

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

LAKÜNER İNMELİ HASTALARDA OTONOMİK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sinan ELİAÇIK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
Yrd. Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ

SİVAS
2009

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

LAKÜNER İNMELİ HASTALARDA OTONOMİK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sinan ELİAÇIK
UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

C.Ü. TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

İş bu çalışma, jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ OLARAK kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.../ ./2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Kılavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ'a, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'a, uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca, yardımlarından dolayı ve değerli bilgilerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Yard. Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ'a, asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Kamil TOPALKARA'ya, Sayın Prof.Dr. Aytekin AKYÜZ'e, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı Anabilim Dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET:

Amaç: Bu çalışmanın amacı laküner inmeli hastalarda sempatik ve parasempatik otonomik fonksiyonları ve inme tarafı ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 32 ardışık laküner inme hastası ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 28 sağlıklı birey dahil edildi. Sempatik deri yanıtları (SDY) ve R-R interval değişkenliği (RRID) değerleri sessiz bir odada supin pozisyonunda ölçüldü. Hasta grubunda ölçümler inme başlangıcından sonraki 30 gün içinde yapıldı.

SDY ve istirahat ve derin solunum esnasındaki RRID ölçümleri sırası ile sempatik ve parasempatik fonksiyonları değerlendirmek için kayıtları. SDY kaydı için aktif ve referans elektrodlar elin sırası ile palmar ve dorsal yüzüne konuldu. Median sinir bilekten kontrol grubunda sol, hasta grubunda ise nonparetik taraftan 15 mA ile stimüle edildi. RRID kaydı için ise aktif ve referans elektrodlar her iki elin dorsoline yerleştirildi. 4 kanallı Nihon-Kohden Neuropack 8 Model MEB 4200 EMG cihazı (Tokyo, Japan) kayıtlamada kullanıldı.

Sonuçlar: Ortalama SDY amplitüd değerleri hasta grubunda $590 \pm 395,85$ μ V, kontrol grubunda $1426,67 \pm 614,05$ μ V idi ($p < 0,05$). Ortalama SDY latans değeri hasta grubunda $1675,99 \pm 275,30$ msn iken kontrol grubunda $908,83 \pm 213,63$ msn idi ($p < 0,05$). Derin solunum sırasında ortalama RRID değeri hasta grubunda $19,41 \pm 9,27$, kontrol grubunda ise $27,34 \pm 7,06$ idi ($p < 0,05$). İstirahat sırasında ortalama RRID değeri hasta grubunda $17,08 \pm 8,39$ iken kontrol grubunda $13,51 \pm 3,94$ idi ($p < 0,05$). İstirahat ve derin solunum sırasında elde edilen RRID değerlerinin oranı hasta grubunda $1,16 \pm 0,26$, kontrol grubunda ise $2,07 \pm 0,44$ idi ($p < 0,05$).

SDY ve RRID ölçümleri açısından sağ ve sol laküner inmeli hastalar arasında farklılık yoktu. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile RRID arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Yorum: Akut laküner inmeli hastalarda parasempatik ve sempatik aktivitenin azalmış olduğu belirlendi. İnme lateralizasyonunun ölçülen otonom aktiviteler üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Laküner inme, sempatik ve kardiyak parasempatik fonksiyon, R-R değişkenliği, sempatik deri yanıtı

SUMMARY:

Objective: The aims of this study were to investigate the sympathetic and parasympathetic autonomic functions and their relationship with the side of the lesion in patients with acute lacunar stroke.

Methods: Thirty-two consecutive lacunar stroke patients and 28 healthy age-matched control subjects were included. Sympathetic skin response (SSR) and R-R interval variation (RRIV) values were measured in supine position in a quiet room. In the patient group, assessments were made within 30 days following stroke onset,

SSR and RRIV during rest and deep breathing were recorded for the assessment of sympathetic and parasympathetic function, respectively. For SSR recording, active and reference electrodes were placed on the palmar and the dorsal faces of hand respectively. Median nerve was stimulated by 15 mA current from the left side in the controls and from the nonparetic side in the patients over the wrist. For RRIV recording; active and reference electrodes were attached to the dorsum of both hands. A four-channel Nihon-Kohden Neuropack 8 Model MEB 4200 electromyography instrument (Tokyo, Japan) was used for recordings.

Results: The mean SSR amplitude was $590 \pm 395,85 \mu\text{V}$ in the patients and $1426,67 \pm 614,05 \mu\text{V}$ in the controls ($p < 0,05$). The mean SSR latency was $1675,99 \pm 275,30 \text{ msn}$ in the patients and $908,83 \pm 213,63 \text{ msn}$ in the controls ($p < 0,05$). Mean RRIV value during deep breathing was $19,41 \pm 9,27$ in the patients and $27,34 \pm 7,06$ in the controls ($p < 0,05$). Mean RRIV value during rest was $17,08 \pm 8,39$ in the patients and $13,51 \pm 3,94$ in the controls ($p < 0,05$). The ratio of RRIV during deep breathing to RRIV during rest was $1,16 \pm 0,26$ in the patients and $2,07 \pm 0,44$ in the

controls ($p < 0,05$). There were no significant differences between the patients with right sided-infarction and the patients with left-sided infarction regarding SSR and RRIV parameters. There was a negative correlation between body mass index and RRIV parameters in the control group.

Conclusion: We found that both sympathetic and parasympathetic autonomic nervous system activities were decreased in patients with acute lacunar stroke. The stroke side did not have a significant effect on autonomic nervous system activity.

Key Words: Lacuner infarct, sympathetic and cardiac parasympathetic function, sympathetic skin response, R-R interval variability

SİMGELER VE KISALTMALAR

OSS: Otonom Sinir Sistemi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

EMG: Elektronöromiyografi

SVH: Serebrovasküler Hastalık

HT: Hipertansiyon

DM: Diabetes Mellitus

HDL: High-Density Lipoprotein

LDL: Low-Density Lipoprotein

AF: Atrial Fibrilasyon

GİA: Geçici İskemik Atak

TASİ: Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları

PASİ: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları

POSİ: Posterior Sirkülasyon İnfarktları

PMİ: Pür Motor İnme

PSİ: Pür Sensoriyel İnme

SMİ: Sensöriyel Motor İnme

AH: Ataksik Hemiparezi

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

ACH: Asetilkolin

NE: Norepinefrin

EKG: Elektrokardiografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

İRRİD: İstirahatte R-R İnterval Değişkenliği

SRRİD: Derin Solunumda R-R İnterval Değişkenliği

RRİDO: R-R İnterval Değişkenliği Oranı= SRRİD/İRRİD

SDY: Sempatik Deri Yanıtı

TABLolar

Tablo 1. Laküner infarktlarda serebrovasküler risk faktörlerinin sıklığı	13
Tablo 2. Laküner sendromların en sık lokalizasyonları	17
Tablo 3. Otonom sinir sistemini etkileyen hastalıklar	26
Tablo 4. Klinik otonomik fonksiyon testleri	29
Tablo 5. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastaların cinsiyet dağılımları ve ortalama yaşları	39
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı	39
Tablo 7. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastaların sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı	40
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında R-R interval değişkenliği değerleri	40
Tablo 9. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastaların R-R interval değişkenliği değerleri	41
Tablo 10. Hasta grubunda vücut kitle indeksi ile sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı ve R-R interval değişkenliği verileri korelasyonu	42
Tablo 11. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı ve R-R interval değişkenliği verileri korelasyonu	42

ŞEKİLLER:

- Şekil 1: Normal bir olgunun sempatik deri yanıtı **37**
- Şekil 2: Sağlıklı bir olgunun R-R interval değişkenliği rneği **38**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
İÇİNDEKİLER	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
1. SEREBROVASKÜLER HASTALIK	4
1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	4
1.2. Risk Faktörleri	5
1.3. İskemik İnmenin Sınıflandırılması	9
1.3.1.1. Geniş Arter Ateroskerozu	11
1.3.1.2. Kardiyoembolizm	12
1.3.1.3. Küçük Damar Okluzyonu (Laküner İnfarkt)	12
I. Tanım ve Tarihçe	12
II. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	13
III. Etyopatoloji	13

IV. Klinik	15
IV.1. Pür Motor İnme	15
IV.2. Pür Sensöriyel İnme	16
IV.3. Sensörimotor İnme	16
IV.4. Ataksik Hemiparezi	16
IV.5. Dizartri Beceriksiz El sendromu	17
IV.6. Diğer Klinik Bulgular	17
IV.7. Laküner İnfarktta Prognoz	18
1.3.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	18
1.3.1.5. Nedeni Saptanamayanlar	18
2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ	19
2.1. Sempatik Bölüm	19
2.1.1. Efferent Sinir Lifleri	20
2.1.2. Afferent Sinir Lifleri	21
2.2. Parasempatik Bölüm	21
2.2.1. Efferent Sinir Lifleri	21
2.2.2. Afferent Sinir Lifleri	22
2.3. Otonom Sinir Sistemi Organizasyonu	23
2.4. Otonomik Transmitterler	24
2.5. Otonom Sinir Sistemi Kontrolü	24

2.6. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu	25
2.7. Otonom Sinir Sistemi Değerlendirilmesi	29
2.7.1. Sempatik Deri Yanıtı	31
2.7.2. R-R İnterval Değişimi	32
2.8. İnmede Otonom Disfonksiyon	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Olgular	35
3.2.Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği Analizleri	36
3.2.1.Sempatik Deri Yanıtı Analizi	36
3.2. 2.R-R İnterval Değişimi Analizi	37
3.3.İstatistiksel Analiz	38
4.BULGULAR	39
4.1.Sempatik Deri Yanıtı Analizi Sonuçları	39
4.2.R-R İnterval Değişkenliği Analiz Sonuçları	40
5. TARTIşMA	43
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

GİRİŞ VE AMAÇ:

Otonom sinir sistemi (OSS), istem dışı çalışan ve efektör organların fonksiyonlarını düzenleyen sinir sisteminin önemli bir parçasını oluşturur; kalp kası, iç organların düz kası ve bezler olmak üzere hedef dokuların kontrolünü sağlar. Vücudun iç ortamının belli sınırlardaki sabitliğinin de korunmasına yardımcıdır.

OSS, fonksiyonlarını düzenleyen efferent yollar, afferent yollar ve beyin ile omurilikteki nöron gruplarını içerir. Omurilikte, otonom refleks aktivitesi, otonom regülasyonda ve homeostaziste önemli bir yer oluşturur; ancak, beyin sapı ve hipotalamus gibi supraspinal merkezler tarafından kontrol edilir; böylece merkezi sinir sistemi içerisinde hiyerarşik bir organizasyon bulunur (1).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; ani gelişen, 24 saat süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı GİA'lar tanımlama dışı bırakılmıştır (2, 3).

Küçük damar oklüzyonu veya laküner infarkt tüm iskemik inmelerin %25'ini oluşturur (4). Beyin parankiminde putamen, kaudat nükleus, internal kapsül, talamus, pons ve korona radiatanın beyaz maddesinde küçük penetran damarların oklüzyonu çapı 3-4 mm ile 1.5-2 cm arasında değişen küçük infarktların oluşmasına neden olur. Sıklıkla HT ve diabet zemininde aterosklerozlu hastalarda görülür. Oluşan infarktlarda sonuçta kavitasyon olur ve böylece lakün terimini alır. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) bir hafta yada daha uzun süre normal görünebilir, ama birçok

laküner infarkt Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile inmenin ilk birkaç saati içinde görülebilir (5).

Oluşan inme yüksek mortalite ve morbiditesinden dolayı medikal, ekonomik ve sosyal sorunlar oluşturur ve bu hastalarda gözlenebilecek otonomik disfonksiyon hastalığın prognozunu kötü yönde etkilediğinden, otonom disfonksiyonun klinik olarak belirlenmesi önemlidir (6).

Korpelainen, inmeli olgularda sempatik deri yanıtlarını incelemiş ve yanıtların bilateral baskılanmış olduğunu saptayarak, önceki çalışmalarda kanıtlanan sempatik hiperaktiviteye ek olarak refleks sempatik aktivitede azalma olduğunu belirtmiştir (7).

Linden ve arkadaşları da benzer bir çalışma yapmışlar ve Korpelainen'in bulgularını destekleyerek, sempatik deri yanıtlarının asimetric olduğunu belirlemişlerdir (8). Korpelainen ve arkadaşları yaptıkları R-R interval değişkenliği çalışmasında inmeli olgularda parasempatik hipofonksiyondan bahsetmişlerdir (9). Barron ve arkadaşları R-R interval değişkenliğinin sağ hemisfer inmeli olgularda sola göre daha anlamlı olarak anormal olduğunu bulmuşlardır (10).

