



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İNME Lİ HASTALARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONUNUN
TROPONİN I VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özen YETKİN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ

SİVAS
2009



T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İNME Lİ HASTALARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONUNUN
TROPONİN I VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özen YETKİN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ

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 Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Her türlü konuda engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, hiçbir zaman destek ve imkânlarını esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel gelişmemde büyük paya sahip, uzmanlık yaşantım boyunca daima örnek alacağım Anabilim Dalı başkanımız ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ' a teşekkür ederim.

Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden uzmanlık yaşantım boyunca daima örnek alacağım Sayın Prof. Dr. Kamil TOPALKARA' ya, Sayın Doç. Dr. Ertuğrul BOLAYIR' a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hatice SEĞMEN' e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ' a uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, tezinin devamı niteliğinde olduğundan bilgi ve tecrübesinden faydalandığım Sayın Uzm. Dr. Burhanettin ÇİĞDEM'e, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, örneklerin değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. Hatice PINARBAŞI'na, Sayın Dr. Hüseyin AYDIN'a ve Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, çalışma verilerinin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR' a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen eşim Erdiç YETKİN ve kızlarım Ezgi ve Öykü YETKİN'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Akut inmeli hastaların 1/3 de troponin yüksekliği ve EKG değişikliklerine raslanabilmektedir. Otonom sinir sistemi (OSS), nörokardiojenik olaylarda önemli bir rol oynar, buna bağlı olarak da Kalp hızı değişkenliği (KHD) akut strok sonrasında azalmaktadır. Bizim amacımız bu bilgiler ışığı altında Orta serebral arter (OSA) infarktı sonrasında otonom tutulumunun kardiyak troponinler ve bunun da prognoz üzerine etkisini araştırmak idi.

YÖNTEM: Orta serebral arter (OSA) infarktı olan 44 (22 sağ ve 22 sol) hastada ve 44 sağlıklı kontrolde, KHD frekansa dayalı analiz yöntemiyle değerlendirildi. Hasta serumlarında 0(yatışında), 3, ve 10. günlerde kemilüminesans yöntemiyle Troponin I (cTnI) düzeyleri çalışıldı. Prognoz 3 ay ve 1 yıl sonraki rankin skoru ile değerlendirildi.

SONUÇ: Hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit (LFn_ü) yüksek, Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit (HF_{nü}) düşük ve LF/HF yüksek bulundu. Lateralizasyon yönünden ele alındığında, sol OSA infarktli hastalarda kontrol grubuna göre HF_{nü}'de düşüş ve LF/HF'de artış saptandı. Sağ OSA infarktli hastalarda kontrol grubuna göre LF_{nü}'deki artış, HF_{nü}'deki düşüş ve LF/HF'deki artış bulundu. LF/HF değeri sağ ve sol OSA infarktli hastalarda karşılaştırıldığında sağ OSA infarktinde artış saptandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların 0, 3 ve 10. günlerdeki cTnI değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamsız bulundu. Sağ ve sol OSA infarktli hastaların 0, 3 ve 10. gün cTnI değerleri hem kendi, hemde birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu. Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sol OSA infarktli hastalar değerlendirildiğinde 3 ay ve bir yıl sonraki rankin skorları arasında bir fark yoktu. Sağ OSA infarktli hastaların rankin skorları değerlendirildiğinde 3. ay ve 1. yılsonundaki farkı anlamlıydı.

YORUM: Sağ OSA infarktinde daha belirgin olmak üzere tüm hasta gurubunda sempatik aktivite artarken, parasempatik aktivite baskılanmaktadır. Tüm OSA infarktli hastalarda artmış troponin seviyesi ve OSS ilişkisi kötü prognoz göstergesi olabilir. Ancak bunun bağımsız bir risk faktörü olup olmayacağı konusunda bundan sonraki çalışmalarda hastaların klinik, EKG, katekolamin düzeyi,

kardiak enzimleri, KHD ve troponin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: OSA infarktı, otonom sinir sistemi, kalp hızı değişkenliği, cTnI.

SUMMARY

PURPOSE: Increased levels of troponin and ECG changes may be observed in one third of patients with acute stroke. Autonomous nervous system (ANS) plays a significant role in neurocardiogenic events which may result in reduced heart rate variability (HRV) following an acute stroke. The purpose of the study is to investigate effects of autonomous nerve involvement, following middle cerebral artery (MCA) infarct, on cardiac troponins and effects of cardiac troponins on the prognosis in light of the above data.

METHOD: HRV was investigated with frequency-based analysis in 44 patients with middle cerebral artery (MCA) infarct (22 right and 22 left) and in 44 healthy controls. Troponin I (cTnI) levels in patients' sera were analyzed at baseline (hospitalization date), and on day 3 and 10 using the chemiluminescence method. Prognosis was evaluated based on Rankin scores after 3 months and 1 year.

RESULTS: Compared to controls, patients' High Frequency power normalized unit (HFnu) was low and Low Frequency power normalized unit (LFnu) was high while LF/HF ratio was high. In terms of lateralization, lower HFnu and higher LF/HF was identified in patients with left MCA infarct compared to the control group. In patients with right MCA infarct, higher LFnu, lower HFnu and higher LF/HF were noted in comparison with the control group. Comparison of LF/HF values between patients with left and right MCA infarct demonstrated higher values for patients with right MCA infarct. Comparison of cTnI values of all patients included in the study on day 0, 3 and 10 did not yield a significant difference. There were also no differences between cTnI values of patients with left and right MCA infarct on day 0, 3 and 10, neither in inter-day and inter-group comparisons. Comparison of all subjects and patients with left MCA infarct did not demonstrate significant differences in terms of Rankin scores after 3 months and 1 year. However, Rankin scores of patients with right MCA infarct after 3 months and 1 year were significantly different.

CONCLUSION: Sympathetic activity increases in all patients but more evidently in patients with right MCA infarct, while parasympathetic activity is

suppressed. Increased levels of troponin and an association with ANS may indicate poor prognosis for all patients. However, patients' clinical history, ECG findings and catecholamine levels, cardiac enzymes, HRV and troponin levels should be analyzed simultaneously in future studies in order to determine whether the letter is an independent risk factor.

Key Words: MCA infarct, autonomous nervous system, heart rate variability, cTnI.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR.....	3
1.1. Tanım ve Epidemioloji.....	3
1.2. Risk Faktörleri.....	4
1.3. İskemik İnmenin Sınıflandırılması	6
1.4. Orta Serebral Arter Tıkanmaları	7
2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ	9
2.1. Otonom Sinir Sisteminin Efferent Bölümleri.....	9
2.2. Visseral Afferent Yollar	11
2.3. Otonom Sinir Sisteminin Organizasyonu.....	11
2.4. Otonomik Transmitterler	12
2.5. Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü	12
3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	14
3.1. Kalp Hızı Değişkenliği ve Fizyoloji.....	14
3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü	15
3.3. Frekans Bazında (Frequency Domain) Yapılan Ölçümler	16

3.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı	17
4. KARDİAK TROPONİNLER.....	19
4.1. Troponinin Yapı ve İşlevleri	19
4.2. İskemik İnmelerde Troponin Yükselmeleri	23
4.3. İnmelerde Elektrokardiografik Değişiklikleri	27
4.4. İnsüler Bölge ve Nöroanatomik Korelasyon	30
4.5. Troponin Yüksekliği ve İnsüler Tutulum.....	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM	36
5.1. Hasta ve Kontrol Grubu	36
5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	37
5.3. Analiz Yöntemi	38
5.4. İstatistiksel Analiz	39
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA	51
SONUÇLAR	62
EKLER.....	63
KAYNAKLAR	65

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri	40
Tablo 2: Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların Yaşların Genel Özellikleri Görölmektedir	40
Tablo 3: Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların Cinsiyet Dağılımı Görölmektedir.....	40
Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun TP, VLF;LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 5: Sağ OSA ve Sol OSA İnfarktlarında TP, VLF, LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 6: Kontrol Grubu İle Sol OSA İnfarktlı Olan Hastaların TP, VLF, LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 7: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktlı Olan Hastaların TP, VLF, LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 8: Hasta ve Kontrol Grubunun LFnü, HFnü ve LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 9: Sağ OSA ve Sol OSA İnfarktlarında LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 10: Kontrol Grubu İle Sol OSA İnfarktlı Olan Hastaların LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 11: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktlı Olan Hastaların LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 12: Tüm OSA İnfarktlı Hastalarının Rankin Skoru Takiplerinin Değerlendirilmesi.....	48
Tablo 13: Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların NIHSS, Rankin Skorlarının Karşılaştırılması	49
Tablo 14: 0, 3 ve 10. Günlerdeki Tüm Hastaların cTnI Değerlerinin Karşılaştırılması	50

Tablo 15: 0, 3 ve 10. Günlerdeki Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların cTnI Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 16: İskemik İnmelerdeki Kardiak Troponinlerin Yükseklikleri ve Prognoz Üzerine Olan Etkileri	55
Tablo 17: İskemik İnmeli Hastalardaki Ölüm ve Ağır Sekelliliğin Troponin İle İlişkisi	56

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Hasta ve Kontrol Grubunun LFnü, HFnü Değerlerinin Karşılaştırılması Grafiği	43
Grafik 2: Hasta ve Kontrol Grubunun LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması Grafiği .	44
Grafik 3: Sağ OSA ve Sol OSA İnfarktlarında LF/HF Değerlerinin Grafiği	45
Grafik 4: Sol OSA İnfarktlı Hastalarda Kontrol Grubuna Göre LFnü, HFnü Değerleri Grafiği	46
Grafik 5: Sol OSA İnfarktlı Hastalarda Kontrol Grubuna Göre LF/HFnü Değerleri Grafiği	46
Grafik 6: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktlı Olan Hastaların LFnü, HFnü, Değerleri Grafiği	47
Grafik 7: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktlı Olan Hastaların LF/HF Değerleri Grafiği	48
Grafik 8: Sağ OSA İnfarktlı Hastaların 3. Ay ve 1. Yıl Rankin Skorları Değerleri Grafiği	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AMİ: Akut Miyokart İnfarktüsü
- Ach: Asetil Kolin
- BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
- BY: Böbrek yetmezliği
- c-AMP: Siklik Adenozin Monofosfat
- CK: Kreatin Kinaz
- CK-MB: Kreatin Kinaz –Miyokart Beyin izoenzimi
- cTn I: Kardiak Troponin I
- cTn T: Kardiak Troponin T
- DM: Diabetes Mellitus
- E: Epinefrin
- EKG: Elektro Kardio Grafi
- GİA: Geçici İskemik atak
- HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- HFnü: Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit
- HT: Hipertansiyon
- KA: Katekolamin
- KAH: Koroner Arter Hastalığı
- KHD: Kalp Hızı değişkenliği
- KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
- LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotei
- LFnü: Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit
- MCA: Orta Serebral Arter
- MI: Miyokart İnfarktüsü

MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme
NE: Norepinefrin
OSA: Orta Serebral Arter
OSS: Otonom Sinir Sistemi
OCSP: Oxfordshire Community Stroke Projekt
PASİ: Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları
POSİ: Posterior Sirkülasyon İnfarktları
SAK: Sub Araknoit Kanama
SSS: Santral Sinir Sistemi
SVH: Serebrovasküler Hastalık
TASİ: Total Anterior Sirkülasyon İnfarktları
TOAST: Trial Of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment
TP: Toplam Güç
TNF: Tümör Nekroz Faktör
ULF: Ultra Düşük Frekanslı Güç
VLF: Çok Düşük Frekanslı Güç
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak troponinler kalp kası hasarının sensitif ve spesifik markırlarıdır. Klinik sensitivitelelerinin yüksek olması, kalp dokusunda diğer markırlara kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır. Spesifisitelelerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T(cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Kardiyak troponinlerin dolaşımdaki düzeylerinin, 7-14 gün gibi uzun sayılabilecek bir süreç boyunca yüksek seyretmesi, akut miyokard infarktüsü tanısı yanısıra, subakut miyokard infarktüsü tanısında da kullanımlarına olanak sağlamaktadır (1).

Uzun zamandır serebro vasküler olaylarda da kardiojenik etkilenimler bilinmekte ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bu nörokardiojenik hasarlanmalar sonucunda cTnI ve cTnT nin yükselmelerinin anlamlılığı ve prognoz üzerine olan etkileri önem arz etmektedir. Jensen ve arkadaşları, sunulan diğer çalışmalar (2, 3, 4) ile birlikte bir değerlendirme yaptıklarında; troponin yüksekliklerinin iskemik inmelere raslanılmasına nörolojik nedenlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Nörokardiolojik hasar için kurulan hipotez; artmış sempatik tonusun kanda adrenal boşalmasına neden olduğu ve bunun da miyokardial hasarlanmayla sonuçlandığıdır. Burada katekolaminlerin kalbe gerekli olandan fazlası ile (tokik şekilde) kan yoluyla geldiği ve nöronal alıcılara bağlandığı söylenmektedir (5). Bunun sonucunda tipik nörojenik EKG görünümüleri(serebral T dalgaları), yükselmiş kardiyak enzimler ve sol ventrikül disfonksiyonları görülmektedir.

