber inme sonrası otonom sinir sistemi değerlendirmek için daha geniş katılımlı, özellikle otonomik fonksiyon üzerinde etkileri bilinen santral bölgelerin (insüler korteks, amigdaloid çekirdek ve lateral hipotalamus) spesifik olarak değerlendirildiği ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

VII. ÖZET

Serebrovasküler olayların kardiyovasküler ve otonomik fonksiyon değişikliklerine neden olduğu yapılan klinik çalışmalarla gittikçe daha çok desteklenmektedir. Biz de çalışmamızda akut inmeli hastalarda otonom sinir sistemin serebral lokalizasyon ile ilişkisini kalp hızı türbülansı aracılığı ile değerlendirdik.

Retrospektif dosya tarama temelli çalışmamıza Mayıs 2016 ile Aralık 2017 tarihleri arasında AKÜ Nöroloji Kliniğine yatan, 24 saatlik holter EKG monitorizasyonu yapılmış ve holter EKG monitorizasyonunda yeterli sayıda ventriküler erken vuru (>5) içeren 30 akut inmeli hasta (yaş 65,2±10,6) alındı. Çalışmaya inme geçirdikten sonra ilk 24 saat içerisinde hastaneye başvurmuş ve holter EKG monitorizasyonu inme geçirdikten sonra ilk 24 saat içerisinde yapılmış olan hastalar dahil edildi. Hikayesinde diyabetes mellitusu olan, atriyal fibrilasyon gibi aritmi tanısı olan, geçirilmiş inmesi olan, inme geçirdikten 24 saat sonra hastaneye başvuran, kalp protez kapağı bulunan, ileri derecede kalp yetmezliği olan, böbrek ve karaciğer yetmezliği tanısı almış olan hastalar ile kraniyal MRG'de lezyon saptanmayan hastalar tespit edilip çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kardiyak ritmi etkileyeceği bilinen ilaçlar sorgulanıp bu ilaçları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Anlamli tüm çalışmalarda olduğu gibi en az 24 saatlik holter kayıtları kullanıldı.

Çalışmaya alınan gruplar arasında cinsiyet, yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi sigara kullanımı ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

TB ve TE değişkenleri normal ve anormal olarak sınıflandırıldıktan sonra, ayrı ayrı değişkenler olarak değerlendirildiğinde; çalışmamızda akut inme geçiren sol hemisfer lezyonlu hastalarda anormal TB ve/veya TE oranı daha yüksek olmak ile beraber sağ hemisfer ve beyin sapı-serebellum lezyonlu hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ortalama değerler karşılaştırıldığında da

hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yok idi.

Sonuç olarak inmeli hastaların aritmi ve ani ölüm gibi komplikasyonlardan korunması amacıyla özellikle akut dönemde daha yakın takibi ve tedavisi prognozu olumlu yönde etkileyebilir. Bununla beraber inme sonrası otonom sinir sistemi değerlendirmek için daha geniş katımlı, otonomik fonksiyon üzerinde etkileri olduğu düşünölen santral bölgelerin (insöler korteks, amigdaloid çekirdek ve lateral hipotalamus) özellikle değerlendirildiği ve uzun süreli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



VIII. YABANCI DİL ÖZETİ

Cerebrovascular events are increasingly supported by clinical trials that cause cardiovascular and autonomic function changes. In our study, we evaluated the relationship of autonomic nervous system with cerebral localization in acute stroke patients by heart rate turbulence.

Our retrospective file-based study included 30 acute stroke patients (age $65,2\pm 10,6$) who were hospitalized at the AKU Neurology Clinic between May 2016 and December 2017, and a 24-hour holter ECG monitoring was performed and a sufficient number of ventricular premature beats (>5) were recorded in holter ECG monitoring. The patients were admitted to the hospital within 24 hours of stroke, and patients who underwent holter ECG monitoring within the first 24 hours of stroke were included in the study. Patients with a history of diabetes mellitus, arrhythmia such as atrial fibrillation, previous stroke, hospitalization 24 hours after stroke, cardiac prosthesis valve, severe heart failure, renal and hepatic failure and patients without cranial MRI lesions identified and excluded from study. In addition, drugs known to affect cardiac rhythm are questioned and patients using these drugs were excluded from the study. As in all studies, at least 24-hour holter records were used.

No significant difference was found between the groups included in the study in terms of gender, age, hypertension, hyperlipidemia and biochemical parameters.

When TB and TE variables were classified as normal and abnormal, in our study, abnormal TB and/or TE ratio was higher in patients with left hemisphere lesion with acute stroke, but no statistically significant difference was found between patients with right hemisphere and brain stem-cerebellum lesion. When the mean values were compared, there was no statistically significant difference between the patient group and healthy control group.