Klinikte otonom sistem fonksiyonları çeşitli testlerle değerlendirilir. Sempatik deri yanıtı, sudomotor liflerin durumunu saptamak için kullanılan dolaylı yöntem galvanik deri yanıtıdır. Galvanik deri yanıtı ter bezi hücre membranındaki iyon hareketlerine bağlı olup, sudomotor aktiviteyi yansıtır. Galvanik deri yanıtına dayanarak Shahani ve arkadaşları sempatik deri yanıtı olarak bilinen tekniği tanımlamışlardır (11). Sempatik deri yanıtı çeşitli iç ve dış uyaranlarla multisinaptik bir refleks olarak deri yüzeyinde ortaya çıkan voltaj değişikliğidir ve yanıtın ter

bezlerinin senkronize aktivasyonu ile oluştuğu kabul edilir. Refleks arkının afferent bölümünü periferik sinirlerin geniş miyelinli duyu lifleri, oditör ve optik sinirler, efferent bölümünü ise sempatik sudomotor yollar oluşturur. Bu refleksin meydana gelmesinde mezensefalik retiküler formasyon ve posterior hipotalamusun önemli olduğu, serebral korteksin de kortikoretiküler bağlantılar yolu ile yanıtın düzenlenmesinde rol oynadığı düşünölmektedir. Uyarıya alışma ve dikkat azalması ile sempatik deri yanıtları amplitüdüleri düşebilmektedir.

R-R interval değişkenliği ise basit ve güvenilir bir test olup parasempatik sinir sisteminin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Standart Elektronöromiyografi (EMG) cihazları ile kaydedilebilir. R-R intervallerinin birçok indeksleri (R-R intervallerin standart sapması, intervallerin ardışık farkları, istirahat ve hiperventilasyon ile değişimi) kullanılmaktadır. R-R interval değerşkenliğindeki azalma parasempatik fonksiyonda bozukluğu göstermektedir (7, 11, 12, 13).

Bu çalışmada; laküner inmeli hastalarda OSS fonksiyonunu değerlendiren testler kullanarak akut laküner inmenin OSS disfonksiyonu ile ilişkili olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

1.SEREBROVASKÜLER HASTALIK:

1.1.Tanım ve Epidemiyoloji:

Serebrovasküler hastalık (SVH) beynin bir veya birden çok damarının patolojik süreçler sonucu doğrudan tutulduğu, ani başlangıçlı fokal veya global nörolojik semptomlar olarak tanımlanır.

Patolojik süreç, damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki diğer değişiklikleri, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir (2, 14).

Yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaş arasında 1.7-3.6/1000, 65-74 yaş arasında 4.9-8.9/1000, 75 yaş üzerinde 13.5-17.9/1000'dir. Erkeklerde 55-64 yaş arası inme insidansı kadınlara göre 2-3 kat fazla iken, ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (3). 45 yaşından önce inme insidansını tahmin etmek zordur çünkü tüm inmelerin %3-5'ini oluşturmaktadır. Nencini ve arkadaşları 15-45 yaş arası inme insidansını 10/100.000 olarak bildirmişlerdir (15). Yapılan çalışmalarda kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir (16).

İnme prevalansı ise inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağlı olup bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonya da 20/1000 olarak bildirilmiştir.

Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla birlikte, inme insidansının 17.6/1000 yıl olduğu bildirilmiştir (17).

Son 10 yılda yapılan çalışmalarda Batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeyle ilgili ölümlerin azalması ortalama yaşam sürelerinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranının da yükseldiğini göstermektedir. Bu nedenle iskemik inmelerde, öncelikle risk faktörlerinin belirlenmesine ve inmeden korunmaya yönelik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (18).

1.2.Risk Faktörleri:

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır.

İnmeyle neden olan risk faktörleri sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Herhangi bir risk faktörü veya risk faktörlerinin bulunması mutlaka inmenin gelişeceğini ifade etmemektedir ancak inme gelişme olasılığının arttığını göstermektedir. Akut iskemik inmenin etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi ve cerrahi yöntemler henüz saptanamadığından inme için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi inmeyi önleyebilmektedir (2, 3).

İnme insidansı yaşın artması ile dramatik bir artış gösterir. İleri yaş (65 yaş üzeri) inme için önemli bir risk faktörüdür. İnme insidansı 55 yaşından sonra her dekat için iki kat artar (19).

Erkeklerde 75 yaş üzerinde inme gelişme oranı kadınlardan daha yüksektir. Siyah ırkta serebral infarkt oranı, beyaz ırka oranla daha yüksek olup, bunun nedeni olarak siyah ırkta diyabet ve arteriyel HT gelişme prevalansının fazla olması gösterilmiştir. Hereditenin, serebral infarkt patogenezinde rolü vardır. Birinci

derecede akrabalarda inme öyküsü olanlarda inme riskinin arttığı belirtilmektedir. Genetik hastalıklardan Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi nonaterosklerotik vaskülopatiler, herediter kardiomyopatiler, familial atrial miksoma, MELAS (mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizod), Fabry hastalığı ve Homosistinüri inme ile ilişkilidir (20).

Hipertansiyon (HT):

HT (>160/95) kronik olduğunda; ateroskerozu hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar. Spontan intraserebral kanamanın major nedeni olan arteriyel mikroanevrizmalar doğurur. HT aynı zamanda idiyopatik atriyal fibrilasyon için de risk faktörüdür. Sistolik HT'nun tedavisi karotis arter stenozunun ilerlemesini yavaşlatır. Tüm inme tiplerinde, kan basıncı yüksekliğinin düşürülmesi, riskin azaltılması için gereklidir (2, 20, 21). İnmenin her tipinde en önemli risk faktörüdür (22).

Diabetes Mellitus (DM):

DM inme için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle retina ve böbrekte küçük damar arteriopatisine neden olur ve bu nedenle serebral küçük damar hastalığı ve laküner infarktlar için de bir risk faktörüdür. DM çoğunlukla başka risk faktörleri ile özellikle de HT ile birlikte görülür (23).

Kalp Hastalıkları:

Kalp hastalıkları inme için tedavi edilebilir önemli bir risk faktörüdür. Akut miyokard infarktüsü, özellikle ilk günler veya takip eden haftalarda, intrakardiyak mural trombus nedeniyle serebral emboliye sebep olabilir. Atriyal fibrilasyonun,

romatizmal kalp hastalığı ve mitral stenoz ile birlikte inme için önemli birer predispozan faktör oldukları bilinmektedir (24).

Prospektif klinik çalışmalar göstermiştir ki laküner infarktlarda potansiyel kardiyoembolik odaklar non-laküner infarktlara göre belirgin olarak daha seyrek görülmektedir. Atrial fibrilasyonun (AF) laküner infarkt ve primer intrakranial hemorajisi olan hastalarda, kortikal infarktları olanlardan daha düşük oranda olduğu gösterilmiştir. Ancak 85 yaş üzeri hastalarda AF daha genç hastalara göre çok daha siktir ve bir risk faktörü oluşturması olasıdır. Tek tük laküner infarktlar kardiojenik embolizme bağlı gelişebilirse de embolijenik kalp hastalığı ile ilişkisini gösteren net deliller yoktur (23).

Geçici İskemik Atak (GİA):

GİA diğer inme risk faktörlerine bağımlı olmakla birlikte inme için önemli bir risk faktörüdür. Laküner GİA'lar kortikal olanlardan daha az sıklıkta infarktla sonuçlanırlar (23).

Obezite:

Özellikle santral obezite genel obeziteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemlidir. Tüm yaş gruplarında her iki cinsteki kardiyovasküler hastalıklar, HT ve DM için risk faktörüdür ve bu şekilde inme için sekonder olarak risk faktörü olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet tavsiye edilmektedir (19).

Sigara:

Özellikle iskemik olmak üzere tüm inmeler için bir risk faktörüdür. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonunu, hematokrit ve kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içmeyi bırakmakla bir risk faktörü de ortadan kalkar (19).

Migren:

Migren ve migrene bağlı inme tanılarının kriterleri çok iyi tanımlanmadığı ve araştırmaların çoğu retrospektif olduğu için, migren-inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İnme hastalarının yaklaşık %10'unda migren anamnezi bulunmaktadır. Migren ataklarının kesin olarak belirlenmesi, migren atağı ile uzamış veya kalıcı nörolojik defisitinin zamansal ilişkisinin olması, diğer vasküler hastalık ve predispozan faktörlerin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir (25).

Oral Kontraseptif Kullanımı:

Oral kontraseptif kullanan kişilerde, genellikle 35 yaş üzeri, HT'u olan, sigara içenlerde inme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek doz östrojen içerenlerde risk daha belirgin iken, düşük doz östrojen ve progesteron içeren ilaçların kullanımı ile serebral infarkt riski azalmaktadır (19).

Düşük Fizik Aktivite:

Tek başına ateroskleroz için risk faktörü olabildiği gibi obeziteye yol açarak da etkili olabilir (23, 26). Orta derecede fizik aktivite kan basıncının azalması, kilo verilmesi, high-density lipoprotein (HDL) kolesterolde artış, low-density lipoprotein (LDL) kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glukoz toleransında düzelleme,

trombosit agregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir (19).

Alkol:

Kronik kullanımı tüm inmeler için risk faktörüdür. Aşırı alkol alımı kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksizmal atriyal fibrilasyonu ve kardiyomiyopatiyi artırır (19).

Karotis Stenozu:

Laküner infarktlı hastaların ortalama %15'inde ipsilateral karotid arterde %50'nin üzerinde stenoz veya oklüzyon saptanabilmektedir ancak bu oran non-laküner infarktlara göre çok daha düşüktür ve bu vakalarda kontralateral karotid arterde de benzer oranlarda stenoz görülmektedir. Laküner ve non-laküner infarktlarda karotis intima-media kalınlığını ölçen bir çalışmada laküner infarktlı hastalarla kontroller arasında fark bulunmazken intima-media kalınlığı non-laküner infarktlılarda belirgin olarak daha fazlaydı. Karotis stenozunun asemptomatik veya sağlıklı kişilerde de saptanabildiği göz önüne alındığında karotid arterlerden embolizm laküner infarktlar için bir risk faktörü olarak kabul görmemektedir ve sadece yaygın aterosklerotik sürecin bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (23).

1.3.İskemik İnmenin Sınıflandırılması:

İskemik inmeler klinik bulguları ön planda tutularak lezyon yeri ve büyüklüğüne göre;

1-Total anterior sirkülasyon infarktları (TASİ)

2-Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları (PASİ)

3-Posterior sirkülasyon infarktları (POSİ)

4-Laküner infarktlar

olarak sınıflandırılabilir.

Temel bazı nörolojik bulgular (motor/duysal, kortikal bulgular ve hemianopsi) değerlendirilerek serebral infarktın yerini ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve böylece prognoz tahmin edilmesi için Oxfordshire Community Stroke Project çalışmasında kullanılan bir sınıflamadır. Bu sınıflama anterior sirkülasyon alanına ait küçük ve büyük infarktları, yani total anterior sirkülasyon infarktı (TASİ) ve parsiyel anterior sirkülasyon infarktı (PASİ); posterior sirkülasyon infarktlarını (POSİ); klinik olarak laküner sendromları ayırt etmektedir (27, 28).

İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi, klinikte çoğu kez imkansız, bazen de tedavi planlaması açısından imkansızdır. Trombüs büyük, orta ve küçük boy arterleri etkileyebilir. Emboli kaynağı kalp veya proksimal arterler olabilir. Hemodinamik infarktların tipik olarak major serebral arterlerin sulama alanları arasında kalan sınır bölgelerinde oluştuğu bilinmekle birlikte, beyin arterlerinin sulama alanlarındaki büyük değişkenlik nedeniyle sınır sulama alanı infarktları, kortikal dal tıkanmasına bağlı infarktın güvenilir bir şekilde ayrılamaz.