Deneyisel strok modelleri anterior insular hasarın, akut stroklu hastalarda gözlenen artmış katekolamin seviyeleriyle de giden, azalmış insular inhibitör aktiviteden dolayı sempato-adrenal sistemin aktivasyonuna neden olduğunu ileri sürmüştür (6). Hayvan modellerinde, insular stimulyasyonu veya lezyonları takiben oluşan kalp hızı frekansı veya kan basıncı değışiklikleri iyi belgelenmişti (7) ve bu iletim değışiklikleri, ratlarda R-dalgası anındaki fazik stimulyasyonla hissedilmiştir (8). İnsanlardaki strokta insular hasardan sonraki kardiyovasküler bozukluklar hakkında sınırlı bir miktarda rapor düzenlenmiştir. Sander ve arkadaşları, diğer strok

lokalizasyonlu hastaların %23, 5'ine kıyasla, stroklu ve insular lezyonlu hastaların %55, 6'sında aritmilerin olduğunu raporlamıştır (9). Kardiyak olaylardan, gerek kalp durmaları gerekse MI'lar iskemik inmeli hastalarda uzun vadede ölüm sebepleri içinde çoğunlukla yer almaktadırlar. Özellikle İnsuler korteksin etkilendiği inmelerde sempatik sistemin aktivasyonu ile nörojenik miyositolize neden olmaktadır (10).

Akut strokta kalp fonksiyonunun bir diğer yönü kalp hızıdır. Zaman içerisinde sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan ve OSS'ni değerlendirmede yararlı bir gösterge olan kalp hızı değişkenliğinin (KHD) akut strok sonrası azaldığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (11-12). KHD spektrumu dört farklı komponente bölünür. Total Güç (TP), Yüksek Frekanslı Güç (HF), Düşük Frekanslı Güç (LF) ve Çok Düşük Frekanslı Güç (VLF). VLF'nin rolü tam belli değildir. Bu komponentler, VLF'nin TP'den çıkarılıp her bir güç komponentinin TP'ye oranlanması ile elde edilen rölatif değer olan normalize ünitler (nü) olarak da ölçülebilir (13-14). LFnü sempatik aktiviteyi, HFnü parasempatik aktiviteyi ve LF/HF oranı sempatovagal dengeyi göstermekte kullanılan komponentlerdir (15).

Dütsch M ve ark. Sağ hemisfer lezyonlarında kontrol grubu ve sol hemisfer lezyonlarına göre LF ile LF/HF oranında anlamlı artış, HF değerinde ise anlamlı düşüş bulmuşlardır (16). Topçuoğlu M. ve ark 62 iskemik strok hastasında yaptıkları çalışmada LF ve HF değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulmuşlar ve bu azalmanın sağ hemisfer lezyonlarında daha fazla olduğunu yayınlamışlardır (17). OSA sulama alanındaki insüler korteksin sempatik ve parasempatik kardiyovasküler regülasyonda en önemli kortikal alan olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (17, 18, 19).

OSA infarktı olan hastaların otonomik fonksiyonları etkilenmektedir. Çalışmamızın amacı, bütün bu bilgilerin ışığı altında akut stroklu hastalarda OSS disfonksiyonunun; troponin seviyeleri ve bunun da prognoz üzerine etkisinin araştırılması idi.

GENEL BİLGİLER

1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

1.1. Tanım ve Epidemioloji

Serebrovasküler hastalık (SVH) beyin 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 trombüs ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki diğer değişiklikleri, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir (20, 21).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) inmeyi; ani gelişen, 24 saat veya daha uzun süren, ölüme yol açabilen, damarsal kökenli, fokal veya global serebral fonksiyon bozukluğu ile oluşan klinik bulgular olarak tanımlamıştır. İnmede temel özellik nörolojik bulguların ani başlamasıdır. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici iskemik ataklar tanımlama dışı bırakılmıştır (21, 22)

Yapılan popülasyon tabanlı çalışmalarda, iskemik inme %67. 3-80. 5, primer intraserebral kanama %6. 5-19. 6, subaraknoid kanama %0. 8-7. 0 sıklığındadır ve %2-14. 5 ninde bir neden ortaya konamamıştır (kriptojenik) (23). Yaş standardizasyonu yapıldıktan sonra 55 ve üstü yaşlarda total inme insidansı 4. 2-6. 5/1000 olarak görülmektedir. Yaşın standardize edildiği inme insidansı çalışmalarında, iskemik inme oranı yılda 1000 kişi için 3. 4-5. 2, primer intraserebral kanama için 0. 3-1. 2 ve subaraknoid kanama için 0. 03-0. 2 olarak saptanmıştır (23). İnmenin başlangıcındaki ortalama yaş, erkekler için 69. 8, kadınlarda ise 74. 8 olarak bulunmuştur. Yaşa spesifik inme insidansının, dekad artışı ile de progresif bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Yaşa bağlı en fazla inme oranı Japonya'da, Rusya'da ve Ukrayna'da gözlenmektedir (23). İnme nedeniyle ölümlerin coğrafi dağılımı ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte, 40-69 yaş arası; erkeklerde SVH'dan ölüm oranı 40-250/100. 000 ve kadınlarda 20-160/100. 000 dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar artmaktadır. Irklar

arasında da farklılıklar vardır. Örneğin, Amerikalı zencilerde beyazlara göre SVH'dan ölüm oranı her iki cinsiyette de 2.5 kat fazladır. Tüm ülkelerde en sık görülen gerçek; yaş ve erkek cinsiyetiyle ölüm riskinin artmasıdır (23). 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 daha fazla iken ileri yaşlarda bu fark azalmaktadır (22). 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. Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir. 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 ise sağlıklı veriler yoktur. Son 10 yılda yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeye bağlı ölümlerin azalması ortalama yaşam sürelerinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar inme sonrası yaşam oranının da yükseldiğini göstermektedir. İskemik inmelere oranla intraserebral kanamalar sonrasında yaşam oranı daha yüksektir. Bu nedenle iskemik inmelerde, önce risk faktörlerinin belirlenmesine ve inmeden korunmaya yönelik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (24).

1.2. Risk Faktörleri

İnmenin patogenezinin anlaşılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların tedavileri konusunu dahada önemli hale getirmiştir. İnmedeki risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilir olanlar olmak üzere ikiye ayrılır.

1-Değiştirilemeyen Risk Faktörleri:

Yaş

Cins

İrk

Aile öyküsü

2-Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a-Kesinleşmiş Faktörler:

Hipertansiyon

Diabetes Mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı

Kalp hastalıkları

Hiperlipidemi

Sigara

Aseptomatik karotis stenozu

Orak hücreli anemi

b-Kesinleşmemiş Faktörler:

Alkol kullanımı

Obezite

Beslenme alışkanlıkları ve Fiziksel inaktive

Hiperhomosisteinemi

İlaç kullanımı ve bağımlılığı

Hormon tedavisi

Hiperkoagülopati

Fibrinojen

İnflamasyon

Enfeksiyon

Migren

Uykuda solunum bozuklukları (24)

1.3. İskemik İnmenin Sınıflandırılması

İskemik infarktlar 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 (OCSP) çalışmasında kullanılan bir sınıflamadır. Bu sınıflamaya göre 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 (25, 26).

İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi, klinikte çoğu kez 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 infarktan güvenilir bir şekilde ayrılamaz. Bu nedenlerle, iskemik inmelerin klinik bulgular ile pratikte uygulanabilen laboratuvar yöntemlerinin yardımıyla güvenilir bir şekilde tanınabilen ve yaklaşımtedavi 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 infarktlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (27).

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

Burada konumuzu daha yakından ilgilendirmesi açısından kısaca OSA tıkanmalarından bahsedilecektir.

1.4. Orta Serebral Arter Tıkanmaları

OSA tıkanmaları inme sendromlarında anterior ve posterior serebral arter etkilenmelerine oranla en sık tutulan arterdir. OSA tıkanmalarında tıkanan yere göre çok ağır motor, duysal bozukluklar ile görme alanı defektleri ve konuşma bozuklukları görülebilmektedir. OSA internal karotid arterin en geniş dalı olup beyin yüzeyinin konveksitesini sular. Beyin içinde de bazal ganglionları, kapsüla externayı, klastrumu, putamen ve globus pallidusu, kaudat nükleusun posterior kısmını, internal kapsülün anterior ve posterior bacaklarının alt kısmını besler. OSA infarktları genel olarak üç alanda meydana gelir:

Üst divizyon alanı

Alt divizyon alanı

Derin dallar

Proksimal OSA oklüzyonları her üç alanı da etkiler ve OSA kök infarktı olarak isimlendirilir.

Ana dal oklüzyonu

İnternal kapsül, bazal ganglia, subkortikal beyaz cevher ve serebral yüzeyin önemli bir kısmında yumşamaya ve kontrlaterale hemiplejiye, baş ve gözlerin lezyon yönüne deviasyonuna, hemianestezi ve hemianopsiye yol açar. Dominant hemisferde global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması gibi majör bozukluklar oluşur. İnfarkt büyük olduğunda optik radyasyonun tutulumuna bağlı olarak homonim hemianopsi görülür.

Üst divizyon oklüzyonu

Ana dal tıkanmasına benzer bulgular oluşur. Kontrlaterale hemiparezi, hemianestezi ile dominant hemisfer tutulduğunda afazi, nondominant hemisfer tutulduğunda ihmal sendromları görülür. Güç kaybı yüz ve kolda bacağa oranla daha belirgindir. Oklüzyon genellikle üst dalın ön dallarını tuttuğu için sıklıkla motor tipte afazi görülür.

Alt divizyon oklüzyonu

Hemiparezi ya çok hafiftir yada görülmez. Baş ve göz deviasyonu ve duyu bozuklukları da sık değildir. İnfarkt dominant hemisferi tuttuğunda Wernike tipi afazi görülür. Non dominant hemisfer tutulduğunda konstrüksiyonel apraksi, abuli ve deliryum gibi davranış bozuklukları oluşur.

Küçük penetran arter oklüzyonu

Burada oluşan küçük derin infarktların tüm internal kapsülün veya bir kısmının etkilenmesi, izole hemiparezi, vizüel lisan ve/veya davranış bozukluklarına yol açabilir. Geçici veya kalıcı olan kore, atetoz ve distonileri içeren hareket bozukluklarına raslanılabilir. En sık sebebede lentikülositriyat arter tutulumu sonrası oluşan lakünlerdir. OSA alanı infarktında kontrlaterale vücut yarısında aşırı terleme şeklinde otonomik bozukluklar nadiren görülebilir (28).

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 ortamın belli sınırlardaki sabitliğinin de korunmasına yardımcıdır. Otonom sinir sistemi, 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 (29).

OSS'nin periferik ve merkezi sinir sistemi boyunca dağılan sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniofasial) olarak iki bölümü vardır. Sempatik ve parasempatik bölümlere ayrılma, anatomik farklılıklar, nörotransmitterlerdeki farklılıklar ile fizyolojik etkilerindeki farklılıklar temeline dayanır (30).

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 (31).

2.1. Otonom Sinir Sisteminin Efferent Bölümleri

Otonom sistemin efferent bölümleri farklı yerleşime sahip preganglionik hücre gövdelerinden çıkan pars sympathica ve pars parasympathica'dır. Primer nöronun (presinaptik veya preganglionik nöron) hücre gövdesi merkezi sinir sistemi içerisinde omuriliğin columna intermediolateralis'inde veya beyin sapı çekirdeklerinde bulunur. Hücre gövdesinden çıkan küçük çaplı miyelinli B aksonu otonomik ganglionların birinde yerleşmiş sekonder nöron (postsinaptik veya postganglionik nöron) ile sinaps yapar. Buradan postganglionik akson terminal dağılım yeri olan hedef organa ulaşır. Çoğu postganglionik otonomik aksonlar miyelinsiz C lifleridir. Postganglionik liflerin preganglionik nöronlara oranı 32: 1

olup tek bir preganglionik nöron olgusu geniş bir terminal alanın otonom fonksiyonlarını kontrol eder (29).

Pars Sympathica: OSS'nin pars sympathica'sı (torakolumbal bölüm) omuriliğin 12 torakal ve üst iki lumbal segmentlerdeki columna intermedialis'teki preganglionik hücre gövdelerinden çıkar (29).

Ön kökle birlikte seyreden lifler torakal ve lumbal sinirlerin rami communicantes albi'sini oluşturarak bunların aracılığı ile ganglia trunci sympathici'ye ulaşır. Ganglia trunci sympathici torakal ve lumbal vertebra gövdelerinin lateral yüzlerinde bulunur (29). Bu preganglionik liflerin bazıları eksitator nöronlarla sinaps yaparak torasik spinal sinirlere geçer. Bazı lifler boyun bölgesindeki ganglionlarda sinaps yapmak üzere truncus sympathicus içinde yukarıya doğru (kranial olarak) seyreder. Diğer lifler ganglionları sinaps yapmadan geçer; truncus sympathicus'u n. splanchnicus majör, n. splanchnicus minör ve n. splanchnicus imus olarak terkederler (30). Sempatik sistemin önemli bir parçası olan adrenal medulla splanchnik sinirler yolu ile preganglionik lifler tarafından doğrudan innerve edilirler (32, 33). Sempatik sinir sisteminin preganglionik lifleri kısa, postganglionik lifleri uzundur. Preganglionik lifler nikotinik reseptörleri etkiler ve nörotransmitter olarak asetil kolin kullanırlar. Postganglionik lifler ise transmitter olarak noradrenalin kullanarak sempatik reseptörleri etkilerler. Ayrıca ekrin ter bezlerini innerve eden sempatik lifler asetil kolin kullanırlar (29, 33, 34, 35).