As a result, closer follow-up and treatment can affect the prognosis positively, especially in the acute period in order to protect the stroke patients from complications such as arrhythmia and sudden death. However, long-term prospective studies are needed to evaluate autonomic nervous system after stroke, especially in the central areas which are considered to have effects on autonomic function.



IX. KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Cerebrovascular disorders: A clinical and research classification. 1978. p. 8–69.
2. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke. 1990 Apr;21(4):637–76.
3. Utku U, Çelik Y. Stroke’da etyoloji sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S, editor. Serebrovasküler hastalıklar. 1st ed. Güneş Kitabevi; 2005. p. 57–72.
4. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993 Jan;24(1):35–41.
5. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. Stroke. 1997 Jul;28(7):1507–17.
6. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. Stroke. 1997 Sep;28(9):1840–4.
7. Wolf PA, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. Stroke. 1991 Mar;22(3):312–8.
8. Lindenstrøm E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women. The Copenhagen City Heart Study. Stroke. 1993 Oct;24(10):1468–72.
9. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non-Hispanic whites, Hispanic whites, and blacks. The National Longitudinal Mortality Study. Stroke. 1994 Nov;25(11):2120–5.
10. Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, et al. Familial history of stroke and stroke risk. The Family Heart Study. Stroke. 1997 Oct;28(10):1908–12.
11. Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in medical research. N Engl J Med. 1984 Feb 16;310(7):435–41.
12. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 Feb;42(2):517–84.
13. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. Blood Press Suppl. 2000;2:17–20.

14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* (London, England). 1997 Sep 13;350(9080):757–64.
15. *Guide to Clinical Preventive Services*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
16. Burchfiel CM, Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program. *Stroke*. 1994 May;25(5):951–7.
17. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703–13.
18. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* (London, England). 1998 Sep 12;352(9131):854–65.
19. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991 Aug;22(8):983–8.
20. Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA*. 2003 Nov 26;290(20):2685–92.
21. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA, Anderson DC, Kronmal RA, McBride R, et al. Lessons from the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med*. 2003 May 20;138(10):831–8.
22. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. Executive Summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvula. *J Heart Valve Dis*. 1998 Nov;7(6):672–707.
23. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council. *Stroke*. 2006 Jun;37(6):1583–633.
24. Pasquale D, Urbinati S, Pinelli G. Cardiac investigation in patients with cerebrovascular disease. In: Ginsberg M, Bogousslavsky J, editors. *Cerebrovascular disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Malden: Blackwell Science; 1998.
25. Chimowitz MI, Mancini GB. Asymptomatic coronary artery disease in

- patients with stroke. Prevalence, prognosis, diagnosis, and treatment. *Stroke*. 1992 Mar;23(3):433–6.
26. Chimowitz MI, Poole RM, Starling MR, Schwaiger M, Gross MD. Frequency and severity of asymptomatic coronary disease in patients with different causes of stroke. *Stroke*. 1997 May;28(5):941–5.
 27. Sen S, Oppenheimer SM. Cardiac disorders and stroke. *Curr Opin Neurol*. 1998 Feb;11(1):51–6.
 28. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols. *Am J Cardiol*. 1980 Oct;46(4):649–54.
 29. Zhang X, Patel A, Horibe H, Wu Z, Barzi F, Rodgers A, et al. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003 Aug;32(4):563–72.
 30. Bots ML, Elwood PC, Nikitin Y, Salonen JT, Freire de Concalves A, Inzitari D, et al. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Feb;56 Suppl 1:i19-24.
 31. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women’s Pooling Project. *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1863–8.
 32. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002 Oct 16;288(15):1882–8.
 33. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, O’Leary DH, Price TR. Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1479–86.
 34. Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ*. 1989 Mar 25;298(6676):789–94.
 35. O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992 Dec;23(12):1752–60.
 36. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*. 2000 Jun 8;342(23):1693–700.
 37. Goldstein LB, Moore WS, Robertson JT, Chaturvedi S. Complication rates for carotid endarterectomy. A call to action. *Stroke*. 1997 May;28(5):889–90.
 38. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr

- JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood*. 1998 Jan 1;91(1):288–94.
39. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: the Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol*. 1994 May 1;139(9):881–93.
 40. Hurn PD, Brass LM. Estrogen and stroke: a balanced analysis. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):338–41.
 41. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001 Oct 25;345(17):1243–9.
 42. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SAA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1701–12.
 43. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA*. 1999 Oct 6;282(13):1233–9.
 44. Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjønneland A, Husted SE, Sørensen HT. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):57–64.
 45. Gill JS, Zezulka A V, Shipley MJ, Gill SK, Beevers DG. Stroke and alcohol consumption. *N Engl J Med*. 1986 Oct 23;315(17):1041–6.
 46. Djoussé L, Ellison RC, Beiser A, Scaramucci A, D’Agostino RB, Wolf PA. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 2002 Apr;33(4):907–12.
 47. Torres Duarte AP, Dong QS, Young J, Abi-Younes S, Myers AK. Inhibition of platelet aggregation in whole blood by alcohol. *Thromb Res*. 1995 Apr 15;78(2):107–15.
 48. Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke*. 1993 Dec;24(12):1828–32.
 49. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):613–21.
 50. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, Selhub J, Bowman BA, Gunter EW, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*. 1999 Mar;69(3):482–9.
 51. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med*. 2001 Mar 12;161(5):695–700.

52. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians' Health Study. *Clin Chem*. 2004 Aug;50(8):1364–71.
53. Sloan MA, Kittner SJ, Feeser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA, et al. Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1688–93.
54. Warlow C. *Stroke: A practical guide to management*. 2nd ed. UK: Blackwell Science; 2001. 224-250 p.
55. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995 Apr 13;332(15):993–7.
56. DeGraba TJ, Sirén AL, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke*. 1998 Jul;29(7):1405–10.
57. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999 Jan 19;99(2):216–23.
58. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Jul 5;284(1):72–8.
59. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* (London, England). 1996 Aug 24;348(9026):498–505.
60. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356–9.
61. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindranarivelo A, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ*. 1993 Jul 31;307(6899):289–92.
62. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* (London, England). 1996 Jun 1;347(9014):1503–6.
63. Cheryl D. Bushnell, MD Mhs. Migraine and Risk of Ischemic Stroke : An Evidence-Based Medicine Review. *Clin Rev*. 2001;8(9):33–9.
64. Bednarczyk EM, Remler B, Weikart C, Nelson AD, Reed RC. Global cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with migraine headache. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1736–40.
65. Milionis HJ, Winder AF, Mikhailidis DP. Lipoprotein (a) and stroke. *J Clin*

- Pathol. 2000 Jul;53(7):487–96.
66. Palomäki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology*. 1992 Jul;42(7 Suppl 6):75–81; discussion 82.
 67. Adams R, Victor M. Disorders of the autonomic nervous system. In: *Principals of Neurology*. 6th ed. McGraw-Hill International Edition; 1997. p. 530–5.
 68. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Anatomi, Fizyoloji, Klinik. İzmir; 2006. 882-911 p.
 69. Snell S. Nöroanatomi. Yıldırım M, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 459-478 p.
 70. Rhodes RH, Wightman HR. Nucleus of the tractus solitarius metastasis: relationship to respiratory arrest? *Can J Neurol Sci*. 2000 Nov;27(4):328–32.
 71. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007 Jan 23;115(3):387–97.
 72. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol*. 2003 Dec;23(4):365–72.
 73. Hamner JW, Taylor JA. Automated quantification of sympathetic beat-by-beat activity, independent of signal quality. *J Appl Physiol*. 2001 Sep;91(3):1199–206.
 74. Assessment: Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 1996 Mar;46(3):873–80.
 75. Özcan C, Bölük A, Şenol M, Yılmaz H. Lepra hastalarında sempatik deri yanıtı. *Lepr Mec*. 1994;14–22.
 76. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 May;47(5):536–42.
 77. Elie B, Guiheneuc P. Sympathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990 Sep;76(3):258–67.
 78. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol*. 1990 Jun;47(6):659–64.
 79. Leon M, RR T. Disorders of autonomic nerveus system. *Ann Neurol*. 1987;21:519–29.
 80. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet (London, England)*. 1998 Feb

14;351(9101):478–84.

81. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043–65.
82. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: a measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J*. 1994 May;127(5):1376–81.
83. Zareba W, Bayes de Luna A. QT dynamics and variability. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Apr;10(2):256–62.
84. Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet (London, England)*. 1999 Apr 24;353(9162):1390–6.
85. Marine JE, Watanabe MA, Smith TW, Monahan KM. Effect of atropine on heart rate turbulence. *Am J Cardiol*. 2002 Mar 15;89(6):767–9.
86. Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct 21;52(17):1353–65.
87. Berkowitsch A, Zareba W, Neumann T, Erdogan A, Nitt SM, Moss AJ, et al. Risk stratification using heart rate turbulence and ventricular arrhythmia in MADIT II: usefulness and limitations of a 10-minute holter recording. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004 Jul;9(3):270–9.
88. Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Schömig A, et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation*. 2003 Sep 9;108(10):1221–6.
89. Wichterle D, Melenovsky V, Simek J, Malik J, Malik M. Hemodynamics and autonomic control of heart rate turbulence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Mar;17(3):286–91.
90. Segerson NM, Wasmund SL, Abedin M, Pai RK, Daccarett M, Akoum N, et al. Heart rate turbulence parameters correlate with post-premature ventricular contraction changes in muscle sympathetic activity. *Hear Rhythm*. 2007 Mar;4(3):284–9.
91. Zuern CS, Barthel P, Bauer A. Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction. *Front Physiol*. 2011;2:99.
92. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy). *Am J Cardiol*. 2002 Jan 15;89(2):184–90.
93. Iwasaki M, Yuasa F, Yuyama R, Mimura J, Kawamura A, Motohiro M, et

- al. Correlation of heart rate turbulence with sympathovagal balance in patients with acute myocardial infarction. *Clin Exp Hypertens*. 27(2–3):251–7.
94. Lin L-Y, Lai L-P, Lin J-L, Du C-C, Shau W-Y, Chan H-L, et al. Tight mechanism correlation between heart rate turbulence and baroreflex sensitivity: sequential autonomic blockade analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002 May;13(5):427–31.
 95. Yap Y, Camm A, Schmidt G, Malik M. Heart rate turbulence is influenced by heart rate, age, LVEF, NYHA class, diabetes, drugs and frequency of ventricular ectopics in patients after acute myocardial infarction - EMIAT substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:133A–133A.
 96. Grimm W, Sharkova J, Christ M, Schneider R, Schmidt G, Maisch B. Heart rate turbulence following ventricular premature beats in healthy controls. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Apr;8(2):127–31.
 97. Jeron A, Kaiser T, Hengstenberg C, Löwel H, Riegger GAJ, Holmer S. Association of the heart rate turbulence with classic risk stratification parameters in postmyocardial infarction patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Oct;8(4):296–301.
 98. Vaile JC, Chowdhary S, Osman F, Ross HF, Fletcher J, Littler WA, et al. Effects of angiotensin II (AT1) receptor blockade on cardiac vagal control in heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Dec;101(6):559–66.
 99. Ozdemir M, Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Cengel A. Losartan improves heart rate variability and heart rate turbulence in heart failure due to ischemic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):812–7.
 100. Lindgren KS, Mäkikallio TH, Seppänen T, Raatikainen MJP, Castellanos A, Myerburg RJ, et al. Heart rate turbulence after ventricular and atrial premature beats in subjects without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 May;14(5):447–52.
 101. Diaz JO, Castellanos A, Moleiro F, Interian A, Myerburg RJ. Relation between sinus rates preceding and following ectopic beats occurring in isolation and as episodes of bigeminy in young healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 1;90(3):332–5.
 102. Tuomainen P, Peuhkurinen K, Kettunen R, Rauramaa R. Regular physical exercise, heart rate variability and turbulence in a 6-year randomized controlled trial in middle-aged men: the DNASCO study. *Life Sci*. 2005 Oct 7;77(21):2723–34.
 103. Davis TP, Alexander J, Lesch M. Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review. *Prog Cardiovasc Dis*. 36(3):245–60.
 104. Lindgren A, Wohlfart B, Pahlm O, Johansson BB. Electrocardiographic changes in stroke patients without primary heart disease. *Clin Physiol*. 1994 Mar;14(2):223–31.

105. Giubilei F, Strano S, Lino S, Calcagnini G, Tisei P, Fiorelli M, et al. Autonomic nervous activity during sleep in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc Dis.* 8(2):118–23.
106. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Suominen K, Tolonen U, Myllylä V V. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke.* 1994 Apr;25(4):787–92.
107. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri H V, Myllylä V V. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke.* 1996 Nov;27(11):2059–63.
108. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke.* 1994 Jan;25(1):113–6.
109. Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res.* 1996 Jun;6(3):131–40.
110. Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke.* 1993 Dec;24(12 Suppl):I3-5.
111. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke.* 2004 Sep;35(9):2094–8.
112. Tokgözoğlu SL, Batur MK, Topçuoğlu MA, Saribas O, Kes S, Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke.* 1999 Jul;30(7):1307–11.
113. Meglic B, Kobal J, Osredkar J, Pogacnik T. Autonomic nervous system function in patients with acute brainstem stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2001;11(1):2–8.
114. Weiss HD. The physiology of human penile erection. *Ann Intern Med.* 1972 May;76(5):793–9.