Bu nedenlerle, iskemik inmelerin klinik bulgular ile pratikte uygulanabilen laboratuvar yöntemlerinin yardımıyla güvenilir bir şekilde tanımlanabilen ve yaklaşım- tedavi açılarından farklılıklar gösteren etyolojik subtiplere ayrılması gereklidir. İskemik inmeler 1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre etyolojik

subgruplara ayrılmıştır. Buna göre iskemik infarktler aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (29):

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün)
4. Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme
5. Nedeni tam bilinmeyen (kriptojenik) iskemik inme
 - i. Birden fazla açıklayıcı nedene bağlı iskemik inme
 - ii. Yeterli inceleme yapılmış ancak neden saptanamamış iskemik inme
 - iii. Yetersiz inceleme

1.3.1.1. Geniş Arter Ateroskleroza:

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskleroza bağlıdır (4). Ateroskleroza bağlı infarkt oluşumunda iki ana yol vardır. Birincisi büyük damarların bifürkasyon veya kıvrılma yerlerindeki plak bölgelerinde akut tromboz gelişmekte ve progresif stenoz ile lümeni daraltmaktadır. Sonuçta büyük arter tıkanmaları gelişmektedir (3).

En çok plak görülen yerler (14):

- Karotis arter bifürkasyonu,
- Orta ve ön serebral arter çıkış yerleri,
- Vertebral arterin subklavian arterden çıkış yerleridir.

Bir diğerk mekanizma ise aterosklerotik plaktan kopan parçaların (arterden artere emboli) infarkt oluşturmasıdır.

1.3.1.2.Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluştur (30). Kardiyak aritmiler, nonvalvüler atrial fibrilasyon, hasta sinüs sendromu, ventriküler fibrilasyon, akut miyokard infarktüsü (sol ventrikülde), sol ventrikül anevrizması, valvüler kalp hastalığı, romatizmal mitral kapak hastalığı, prostetik kalp kapağı, mitral valv prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit gibi nedenlerle ortaya çıkar (20).

1.3.1.3.Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner İnfarkt):

I.Tanım ve Tarihçe:

Laküner infarktlar beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olabilen ve penetran arterlerin oklüzyonuna bağılı olarak gelişen küçük iskemik lezyonlardır. İlk kez 1838'de Dechambre küçük serebral infarktlar için 'lakün' tanımını kullanmıştır ve bundan birkaç sene sonra Durand-Fardel postmortem incelemede beyinde çok sayıda küçük delik saptamış ve buna 'etat criblé' adını vermiştir.

Fisher'in 1965'te laküner sendromları tanımlamasından sonra laküner infarktlar daha dikkat çekmiş ve BBT'nin klinik kullanıma girmesi ile 1980'li yılların başından itibaren bu konuda vaka serileri yayınlanmaya başlanmıştır. 'Lakün' terimi Latince boşluk veya delik anlamına gelen 'lacuna' sözcüğünden kaynaklanmaktadır ve infarkt dokusunun makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasından sonra geriye kalan küçük boşluğu tanımlamaktadır (23).

II. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri:

Laküner infarktlar tüm iskemik inmelerin %25'ni oluşturur (4). Laküner infarktlarda risk faktörlerinin dağılımına baktığımızda ilk sırayı %68 ile HT almakta ve onu %36 ile sigara, %27 ile DM, %21 ile koroner arter hastalığı, %19 ile GİA, %16 ile karotis stenozu, %8 ile kardiyembolik odak izlemektedir (Tablo1). Alkol kullanımı, hiperkolesterolemi, hiperfibrinojenemi, artmış hematokrit düzeyi, obezite, oral kontraseptif kullanımı, fiziksel aktivitede azalma, homosistein yüksekliği, orak hücreli anemi ve migren diğer olası risk faktörleri arasında sayılabilir (26, 31).

Tablo 1: Laküner infarktlarda serebrovasküler risk faktörlerinin sıklığı:

Risk faktörü	%
Hipertansiyon	68
Sigara	36
Diabetes Mellitus	27
Koroner Arter Hastalığı	21
Geçici İskemik Atak	19
Karotis Stenozu	16
Kardiyoembolik Odak	8

III. Etyopatoloji:

Laküner infarktlar büyük serebral arterlerin küçük penetran terminal dallarının oklüzyonu sonucunda oluşurlar. Bu dalların kollateralleri olmadığı için oklüzyonları besledikleri bölgelerde infarkt ile sonuçlanmaktadır.

Laküner infarktların etyolojisinde iki ana mekanizma olduğu öne sürülmektedir:

- 1- Küçük damar lipohiyalinozisi (fibrinoid nekroz)

2- Küçük damar ateromatozisi (mikroateromatozis)

Lipohyalinoziste artmış arteriyel basınç, küçük penetran arterin duvarında yavaş ilerleyen bir hasara neden olur ve damar lümeni fibröz bağ dokusu veya fibrinoid materyal ile tıkanır. Bu hastalarda HT ve periventriküler beyaz cevher değişikliği daha sık olup, bu değişiklik birden fazla asemptomatik küçük lakün ile kendini gösterebilir. Bu grupta intrakranial hemorajiler de sıktır.

İkinci mekanizma mikroateromatozistir ve penetran arteri tıkayan ateromatöz bir lezyon vardır. Aterom ya penetran arterin proksimalinde lokalize olur (mikroateroma) ya da penetran arterin büyük arterle birleşim yerinde olur (junctional aterom).

Ateroskleroz, penetran arteri doğrudan etkilemeden de laküner infarkta neden olabilir. Büyük damardaki bir aterosklerotik plak penetran arterin çıkış yerini tıkayarak perfüzyonunu bozabilir (mural ateroma). Küçük damar ateromatozisi olan hastalarda genellikle tek semptomatik lakün vardır. Diğer bir neden olarak, büyük arterlerin ileri stenoz ya da oklüzyonlarında distaldeki küçük penetran arterlerin sulama alanlarında laküner infarktlar gelişebilir. Bu çok sık görülen bir mekanizma değildir ve daha çok, ayrı bir etyopatolojik grup olarak kabul edilen sentrum semiovale infarktlarının bir mekanizmasıdır. Vaskülit, polisitemia vera, primer antifosfolipid sendromu, esansiyel trombositemi, nörosifiliz ve menenjit de laküner infarktların nadir sebepleri arasında sayılabilir (23, 32, 33).

IV. Klinik:

Laküner infarktların en sık rastlandıkları bölgeler sırayla putamen, nükleus kaudatus, talamus, pons, internal kapsül ve korona radiatadır. Boyutları genelde 3-15 mm'dir ve daha çok büyük olanlar semptomatiktir. Ancak laküner infarktların %80'nin asemptomatik seyrettiği bilinmektedir. Klinik bulgular infarktın lokalizasyonuna ve boyutuna göre değişebilir. Bulgular hastaların %75'inde birkaç dakika ile birkaç saat içerisinde gelişir ve yerleşir. Kalan vakalarda günler içerisinde progresyon gösteren subakut bir seyir gözlenir (34). İlk kez 1965 yılında Fisher tarafından tanımlanan laküner sendromlar yıllar içerisinde başka araştırmacıların da katkısıyla daha da netleşmiştir.

Laküner inmelerin görülme sıklıkları aşağıdaki gibidir:

- 1- Pür motor inme %57
- 2- Pür sensöriyel inme %9
- 3- Sensörimotor inme %18
- 4- Ataksik hemiparezi %6
- 5- Dizartri-beceriksiz el sendromu %5

IV.1.Pür Motor İnme (PMİ):

PMİ, duyu, görme alanı bozukluğu, afazi, apraksi veya agnozinin eşlik etmediği yüz, kol ve bacağın tam veya tam olmayan parezsidir. Lezyon internal kapsül, pons, bazal ganglionlar, serebral pedinkül ve medüller piramitte olabilir (30).

IV.2.Pür Sensöriyel İnme (PSİ):

PSİ, klinik olarak kontrateral vücut yarısında tek başına parestezi veya hipoestezi şeklindedir ve ek olarak kuvvet kaybı, hemianopsi ve yüksek kortikal fonksiyonlarda etkilenme görülmez.

PSİ'de hastaların %74'ünde yüz, kol ve bacak eşit oranda etkilenir. Kalan vakalarda yüz ve kol veya kol ve bacak şeklinde ikili bir kombinasyon görülür. Lezyon talamus ventral posterior nükleus, korona radiata, parietal beyaz cevher, ponsa olabilir. Uyuşmalar olguların bir kısmında başlangıçtan itibaren sürekli, bir kısmında ise GİA'lar şeklindedir (35).

IV.3.Sensörimotor İnme (SMİ):

Bu laküner inme tipinde motor ve duysal defisitler kombine olarak görülür ve klinik olarak kortikal infarktlardan ayrılması güç olmakla beraber SMİ'de kortikal bulgu görülmez. Genellikle duysal komponent öncedir ve motor komponent bundan sonra gelişir. Lezyon internal kapsül, talamokapsüler, bazal ganglionlar, pons, talamus ve korona radiatada olabilir (36).

IV.4.Ataksik Hemiparezi (AH):

Ataksik hemiparezi piramidal ve serebellar bulguların aynı tarafta görülmesiyle karakterize bir sendromdur. Lakün lokalizasyonu pons, korona radiata veya internal kapsüldedir. Nadiren talamik lakünlerde de görülebilir. Ataksiye ek olarak aynı taraftaki kol ve bacakta hafif derecede bir hemiparezi görülebilir. Klinik bulgular lezyonun kontrateralindedir. Nistagmus saptanabilir ve nadiren hafif derecede bir duyu kaybı da sendroma eşlik edebilir (23).

IV.5.Dizartri-Beceriksiz El Sendromu (DBES):

Bu laküner inme tipinde klinikte dizartri, disfaji ve lezyona kontrlatel tarafta yüzde kuvvetsizlik, dilde deviyasyon, kolda beceriksizlik ve ekstansör plantar yanıt görülür. Lezyon lokalizasyonu genellikle pons veya internal kapsüdedir (37).

IV.6.Diğer Klinik Bulgular:

Kore, parkinsonizm, hemiballismus ve distoni laküner infarktlarla ilişkili olarak tanımlanmış olan hareket bozukluklarıdır (21). Nadiren izole dizartri görülebilir. Beyin sapı lakünlerinde horizontal veya vertikal bakış bozuklukları, izole 3. sinir felci, Claude sendromu, Benedikt sendromu, internükleer oftalmopleji, pür motor hemipleji ile 6. sinir felci ya da bir buçuk sendromu da izlenebilir (23).

Tablo 2: Laküner sendromların en sık lokalizasyonları

Laküner sendrom	Lokalizasyon
Saf motor inme	İnternal kapsül, pons, bazal ganglionlar, serebral pedinkül, medüller piramid
Saf sensöriyel inme	Talamus ventral posterior nukleusu, pons, korona radiata, parietal beyaz cevher
Sensörimotor inme	İnternal kapsül, talamokapsüler, bazal ganglionlar, pons, talamus, korona radiata
Ataksik hemiparezi	Pons, korona radiata, internal kapsül, talamus
Dizartri-beceriksiz el sendromu	Pons, internal kapsül, korona radiata

IV.7.Laküner İnfarktlarda Prognoz:

Laküner infarktların prognozu kortikal infarktlardan daha iyidir. Bunun nedenleri arasında lezyonun daha küçük olması, iyileşmenin daha hızlı olması ve buna bağlı sekonder komplikasyonlara bağlı ölümlerin daha az olması sayılabilir. İlk 30 gündeki mortaliteler karşılaştırıldığında bu laküner infarktlar için %1-3 iken kortikal infarktlar için %12-15'tir. Birinci yılın sonunda ise laküner infarktlı hastaların %85-97'si hayatta kalırken bu oran kortikal infarktlar için %65-75'e düşmektedir. İnfarktan bir yıl sonraki bağımsız yaşam sürdürebilme oranlarıda laküner infarktlar için daha yüksek olarak bildirilmektedir (23).

Daha uzun süreli prognostik çalışmalarda da laküner inmenin prognozunun daha iyi olduğu bulunmuştur. Rekürrens sıklığı incelendiğinde laküner infarktlarla kortikal infarktların arasında önemli bir fark olmadığı göze çarpmaktadır (23).

1.3.1.4.Diğer Belirlenen Etyolojiler:

Bu grupta, santral sinir sisteminin primer ve sekonder vaskulitleri, CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) ve serebral amiloid anjiopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, mitokondriyal hastalıklar, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır ve tüm iskemik inmelerin %5'inden az yer tutarlar.

1.3.1.5.Nedeni Saptanamayanlar:

Bu grupta, ayrıntılı tetkiklere rağmen etyolojisi bulunamayan serebral infarktlarla, yeterli tetkik edilemeyen vakalar yer alır.