Pars Parasympathica: Beyin sapmdaki gri cevherin preganglionik hücre gövdelerinden (nucleus oculomotorinin medial bölümü, Edinger Westphal çekirdeği, nucleus salivatorius superior ve inferior) ve sakral omuriliğin orta üç segmenti (S2-4) çıkar. Buradan çıkan çoğu preganglionik lifler merkezi orijinlerinden innerve ettikleri organ duvarına veya barsak duvarındaki Meissner ve Auerbach pleksusları ile bağlantılı sinaps yaptıkları terminal ganglion hücrelerine kadar kesintisiz uzanırlar. Dört kranial sinir, preganglionik parasempatik lifler taşır. N. oculomotorius, art. facialis ve n. glossopharyngeus başa parasempatik veya visseral lifler taşır. Bu sinirlerdeki parasempatik aksonlar ganglion ciliare, pterygopalatinum, submandibulare ve ganglion oticum'daki postganglionik aksonlarla sinaps yapar. Vagal sinir otonom liflerini prevertebral pleksuslarla torakal ve abdominal organlara

taşır. Nervi splanchnici pelvici parasempatik liflerini plexus hypogastricus aracılığı ile kalın barsağa ve pelvis organlarıyla genital organlara taşır (29).

2.2. Visseral Afferent Yollar

Visseral afferent liflerin hücre gövdeleri bazı kranial ve spinal sinirlerin sensitif ganglionlarında bulunur. Bu liflerin bazıları miyelinli olsada çoğu lif miyelinsiz olup yavaş iletiye sahiptir. Omuriliğe giden visseral afferent lifler orta sakral, torakal ve üst lumbal sinirlerle; seksual cevapların, miksiyon, defekasyonun kontrolünde açlık, mide bulantısı ve yeri belli olmayan hafif ağrılarla ilgili düzenlemesinde rol alır. N. glossopharyngeus ve n. vagus içindeki visseral afferent aksonlar kalp, büyük damarlar ve solunum ile gastrointestinal yoldan beyin sapına çeşitli duyular taşır. Afferent lifler aynı zamanda spesifik reseptörler veya reseptör alanlarıyla kan basıncını, solunum hızını ve derinliğini, kalp hızını regüle eden reflekslere de katılırlar. 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 oblongatada 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 (29, 34).

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 (29, 30).

Otonom ganglion, postganglionik nöronlar üzerinde preganglionik sinir liflerinin sinaps yaptığı yerdir. Ganglionlar otonom sinir sisteminin 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 (30).

2.4. Otonomik Transmitterler

Otonom transmitterler tüm visseral fonksiyonları iletirler. Temel transmitterler norepinefrin ve asetilkolin'dir. Tüm preganglionik sonlanmalarda asetilkolin açığa çıkar. Asetilkolin ayrıca parasempatik postganglionik nöronlardan ve ter bezlerine giden veya vazodilatasyon ileten sempatik postganglionik nöronlarda açığa çıkar. Norepinefrin çoğu sempatik postganglionik nöronların transmitter maddesidir. Norepinefrinin etkili olduğu hedef dokular çeşitli maddelere duyarlılıklarına göre iki gruba ayrılır. 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, barsak relaksasyonu ve pupil dilatasyonuna aracılık eder. β reseptörler ise vazodilatasyon (özellikle kaslarda), bronş dilatasyonunu sağlar ve kalp atım hızını ve kasılmasını artırır (29, 31). Preganglionik β adrenerjik reseptörler β_1 tipinde, postganglionik reseptörler β_2 tipindedir (11).

2.5. Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü

OSS, SSS ile anatomik ve fonksiyonel olarak sıkı ilişkidir (36). OSS'ne ait liflerin seyri boyunca değişik seviyelerde önemli regülatör merkezler vardır: Limbik sistem ve hipotalamus, mezensefalon, pons, medulla oblongata, serebral neokorteks, medulla spinalis ve enterik sinir sistemi (29, 33, 34).

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 direk veya dolaylı ilişki kurar (29, 37). Hipotalamusun posterior ve lateral bölgelerinin uyarılmasıyla sempatik cevaplar, anterior bölgenin uyarılmasıyla da parasempatik cevaplar ortaya çıkmaktadır (34). 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; otonom sinir sisteminin belli bir oranda istemli kontrol altına alınabileceği ve hipertansif hastaların, kan basınçlarını düşürmek için alıştırılabilecekleri savunulmaktadır. Beynin üst merkezlerinin, otonom sinir sisteminin aktivitelerini anormal etkileyebileceği aritmi ve miyokard infarktüsüne yol açabileceği de düşünülmektedir (30).

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 (29, 34, 38). Son zamanlarda insular korteksin otonomik fonksiyonlar üzerine önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (39, 40, 41).

3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

3.1. Kalp Hızı Değişkenliği ve Fizyoloji

Kalp hızı değişkenliği (KHD), zaman içerisinde sinüs hızındaki siklik değişikliklerdir. Diğer bir ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır (11). Ayrıca hem kalp atışlarında ardısıra atımlar arasındaki interval değişikliğini hem de anlık kalp hızı değişimi tarif etmek için kullanılabilir (14).

KHD kardiak otonomik tonusun bir ölçüsüdür (42). Fiziksel ve mental streslere, egzersize, solunuma, metabolik değişikliklere bağlı olarak kalp hızında değişiklikler olur (43). Bu değişiklikler öncelikle otonomik tonus değişikliklerine bağlıdır. Parasempatik tonus hakimiyeti kalp hızını azaltırken, sempatik tonus hakimiyeti kalp hızını artırır (11). Normal sinüs ritmindeki sağlıklı bireylerde kalp vuruları arasındaki aralıkların sürekli olarak değişmesi normal bir fizyolojik olaydır. Temelde kalp hızındaki periyodik dalgalanmaları oluşturan, solunum, termoregülasyon ve birtakım barorefleks mekanizmalarıdır (11). Kalpte otomatisite intrensek olarak "pacemaker" dokulara bağlı olsa da kalp hızı ve ritm, otonom sinir sisteminin etkisi altındadır. Kalp hızına parasempatik etki nervus vagus aracılığıyla asetilkolin (ach) salgısı ile olur. Bu salgıya muskarinik ach reseptörleri hücre membranında potasyum iletimini artırarak yanıt verirler. Kalp hızına sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığıyla olur. Beta reseptör uyarımı ile de c-AMP bağımlı olarak başlayan membran fosforilasyonu yavaş diastolik depolarizasyonun akselerasyonunu sağlar (44).

Kalp hızı değişkenliğinin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadiyen ritmi olmasıdır. Kısa frekanslı KHD'nin (0, 1 Hz) kardiyak sempatik uyarı çıkış hızının yanında, çok sayıda nöral refleks, kardiyak adrenerjik reseptör duyarlılığı, postsinaptik işaret transdüksiyonu ve elektrokimyasal eşleşmeyi de kapsayan çeşitli etmenlere bağlıdır (44).

Vagal afferent stimülasyon, refleks olarak vagal efferent eksitasyon ve sempatik efferent aktivitenin inhibisyonuna yolaçar. Tam tersi refleks sempatik

afferent stimölasyonla da söz konusudur. Efferent vagal aktivite aynı zamanda kardiyak afferent sempatik sistemin tonik dizginleyici etkisi altındadır. Sinoatrial nodla ilişkili efferent sempatik ve vagal aktiviteler her kardiyak siklüste senkronudur. Bu senkronizasyon santral olarak vazomotor ve respiratuar merkezler ile arteriyel basınç ve solunum hareketleri ile ossile olan periferik merkezler tarafından düzenlenir. Bu ossilatörler efferent nöral uyarı ile ritmik dalgalanmalar doğururlar. Bu da kalp periyodunda kısa ve uzun dönemli ossilasyonlara yol açar (44). Beyin infarktlarında refleks otonomik kardiyovasküler disregölasyon, azalmış KHD gibi sonuçlarla gösterilmiştir (45).

3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü

Ölçüm yöntemleri uygulaması kolay ve noninvazif yöntemlerdir. Solunum hızı, postür gibi faktörler KHD'yi etkilediğinden uygulama esnasında standart koşullar sağlanmalıdır (46).

Kalp hızı esas olarak, sinoatriyal nod otomatik hücrelerinin intrinsik ateşleme hızı ve otonomik sinir sistemi olmak üzere iki faktörden etkilenir (46). Sinoatrial nod, spontan ateşleme hızını arttıran sempatik ve inhibe eden parasempatik sistem olmak üzere iki ayrı innervasyona sahiptir. Sinüs hızında zaman içinde meydana gelen sinüs değişiklikleri kalp hızı değişkenliği olarak isimlendirilmektedir (46).

Ölçümde ilk basamak yüzey EKG'de ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatrial 'output'unu esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizlerinde kullanılmaktadır. RR intervallerini belirlemede pek çok metod geliştirilmiştir. EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar aracılığı ile istatistiksel metodların da yardımı ile KHD parametreleri hesaplanabilmektedir. R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb.) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85'i ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (14). KHD ölçümü genellikle holter monitorizasyon sırasında elde edilen kayıtlar kullanılarak yapılır. Holterdeki veri

işlem programında oluşturulan vuru dosyasındaki normal-normal (NN) R intervalleri bilgisayarla KHD ölçümünde temel alınır (14, 47).

KHD'nin sıklıkla ölçümü iki yöntemle yapılmaktadır. Bunlardan birincisi zaman bazında (Time Domain) yapılan ölçümlerdir. Bu yöntem 24 saatlik EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki intervallerin analiz edilmesi esasına dayanır (42). İkinci yöntem ise frekans bazında yapılan ölçümlerdir. Bu yöntem kalp hızı sinyallerini frekanslarına ve yoğunluklarına göre ayırır. Bu ayırım için "Fourier" analizi veya otoregresif analiz kullanılır (42).

3.3. Frekans Bazında (Frequency Domain) Yapılan Ölçümler

KHD'ni ölçmek için bu analizin kullanıma girmesinden sonra, gittikçe artan sayıda araştırmacı bu yöntemi tercih etmiştir. Güç spektrumu (Power Spectrum) kalp hızı sinyalini komponentlerine ayırıp, onları power olarak isimlendirilen relatif yoğunluklar altında birleştirir (46). Sinyallerin spektral analizinin asıl avantajı, sıklığa özgü titreşimleri araştırma imkanındır. KHD sinyalleri iyi tanımlanmış ritmler içerirler. Bunların fizyolojik bilgiler taşıdığı da gösterilmiştir. Bu yöntem genelde birkaç dakikalık kalp hızı kayıtları üzerinden gerçekleştirilir. ESC (European Society of Cardiology) ve NASPE (North American Society of Pacing and Electrophysiology) tarafından 1996 yılında yayınlanan KHD kılavuzunda önerilen standardizasyona göre; fizyolojik olarak stabil koşullarda 5 dakikalık kayıtlarda frekans ölçümleri ve 24 saatlik uzun kayıtlarda ise zaman ölçümleri yapılmalıdır (14).

Frekans tabanlı ölçümler 4 frekans bandından oluşur (14):

1. Düşük frekanslı güç (LF, Low Frequency Power): Frekans bandı 0, 04-0, 15 Hz'dir. Termoregulator sistem, periferel vazo motor aktivite ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi ile ilgilidir (14, 48).

2. Yüksek frekanslı güç (HF, High Frequency Power): Frekans bandı 0, 15-0, 4 Hz'dir. Parasempatik aktivite ile ilgilidir. Pik frekans solunumla değişmektedir (14).

3. Çok düşük frekanslı güç (VLF, Very Low Frequency Power): Frekans bandı 0, 04 Hz'den düşüktür (14).

4. Ultra düşük frekanslı güç (ULF, Ultra Low Frequency Power): Frekans bandı 0, 003 Hz'den düşüktür (14).

VLF, LF ve HF power komponentlerinin ölçümü genelde power'in mutlak değeri olarak (ms²) yapılır. LF ve HF aynı zamanda normalize ünit (n. ü.)olarak da ölçülür. Normalize ünit değerleri, total power'dan VLF komponenti çıkarıldıktan sonra elde edilen değere her bir power komponentinin oranlaması ile bulunur (power komponenti / (total power-VLF)x100). Normalizasyon total power'daki değişikliklerin LF ve HF komponentler üzerindeki etkilerini minimize etmeye yarar (14).

LF ve HF total gücün ancak %5'ini oluşturur. Esas total gücün çoğunluğunu oluşturan ve sempatik aktivite ile ilgili olan ULF ve VLF bantlarıdır, ancak fizyolojik komponentleri bilinmediğinden klinik kullanımları kısıtlıdır (49). Efferent vagal aktivite HF komponentine majör katkı sağlamaktadır. LF'nin yorumu biraz tartışmalıdır. Eğer n. ü. olarak ifade edilirse sempatik modülasyonun kantitatif belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Bazı yazarlar ise LF bandının hem sempatik hem de parasempatik aktivite ile modüle edildiğini iddia etmiştir. Çalışmalarda genellikle LF/HF oranı kullanılır. LF/HF oranı sempato-vagal dengenin ölçütü olarak değerlendirilir (14, 50). Düşük LF/HF oranı artmış vagal aktivasyonu, azalmış HF bandı ise düşük vagal aktiviteyi gösterir. Bu da düşük KHD demektir (48).

3.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı

Akut Miyokard İnfarktüsü (akut MI): Otonomik aktivitede değişikliklerle birlikte. Ön duvar MI geçiren hastalarda sempatik aktivitenin, inferior MI geçiren hastalarda ise parasempatik aktivitenin hakim olduğu bilinmektedir (46). Sempatik aktivitede artış ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürür ve ventriküler fibrilasyona predispozisyon oluşturur. Parasempatik aktivitede artış ise eşiği yükseltir ve malign ventriküler aritmilere karşı koruyucu etki gösterir (49). Akut MI sonrası aritmik olayları etkilemede KHD'nin önemini araştırmış, sonuçta KHD düşük olanlarda

aritmik olay riski 32 kat fazla bulunmuştur (51). Azalmış KHD'nin ventriküler fibrilasyon ve ani kardiyak ölüm açısından artmış riskle birlikte, otonomik imbalansın ventriküler taşiaritmilere ve ventriküler fibrilasyona predispozisyon yarattığı sempatik aktivitenin artarken, parasempatik aktivitenin koruyucu olduğu gösterilmiştir (52).

İnme: İnmenin akut fazında prognozun bozulması aritmi ve iskemik kalp hasarı gibi kardiyak komplikasyonlara bağlıdır. Bu komplikasyonların parasempatik ve sempatik sinir sistemini içeren otonomik kardiyovasküler disregülasyonla ilişkili olduğu açıktır (53, 54). OSA sulama alanındaki insülin korteksinin sempatik ve parasempatik kardiyovasküler regülasyonda en önemli kortikal alan olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. İnsülin korteksi diğer önemli otonomik bölgeler olan limbik ve ön beyin bölgeleriyle bağlantılıdır(17, 18, 19). Ancak parasempatik sistem üzerine hangi beyin hemisferinin daha baskın olduğu konusu net değildir(55).

Dütsch M ve ark. sağ hemisfer lezyonlarında kontrol grubu ve sol hemisfer lezyonlarına göre LF ile LF/HF oranında anlamlı artış, HF değerinde ise anlamlı düşüş bulmuşlardır(16). Korpelainen JT ve ark. (1994) çalışmasında inmeli hastalarda otonomik kardiyovasküler yetmezliğin, parasempatik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu, daha önce kliniğimizde yapılan çalışmada da sağ hemisferin parasempatik sistem üzerine daha baskın olduğu gösterilmiştir (34, 56). İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun, artmış kompleks kardiyak aritmiler ve ani ölümlerle birlikte olduğu gösterilmiştir (57).

4. KARDİAK TROPONİNLER

Kardiyak troponinler kalp kası hasarının sensitif ve spesifik markırlarıdır. 2000 yılında European Society of Cardiology / American College of Cardiology (ESC/ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü tanısında, ACC / American Heart Association (AHA) tarafından ise anstabil anjina pektoris tanı ve takibinde standard biyomarkırlar olarak kabul edilmişlerdir (58). Klinik sensitivitelevlerinin yüksek olması, kalp dokusunda diğer markırlara kıyasla yüksek düzeylerde bulunmaları ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olmasına bağlıdır (1). Spesifisitelevlerinin çok yüksek olması ise, kalbe spesifik kardiyak troponin T(cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarına bağlı olarak CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır (58). Kardiyak troponinlerin dolaşımındaki düzeylerinin, 7-14 gün gibi uzun sayılabilecek bir süreç boyunca yüksek seyretmesi, akut miyokard infarktüsü tanısı yanısıra, subakut miyokard infarktüsü tanısında da kullanımlarına olanak sağlamakta ve laktat dehidrogenaz (LDH) izoenzimlerine duyulan ihtiyacı ortadan kaldırmaktadır (1).

4.1. Troponinin Yapı ve İşlevleri

Troponinler, tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir(1). Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-miyozin etkileşimini düzenler.

Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır:

1. Troponin I: Aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder.
2. Troponin T: Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.
3. Troponin C: Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır(59)

TnT ve TnI yavaş, hızlı seyiren iskelet kası ve kalp kası olmak üzere 3 farklı kas dokusunda, 3 ayrı gen tarafından kodlanmaktadır (60). Bugüne kadar cTnT'nin fetal ve hasta kalp kasında 4 farklı izoformu saptanmıştır (61). TnT, TnI ve C'yi

tropomiyozin filamentinde fikse etmektedir. Kalp kasına spesifik olan cTnI ise N-terminal uca yer alan 31 amino asit ile diğer kaslarda bulunan izoformlardan ayrılmakta ve troponin kompleksinde aktomiyozin ATPaz'ı inhibe eden, inhibitör alt ünite olarak işlev görmektedir. Bu inhibisyon kalsiyum ile doygun hale gelmiş troponin C'nin (cTnC) yapıya eklenmesi ile ortadan kalkabilmektedir. cTnC dört adet metal bağlayıcı bölge içeren, kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. cTnT ve cTnI'nın kalp dokusundaki ortalama düzeyleri, sırası ile 6. 0 ve 10. 8 mg/g yaş dk. olup, bu değerler CK-MB için geçerli olan 1. 4 mg/g yaş dk. değerinden anlamlı derecede yüksektir (60).

Fizyolojik rolleri kalsiyum yokluğunda aktin-miyozin kompleksinin ATP'az aktivitesinin inhibisyonudur. Böylece müköler kontraksiyonu inhibe ederler(62). Bunlardan cTnI, serbest olarak bulunabileceği gibi, troponin C ile(cTn IC), troponin T ile (cTn IT) veya hem troponinT hem troponin C ile (cTn ITC) kompleks oluşturabilir. CTnI'nın 3 doku izoformu tespit edilmiştir:

1. Fast Troponin I. Birlikte molekül ağırlıkları (MA): 19. 800 Dalton olup
2. Slow Troponin I. iskelet kası liflerinde bulunurlar.
3. Kardiyak Troponin I: MA 24. 000 Dalton olup kalp kasında bulunur.

Troponin I'nın kardiyak ve iskelet formları arasında önemli farklılıklar vardır(63). Her üç troponin I izoformu farklı genlerle kodlanırlar. İskelet kası stimölasyona yanıt verirken veya yanıt geliştirirken cTnI eksprese etmez(64). Bu yüzden cTnI'nın kalbe spesifitesi; iskelet kası hasarı sırasında oluşın kas yıkımının, AMI sırasında oluşın kası yıkımından ayırmaya yardımcı olur. Literatür bilgilerine göre, göğüs ağrısı başladıktan 3-4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin, yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve AMI sonrası 4-9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir(65). Kardiyak troponinlerin AMI sonrası salınım plazmada yükselme miktarları ve zamanları araştırılmaktadır. Özellikle bu konuda son dönemde yapılan araştırmalar şu noktalarda toplanmaktadır: cTnI'ın yaklaşık % 3'ü ve cTnT'nin ise % 6'sı sitoplazmik havuzda geri kalan kısmı myofibrillere bağlı olarak bulunmaktadır. AKS'de troponinlerin salınması iki mekanizma ile açıklanmaktadır, bunlar:

1. İskeminin geri döndürülebilir döneminde, sitoplazmik havuzun açığa çıkması ve geçici olarak kandaki seviyesinin yükselmesine neden olan hücre membran hasarı.

2. İskeminin geri dönüşümsüz (irreversibl) döneminde troponinlerin yavaş ve uzun süreli salınımı ile kandaki miktarlarının uzun süre yüksek kalmasına neden olan myofibriller proteinlerin nekrozudur.

Sitoplazmik komponentin salınımı, erken dönemde sensitiviteyi artırırken, myofibriler komponentin salınımı geç dönemde sensitivitesini artırır. cTnT'nin sitoplazmik komponentin cTnI'ya göre fazla olması özellikle erken dönemde sensitivite bakımından cTnT'ye üstünlük kazandırırken, renal yetmezlik, rabdomyoliz, polimyozit ve müsküler distrofi gibi nonkardiyak hadiselerde de yükselmesi cTnI'ya göre spesifite bakımından kullanım gücünü azaltmaktadır.

Yeni jenerasyon ölçümlerde bu problemin ortadan kaldırıldığı iddia edilse de günümüzde bu bakımdan cTnI daha fazla kullanılmaktadır. cTnI, AKS'li hastaların prognozunu belirlemede önemli bir belirteçdir. ST segment elevasyonu olmayan AKS ile başvuran ve cTnI değerleri yüksek olan hastalar, normal bulunan hastalarla kıyaslandığında ölüm ve tekrarlama riskinde yaklaşık 4 kat artış olduğu gösterilmiştir(66). ST segment yükselmesi olan hastalarda kısa dönem mortalite belirgin olarak artmıştır. Yine bir çok çalışmada akut koroner sendromda ölüm riskinin troponin değerlerine bağlı olduğunu göstermiştir (66).

Miyokardiyumda cTnI'nın değişim derecesinin iskemi/reperfüzyon hasarının derecesi ile doğru orantılı olduğu düşünüldüğünde, serumdaki değişime uğramış cTnI ürünlerinin varlığı, koroner sendromlu olguları risklerine göre ayırmada yardımcı olabilecektir. Son çalışmalar ayrıca cTnI'nın spesifik ve selektif proteolizinin, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon hasarında gözlenen işlev bozukluğunda rol alabileceğini göstermektedir (67). Kardiyak troponinlerin minimal miyokardiyal hasarda infarktüse göre daha geç yükselmeleri, büyük infarktlara kıyasla daha erken bir evrede normale dönmeleri ve yükselme derecelerinin infarktüs kadar yüksek olmaması ise troponinler için tek bir eşik değeri kullanımını tartışılır duruma getirmiştir (60). Miyokard infarktüsü tanısı için seçilen markır, en az iki

ardışık kan örneğinde yüksek düzeylerde ölçülmüş olmalıdır. Başvuru sırasında alınan kan örnekleri negatif olmasına karşın, klinik bulgular şüphe uyandırıyorsa 6-9 saat ve 12-24 saat arasında yeni kan örneklerinin alınması gerekir. NACB ve International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) bir erken, bir geç olmak üzere iki markır kullanımını önermektedir. NACB örneklerin başlangıçtan 2-4 saat, 6-9 saat, 12-24saat sonra, IFCC ise başlangıçta ve 4, 8, 12 saat sonrasında alınmasını önermektedir. Kardiyak troponin düzeylerini yükselten diğer hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği

Kalp yetmezliği

Kalp transplantasyonu

Sepsis

Miyokardit

Perikardit

Hipotiroidizm

İnme

Siroz

Kanser

Troponin mutasyonları ve familyal hipertrofik kardiyomiyopati

Akut Koroner Sendrom(AKS), hastanın hayatı, klinisyenin tanı koymas ve tedavisi bakımından aciliyet arzedan bir durumdur. Gelişmeler, cTnI gibi spesifite ve sensitivitelere daha yüksek belirteçlerle daha küçük nekroz alanlarının bile tespit edilebileceğini göstermiştir(68). Kardiyak miyozitlerden CK salınımının iskeminin geri döndürülemez döneminde meydana geldiği, çeşitli hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Öte yandan cTnI ve TnT ise iskeminin geri döndürülebilir döneminde de yükselmektedir(69). AKS'li hastalarda seri troponin ölçümleri ile riskli hastaları belirlemek mümkündür. Kardiyak troponin düzeyleri yüksek olan hastalarda, kardiyak komplikasyon riskinin, CKMB düzeyleri normal olsa dahi, yüksek olduğu

ve yine troponinlerin hastanın bulgularına göre daha yüksek prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir(70).

Myokardda kardiyak troponinler, CK-MB'ye göre yaklaşık 13 kat fazla bulunduğu halde, serumda bulunmadığından en küçük artışları bile anlamlıdır (71). Klinik öyküsü AKS ile uyumlu hastalarda yapılan prospektif çalışmalarla, karar limitine (cut-off) yakın troponin düzeyi olan hastalarda MI tekrarlama riskinin, daha düşük troponin düzeyi olan hastalardan fazla olduğu ileri sürülmektedir(72).

4.2. İskemik İnmelerde Troponin Yükselmeleri

İskemik strok ve troponin yüksekliği arasındaki ilişkinin anlaşılması yapılan sayılı çalışmalarla daha anlamlı hale gelmiştir. (tablo 12-13). Bütün bu çalışmalarda gösterilmiştir ki Troponin T ve I prevelansları iskemik inme sonrasında relatif olarak yüksek bulunmuştur. Yayınlanmış çalışmalarda yüzdelerin çoğu ortalama değerin üzerinde idi. Bu çalışmalarda iskemik inmeli hastalardaki troponin yükseklikleri yüzde olarak %5-34 arasında kalmıştır (çalışılan yere göre). (73, 74, 2, 75, 76, 77, 78, 79).

Burada nörokardiojenik hasarlanma mekanizmasından söz etmekte fayda vardır (ki burada yapılmış çalışmalar daha çok SAK'larla ilgili olmuştur ancak patofizyolojik mekanizmanın paralel olacağı düşüncesiyle bunlardan bahsetmeyi uygun gördük).

SAK'ların neden olduğu kardiyolojik hasarlanmalar orta vadede bu olayların araştırılmasında iyi bir modeldir. Bu konuda yapılmış araştırmalarda SAK'lı hastalarda nörokardiyolojik hasarlanmalar bulunmuştur (74, 80, 81, 82, 83). SAK'lı hastalarda troponin I yüksekliği %20-25 oranında yazılmıştır (84, 85, 86). İlerleyen çalışmalarda bunların %10-25 de sol ventrikül disfonksiyonu (ki bunlarında %50 si transient karakterli) bulunmuştur (87, 88, 89). Banki ve arkadaşları miyokardiyal perfüzyonun normal olduğu interventriküler aralıkta diastolik disfonksiyon ve semptomatik disfonksiyonlar bildirmişlerdir (82).