2.OTONOM SİNİR SİSTEMİ:

Otonom sinir sistemi (OSS), sinir sisteminin istem dışı çalışan ve efektör organların fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir parçasını oluşturur; kalp kası, iç organların düz kası ve bezler olmak üzere hedef dokuların kontrolünü sağlar. Vücudun iç ortamının belli sınırlardaki sabitliğinin de korunmasına yardımcıdır. OSS, fonksiyonlarını düzenleyen efferent yollar, afferent yollar ve beyin ile omurilikteki nöron gruplarını içerir. Omurilikte otonom refleks aktivitesi otonom regülasyonda ve homeostaziste önemli bir yer oluşturur; ancak beyin sapı ve hipotalamus gibi supraspinal merkezler tarafından kontrol edilir; böylece merkezi sinir sistemi içerisinde hiyerarşik bir organizasyon bulunur (1).

OSS'nin periferik ve merkezi sinir sistemi boyunca dağılan sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniofasial) olarak iki bölümü vardır. Sempatik ve parasempatik bölümlere ayrılma, anatomik, nörotransmitter ve fizyolojik etkilerdeki farklılıklar temeline dayanır (38).

OSS'nin büyük bir bölümü serebrospinal aksın dışında yerleşmiştir ve innerve ettiği yapılara yakın olarak bulunmaktadır. Somatik sinir sisteminde, SSS ve efektör organ arasında tek bir motor nöron köprüsü bulunurken OSS'de daima bu fonksiyonu yerine getiren iki motor nöron vardır (39).

2.1.Sempatik Bölüm (Pars Sympathica):

Sempatik sistem, otonom sistemin iki bölümünden daha büyük olanıdır ve innerve ettiği birçok abdominopelvik organ, ter bezleri, kıl folikülleri, akciğerler ve kalp ile vücut boyunca geniş olarak yayılmıştır.

Sempatik sistemin fonksiyonu, vücudu tehlike ve acil durumlar için hazır tutmaktır. Sempatik sistem kalp hızını artırır, bağırsak ve derideki arteriollerini daraltır (38).

2.1.1.Efferent Sinir Lifleri:

Sempatik kısım veya torakolomber çıkış, medulla spinalisin 8. servikal veya 1. torakal segmenti ile lomber 1. 2. veya 3. segmentleri arasında; intermediolateral sütündeki hücrelerden kaynaklanan preganglionik lifler ve bağlantılarından oluşur (40). İntermediolateral boynuzda yerleşen hücre kolonları Clarke'ın dorsal nükleusu ya da nükleus torasikus adını alırlar. Bu hücre grupları medulla spinalisin VII. laminasında bulunurlar ve burada vazomotor merkezlerden, lokus seroleustan ve hipotalamustaki çeşitli merkezlerden gelen yollar sonlanır. Sempatik pregangliyonik nöronların aksonları, buldukları segmentten çıkan ön kökler içinde medulla spinalisi terk ederler (41).

Ön kökler içinde medulla spinalisi terk eden lifler rami communicantes albi yolu ile trunkus sempatikusun paravertebral gangliyonlarına geçerler. Trunkus sempatikuslar kolumna vertebralisin tüm uzunluğunca her iki yanına sıralanmış gangliyonlu sinir zincirleridir. Boyunda her bir zincir 3 gangliyon, toraksta 11 veya 12 gangliyon ve pelviste 4 veya 5 gangliyon içerir (38).

Bu pregangliyonik liflerin bazıları eksitator nöronlarla sinaps yaparak torasik spinal sinirlere geçerler. Bazı lifler boyun bölgesindeki gangliyonlarda sinaps yapmak üzere truncus sympathicus içinde yukarıya doğru (kranial olarak) seyrederler. Diğer lifler gangliyonları sinaps yapmadan geçerler; truncus

sympathicus'u n. splanchnicus majör, n. splanchnicus minör ve n. splanchnicus imus olarak terkederler (38).

Sempatik sistemin önemli bir parçası olan adrenal medulla splanchnik sinirler yolu ile pregangliyonik lifler tarafından doğrudan innerve edilirler (42, 43).

Sempatik sinir sisteminin pregangliyonik lifleri kısa, postgangliyonik lifleri uzundur. Pregangliyonik lifler nikotidik reseptörleri etkiler ve nörotransmitter olarak asetilkolin kullanırlar. Postgangliyonik lifler ise transmitter olarak noradrenalin kullanarak sempatik reseptörleri etkilerler. Ayrıca ekrin ter bezlerini innerve eden sempatik lifler asetilkolin kullanırlar (1, 43, 45).

2.1.2.Afferent Sinir Lifleri:

İç organlardan duyu ileten afferent miyelinli lifler sempatik gangliyonlardan sinaps yapmadan geçerler. Bu lifler spinal sinire geçip, o sinire ait gangliyon spinaldeki nöron gövdelerine ulaşırlar. Merkezi uzantılar medulla spinalise girer ve lokal refleks yayının afferent komponentini oluştururlar veya hipotalamus gibi üst merkezlere yükselirler (38).

2.2.Parasempatik Bölüm (Pars Parasympathica):

2.2.1.Efferent Sinir Lifleri:

Beyin sapındaki gri cevherin pregangliyonik hücre gövdelerinden (nucleus n. Oculomotori'nin medial bölümü, Edinger Westphal çekirdeği, nucleus salivatorius superior ve inferior) ve sakral omuriliğin orta üç segmentinden (S2-4) çıkar. Buradan çıkan çoğu pregangliyonik lifler merkezi orijinlerinden innerve ettikleri organ

duvarına veya barsak duvarındaki Meissner ve Auerbach pleksusları ile bağlantılı sinaps yaptıkları terminal gangliyon hücrelerine kadar kesintisiz uzanırlar.

Dört kranial sinir, pregangliyonik parasempatik lifler taşır. N. oculomotorius, n. facialis ve n. glossopharyngeus başa parasempatik veya visseral lifler taşır. Bu sinirlerdeki parasempatik aksonlar ganglion ciliare, pterygopalatinum, submandibulare ve oticum'daki postgangliyonik aksonlarla sinaps yapar. Bütün parasempatik sinir liflerinin %75 kadarı N.Vagus içindedir (1).

Sakral nöronların aksonları kendi düzeyindeki spinal sinirlerin ön kökleri içinde omuriliği terk eder. Daha sonra sakral sinirlerden ayrılarak nervi splanchnici pelvici'leri oluşturur. Nervi splanchnici pelvici parasempatik liflerini, plexus hypogastricus aracılığı ile kalın barsağa, pelvis organları ve genital organlara taşır (1, 38).

2.2.2.Afferent Sinir Lifleri:

İç organlardan duyu taşıyan afferent liflerin hücre gövdeleri ya bazı kranial sinirlerin duysal gangliyonlarında ya da sakrospinal sinirlerin spinal gangliyonlarındadır. Bu liflerin bazıları miyelinli olsada çoğu lif miyelinsiz olup yavaş iletiye sahiptir. Omuriliğe giden visseral afferent lifler orta sakral, torakal ve üst lumbar sinirlerle; seksüel cevapların, miksiyon, defekasyonun kontrolünde açlık, mide bulantısı ve yeri belli olmayan hafif ağrılarla ilgili bilgilerin düzenlemesinde rol alır. 9. ve 10. kranial sinirler içindeki visseral afferent aksonlar kalp, büyük damarlar ve solunum ile gastrointestinal yoldan beyin sapına çeşitli duyular taşır. Afferent lifler aynı zamanda spesifik reseptörler (baroreseptörler, kemoreseptörler) aracılığı ile kan basıncını, solunum hızını ve derinliğini, kalp hızını regüle eden reflekslere de

katılırlar (1, 44) Basınçla uyarılan bu baroreseptörler arcus aortae ve sinüs caroticus'ta yerleşmiştir. Hipoksiye duyarlı olan kemoreseptörler aorta ve glomus caroticum'da bulunur. Kemosensitif bir alan medulla oblongata'da yerleşmiş olup serebrospinal sıvı içerisindeki pH ve pCO₂ değişikliklerine göre uyarı özellikleri gösteren medüller kemoreseptör nöronları içerir. Visseral duysal reseptörler, hipotalamus ve retiküler formasyonda da bulunurlar. Bu bölgede kan osmolalitesi değişiklikleri, kan şekeri seviyeleri ve serum elektrolit düzeyi değişimlerini algırlarlar (1, 44).

2.3.Otonom Sinir Sisteminin Organizasyonu:

Otonom pleksuslar sempatik ve parasempatik liflerin dağılımını sağlayan geniş sinir ağlarıdır. Toraks, abdomen ve pelviste bulunurlar. Bu pleksuslardan çıkan sinirler iç organları innerve ederler. Toraksta plexus cardiacus, pulmonalis ve oesophageus bulunur. Karındaki pleksuslar aorta ve dallarını takip ederler; bu pleksusların alt bölümleri takip ettikleri aort dallarına göre adlandırılırlar: plexus coeliacus, plexus mesentericus superior, plexus mesentericus inferior, plexus aorticus abdominalis. Pelviste plexus hypogastricus superior ve plexus hypogastricus inferior bulunur (1, 38).

Otonom ganglion, postganglionik nöronlar üzerinde preganglionik sinir liflerinin sinaps yaptığı yerdir. Ganglionlar OSS'nin efferent sinir liflerinin seyri boyunca yer alırlar. Sempatik ganglionlar truncus sympathicus'un oluşumuna katılırlar veya prevertebral konumda yer alırlar. Parasempatik ganglionlar ise iç organlara yakın olarak veya duvarlarının içinde yer alırlar (38).

2.4.Otonomik Transmitterler:

OSS'nin temel transmitterleri asetilkolin (ACH) ve norepinefrin (NE)'dir. Bu transmitterler tüm visseral fonksiyonları iletirler.

Tüm pregangliyonik sonlanmalarda ACH açığa çıkar. Ayrıca parasempatik postgangliyonik nöronlardan ve ter bezleri ve bazı kaslardaki kan damarlarını innerve eden sempatik postgangliyonik lif uçlarından da ACH salınır (1).

NE, çoğu sempatik postgangliyonik nöronların transmitter maddesidir. NE'in etkili olduğu hedef dokular çeşitli maddelere duyarlılıklarına göre iki gruba ayrılırlar. Bu durum hedef dokuda iki tip katekolamin reseptörlerinin varlığına dayanmaktadır: alfa (α) ve beta (β) reseptörleri. Alfa reseptörün iki alt grubu (α_1 ve α_2) ve beta reseptörün iki alt grubu (β_1 ve β_2) vardır. Genel olarak α reseptörler vazokonstriksiyon, bağırsak relaksasyonu ve pupil dilatasyonuna aracılık eder. β reseptörler ise vazodilatasyon (özellikle kaslarda), bronş dilatasyonunu sağlar ve kalp atım hızını ve kasılmasını artırır (1, 39).

2.5.Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü:

OSS'ne ait liflerin seyri boyunca değişik seviyelerde önemli regülatör merkezleri vardır: Limbik sistem ve hipotalamus, mezensefalon, pons, medulla oblongata serebral neokorteks, medulla spinalis ve enterik sinir sistemi (1, 43, 44).

Hipotalamus visseral ve endokrin sistemin refleks kontrolünün en önemli merkezidir. Hipotalamusun arka bölümü sempatik, ön bölümü parasempatik fonksiyonla ilgilidir. Hipotalamusun yaygın ve kompleks lif bağlantıları vardır. Hipotalamus olfaktor duysal yollardan, limbik sistemden, bazal ganglionlardan,

talamustan, subtalamik nukleustan, frontal korteksten ve retiküler formasyondan lifler alır. Çeşitli bölgelerle doğrudan veya dolaylı ilişki kurar (1, 46).

Hipotalamusun posterior ve lateral bölgelerinin uyarılmasıyla sempatik cevaplar, anterior bölgenin uyarılmasıyla da parasempatik cevaplar ortaya çıkmaktadır (44). Uzun süreden beri serebral korteksin ve limbik sistemin çeşitli bölümlerinin uyarılması ile çeşitli otonomik etkilerin ortaya çıktığı ve bunun da hipotalamusla sağlandığı bilinmektedir. Bununla bağlantılı olarak Miller ve arkadaşlarının 1970'de yaptığı çalışma önemlidir; OSS'nin belli bir oranda istemli kontrol altına alınabileceği ve hipertansif hastaların, kan basınçlarını düşürmek için alıştırılabilecekleri savunulmaktadır. Beynin üst merkezlerinin, OSS'nin aktivitelerini etkileyebileceği, aritmi ve miyokard infarktüsüne yol açabileceği de düşünülmektedir (38). Limbik sistem oldukça kompleks, inen ve çıkan liflerle bağlantıları içerir. Visseral beyin olarak adlandırılan limbik sistem orbitofrontal korteks, hipotalamus, orta beyin ile önemli fonksiyonel bağlantılar kurar (1, 44). Son zamanlarda insüler korteksin otonomik fonksiyonlar üzerine önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (47, 48, 49).

2.6.Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu:

Ortostatik hipotansiyon en çok dikkat çeken otonomik fonksiyon bozukluğu semptomudur. Postural hipotansiyon baş ağrısı, boyun/omuz ağrısı, göz kararması veya görme zorluğunu içeren pek çok semptomu neden olabilir (52).

Kardiyovasküler kontrol bozukluğunu içeren diğer belirtiler, barorefleks fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan supin HT, taşikardi, postprandial hipotansiyon, bradikardi ve çeşitli kardiyak aritmilerdir (53).

Tükrük sekresyonunda değişiklikler; ter bezlerinde anhidroz, hiperhidroz veya hipohidroz; persitalizmde artma ya da azalmaya bağlı kabızlık veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar; pupillada miyozis veya midriazis; idrar yapmada güçlük, idrar tutamama, sık idrara gitme gibi mesane disfonksiyon belirtileri; impotans diğer otonomik fonksiyon bozukluğu belirtileridir (6).

OSS'ni etkileyen hastalıklar ve ilaçları içeren bir sınıflandırma Tablo 3'te gösterilmiştir. Otonomik disfonksiyon hastalığının prognozunu kötü yönde etkilediğinden, otonom disfonksiyonun klinik olarak belirlenmesi önemlidir (6).

Tablo 3: Otonom sinir sistemini etkileyen hastalıklar

Primer Otonomik Yetmezlik

Kronik

Pür otonomik yetmezlik

Parkinson belirtileri ile beraber

Serebellar ve piramidal belirtilerle beraber

Multisistem atrofi ile beraber

Akut veya Subakut Otonom Yetmezlik veya Disfonksiyon

Sekonder Otonom Yetmezlik veya Disfonksiyon

Santral

Tümör

Demyelinizan hastalıklar

Enfeksiyonlar (tetanoz ve poliomiyelit)

Spinal

Travma

Siringomiyeli

Tümör

Transvers miyelit

Periferel

Guillain Barre sendromu

Diabetes mellitus

Böbrek yetmezliği

Amiloidoz

Porfiri

Neoplazm

Feokromasitoma

Lambert-Eaton sendromu

Konjenital duysal nöropatiler

İlaçlar ve toksinler

Santral etki ile

Klonidin

Metildopa

Rezerpin

Barbitüratlar

Anestetikler

Periferik etki ile

Sempatik aktivite artışı

Monoamin oksidaz inhibitörleri

Beta reseptör stimülatörleri

Amfetaminler

Parasempatik aktivite azalması

Antidepresanlar

Antikolinergikler

Botolinium toksini

Parasempatik aktivite artışı

Kolinomimetikler

Antikolinesterazlar

Toksinler

Arsenik

Civa

Talyum

Alkol

2.7.Otonom Sinir Sistemi Değerlendirilmesi:

Klinikte otonom sistem fonksiyonları çeşitli testlerle değerlendirilebilir. Kantitatif, kolay uygulanabilir, güvenilir ve noninvazif testler olarak sempatik deri yanıtı (refleks sempatik aktiviteyi ölçer) ve R-R interval değişkenliği (parasempatik vagal fonksiyonu ölçer) kliniklerde kullanılmaktadır. Bu testler birçok EMG laboratuvarında rutin olarak otonom sistem değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (11). Bunların yanında otonom bozuklukları ortaya çıkarmakta, klinik etkilerini doğrulamakta ve tanıya yardımcı olarak kullanılabilen çeşitli basit ve aydınlatıcı testler vardır. Bazıları özellikle sempatik fonksiyon anormalliklerine, bazıları parasempatik ve baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gerekebilmektedir. İdeal bir otonomik test uygulanımı için hasta rahat ve sakin olmalı, en az bir gündür ilaç kullanımı, kafein, alkol, sigara, ağır egzersiz gibi test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınılmalıdır. Ortam ısı 22-23°C düzeyinde vücut sıcaklığı ise 34°C üzerinde olmalıdır. Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler tablo 4’de gösterilmiştir (50).

Tablo 4: Klinik otonomik fonksiyon testleri

TEST	Normal Yanıt	Refleks arkın ana bölümü
Noninvaziv testler		
Ayakta veya vertikal	KB düşmesi $\leq 30/15$ mmHg	Afferent ve sempatik efferent dallar
Ayakta kalp hızı yanıtı	Yükselme 11-90 nabız/dak 30/15 oranı $\geq 1,04$	Vagal afferent ve efferent dallar
İsometrik egzersiz	Diastolik kan basıncında yükselme 15 mmHg	Sempatik efferent dallar

Solunumla kalp hızı değişkenliği	Maksimum-minimum kalp hızı ≥ 15 nabız/dak	Vagal afferent ve efferent dallar
Valsalva oranı	$\geq 1,4$	Afferent ve efferent dallar
Ter testleri	Vücut ve ekstremitelerin fazla terlemesi	Sempatik efferent dallar
Plazma noradrenalin düzeyi (Tilt sırasında)	Horizontalden vertikale geçişte	Sempatik efferent dallar
Plazma vazopressin düzeyi	Hipotansiyonun indüklemesiyle	Tilt sırasında yükselme Afferent dallar
Akson refleksi	Lokal piloereksiyon	Sempatik efferent dallar
İnvaziv testler		
Valsalva manevrası (uygun arteriyel kateter veya devamlı noninvaziv KB ölçümü)	Faz 1: KB yükselmesi Faz 2: Tedrici KB azalması sonrası plato, taşikardi Faz 3: KB düşmesi Faz 4: KB yükselmesi, bradikardi	Afferent ve sempatik efferent dallar
Barorefleks sensitivitesi	1-Yükselen KB'nin indüklenmesi ile kalp hızı yavaşlaması 2- İndüklenen KB	1-Parasempatik afferent ve efferent dallar 2-Afferent ve efferent dallar yükselmesine sabit yanıt
Basınç yapan ilaçların infüzyonu	1-KB yükselmesi 2-Kalp hızının yavaşlaması	1-Adrenerjik reseptörler 2-Parasempatik afferent ve efferent dallar
Vazomotor kontrolün diğer testleri		
İşinsal vücut ısınması	Elde kan akımı artışı	Sempatik efferent dallar
Eli sıcak suya batırma	Karşı taraftaki elde kan akımı artışı	Sempatik efferent dallar

Soğuk basınç testi	Sempatik akımının azalması, KB yükselmesi	Sempatik efferent dallar
Emosyonel stres	KB yükselmesi	Sempatik efferent dallar
Pupil innervasyonu testleri		
%4 kokain	Pupil dilatasyonu	Sempatik innervasyon
%0,1 adrenalin	Yanıt yok	Postganglionik sempatik innervasyon
% 1 hidroksumfetamin hidrobromid	Pupil dilatasyonu	Postganglionik sempatik innervasyon
%2,5 metakolin 0,125 pilokarpin	Yanıt yok	Postganglionik sempatik innervasyon
KB=Kan basıncı		

2.7.1.Sempatik Deri Yanıtı (SDY):

Sudomotor liflerin durumunu saptamak için kullanılan dolaylı yöntem galvanik deri yanıtıdır. Galvanik deri yanıtı ter bezi hücre membranındaki iyon hareketlerine bağlı olup sudomotor aktiviteyi yansıtır. Galvanik deri yanıtına dayanarak Shahani ve arkadaşları SDY olarak bilinen tekniği tanımlamışlardır (11, 12).

SDY çeşitli iç ve dış uyarımlarla multisinaptik bir refleks olarak deri yüzeyinde ortaya çıkan voltaj değişikliğidir ve yanıtın ter bezlerinin senkronize aktivasyonu ile oluştuğu kabul edilir. Refleks arkının afferent bölümünü periferik sinirlerin geniş miyelinli duyu lifleri, oditör ve optik sinirler, efferent bölümünü ise sempatik sudomotor lifler oluşturur. Refleksin meydana gelmesinde mezensefalik retiküler formasyon ve posterior hipotalamusun önemli rolü olduğu, serebral korteksin de kortikoretiküler bağlantılar yolu ile yanıtın düzenlenmesinde rol

oynadığı düşünülmektedir. Uyarıya alışma veya dikkat azalması ile SDY amplitüdüleri düşebilmektedir (7, 12)

SDY analizi uygulanabilirlik yönünden kolay olmakla birlikte latans ve amplitüdülerin oldukça değişken olması anormalliğin belirlenmesinde güçlüğüne neden olmaktadır. Bu nedenle bazı laboratuvarlar sadece yanıtızlığı anormallik kabul etmektedir (12). Bazı çalışmalarda kısa aralıklarla elde edilen birkaç yanıtın amplitüdü ve latans ortalaması alınıp, normal değerlerle karşılaştırılarak SDY'nın anormal olup olmadığına karar verilmektedir (7, 8).

2.7.2.R-R İnterval Değişimi:

1973 yılında Wheeler ve Watkins, otonom disfonksiyonlu hastalarda vagal denervasyon belirtisi olarak, kalp hızındaki normal değişimlerin azalmış veya kaybolduğunu göstermişlerdir (12). R-R interval değişkenliğinin nöral kontrolü, parasempatik reflekslere dayanır. Vagus çekirdeğinde oluşarak ince miyelinli vagus lifleri ile kalbe iletilen parasempatik uyarı, kalp üzerinde tonik inhibitör etki sağlar. Vagus çekirdeği, baroreseptörler ve diğer periferik reseptörlerden uyarı alan traktus solitarius çekirdeği tarafından kontrol edilir. Normal R-R interval değişkenliği karmaşık beyin sapı reflekslerine dayanır. Sağlam vagal innervasyon ve beyin sapı fonksiyonları normal R-R interval değişkenliği için gereklidir. Bunun yanında serebral korteksinde bu fonksiyon üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir (9, 12).

R-R interval değişkenliği ise basit ve güvenilir bir test olup parasempatik sinir sisteminin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Standart EMG cihazları ile kaydedilebilir. R-R intervallerinin birçok indeksleri (R-R

intervallerin standart sapması, intervallerin ardışık farkları, istirahat ve hiperventilasyon ile değişimi) kullanılmaktadır (11, 13).

R-R interval değişkenliğinde azalma parasempatik fonksiyonda bir bozukluğu gösterir. Çeşitli periferik nöropati yapan hastalıklar ve santral sinir sistemini tutan bazı hastalıklarda otonom bozukluğun araştırılmasında kullanılmıştır (9, 10, 51, 52).

2.8. İnmede Otonom Disfonksiyon:

Santral sinir sistemini tutan hastalıklar sonrasında da otonom disfonksiyon gözlenebilir. Hachinski ve arkadaşları ratlarda yaptıkları bir çalışmada, sağ orta serebral arter oklüzyonundan sonra, sol orta serebral arter oklüzyonu sonrasında göre plazma noradrenalin düzeylerinde daha anlamlı bir artış bulmuşlar ve serebral lezyonlarda otonom aktivitenin asimetrisini kanıtladıklarını belirtmişlerdir (53).

Sağ hemisfer, otonomik sistemin kardiyak fonksiyonunu sol hemisferden daha fazla kontrol eder. Rosen ve arkadaşları, Zamrini ve arkadaşları, dirençli epilepsili hastalara intrakarotid amobarbital enjeksiyonu yapmışlar ve sol hemisferin inaktivasyonu ile kalp hızında artış, sağ hemisferin inaktivasyonu ile ise kalp hızında azalma olduğunu saptamışlardır (54). Lane ve arkadaşları; inmeli olgularda holter kayıtlama ile sağ taraf lezyonu olan olgularda supraventriküler taşikardinin, sol taraf lezyonu olan olgularda ise ventriküler taşikardinin daha sık olduğunu belirlemiş ve beynin sağ tarafının supraventriküler, sol tarafının ise ventriküler kontrol ile ilgili olduğunu yorumunda bulunmuşlardır (55). Oppenheimer ve arkadaşları insanlarda epileptik cerrahi sırasında sağ ve sol insülar korteksi uyararak kardiyovasküler etkileri kaydetmişler, sağ taraf uyarımı ile taşikardi ve pressör yanıt, sol taraf uyarımı ile bradikardi ve depressör yanıt elde etmişler (48). Oppenheimer, nedeni

belirlenemeyen ani ölümlerde insüler korteksin rolü olabileceğini ileri sürmüştür (49).