Nörokardiyolojik hasar için kurulan hipotez; artmış semptomatik tonusun kanda adrenal boşalmasına neden olduğu ve bunun da miyokardiyal hasarlanmayla

sonuçlandırılmıştır. Burada katekolaminlerin kalbe gerekli olandan fazlası ile (toksik şekilde) kan yoluyla geldiği ve nöronal alıcılara bağlandığı söylenmektedir (5). Bunun sonucunda tipik nörojenik EKG görünümüleri (serebral T dalgaları), yükselmiş kardiyak enzimler ve sol ventrikül disfonksiyonları görülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde, intra koroner katekolamin enjeksiyonu sonrasında kardiyak hasarlanma göstergesi olan EKG görüntüleri elde edilmiştir (90).

Otopsisler ve hayvan modellerinde histolojik olarak santral sempatik aktivite, subendokardiyal hasarlanmaları açıkça oluşturmuştur (82, 91, 92, 93, 94). Yazılarda, katekolamin infüzyonu sonrası oluşan lezyonlarla ilintili olarak; kontraksiyon bantları nekrozu, koagülasyon miyositolizi ve miyofibriller dejenerasyon histolojisi gösterilmiştir (95, 96, 97).

Bu hasarlanmadaki histolojik fark (diğer makro koroner damarlara bağlı hasarlanma görünümü) lezyonların daha çok intrakardiyal sinirlerin etrafına daldığı, damarlar etrafında olmadığıdır. Hayvan modellerinde SAK'ı takiben 1 saat içinde bu lezyonların oluştuğu görülmüştür. Miyositlerin ölümüne patofizyolojik olarak yüksek interstisyel katekolamin konsantrasyonlarının neden olduğu hücre içinde yükselmiş kalsiyumdur (10).

SAK lı hastaların %75 de EKG değişiklikleri, %100'de de kardiyak aritmiler klinik olsun veya olmasın olmaktadır. Çoğu kere geçici, iskemik EKG değişiklikleri direkt olarak serebral lezyonlara bağlı olarak gözükmekte ve akibeti SAK'nın ağırlığına bağlı olmaktadır (10). İltumur ve ark. 'ları SAK olan bir hastada anterolateral MI olgusu bildirmişlerdir. Göğüs derivelinde tipik EKG değişiklikleri (aVL ve DI de ST yüksekliği), CK-MB ve troponin yüksekliği olan hastaya koroner anjiyografi yapılmış, buradaki bulgularda nörolojik kalp hasarlanmasını dışlayamamışlardır(98). Yazarlar bu tür serebral lezyona bağlı oluşan kardiyak hasarlanmaların nörojenik bir tedaviden önce tanı hatası konusunda uyarı yapmaktadırlar. SAK'lı hastaların çoğunun öncesinde bir kalp yada beyin damar hastalığı bulunmamaktadır. Patofizyolojik olarak bu durum katekolamin deşarjına bağlı, geçici kardiyotoksik etkisiyle meydana gelen mikrovasküler koroner disfonksiyonu sonucu oluşmaktadır (10).

SAK'lı hastalarda kardiyak enzim yükselmelerinin prognozu üzerine etkinliği birçok araştırma yapılmasına neden olmuştur. Naidech ve ark. 'ı yaptıkları bir çalışmada; SAK'lı hastalarda troponin yükselmelerinin kardiyovasküler komplikasyonlara bunun sonucunda kötüleşmiş fonksiyon ve ölümlere neden olabileceğini göstermişlerdir (80, 99). Daha sonraki çalışmalarda, ağırlaşan nörodefisitlerin(ör: Hunt-Hess Skalasına göre) kardiyovasküler komplikasyonları ve disfonksiyonlarla orantılı olarak arttığını bildirmektedir. Yazarların görüşüne göre bu sonuçlar, SAK'ların kardiyak hasarlanmalara neden olabileceği hipotezini desteklemektedir (80, 99). Buradan çıkararakta aynı olayın iskemik olaylara bağlı inmelerde kalp hasarlanmasının mekanizması araştırılması bir çok çalışmada amaçlanmıştır.

Yapılan bu çalışmalarda belirsizlik, çoğunlukla inme sonucunda yükselen bu kardiyak enzimlerin geriye dönük klinik korelasyonlarının sonuçlandırılmamasıdır. Bir başka yönüde her iki durumdada benzer risk profillerinin ve patofizyolojik olayların inme öncesinde hastalarda yüksek kardiyovasküler risk komorbiditesi taşımasıdır.

Örneğin; %20 iskemik inmeli hastalarda öncesinde tanımlanmış veya tanımlanamamış sessiz miyokard infarktları veya koroner hastalıklar vardır (100). Bunun yanında yukarıda geniş olarak açıklandığı gibi eşlik eden KKY, BY, aritmiler' in de troponin yüksekliği oluşturmaları, bunun da soru işareti yaratmasıdır. Bütün bunlara rağmen, bu hipoteze göre inmelerinde SAK'lar gibi kardiyak sorunu olmadan da nörolojik sebeplere bağlı kalp hastalıkları oluşturabileceğidir. Kardiyak olaylardan, gerek kalp durmaları gerekse MI'lar iskemik inmeli hastalarda uzun vadede ölüm sebepleri içinde çoğunlukla yer almaktadırlar. Özellikle İnsuler korteksin etkilendiği inmelerde sempatik sistemin aktivasyonu ile nörojenik miyositolize neden olmaktadır (10). Son yapılan çalışmalarda iskemik inmeye bağlı nörokardiolojik hasarlanma teorileri bildirilmektedir (100, 73).

Ay ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, 738 iskemik inmeli hastanın 50 sinde (%6. 8) daha öncesinde belirti vermemiş, troponin yükseklikleri (0. 1ng/dl'den fazla) ile seyreden kardiyak hasarlanmalar bildirmişlerdir. Bunun üzerine yapılan ileri tetkiklerin değerlendirilmesinde diffüzyon MRI

görüntüleme yapılmış ve bunlardada nöroanatomik olarak sağ hemisfer inferior parietal bölgelerdeki lezyonlarla korelasyon saptanmıştır. Bu olaydan yazarlar, spesifik beyin bölgesi (özellikle sağ hemisfer lezyonlarında) meydana gelen iskemilerin troponin yükselmeleri ilede beraberse miyokardial hasarlanmayı işaret etmektedir (100).

Barber ve ark. 222 inmeli hastada ilk 24 saatte yükselmiş cTnI değerleri, katekolamin seviyeleri ve EKG değişimlerini araştırmışlardır. Bunun sonucunda %20 hastada troponin I yüksekliği tesbit etmişlerdir(0. 2 ng/dl den yüksek). Bu hastaların serumlarında yüksek adrenal seviyeleri ve miyokard hasarlanmasını kuvvetle düşündüren EKG değişiklikleri mevcuttu. Yazarlar bu hipotezlerini serebral iske mi sonucunda eğer troponin yüksekliği ve adrenal deşarjı birlikte ise bunun nörokardiolojik hasarlanma mekanizması ile sempatoadrenal sistemin aktivasyonu sonucunda olduğunu söylemektedirler (73).

James ve ark. 1990 yılları sonunda yaptıkları 181 inmeli hastayı değerlendirmişler ve %17 sinde yükselmiş troponin değerlerine (Troponin T; >0.1 ng/dl) raslamışlardır (77).

Jensen ve arkadaşları sunulan diğ er çalışmalar (2, 3, 4) ile birlikte bir değerlendirme yaptıklarında; troponin yüksekliklerinin iskemik inmelerde raslanılmasına nörolojik nedenlere bağı lı oduğ u sonucuna varmışlardır. Yine yaptıkları tartışmada çoğ u çalışmalarda troponin yüksekliklerinin beraberinde bulunan hastalıklara bağı landığı, sağ lıksız dışlamaların ve bundan dolayı troponin değerleri arasında benzerlik olmadığını görmüşlerdir. Bundan yola çıkarak, troponin yüksekliği gösteren hastaların büyük bir kısmında daha önceden gelişmiş asemptomatik Mİ geçmişı olduğunu daha doğrusu beraberinde ki çeşitli hastalıklar sonucu da (KKY, BY gibi) bu yüksekliğ in açıklanabileceğ ini söylemişlerdir (100, 4).

Buna göre bizde iskemik inme geçiren hastaların %35 de troponin yüksekliğ inin görülebileceğ ini düşünebiliriz. Takriben %15-20 akut inmeli hastada açık bir şekilde normal değerleri aşmaktadır(101). Yüksek troponin değerleri özellikle yaşlı hastalarda beklenen geniş özür lülüklerin, ağır defisitlerin ve kötü prognozla birlikte dir. SAK da oduğ u gibi troponin yükseklikleri nörologları

uyartmalı ancak hastalardaki KKY, BY gibi hastalıkların yanında da sıklıkla AKS ve /veya inmelerinde olabileceği dikkate alınmalıdır (10).

4.3. İnmelerde Elektrokardiografik Değişiklikleri

EKG değişiklikleri sıklıkla akut stroklu semptomları olan hastalarda gözlenir, ancak akut serebral infarkt ve intraserebral hemorajisi olan hastalarda, çoğunluğu SAK dan zarar gören 1844 hastayı içeren 29 çalışmaya dayanan sistematik bir incelemede, prevalans ve prognostik etki iyi tanımlanmamıştır(102). Akut dönemdeki inmelerde, iskemik tip veya repolarizasyon değişiklikleri ;EKG düzleminde T sivrillikleri, ST yükselmeleri veya alçalmaları, QT mesafesindeki genişleme dikkati çeken fenomenlerdir. Günlük klinik hayatta EKG anormalliklerinin akut bir SVO sonucu mu olduğu yoksa beraberinde var olan bir kalp rahatsızlığından mı kaynaklandığını ayırt etmek zahmetli bir iştir. Khechinashvili ve ark. daha öncesinde herhangi bir kalp rahatsızlığı olmayan SAK'lı %75 ve takriben %30 oranında serebral iskemili hastalarda EKG değişiklikleri bulmuşlardır. Kopelnik ve Zaroff (74) yaklaşık olarak yüzdeleri şöyle vermişlerdir: İskemik inmede %15-40, hemorajik inmede %60-70, SAK da %40-70. İskemik inmelerde EKG değişikliği olarak sıklıkla T negatifliklerinden önce, ST değişiklikleri ve çökmeleri görülmektedir. SAK'lı hastalarda özellikle QT genişlemeleri görülmektedir. (%45-70). Sıklıkla dile getirilen "nörokardiojenik" EKG alternansı; "serebral" veya "nörojen" T dalgaları, büyük U dalgaları, genellikle de bu iki dalganın kaynaşmasından oluşmuş yüksek veya negatif T dalgaları, SAK'lı hastalarda 1954 den beri geniş bir şekilde yazılmıştır (10).

Akut inme ve MI'lardaki benzer EKG değişiklikleri sonucunda bunların beraberinde olan kalp rahatsızlıklarına bağlı olarak oluşabileceğini sonucuna götürmektedir. İskemik inmeli hastalardaki enzim yükselmeleri analog olan SAK' larda olduğu gibi sıklıkla beraberindeki bir kalp rahatsızlığını varlığını göstermektedir. Ör: O zamana kadar sessiz kalmış iskemik kalp hasarlanmasının EKG'de yeni fark edilen T negatifliği sonucu görülmesi gibi (10). Selektif olmayan iskemik inmeli çalışmaların %90'ı EKG değişiklikleri bildirmişlerdir. Kardiak

hastalıkların tamamen dışlandığı diğer çalışmalarda bu prevalans %30 inmiştir. Bu anlamlı farklılık bize iskemik inme hastalarındaki EKG değişimlerinin önemli ölçüde primer kardiyak kökenli olduğunu düşündürmektedir (10).

H. Christensen ve ark. yaptıkları 1070 kişilik bir çalışmada, yaygın EKG anormalliklerinin prevalansını ve prognostik etkisini tanımlamışlardır. EKG anormallikleri, akut serebral infarktı olan hastaların %60, 1'inde, serebral hemorajisi olan hastaların %49, 7'sinde ve GİA hastalarının %44, 4'ünde olmak üzere tüm hastaların %55, 3'ünde gözlenmiştir. Tanılar arasındaki bu fark, iskemik stroklu hastalarda primer olarak atriyal fibrilasyon, A-V blok, ST-depresyonu ve T negatifliğinin yüksek sıklıklarından ileri gelmektedir. Ancak sinüs taşikardisi, ektopik vurular ve ST-elevasyonu oranları GİA'ya kıyasla iskemik ve hemorajik strokta daha yüksek olarak gözlenmiştir. Yine ST-segment değişiklikleri ve/veya uzamış QT intervali iskemik stroklu hastaların %32, 5'inde gözlenmiştir (101).