Korpelainen, inmeli olgularda SDY'larının bilateral baskılanmış olduğunu saptayarak, önceki çalışmalarda kanıtlanan sempatik hiperaktiviteye ek olarak refleks sempatik aktivitede azalma olduğunu belirtmiştir (7). Linden ve arkadaşları da benzer bir çalışma yapmışlar ve Korpelainen'in bulgularını desteklemenin yanı sıra SDY ölçümlerinin asimetrik olduğunu saptamışlardır (8).

Erciyas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da inmeli hastalarda SDY latans değerlerinin daha uzun, amplitüd değerlerinin ise daha düşük olduğu saptanmıştır (44). Korpelainen ve arkadaşları, inmeli olgularda R-R interval değişkenliğini değerlendirmişler ve inmede parasempatik hipofonksiyon olduğunu bildirmişlerdir (9).

Barron ve arkadaşları ve Naver ve arkadaşlarının inmeli hastalarda yaptıkları çalışmaların her ikisinde de sağ hemisfer tutulumu olan olgularda, sol hemisfer tutulumu olan olgulara göre R-R interval değişkenliğinde anlamlı olarak daha fazla azalma bildirilmiştir. Aynı çalışmalarda bunun kardiyak disfonksiyon üzerine etkisi ve buna bağlı prognozun belirlenmesinde R-R interval değişkenliğinin önemli olduğu görüşü savunulmuştur (10, 51).

Bu çalışmada laküner inmeli olgularda R-R interval değişkenliği, SDY gibi noninvazif testlerle otonom sistemdeki etkilenimi araştırmayı amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1.Olgular:

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne laküner sendromlarla uyumlu yakınmalarla başvuran ve laküner inme tanısı konan ardışık hastalar üzerinde yapılmıştır. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açılarından eşleştirilmiş sağlıklı bireyler kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildiler. Çalışmaya katılan tüm hastalar veya legal temsilcilerinden ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden çalışma öncesi aydınlatılmış onam alındı.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireyler için dışlama kriterleri OSS'ni etkileyebilecek sinir sistemi hastalıkları ve sistemik hastalıklar, ve otonomik aktiviteyi etkileyebilecek ilaç kullanımları ve atriyal fibrilasyon olarak belirlendi.

Hasta grubunu 14 kadın (%43,8), 18 erkek (%56,3) 32 birey oluşturdu. Kontrol grubu, 14 kadın (%50) ve 14 erkek (%50) 28 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Hasta grubunun yaş ortalaması $64,78 \pm 13,09$ (24-82), kontrol grubunun yaş ortalaması ise $64,28 \pm 12,13$ (30-84) idi.

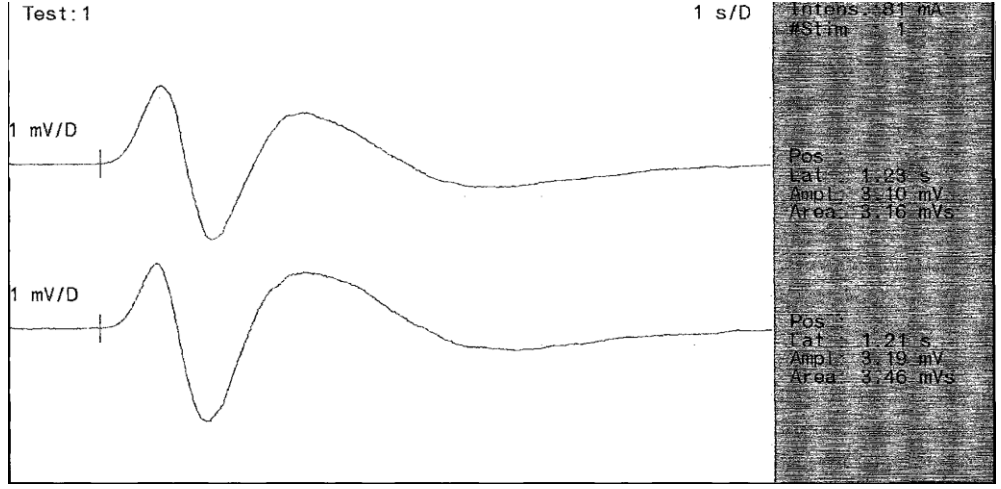
Tüm katılımcılar OSS tutulumuna işaret eden belirtiler yönünden sorgulandı ve tüm katılımcıların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Laküner inme tanısı, tipik laküner sendromlarla uyumlu nörolojik belirtileri olan hastalarda BBT veya beyin MRG ile klinik belirtilerle uyumlu 1,5 cm.den küçük infarktların saptanmasıyla konuldu. Hasta grubu, lezyonun yönüne göre sağ ve sol yönlü infaktı olanlar olmak üzere ikiye ayrıldı. R-R interval değişkenliği üzerine olası etkisi açısından hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksleri hesaplandı.

3.2.Sempatik Deri Yanıtı ve R-R İnterval Değişkenliği Analizleri:

SDY ve R-R interval değişkenliği çalışmaları inme başlangıcından sonraki 30 gün içinde, 22-24 °C derece ısıda, sessiz bir odada hasta sırtüstü pozisyonda yatarken yapıldı. Çalışma esnasında olguların vücut ısısı, arteriyel tansiyon, nabız ve kan elektrolit değerleri normaldi. Kayıt için 4 kanallı elektronöromiyografi cihazı (Nihon Kohden-Neuropack 8, Model MEB 4200, Tokyo-Japan) kullanıldı.

3.2.1.Sempatik Deri Yanıtı Analizi:

SDY alışması için elektronöromiyografi cihazında sensitivite 0,1-2mV/div, analiz zamanı 0,5sn/div, uyarım süresi 0,2 msn, filtreler 0,5-3000 Hz olarak ayarlandı. Kayıtlar olgunun iletimini azaltıcı etkisi olan polarizasyondan kaçınmak için Ag-AgCL elektrot ile yapıldı. Kayıt için elektrotlardan aktif olan lezyonun kontralateralindeki elin avuç içine, referans elektrot ise el sırtına yerleştirilip karşı taraf median sinire bilek hizasından 15mA veya motor amplitüd oluşturacak eşiğin % 20 fazlası şiddette elektrik uyarı verilerek kayıt edildi. Kontrol grubunda ise sağ elden kayıtlar alındı. Her bir olguda 30-60 saniye düzensiz aralıklarla 4 kez uyarı verilerek, dört adet SDY'nın ortalamaları alındı. Elde edilen SDY'nın latansları uyarı artefaktı ile dalganın ilk defleksiyonuna kadar olan mesafe, amplitüdleri ise tepeden tepeye ölçüldü (7, 11).



Şekil 1:Normal bir olgunun sempatik deri yanıtı

3.2.2.R-R İnterval Değişimi Analizi:

R-R interval değişkenliği analizi için elektromiyografi cihazında filtre 20-50Hz, sensitivite 0,2mV/div, analiz zamanı 0,2sn/div ayarlanarak, sağ ve sol el sırtına aktif ve referans elektrotlar yerleştirildi. Bu elektrotlarla QRS dalgalarının tetikleyici dalgaya göre zamansal değişimleri kaydedildi ve superempoze edildi (Şekil 2). İstirahat esnasında her bir seferde 32 dalga toplanarak bu işlem 5 kez tekrarlandı. Daha sonra katılımcılardan dakikada 6 kez derin solunum yapmaları istenerek, üç kez 32 dalga toplandı. R-R interval değişkenliğinin % oranı her bir seferdeki toplanan dalgalardan elde edilen ölçümlerle anlatılan formül kullanılarak hesaplandı (11). $R-R \text{ interval değişkenliği} = a/b \times 100$

Formüldeki a tetikleyici dalgaya en yakın ve en uzak R dalgaları arasındaki mesafeyi, b ise tetikleyici dalgaya en yakın ve en uzak R dalgaları arasındaki mesafenin ortası ile tetikleyici dalga arasındaki mesafe değerini yansıtmaktadır (Şekil2). İstirahat sırasında beş kez toplanan değerler formülle hesaplanarak ortalamaları alındı (İRRİD). Derin solunum sırasında elde edilen ortalama % R-R

interval değişim değeri (SRRİD), aynı olgunun istirahat sırasında elde edilen % R-R interval değişim değerine oranlandı (RRİDO).



Şekil 2. Sağlıklı bir olgunun R-R interval değişkenliği örneği

3.3.İstatistiksel Analiz:

Veriler n (%) ve ortalama \pm SD olarak belirtildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Veriler normal dağılıma uyduklarından, iki grup arasındaki sayısal verileri karşılaştırmak için Student's t testi, kategorik verileri karşılaştırmak için ki-kare testi ve sayısal veriler arasındaki korelasyonları araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Alfa yanılma düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

4.BULGULAR:

Hasta grubundaki 15 olguda (%46,9) sağ hemisferde, 17 olguda (%53,1) sol hemisferde lezyon saptandı. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastaların cinsiyet dağılımları ve ortalama yaşları

	Sağ	Sol	p
Yaş, (X±S)	63,80±15,34	65,65±11,16	0,697
Cinsiyet, n, K/E	5/10	9/8	0,265

K=Kadın, E=Erkek

4. 1.Sempatik Deri Yanıtı Analizi Sonuçları:

Hasta grubunda SDY amplitüdü kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha düşük, SDY latansı ise anlamlı düzeyde daha yüksekti (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarında sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı

SDY	Hasta grubu (X±S)	Kontrol grubu (X±S)	p
Amplitüd, µV	590±395,85	1426,67±614,05	<0,001
Latans, ms	1675,99±275,30	908,83±213,63	<0,001

SDY=Sempatik deri yanıtı

SDY amplitüd ve latansları açısından sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,881$, Tablo 7).

Tablo 7. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastaların sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı

SDY	Sağ (X±S)	Sol (X±S)	p
Amplitüd, μ V	605,75±407,47	577,58±397,40	0,845
Latans, ms	1668,01±306,52	1683,03±254,17	0,881

SDY=Sempatik deri yanıtı

4.2.R-R İnterval Değişkenliği Analizi Sonuçları:

Hasta grubunda İRRİD değerli kontrol grubundan daha yüksek, SRRİD ve RRİDO değerleri daha düşüktü (sırasıyla $p=0,044$, $p=0,001$ ve $p=0,001$, Tablo 8).

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında R-R interval değişkenliği değerleri

	Hasta grubu (X±S)	Kontrol grubu (X±S)	p
İRRİD	17,08±8,39	13,51±3,94	0,044
SRRİD	19,41±9,27	27,34±7,06	0,001
RRİDO	1,16±0,26	2,07±0,44	<0,001

İRRİD=İstirahatte R-R interval değişkenliği, SRRİD=Derin solunumda R-R interval değişkenliği, RRİDO=R-R interval değişkenliği oranı

Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastalar arasında İRRİD, SRRİD ve RRİDO değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,937, p=0,944, p=0,98, Tablo 9).

Tablo 9. Sağ ve sol hemisfer lezyonu olan hastaların R-R interval değişkenliği değerleri

	Sağ (X±S)	Sol (X±S)	p
İRRİD	16,95±9,24	17,19±7,84	0,937
SRRİD	19,54±10,97	19,30±7,83	0,944
RRİDO	1,15±0,24	1,16±0,29	0,981

İRRİD=İstirahatte R-R interval değişkenliği, SRRİD=Derin solunumda R-R interval değişkenliği, RRİDO=R-R interval değişkenliği oranı

R-R interval değişkenliği verileri üzerine vücut kitle indeksi (VKİ) etkide bulunabileceğinden, hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylerin VKİ değerleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Hasta grubunun VKİ ortalaması 28,16±5,29, kontrol grubunun ise 26,96±3,97 idi ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,33).

Hasta grubunda VKİ ile SDY amplitüd ve latansı ve İRRİD, SRRİD ve RRİDO arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (p>0.05, Tablo 10).

Tablo 10. Hasta grubunda vücut kitle indeksi ile sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı ve R-R interval değişkenliği verileri korelasyonu

	VKİ	
	R	p
SDY amplitüdü	0,268	0,138
SDY latansı	0,146	0,424
İRRİD	0,009	0,963
SRRİD	0,092	0,615
RRİDO	-0,267	0,139

VKİ=Vücut kitle indeksi, SDY=Sempatik deri yanıtı, İRRİD=İstirahatte R-R interval değişkenliği, SRRİD=Derin solunumda R-R interval değişkenliği, RRİDO=R-R interval değişkenliği oranı

Kontrol grubunda ise VKİ ile İRRİD ve SRRİD değerleri arasında negatif korelasyon saptanırken, RRİDO ve SDY amplitüd ve latansı ile korelasyon saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı ve R-R interval değişkenliği verileri korelasyonu

	VKİ	
	R	p
SDY amplitüdü	-0,063	0,752
SDY latansı	0,354	0,065
İRRİD	-0,436	0,020
SRRİD	-0,417	0,027
RRİDO	0,011	0,956

VKİ=Vücut kitle indeksi, SDY=Sempatik deri yanıtı, İRRİD=İstirahatte R-R interval değişkenliği, SRRİD=Derin solunumda R-R interval değişkenliği, RRİDO=R-R interval değişkenliği oranı.

5.TARTIŞMA:

İnmede kardiyovasküler otonom bozukluk başta olmak üzere otonomik fonksiyon bozukluğunun görülebildiği iyi bilinmektedir (8). İnme, kalp hastalıkları olmaksızın EKG’de uzun QT gibi değişikliklere ve miyokardiyal hasara neden olabilir. İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun, artmış kompleks kardiyak aritmiler ve ani ölümlerle birlikte olduğu gösterilmiştir (56). Orlandi ve arkadaşları inmeli hastalarda erken dönemde gelişen geçici OSS disfonksiyonu ile yüksek oranda kardiyovasküler değişiklikler geliştiğini ve bunun özellikle sağ hemisfer lezyonu olanlarda ve hemorajik inmesi olanlarda daha yoğun olarak görüldüğünü saptamışlardır (57). İnmeli hastaların %2-6’sı ilk 3 ayda kalp kaynaklı nedenlerle ölmektedir (58). Klinik pratikte bunların sebebinin kardiyak kökenli mi olduğunu yoksa nörolojik bir hadisenin humoral ve otonomik devreleri kullanarak kardiyak disfonksiyona mı yol açtığını ayırt etmek kolay değildir. İnmedeki EKG değişikliklerinin santral sinir sisteminin etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir ancak mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (59, 60). Bununla birlikte, temelde sempatik ve parasempatik sistemi içeren otonomik kardiyovasküler disregülasyonla ilişkili olduğu açıktır (61). İnme sonrası artmış sempatik tonusun neden olabileceği öne sürülmektedir (62). Nörokardiyolojik hasar için kurulan hipotez; artmış sempatik tonusun kanda adrenal boşalımıya neden olduğu ve bunun da miyokardiyal hasarlanmayla sonuçlandığıdır. Bu hipoteze göre kalbe gerekli olandan fazla katekolamin (toksik şekilde) kan yoluyla gelmekte ve nöronal alıcılara bağlanmaktadır. Bunun sonucunda tipik nörojenik EKG görünümleri (serebral T dalgaları), yükselmiş kardiyak enzimler ve sol ventrikül disfonksiyonu görülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde, intrakoronar katekolamin enjeksiyonu

sonrasında kardiyak hasarlanma göstergesi olan EKG görüntüleri elde edilmiştir (63). Hastalarda görülen HT, aritmi ve EKG değişikliklerinin OSS'nin sempatik dalının aşırı aktivitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Parasempatik fonksiyon bozukluğu da gelişebilmekte ve sinüs bradikardisi ve sinüs arresti gibi sonuçlar doğurmaktadır (64).

Kardiyovasküler otonom regülasyona aracılık eden en önemli bölgenin orta serebral alan komşuluğunda olan insüler korteks olduğu deneysel çalışmalar ve insan çalışmaları ile gösterilmiştir. İnsüler korteks diğer önemli otonomik bölgeler olan limbik ve ön beyin bölgeleri ile bağlantılıdır fakat kardiyoregülatör merkezle olan bağlantısı detaylı olarak bilinmemektedir (65). Lane ve arkadaşları, sağ hemisferik lezyonlu olgularda supraventriküler, sol hemisferik lezyonlu olgularda ise ventriküler taşikardinin görüldüğünü bildirmişlerdir (55). Oppenheimer ve arkadaşları, insanlarda epilepsi cerrahisi sırasında sağ insüler korteks uyarımı ile taşikardi ve pressör yanıt, sol insüler korteks uyarımı ile bradikardi ve depressör yanıt elde etmişler ve insandaki sempatik aktivitenin asimetrisinden bahsetmişlerdir (48). Oppenheimer nedeni belirlenemeyen ani ölümlerde insüler korteksin rolü olabileceğini öne sürmüştür (49).

Bu bilgiler, serebral hasarların OSS'de etkilenmeye neden olduğuna işaret etmektedir. İnmeli olgularda artmış sempatik aktivite yanında, refleks sempatik yanıtların azalmış olduğu ve parasempatik hipofonksiyon geliştiği bildirilmiştir (7, 9, 10, 66).

R-R interval değişkenliği inmeli hastalarda OSS fonksiyonlarını değerlendirmek için sık kullanılan bir yöntemdir. Yapılan çalışmalarda inmeli

hastalarda otonomik kardiyovasküler yetersizliğin, R-R interval değişkenliği ile değerlendirilen parasempatik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu saptanmıştır (9). Korpelainen ve arkadaşları, inmeli olgularda valsalva ve tilting testleri ile R-R interval değişkenliğini incelemişler ve inme sonrası sempatik aktivitede artış ve parasempatik aktivitede baskılanma olduğunu bildirmişlerdir (9). Baron ve arkadaşları, sağ hemisfer tutulumunda daha belirgin olmak üzere inmeli olgularda R-R interval değişkenliğinde azalma olduğunu saptamışlardır (10). Naver ve arkadaşları da sağ taraf inmeli olgularda R-R interval değişkenliğinin sol taraf inmeli olgulara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (51). Erciyas ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın bulguları da refleks sempatik aktivitenin kontrlateral hemisferde baskın olmak üzere her iki hemisferde temsil edildiğini, parasempatik fonksiyonların ise baskın olarak sağ hemisferde temsil edildiğini desteklemektedir (44). Çalışmamızda akut laküner inmeli olgularda R-R interval değişkenliğinin istirahatte kontrollere göre artmış ancak derin solunum sırasında azalmış olduğunu saptadık. Parasempatik tutulum sonucu istirahatte de R-R interval değişkenliğinin azalması gerekse de, derin solunum ile değişkenliğin oluşmasını da sağlayan parasempatik sistemdir. Bu bulgu, akut laküner inme sonrası parasempatik aktivitede azalma olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte, laküner infarktın lateralizasyonunun R-R interval değişkenliği üzerine anlamlı etkide bulunmadığını saptadık. Bu bulgunun nedeni, daha önce yapılan çalışmalara, OSS aktivitesinde asimetriden sorumlu olan insüler korteksi etkileyen geniş infarktlı hastaların dahil edilmesi, çalışmamızdaki hastalarda ise insüler korteks tutulumunun olmaması olabilir.

SDY inmeli hastalarda sempatik OSS fonksiyonlarını değerlendirmek için başvurulmuş bir yöntemdir. Korpelainen ve arkadaşları inmeli olgularda SDY amplitüdlerini daha düşük, latanslarını ise sadece akut dönemde olmak üzere uzamış olarak saptamışlardır (7). Linden ve arkadaşları da (8) orta serebral inmeli olgularda SDY amplitüdlerinin bilateral baskılanmış olduğunu belirlemişlerdir. Laküner inmeli olgularda SDY amplitüdünde azalma ve latansında uzama şeklindeki bulgularımız daha önce yapılmış çalışmaların sonuçları ile uyumludur.

İnmeli hastalarda OSS fonksiyonlarında etkilenme olması, inmenin OSS üzerine etkisinin sonucu olabileceği gibi OSS disfonksiyonunun inme gelişimine neden olabileceğinin göstergesi de olabilir. Artmış kan basıncı değişkenliği ve azalmış kalp hızı değişkenliğinin artmış kardiyovasküler mortalite için önemli bir belirteç olduğu saptanmıştır. Nokturnal kan basıncı düşüklüğü ile iskemik inme riski artmaktadır (67). Santral otonomik ağın doğrudan etkinliği altındaki kan basıncı regülasyonu düzensizliği multipl laküner inmelerin etyopatogenezinde rol oynamaktadır (68, 69).

Bilateral karotis ateroskerozu azalmış barorefleks sensitivitesi ile ilişkilidir (70, 71). Ayrıca, serebrovasküler hastalıkların etyopatogenezinde önemli bir risk faktörü olan ateroskerozun yaygın kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Karotis aterosklerozlu hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin salınımında artış saptanmıştır, ayrıca aterosklerotik plağın progresyonunda sitokinlerin oldukça önemli fonksiyonları vardır (72). İmmün sistem, vagus sinirinin doğrudan antiinflamatuvar kontrolü altındadır (70, 73). Sağlıklı genç erişkinlerde R-R interval değişkenliği ile inflamatuvar belirteçler arasında ters yönde bir ilişki

saptanmıştır (74). Azalmış parasempatik aktivite sonucu azalmış antiinflamatuvar aktivite sitokin aşırı üretimine neden olarak ateroskleroz gelişiminde rol oynayabilir.

Öte yandan, OSS'nin endotel fonksiyonlar üzerine etkisi ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir. OSS disregülasyonu, ateroskleroz oluşumunun en erken dönemlerinden biri olan endotelial disfonksiyona neden olabilir (75). Vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler salarak vasküler tonusu sağlayan endotelial hücreler ve OSS vasküler tonusu sağlamak için birlikte çalışmaktadırlar (76). Kan damar lümenini saran düz kas hücreleri arasında OSS'ne ait sinir terminalleri bulunur. Sempatik sistemin endotel reseptörleri ile etkileşimi sonucu vazokonstriktör faktörler salınır (76). Beta adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyona katkıda bulunurken alfa 1 adrenerjik ve daha az oranda alfa 2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunda düz kas hücrelerinde konstrüksiyon gözlenir (77, 78). Endotelial hücrelerde primer parasempatik sistemle ilgili reseptörler endotelial bağımlı relaksasyon transmitterlerinin salınımına neden olur. Parasempatik stimülasyon ise muskarinik reseptörler üzerinden vazokonstrüksiyon sağlar (79). Artmış sempatik aktivite özellikle beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla olmak üzere endotelial fonksiyonu bozarak aterojenik süreçte rol oynar. Sempatik aktivite sonucu oluşan katekolaminler endotelial hücreler tarafından düşük dansiteli lipoprotein alımını artırır, major histokompatibilite kompleks II reseptörlerini indükleyerek de interferon gama salınımını artırır ki bu da makrofajların etkinliğini artırmaktadır. Her iki olay da aterogeneze rol oynayan basamaklardır (80).

OSS'nin endotelial fonksiyon üzerine etkisi olduğu gibi, bozulmuş endotel fonksiyonu da OSS aktivitesini, nörotransmitter salınımı, geri alınımı ya da reseptör

sensitivitesini değiştirerek etkiler. Sağlıklı bireylerde nitrik oksit sentaz inhibisyonu ile azalmış nitrik oksit salınımı, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesine neden olmuştur (81). Artmış olan sempatik aktivite de artmış trombosit aktivasyonuna neden olarak ateroskleroza katkıda bulunur (82).

Sonuç olarak, çalışmamızda laküner inmeli hastalarda sempatik deri yanıtı ve parasempatik OSS aktivitesinde azalma olduğunu saptadık. İnme ve OSS ilişkisi üzerine yapılan daha önceki çalışmalara heterojen inme grupları dahil edilmiştir. Bulgularımızın, sadece laküner inmeli hastalara ilişkin olması nedeniyle değerli olduğuna inanıyoruz. Önceki çalışmalarda lezyon lokalizasyonu ve genişliği ile otonomik disfonksiyon arasında ilişki olduğunun bildirilmiş olmasına karşın, laküner inme hastalarında da belirgin otonomik aktivite değişikliğinin olması, otonomik disfonksiyon ile inme arasında resiprokal bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten de, otonom disfonksiyon ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki olabileceğine ilişkin gittikçe artan sayıda veri ile karşılaşmaktayız. Bu hipotezin doğrulanabilmesi için gelecekte otonomik fonksiyon ile inme gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen longitudinal çalışmalara gereksinim vardır.