Önceki çalışmaların bir kısmı, strok sonrasında, çoğunlukla iyi tanımlanmamış olan zaman aralıklarında alınmış olan daha küçük strok popülasyonlarında EKG anormalliklerinin prevalansını tanımlamıştır (101). Akut serebral infarktı olan ve bazılarında intraserebral hemorajiye ilerleyen hastalarda, strok patofizyolojisi sıklıkla atriyal fibrilasyondaki gibi EKG anormallikleri bulunmaktadır (103). Gözlenen EKG değişikliklerinin, hastanın strok etyolojisini gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ancak, T-dalga değişiklikleri ilk olarak 1947 de bildirilmiştir (104). Daha sonra, stroklu hastada QT uzamasının, muhtemelen geniş U dalgalarının ve T dalgalarının füzyonundan ileri geldiği belirtildi (105). 1953 te Levine ve arkadaşları, daha sonra otopside kalbinin normal olduğu gösterilen SAK'lı bir hastada ilk defa miyokard infarktüsünün EKG-bulgularını bildirdiler (106). Stroktan kaynaklanan ST-segment değişiklikleri intraserebral hemorajili hastalarında sık iken, atriyal fibrilasyon veya kalp bloğu gibi belirgin kardiyak hastalıktan kaynaklanan anormalliklerin iskemik strok hastalarında daha sık olma eğilimi var gibi görünmektedir.

H. Christensen ve ark. , iskemik stroklu hastalarda, fakat hemorajik strokta değil, atriyal fibrilasyon, uzamış QT, atrio-ventriküler blok, ST-depresyonu ve ST-elevasyonu olan hastaların EKG anormallikleri olmayan hastalara göre anlamlı

olarak daha şiddetli defisitlere (daha alt SSS lezyonları) sahip olduğunu bulmuşlardır. Atriyal fibrilasyon stroka, daha şiddetli stoklara yol açan bir kardiy-embolik strok mekanizması aracılığıyla neden olur, bu nedenle atriyal fibrilasyonlu hastalarda daha şiddetli strok bulunması sürpriz değildir fakat, ST segment değişiklikleri strese olan bir yanıtta kaynaklanabilir veya serebrojenik kardiyak etkiler olabilir (101).

Akut strokta kalp fonksiyonunun bir diğer yönü kalp hızıdır. Sinüs taşikardisi, iskemik ve hemorajik stroklu hastalarda, nörolojik defisitten bağımsız olarak kötü gidişi gösterir. Şiddetli strokta kalp hızı, hafif/ılımlı stroktakine göre anlamlı olarak daha yüksektir ve farklı zaman süreçlerini takip eder; hafif/orta(ılımlı) strokta kalp hızı hastaneye kabulden sonra hızlı bir şekilde düşerken, daha yüksek kalp hızının gözlemlendiği ağır strokta yavaş bir düşüş vardır. Strok başlangıcından sonra 6-14 saat aralığında kalp hızındaki her 10 bpm artışla üç aylık mortalite riski 1.2-1.3 oranında arttığı analiz edilmiştir. hastaneye kabulden 12 saat sonra, ortanca değerden daha yüksek nabız hızı, yaş, pre-strok mRS, strok şiddeti ve vücut ısısından(kalp hızı ile aynı anda ölçülmüştür) bağımsız olarak, üç aylık mortaliteyi, OR;1,7(%95 CI 1.02-2.7) olarak göstermiştir (101).

EKG değişikliklerinin prognoz üzerine etkileri konusunda henüz güvenilir bir delil yoktur. Fure ve ark. yaptığı 300 hastalık bir çalışmada spesifik iskemik tip EKG değişikliklerini (QT ve ST dalgalarında) troponin yüksekliği ve çıkıştaki kötü inme skorları (mRSA>3)arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (107). Yazarlar EKG değişimlerini ve kardiyak enzim yükselmelerini eşlikeden kalp hastalığına yorumlamışlar ve yükselen ölüm riskinide bununla açıklamışlardır. İlk 3 ayda %2-6 inmeli hasta kalp kaynaklı ölmektedir (108). Klinik pratikte bunların sebebinin kardiyak kökenli mi olduğu yoksa nörolojik bir hadisenin humoral ve otonomik devreleri kullanarak kardiyak disfonksiyona yol açtığını ayırmak çokta kolay değildir. Sonuç olarak, EKG anormallikleri akut strokta siktir ve kardiyak morbidite ve strok olayını gösterebilir.

4.4. İnsüler Bölge ve Nöroanatomik Korelasyon

Anatomik olarak insula, limbik ve heteromodal bölgeler arasındaki bir doku şeridi biçimindedir ve rutin T 1. 5(sekans) MRI’da fark edilebilir (109). Fonksiyonel olarak, kognitif, emosyonel ve viseral uyarıların birleştirilmesinde transisyonel bir rol oynar.

PET kullanılan fonksiyonel anatomik çalışmalar, anterior korteks emosyonel fonksiyonlara sahipken, posterior kısmın assenden viseral semptomlarla ilgili olduğunu tanımlamıştır (110). İnsular nöbetler, iktal EEG kayıtlarıyla belgelenmiştir, iktal bölüm kompleks parsiyel nöbetler veya fokal motor konvülsiyonların takip ettiği laringeal konstriksiyon duyusu, hoşa gitmeyen kutanöz pareteziler ve dizartrik konuşmadan oluşmaktadır (111).

Akut strokta sağ insular lezyonların azalmış enerji duyusuyla sonuçlandığı ileri sürülmüştür (112). Posterior strok’un klinik prezentasyonuna(klinik seyrine) göre beş ana gurup ileri sürülmüştür;

- (1) Pseudotalamik sendrom olarak belirtilebilen somatosensor bozukluk,
- (2) Tat bozukluğu,
- (3) Nistagmus olmadan düşme eğilimi olan yürüme instabilitesi,
- (4) Disfajiyi (sol lezyonlarda) içeren nörofizyolojik bozukluklar
- (5) Sağ anterior insular strokta kardiyovasküler epizotlar (113).

Deneysel strok modelleri anterior insular hasarın, akut stroklu hastalarda gözlenen (6) artmış katekolamin seviyeleriyle de giden (114), azalmış insular inhibitör aktiviteden dolayı sempato-adrenal sistemin aktivasyonuna neden olduğunu ileri sürmüştür. Hayvan modellerinde, insular stimulasyonu veya lezyonları takiben oluşan kalp hızı frekansı veya kan basıncı değişiklikleri iyi belgelenmiştir (7) ve bu iletim değişiklikleri, ratlarda R-dalgası anındaki fazik stimulasyonla hissedilmiştir (8). Bazı çalışmalar, sağ hemisfer lezyonuyla birlikte olan akut stroktan sonra EKG anormalliklerindeki lateralizasyonun EKG anormallikleriyle ilişkili olma eğiliminde olduğunu ileri sürmüştür (115, 12).

H. Christensen ve ark. sağ insular tutulumun, strok şiddeti, 5-8. günlerdeki lezyonun CT büyüklüğü ve yaşı da içeren çok değişkenli bir regresyon analizinde üç aylık mortaliteyi bağımsız olarak predikte etmiştir; OR 6. 2(%95 CI 1. 5-25. 2). Sağ insular tutulumu olan hastaların ölüm nedenleri, diğer hastalarinkinden farklı görülmemiştir (101).

Strok sekelleri, bu strok populasyonunda ölümün en yaygın sebebidir ve direkt olarak ölüme yol açan gerçek olay muhtemelen, bu hastaların ölümleri anında EKG monitorizasyonu yapılmadığından dolayı, fatal bir aritmi olabilir. Strok sekellerinin, stroktan sonraki başlıca ölüm nedeni olduğu daha önceden raporlanmıştır (116). Hastaların %42 sinde yapılan otopsi esaslı ve prospektif olan bir çalışma, kardiyak ölümün hem strok sekellerine sekonder olduğunu hem de ilk haftadan sonraki ölüm nedeni olduğunu göstermiştir (117). Post mortem incelemelerin zor bir biçimde temin edilmesi, ölüm nedeni konusundaki kesin bilgilerin elde edilme ihtimaline engel olur.

İnsanlardaki strokta insular hasardan sonraki kardiyovasküler bozukluklar hakkında sınırlı bir miktarda rapor düzenlenmiştir. Sander ve arkadaşları, diğer strok lokalizasyonlu hastaların %23, 5'ine kıyasla, stroklu ve insular lezyonlu hastaların %55, 6'sında aritmilerin olduğunu raporlamıştır (9). Colivicchi ve arkadaşları, stroklu 103 hastada Holter monitörizasyonu, aritmilerin yüksek bir sıklıkta olduğunu raporlamışlardır (57).

Tokgözoğlu ve arkadaşları (17), 3cm den büyük bir iskemik MCA-stroku olan 62 hastanın 48 inde sol veya sağ MCA-insula tutulum lezyonlarını gözlemlediklerini raporladılar. Eckhardt ve arkadaşları (118), iskemik veya hemorajik stroğu olan 40 hastanın 11'inde insular tutulum raporladılar. Fink ve arkadaşları, non-laküner MCA-alanı infarktüsü olan hasta populasyonunun MRI taramasında, hastaların %48'inde insular lezyon raporladılar (119).

H. Christensen ve ark. EKG anormalliklerinin insular tutulumu olan ve olmayan hastalarda ve tutulumun yerine göre(sol veya sağ) farklı olarak dağıldığını buldular. Sinüs taşikardisi(kalp hızı>120) ve ST-elevasyonu, CT lezyon volümü için düzeltme yapıldıktan sonra da insular tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha

sıktı, ki bu, insular hasarın daha şiddetli strok'u olan hastalarda oluşma eğiliminden dolayı konuyla ilgili olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada Atriyal fibrilasyon, atrio-ventriküler blok, ektopik vuru ve T-negatifliği, sağ insular tutulumlu hastalarda sol insular tutulumlularla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha sık olarak bulunmuş. Sinüs taşikardisinin insular tutulumla ilişkili olduğu bulgusu, hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak bulunmuş (101), fakat farklı olarak insular tutulumun kan basıncını etkilemediği zıt olarak, hayvanlarda insular tutulum genellikle artan kan basıncıyla birlikte (101).

Openheim ve ark. 'dan sonra kardiyak regülasyon merkezleri nöroanatomik olarak özellikle bölgesel alanlarda fark edilmiştir (120). Steriotipik serilerde yapılan hayvan çalışmalarında, insüler beyin korteksinde stimülasyonla, A-V bloklardan, ST inmelerine, Q-T mesafesindeki uzamalardan asistoliye kadar olan EKG değişiklikleri saptanmıştır (19, 121, 122, 41). İnsüler korteks hasarlanmalardaki etkilenim sonucunda kardiyak regülasyonun bozulması ile görülmüştürki; ritim ve frekans için büyük öneme sahip sempatik ve parasempatik dengenin ortadan kalkması ile sonuçlanmaktadır. İnatçı epileptik nöbetleri için cerrahi uygulanmış dört hastada sol ve sağ insular korteksler elektrik ile stimüle edilmiştir. Sol insulanın stimülasyonu kalp hızında azalma ve kan basıncında düşmeyle sonuçlanmışken, sağ insulanın stimülasyonu, artmış kalp hızı ve kan basıncıyla sonuçlanmıştır; EKG anormallikleri gözlenmemiştir (101).

H. Christensen bu çalışmanın, insan insular fonksiyonundaki lateraliteyi güçlü bir şekilde desteklediğini fakat, elektiriksel stimülasyonun etkileriyle hücre ölümünün etkilerinin aynı olmasının pek muhtemel olmadığını, dolayısıyla bu çalışmanın insular strok'un etkilerini direkt olarak predikte edemeyeceğini söylemektedir (101).

İnsular strok'un kardiyolojik sonuçlarındaki lateralizasyon önceden rapor edilmiştir. Tokgözoğlu ve arkadaşları (17), insular strok'u olan, özellikle de sağ insular stroğu olan hastalarda, azalmış bir kalp hızı değişkenliği (letal aritmilerin bir prediktörüdür) raporlamıştır. Hirashima ve arkadaşları (123), SAK'lı ve sağ silvian fissürde kanaması olan hastalarda, diğer lokalizasyonlara kıyasla EKG anormalliklerinin daha sık olduğunu raporlamıştır. Diğer raporların aksine, Fink ve

ark. sol insular strokta aritmi oranının sağ insular stroktan daha yüksek olduğunu raporlamıştır (119). Cechetto ve ark. ratlarda insular kortekste ki viserotopiksensoryal kortekste otonomik merkezlerin limbik sistem ile ilişkide olduğunu bulmuştur (124, 125). Bu durumda fonksiyonel bir lateralizasyon farz edilebilir. Openheimer'in sağ insulayı stimüle etmesi sempatik sistem tonusunun artmasıyla, sol insulanın stimülasyonu ile de parasempatik aktivasyon ile sonuçlanmıştır (40, 126).

Epilepsili hastaların intra operatif sağ insular korteks stimülasyonlarında taşikardi ve kan basıncında yükselmelere neden olmuştur. Sol insular uyarımlarda ise bradikardi ve hipotoniye raslanılmıştır (40). Bu veriler Zamrini'nin 1990 larda başlattığı yeni bir keşfi beraberinde getirmiştir. Sol karotis artere verilen barbitürat infüzyonu ile bradikardi oluşturmuş, sağ taraf karotislere infüzyon ile de taşikardi yapmıştır. Ratlarda dışarıdan sol karotisin intra arterial oklüzyonu ile oluşturulmuş MCA alanına uyan insuler etkilenimli inmede, plazmalarında yüksek seviyede NA vede uzamış QT mesafeleri takip edilmiştir (127). Yapılan inmeli bir çalışmada sağ insüler inmeli hastalarda EKG değişiklikleri ve aritmilerin yüksek oranda görüldüğünü yazmıştır (128). Ay ve ark. yaptıkları bir Voxel bazlı MRT de yüksek troponin değerleri ile sağ insula ve sağ inferior parietal lob arasında bir korelasyonu göstermişlerdir (76). Yazarlar sağ post. insular korteksin diğer merkezlere (ör. ant. insuler bölge) disinhibisyon olayını tartışmaktadır ki buradaki lezyonlarda yüksek kardiyak sempatik aktivite ve miyokardial hasarlanmaya neden olmaktadır.