6.SONUÇLAR:

1. Laküner inmeli olguların sempatik deri yanıtı amplitüdüleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.
2. Laküner inmeli olguların sempatik deri yanıtı latansları kontrol grubuna göre uzamış bulunmuştur.
3. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında laküner inmeli olguların istirahatte R-R interval değişkenliğinin daha yüksek, derin solunumda R-R interval değişkenliği ve R-R interval değişkenliği oranının daha düşük olduğu saptanmıştır.
4. Sağ ve sol laküner lezyonu olan hastalar arasında sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı ve istirahatte R-R interval değişkenliği, derin solunumda R-R interval değişkenliği ve R-R interval değişkenliği oranı açılarından anlamlı fark bulunmamıştır.
5. Hasta grubunda vücut kitle indeksi ile sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı, istirahatte R-R interval değişkenliği, derin solunumda R-R interval değişkenliği ve R-R interval değişkenliği oranı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.
6. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile sempatik deri yanıtı amplitüd ve latansı ve R-R interval değişkenliği oranı arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, vücut kitle indeksi ile R-R interval değişkenliği oranı arasında negatif korelasyon saptandı.

7.KAYNAKLAR:

1. Waxman G. S. Korrelatif Nöroanatomi. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002;248-263.
2. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease 6th Edition, pp: 777-873, Mc Graw Hill Co, USA, 1997.
3. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 72, Yücesahil 4-446.
4. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Ed: Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. pp: 49-61. Güneş Kitabevi Ankara 2002.
5. Adams R.D, Victor M.(çeviri editörü N.Özcan, Kısım IV Bölüm 34) Nöroloji El Kitabı 7. baskı İstanbul. 2004;310.
6. Mathias CJ. Disorders of the autonomic nervous system. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). Neurology in Clinical Practice. Butterworth-Heinemann, Boston 1991:1661-1685.
7. Korpelainen JT, Toloen U, Sotaniemi KA, et al. Supressed sympathetic skin response in brain infarction. Stroke 1993;24(9):1389-1392.
8. Linden D, Berlitz P, Sympathetic skin response in monofocal brain lesions: topographical aspects of central sympathetic pathways. Acta Neurol Scand. 1995;91:372-376.
9. Korpelainen JT, Sotaniemi KT, Soiminen K, et al. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. Stroke 1994;25:787-792.

10. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequence of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994;25:113-116
11. Shahani BT, Day TJ, Cros D, et al. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assesment of autonomic function in periphreal neuropathy. *Arch. Neurol.* 1990;47:659-664.
12. Ertürk İÖ, Ertem E, Müftüoğlu M. Otonom sinir sistemi (II) *Nöroloji Bülteni* 1994;1(4):119-124.
13. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantative probe of beat to beat cardiac control. *Science* 1981;213:220-222.
14. Sacco RL. Vascular Disease. Ed: Rowland L, Merrit's Textbook of Neurology, 9th Edition, pp: 227-242, William and Wilkins, New York, 1995.
15. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC, Fratiglioni L, Gagliardi R, Benvenuti L. Incidence of Stroke in Young Adults in Florence, Italy. *Stroke* 1988;19: 977-981.
16. Shinkawa A, Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujishima M. Seasonal variation in stroke incidence in Hisayama, Japan. *Stroke* 1990;21:1262-1267.
17. E. Kumral. Ateroskleroz ve serebral hastalıklar. Editörler E.Kumral, B.İnce. Argos yayıncılık, İzmir 2003
18. Kuller LH. Incidence rates of strokes in the 80s. The end of the decline in stroke? *Stroke* 1989;20:841-843.

19. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ed: Öge AE, Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, pp: 193-197, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2004.
20. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Neurology in Clinical Practice. 3rd Edition. pp:1125-1166, Butterwordt-Heinemann, USA, 2000.
21. Gilroy J. Cerebrovascular disease. Basic Neurology. pp: 225-277, 3rd Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 2000.
22. Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktörleri. Nöropsikiyatri Arşivi 1985;28:55-58.
23. S. Balkan. Serebrovasküler Hastalıklar Editör S. Balkan Güneş Tıp Kitabevleri 2009:3.baskı;88-96.
24. Barnett HM, Mohr RP, Bennett MS, Yatsu FM. Stroke pathophysiology, diagnosis and management. Second edition. Epidemiology and stroke. 1998;23-29.
25. Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and Stroke. Ed: Mohr JP, Stein BM, Yatsu F. M. pp: 761-785, 2nd Edition, Churchill in Stroke Barnett H Livingstone New York 1992.
26. Besson G, Hommel M, Perret J: Risk factors for lacunar infarcts. Cerebrovasc Dis. 2000;10:387-390.

27. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet* 1991;22:337:1521-1526.
28. Mead GE, Lewis SC, Wardlaw JM, Dennis MS, Warlow CP. How well does the Oxfordshire Community Stroke Project classification predict the site and size of the infarct on brain imaging? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:558-562.
29. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. 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; 24: 35-41.
30. Özdemir YG, Bolay H, Dalkara T. Akut iskemik inmenin patofizyolojisi. Ed: Kumral E, Akut İskemik İnme. pp: 56-68, ARGOS A. Ş, İstanbul, Türkiye, 2001.
31. Arboix A, Martí-Vilalta JL. New concepts in lacunar stroke etiology: the constellation of small-vessel arterial disease. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17(S 1):58-62.
32. Boiten J, Lodder J. Lacunar infarcts, pathogenesis and validity of the clinical syndromes. *Stroke* 1991;22:1374-1378.
33. Pullicino PM. Pathogenesis of lacunar infarcts and small deep infarcts. *Adv Neurol.* 1993;62:125-140.
34. Tuszynski MH, Petito CK, Levy DE. Risk factors and clinical manifestations of pathologically verified lacunar infarctions. *Stroke* 1989;20:990-999.

35. Arboix A, Garcia-Plata C, Garcia-Eroles L, Massons J, Comes E, Oliveres M, Targa C. Clinical study of 99 patients with pure sensory stroke. *J Neurol.* 2005;252:156-62.
36. Staaf G, Samuelsson M, Lindgren A, Norrving B, et al: Sensorimotor stroke; clinical features, MRI findings and cardiac and vascular concomitants in 32 patients. *Acta Neurol Scand.* 1998;97:93-98.
37. Benbir G, Bozluolcay M, Ince B. Clinical study of 6 patients with dysarthria-clumsy hand syndrome. *Journal of Turkish Cerebrovascular Diseases* 2005;11:3;123-127.
38. Snell SR. Klinik Nöroanatomi. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 459-478.
39. Adams RD, Victor M. Disorders of the autonomic nervous system. In: *Principles of Neurology.* 5th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993: 457-479.
40. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology.* 8th ed. Philadelphia. WB. Saunder Company, 1991:667-679
41. Kayaalp SO. *Tıbbi Farmakoloji.* Ankara Feryal Matbaacılık, 1990:2119-2113.
42. Brodal A. *Neurological Anatomy in relation to clinical medicine.* 3th. ed. Oxford University pres. New York 1981: 698-787
43. Dodd J, Role LW. The autonomic nervous system. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science.* 3th. ed. Elseiver. New York 1991: 761-775

44. Erciyas AH, Topalkara K, Topaktaş S, Akyüz A. Supression of cardiac parasympathetic functions in patients with right hemispheric stroke. Eur J Neurol. 1999;6:685-690.
45. Mc Isaac RJ. Principles of Neuroeffector systems. Smith CM, Reynard AM. Textbook of pharmacology. WB Saunders company. Philadelphia 1992: 75-85.
46. Haerer AF. Dejong's The Neurological Examination. 5th. ed. Jb Lippincot company. Philedelphia 1992: 489-545.
47. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. Neurol Clin. 1992;10:167-176.
48. Oppenheimer SM, Gelb A, Grivin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insüler cortex stimulation. Neurology 1992;42:1727-1732.
49. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: a mechanism of sudden death. Brain Res. 1991;550:115-121.
50. Adams RD, Victor M: Principles of neurology. Türkçe çeviri editörü: Murat Emre, Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006,459-462.
51. Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right-side stroke. Stroke 1996;27:247-251.
52. Tan J, Akin S, Beyazova M, Sepici V, Tan E. Symphathetic skin response and R-R interval variation in rheumatoid arthritis. Two simple tests for the

- assessment of autonomic function. *Am J Phys Med Rehabil.* 1993;72:196-203.
- 53.** Hachinski VC, Oppeheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C, Cechetto DF. Asymmetry of sympathetic consequence of experimental stroke. *Stroke* 1992;49:692-702.
- 54.** Roberto M, Giancarlo S, Renato G, Sara G, Carlo G, Ugo L, Domenica S, Mario M, Luigi M: Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: Different role of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of R-R variability. *Epilepsia* 1997;38:363-396.
- 55.** Lane RD, Wallace JD, Petrosky PP, Schwartz GE, Gradman AH. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 1992;23:362-366.
- 56.** Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Cardiac autonomic derangement and arrhythmias in right-sided stroke with insular involvement. *Stroke* 2004;35:2094-2098.
- 57.** Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Pellegrini L, Prontera C, Martini A, Murri L. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand.* 2000;102:317-321.
- 58.** Adams RJ, Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2003;108:1278–1290.

59. Davis TP, Alexander J, Lesch M. Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: A clinical review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1993;3:245-260.
60. Lindgren A, Wohlfart B, Pahlm O, Johansson BB. Electrocardiographic changes in stroke patients without primary heart disease. *Clin Physiol.* 1994;14:223-231.
61. Korpelainen JT, Sotainemi KA, Makikallio A, Huikuri HV. Dynamic behavior of rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:1008-1013.
62. Christensen H. Acute stroke-a dynamic process. *Dan Med Bull.* 2007;54:210-225.
63. Barger AC, Herd JA, Liebowitz MR. Chronic catheterization of coronary artery: induction of ECG pattern of myocardial ischemia by intracoronary epinephrine. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1961;107:474-477.
64. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991;84:482-492.
65. Oppenheimer SM. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke* 1993;24:13-15.
66. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke . *Stroke* 1981;12:200-204.
67. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension* 2000;36:901-906.

68. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Satoi H, Kimura J. Diminished nocturnal blood pressure decline and lesion site in cerebrovascular disease. *Stroke* 1995; 26:829–833.
69. Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO. Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology* 1990;40:1408–1411.
70. Gidron Y, Kupper N, Kwaijtaal M, Winter J, Denollet J. Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: a neuroimmunomodulation perspective of CAD. *Atherosclerosis* 2007;195:1–9.
71. Gianaros PJ, Jennings JR, Olafsson GB, Steptoe A, Sutton-Tyrrell K, Muldoon MF, Manuck SB. Greater intima-media thickness in the carotid bulb is associated with reduced baroreflex sensitivity. *Am J Hypertens.* 2002;15:486–491.
72. Profumo E, Siracusano A, Ortona E, Margutti P, Carra A, Costanzo A, Capoano R, Salvati B, Rigano` R. Cytokine expression in circulating T lymphocytes from patients undergoing carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg.* 2003;44:237–242.
73. Greenhoot JH, Reichenbach DD. Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage: a clinical, pathological, and physiologic correlation. *J Neurosurg.* 1969;30:521-531.
74. Sloan RP, McCreath H, Trancey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med.* 2007;13:178–184.

75. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–1115.
76. Burnstock G. Local mechanisms of blood flow control by perivascular nerves and endothelium. *J Hypertens Suppl.* 1990;8:95–106.
77. Guimaraes S, Moura D. Vascular adrenoceptors: an update. *Pharmacol Rev.* 2001;53:319–356.
78. Vanhoutte PM, Miller VM. Alpha 2-adrenoceptors and endothelium derived relaxing factor. *Am J Med.* 1989;87:1S–5S.
79. Van Zwieten PA, Hendriks MG, Pfaffendorf M, Bruning TA, Chang PC. The parasympathetic system and its muscarinic receptors in hypertensive disease. *J Hypertens.* 1995;13:1079–1090.
80. Born GV. Recent evidence for the involvement of catecholamines and of macrophages in atherosclerotic processes. *Ann Med.* 1991;23:569–572.
81. Owlya R, Vollenweider L, Trueb L, Sartori C, Lepori M, Nicod P, Scherrer U. Cardiovascular and sympathetic effects of nitric oxide inhibition at rest and during static exercise in humans. *Circulation* 1997;96:3897–3903.
82. Goto S, Handa S, Takahashi E, Abe S, Handa M, Ikeda Y. Synergistic effect of epinephrine and shearing on platelet activation. *Thromb Res* 1996;84:351–359.