İnsular infarktlar ayrıca, fatal kardiyak aritmiler nedeniyle bir "elektriksel arıza (accident)" olarak farzedilen serebrojenik ani ölümle de ilişkilidir (129). Ani ölüm genellikle, ölümden önce bir saatten daha az bir süreye kadar stabil olarak gözlemlenen bir hastada beklenmedik ölüm olarak tanımlanır. Daha yüksek ani ölüm riskiyle ilişkili olan EKG anormalliklerinin bazıları; QT uzaması ve sık ektopik vurulardır. Tokgözoğlu ve arkadaşları 62 hastalık bir popülasyonda, beş tanesinde sağ insular infarkt olan 7 ani ölüm vakası raporlamıştır (17).

Bu sonuçlar bize insüler bölgedeki olayların kardiojenik hasarlanmaya sebep olabileceğini göstermektedir. İnsuler bölgenin derin stimülasyonu ile lateralize edilen otonomik kardiovasküler bölgenin iskemik laserasyonlarla ne kadar çakıştığı henüz yeterli miktarda açıklanamamıştır. Serebral iskeminin illa da bir fonksiyon

kaybı ile gitmesi gerekmez. Bazende Ör. Sağ insüler bölgenin stimüle edilmesi gibi sempatik sistemin aktivasyonu ilede gidebilir (10). Buna paralel olarak ratlarda yapılan sol post. insüler bölgesinin mikro stimülasyonu ile EKG ile görülen bradikardi ve asistoliye insanlardaki sol insüler iskemideki gibi yüksek sempatik tonus bulunmuştur. Bu bölümdeki çift etkili aktivasyonların yaptığı zıt sonuçlar başka lezyonlarla ve stimülasyon çalışmaları ile lateralizasyonları açıklanmaktadır (41, 126). Aynı zamanda lokalizasyon hasarlanmanın görünümünde de rol oynar. Openheim'ın ratlarda insüler kortexin repetitif uyarımlarla yaptığı deneylerde posterior rostral bölgenin taşikardi zonu, posterior kaudal bölgeninde bradikardi zonu olduğunu göstermiştir (122). Birçok iskemik inme çalışmasında da aritmi ve otonom disfonksiyonların sağ kortex ile açıkça ilişkilendirilmekte (115, 45, 130, 17); buradan da özellikle sağ insüler kortexe denk geldiği söylenmektedir (57).

Tüm bunlar insular bölgenin iskemik lezyonlarının tam biçimlendirilemeyen kardiyak yansımaları neden olmaktadır. Özellikle sağ insüler kortex iskemilerinde sempatik aktivasyon sonucunda massif katekolamin deşarjı, bunun da neden olduğu nörojenik kardiyak hasarlanmaya bağlı subendokardiyal miyokardiyal hasar, troponin yüksekliği ve iskemik EKG değişikliklerine neden olur.

Otonomik disfonksiyon özellikle insüler kortex hasarına bağlı ağır aritmilerden, kalp durmasına kadar birçok sonuçlar ortaya çıkarabilir (120, 40, 17, 131).

Sonuç olarak, akut strokta insular tutulum sık bir bulgudur. İnsular lezyonlar, özellikle sağ insular lezyonlar, üç aylık mortaliteyi de predikte eden EKG anormallikleriyle ilişkilendiği, klinik çalışmalarda erken tedavi opsiyonu olarak katekolamin deşarjı olmadan beta blokör profilaksisi denenmesi gerektiği söylenmektedir (10).

4.5. Troponin Yüksekliği ve İnsular Tutulum

Akut koroner sendrom sonrasındaki troponin yüksekliği kardiyovasküler letalite ve reinfarkt için bir işarettir (132). Troponin yükseliğinin stroklu hastalardaki prognostik faktörünü inceleyen bir kaç çalışma vardır (77, 78, 79, 107, 133). Bu

olayı desteklemeyen iki çalışmada bile (134, 135) sonuçlar yinede troponin yüksekliğinin yükselmiş ölüm riski ve kötü klinik sonuçlara yol açtığını göstermektedir.

James ve ark. yaptığı bir çalışmada inmeli hastaların kabulünde, başlangıçtaki cTnI değerlerinin letalite üzerinde bir gösterge olduğu (77), ve de ölen hastaların %40'da cTnT'nin yüksek olduğu bulunmuştur. Şu durumda kötü prognoz göstergesi olan bir Troponin sınırı gösterilememektedir.

İlerleyen diğer inme çalışmalarında sağ insular tutulumun, ilk bir yıl içindeki mortalite için bağımsız bir negatif prognostik risk faktörü olduğunu göstermektedir. Colivicchi ve ark. ilk kez inme geçiren 208 hastayı araştırdılar. Çalışmadaki amaç bu hastalardaki yeni risk faktörlerini(Ör. sağ insuler kortex infarktının otonomik imbalans yapması gibi) araştırmaktı. Yaklaşık 1 yıl içinde ölen 48 hastanın 21'de sağ insüler kortex iskemik lezyonu vardı. 24 saatin altında durdurulamayan monitörize ventriküler taşikardi epizotları ile bunların yüksek mortalitelerle korelasyonu olduğu ortaya çıkarılmıştır (57, 136). 493 hastayla yapılmış başka bir çalışmada sağ insuler tutulumun, artmış EKG değişikliklerine sürüklediği ve negatif prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (128).

Deneysel strok modelleri anterior insular hasarın, akut stroklu hastalarda gözlenen artmış katekolamin seviyeleriyle de giden, azalmış insular inhibitör aktiviteden dolayı sempato-adrenal sistemin aktivasyonuna neden olduğunu ileri sürmüştür(114).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Temmuz 2007 - Mayıs 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalında yapılan akut stroklu hastalarda otonom sinir sistemi fonksiyonunun immunité ve prognoz ile ilişkisinin değerlendirilmesi isimli çalışmanın devamı şeklinde Kasım 2008 - Mayıs 2009 tarihlerinde Nöroloji ve Biyokimya Anabilim dallarında yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06/01/2009 tarih ve B. 30. 2. CUM. 0. 1H. 00. 00-08/105 sayı ile onay alınmıştır.

5.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji kliniğine akut Orta Serebral Arter (OSA) sulama alanı iskemik infarktı tanısıyla yatırılan 44 hasta (bunların 22 tanesi sağ OSA ve 22 tanesi sağ OSA infarktı idi) çalışmaya alındı. Hasta refakatçilerinden ve ziyaretçilerden oluşan yaş olarak uyumlu 44 bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma öncesi çalışmaya alınacak tüm hastalar ve/veya hasta yakınları ve kontrol grubu bilgilendirilerek yazılı onamları alındı.

Hasta ve kontrol grubun çalışmadan dışlama kriterleri:

Otonom sinir sistemini etkileyecek hastalık(Diabet, romatoid artrit vb)

Otonom sinir sistemini etkileyecek ilaç kullanımı (antikolinergik, antiaritmik, betabloker vb)

Atrial fibrilasyon

İnme, geçici iskemik atak öyküsü

Klinik ve laboratuvar bulgularıyla enfeksiyon olması

Malignensi ve inflamatuvar hastalık öyküsü

Ciddi renal, hepatik ve kardiyak yetmezlik

Hasta ve kontrol grubu KHD açısından değerlendirildi. Hastalar sağ ve sol OSA olarak iki gruba ayrılarak Troponin I düzeyleri hastaneye yatışta(0. gün), 3. günde ve 10. günde çalışıldı. Hastaların ilk Beyin Tomografileri yatış anında, kontrol

ise 3-5 gün içerisinde çekildi ve lezyonların lokalizasyonu yapıldı. Hastaların klinik durum değerlendirilmesi yatış anındaki NIHSS ve 3 ay ve 1 yıl sonra Rankin skorlaması yapılarak değerlendirildi.

5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Testen önceki bir saat içinde hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin sempatik aktivasyonuna neden olabilecek çay, kahve, sigara gibi maddelerin tüketimi ve egzersiz yapması engellendi. Bireyler test öncesinde en az 20 dakika dinlendirildi.

Elektrofizyolojik kayıtlama için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında bulunan otonom laboratuvarında PC temelli yüksek rezolüsyonlu EKG sistemi kullanıldı. Bu sistemde özel hazırlanmış bir program yardımı ile (Kardiosis ars-LP Analiz sistemi) spektrum fluktasyonları hesaplandı. Sistem “ars-LP HRECG” veri alım kartı(bu kart EKG alım sinyallerini güçlendirir, sayısallaştırır ve izole eder), 7 uçlu EKG kablosu, bilgisayar ve yazıcıdan oluşmaktadır.

Kayıt işlemi inme sonrası 3-10 gün içerisinde özel olarak hazırlanmış odada yatar pozisyonda 5 dakika süren çekimlerle yapıldı. Kayıtlama X, Y, Z şeklinde 3 düzlemde, biri toprak olmak üzere 7 elektrot kullanılarak hastalardan sinyaller alınıp diskte toplandı. X elektrotları, 4. interkostal aralık hizasında koltuk altlarına, Y+ elektrodu midklavikuler hatta 5. kosta üzerine, Y- elektrodu interklavikuler noktaya, Z+ elektrodu interventiküler septum hizasına, Z- elektrodu ise Z+ elektrodunun hizasında tam arkaya sırtta yerleştirildi.

Hasta bilgileri kaydı, sinyal takibi ve kaydı”Data Acquisition” bölümü ile yapıldı. Sonra “HRV analysis” programında ana menüden “Reference selection” seçilerek ilgili hasta kaydının ortalama referans sinyali elde edildi. Referans sinyal belirlendikten sonra “R-R calculation”(R-R aralıklarının hesaplanması) bölümü seçildi. Burada korelasyon katsayısı 0.98 olarak kabul edildi. R-R aralıklarını bulabilmek için önce R dalgalarının yerinin bulunması gerekir. Bu yüzden referans sinyali kayıt üzerinde kaydırılarak korelasyon katsayısının maksimum yaptığı yerler

bulundu ve bu maksimum değerler belirlenen sınır değerinin (0. 98) üstünde ise R dalgası olarak alındı.

Bu işlemler sonucunda hesaplanan sinyal aralıklarından ve sinyal sayısından bir “takogram” (yatay eksende kaçınıcı atım olduğu, dikey eksende her iki atım arasındaki R-R aralığını milisaniye cinsinden gösteren grafik) elde edildi. Daha sonra bu takogramdan spektrum analizi yapılarak(ana menüde “HRV analysiss”den Fourier yöntemi seçilerek) power grafiği ve parametreler elde edildi. KHD spektrumu dört farklı komponente bölünür. Total Güç (TP), Yüksek Frekanslı Güç (HF), Düşük Frekanslı Güç (LF) ve Çok Düşük Frekanslı Güç (VLF). Bu komponentler, VLF'nin TP'den çıkarılıp her bir güç komponentinin TP'ye oranlanması ile elde edilen rölatif değer olan normalize ünitler (nü) olarak da ölçülebilir. Çalışma grubundaki bireylerin TP, VLF, LF, HF değerleri çok heterojen bir dağılım gösterdiğinden standart sapmaları çok büyük çıkıp istatistiksel olarak anlamsız olduğundan biz çalışmamızda normalize ünit değerlerini kullandık (2, 6).

5.3. Analiz Yöntemi

Örneklerin Hazırlanması:

Her hastadan hastaneye yatışta, 3. günde ve 10. günde antekübital venden enjektörle 5 ml kan alınarak vakotainer jelli tüp (5 ml) içerisine konuldu. Alınan kanlar en kısa sürede (yarım saat içerisinde) 10 dakika süreyle 2000 g devirde santrifüj edilip üstte kalan serum ayrıldı. Ayrılan serum polystreen 12x75 mm deney tüpüne konup Troponin I analizleri için -80°C'de dondurularak saklandı.

Troponin I analizleri :

Çalışmada iki basamaklı immunoenzimatik (sandviç) Access AccuTnI kiti kullanıldı. Kitlerinin içindeki kullanım talimatına uygun olarak Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Numuneler Beckman Coulter Acces 2 immunoassay systems adlı cihazda kemilüminesans yöntemi ile çalışıldı.

Çalışma protokolü:

Access AccuTnI kiti iki basamaklı immunoenzimatik (sandviç) kitidir.

Her bir numune reaksiyon tüpüne monoklonal anti-cTnI antikor konjugatıyla alkale fosfataz ve monoklonal anti-cTnI antikorlarıyla kaplı paramanyetik partiküllerle birlikte eklendi.

Reaksiyon tüpündeki inkübasyondan sonra, manyetik bir alanda ayrıldı ve katı fazda birleşmeyen materyallerin yıkanıp atılması işlemi gerçekleştirildi.

Kemilimünesans (bir substrat), Lumi-phos*530, reaksiyon tüpüne eklendi ve reaksiyon tarafından saçılan ışık bir luminometre tarafından ölçüldü.

Numunedeki analit miktarı hafızada bulunan, çok-noktalı bir kalibrasyon eğrisi tarafından belirlendi ve cihaz tarafından okunarak otomatik olarak çıktı alındı.

Testin duyarlılığı:

Troponin I için 0. 01µg/L(ng/mL) idi. (0. 01-100 µg/L)

5.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver: 14. 0) programına yüklenerek değerlendirildi. Bu değerlendirmede iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, eşler arası farkın önemlilik testi, Mann-Whitney U testi, varyans analizi kullanıldı. . Verilerimiz tablolarda ortalama ± Standard sapma, denek sayısı ve % şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0. 05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Tablo 1: Hasta ve Kontrol Grubunun Genel Özellikleri

	Hasta n=44	Kontrol n=44
Yaş(yıl±std) (min-maks)	69. 27±9. 34 (54-86)	65. 84±7. 14 (57-85)
Cinsiyet		
Erkek	26(%59. 1)	22(%50)
Kadın	18(%40. 9)	22(%50)
NIHSS	8. 36±2. 63	

Çalışmaya aldığımız 44 hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında bir fark yoktu. Sağ ve sol OSA infarktlı hastaların, hastaneye yatışdaki NIHSS skorları arasında fark yoktu.

Tablo 2: Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların Yaşların Genel Özellikleri Görülmektedir

	Minimum Yaş	Maximum Yaş	X±S
Sağ OSA	54	82	66. 95±8. 88
Sol OSA	54	86	71. 59±9. 40

Sağ ve sol OSA infarktlı hastalar yaşlarına göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz olarak bulunmuştur.

Tablo 3: Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların Cinsiyet Dağılımı Görülmektedir

Toplam Hasta	Erkek	Kadın	Toplam
Sağ OSA	13	9	22
%	59. 1	40. 9	100
Sol OSA	13	9	22
%	59. 1	40. 9	100
Toplam	26	18	44
%	59. 1	40. 9	100

Tablo 4: Hasta ve Kontrol Grubunun TP, VLF;LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta n=44	Kontrol n=44	Sonuç
TP	86903, 41+566929, 73	916, 18+1500, 74	T=1, 00 P=0, 317
VLF	44619, 81+292344, 17	375, 85+403, 93	T=0, 01 P=0, 221
LF	38898, 01+254215, 90	332, 0+682, 63	T=1, 00 P=0, 320
HF	3427, 0+20426, 68	207, 67+556, 99	T=1, 04 P=0, 302

Tablo 5: Sağ OSA ve Sol OSA İnfarktlarında TP, VLF, LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması

	Sağ taraf n=22	Sol taraf n=22	sonuç
TP	173301, 7+801550, 87	505, 13+553, 45	T=1, 01 P=0, 323
VLF	88984, 69+413371, 46	254, 92+314, 9	T=1, 00 P=0, 325
LF	77540, 35+359443, 98	255, 66+470, 23	T=1, 00 P=0, 325
HF	6776, 61+28824, 04	77, 40+130, 41	T=1, 09 P=0, 288

Tablo 6: Kontrol Grubu İle Sol OSA İnfarktı Olan Hastaların TP, VLF, LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması

	Sol hasta n=22	Kontrol n=44	sonuç
TP	505, 13+553, 45	916, 18+1500, 74	T=1, 23 P=0, 220
VLF	254, 92+314, 89	375, 85+403, 93	T=1, 22 P=0, 224
LF	255, 66+470, 23	332, 0+682, 63	T=0, 47 P=0, 639
HF	77, 40+130, 41	207, 67+556, 99	T=1, 07 P=0, 280

Tablo 7: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktı Olan Hastaların TP, VLF, LF, HF Değerlerinin Karşılaştırılması

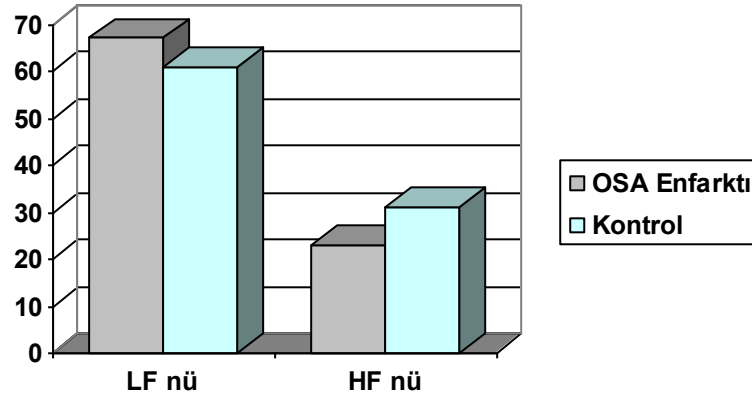
	sağ hasta n=22	Kontrol n=44	sonuç
TP	173301, 7+801550, 87	916, 18+1500, 74	T=1, 00 P=0, 325
VLF	88984, 69+413371, 46	375, 85+403, 93	T=1, 01 P=0, 326
LF	77540, 35+359443, 98	332, 0+682, 63	T=1, 00 P=0, 325
HF	6776, 61+28824, 04	207, 67+556, 99	T=1, 06 P=0, 297

Çalışma grubundaki bireyler TP, VLF, LF, HF değerleri çok heterojen bir dağılım gösterdiğinden standart sapmaları çok büyük çıkmıştır. Her iki gruba ilişkin ortalamalar arası fark büyük olmasına rağmen sonuç istatistiksel olarak önemsiz çıkmaktadır. Her iki gruptaki TP, VLF, LF, HF değerleri heterojen değerler gösterdiğinden logaritmaları alınıp değerlendirme yapıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (tablo 4, 5, 6, 7).

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Grubunun LFnü, HFnü ve LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

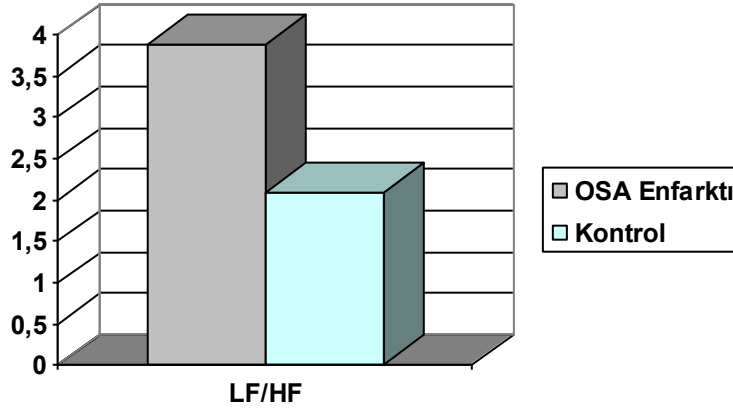
Gruplar	LFnü	HFnü	LF/HF
Hasta N=44	67.17±13.73	23.17±9.29	3.87±2.87
Kontrol N=44	60.87±7.69	31.16±6.70	2.08±0.68
Sonuç	t=2.65, p=0.010, p<0.05	t=4.62, p=0.000, p<0.05	t=4.00, p=0.000, p<0.05

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur. Hastalarda kontrol grubuna göre LFnü anlamlı artış, HFnü anlamlı düşüş ve LF/HF ise anlamlı artış bulunmuştur (grafik 1, 2).



OSA: Orta Serebral Arter, LFnü: Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit
HFnü: Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit

Grafik 1: Hasta ve Kontrol Grubunun LFnü, HFnü Değerlerinin Karşılaştırılması Grafiği



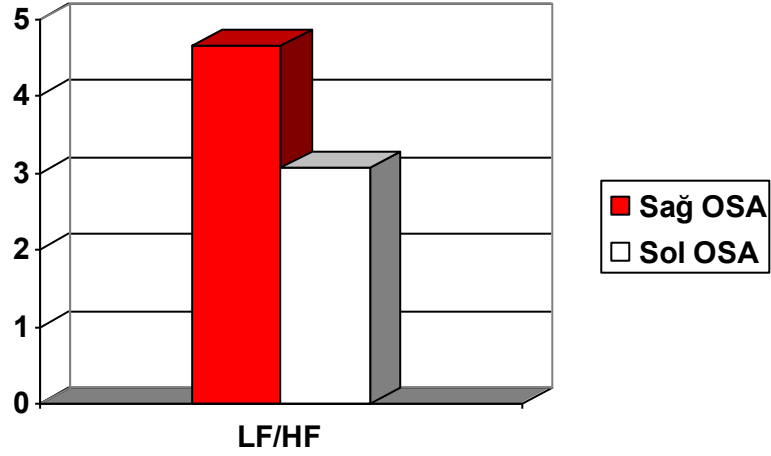
OSA: Orta Serebral Arter, LF: Düşük Frekanslı Güç, HF: Yüksek Frekanslı Güç

Grafik 2: Hasta ve Kontrol Grubunun LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması Grafiği

Tablo 9: Sağ OSA ve Sol OSA İnfarktlarında LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

Taraf	LFnü	HFnü	LF/HF
Sağ	70.91±12.53	20.90±9.49	4.66±3.39
Sol	63.42±14.14	25.44±8.72	3.08±2.01
Sonuç	p=0.089, p>0.05	p=0.100, p>0.05	p=0.044, p<0.05

Sağ OSA ve sol OSA infarktlı hastaların LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında, LFnü ve HFnü değerlerindeki farklılık önemsizken LF/HF değerleri arasındaki fark önemlidir. Sağ ve sol OSA infarktlı hastaların LF/HF değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur(grafik 3).



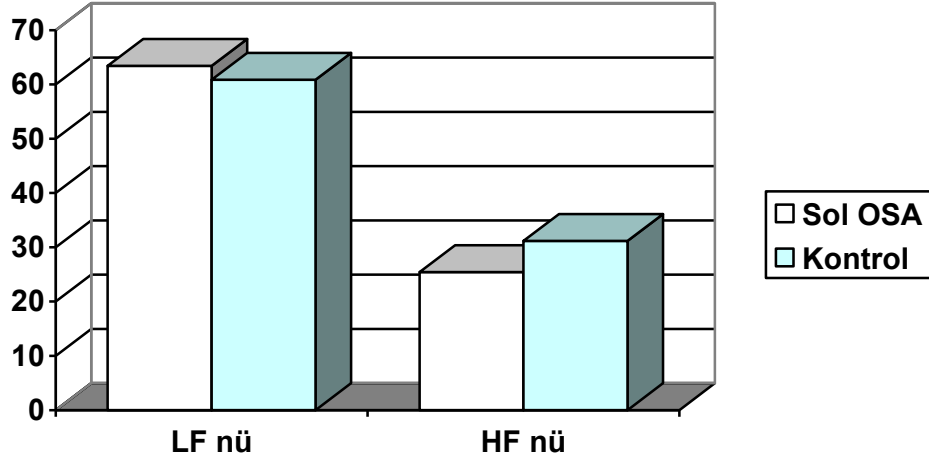
OSA: Orta Serebral Arter, LF: Düşük Frekanslı Güç, HF: Yüksek Frekanslı Güç

Grafik 3: Sağ OSA ve Sol OSA İnfarktlarında LF/HF Değerlerinin Grafiği

Tablo 10: Kontrol Grubu İle Sol OSA İnfarktı Olan Hastaların LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

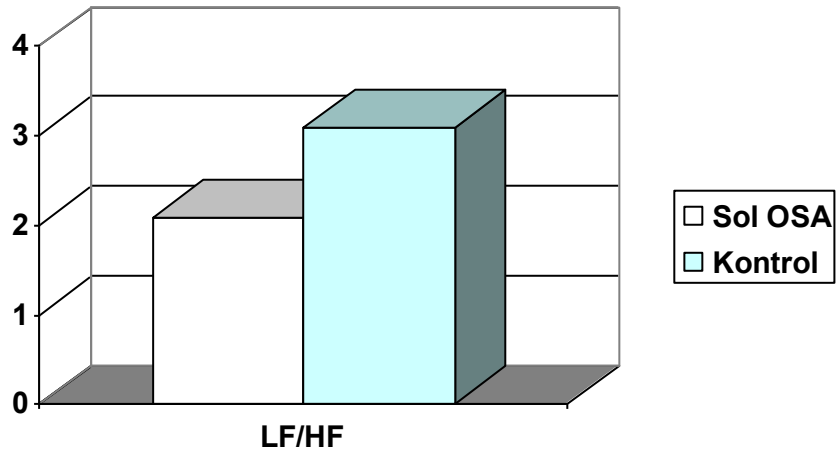
	Hasta n=22	Kontrol n=44	Sonuç
LFnü	63. 42±14. 14	60. 87±7. 69	t=0. 95, p=0. 344, p>0. 05
HFnü	25. 44±8. 72	31. 16±6. 70	t=2. 95, p=0. 004, p<0. 05
LF/HF	3. 08±2. 01	2. 08±0. 68	t=2. 24, p=0. 004, p<0. 05

Kontrol grubu ile sol OSA infarktı olan hastaların LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında LFnü yönünden fark önemsiz bulunurken, HFnü ve LF/HF yönünden fark önemli bulunmuştur. Sol OSA infarktlı hastalarda kontrol grubuna göre HFnü değerinde anlamlı düşme, LF/HF değerinde ise anlamlı artma bulunmuştur(grafik 4, 5).



OSA: Orta Serebral Arter, LFnü: Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit, HFnü: Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit

Grafik 4: Sol OSA İnfarktlı Hastalarda Kontrol Grubuna Göre LFnü, HFnü Değerleri Grafiği



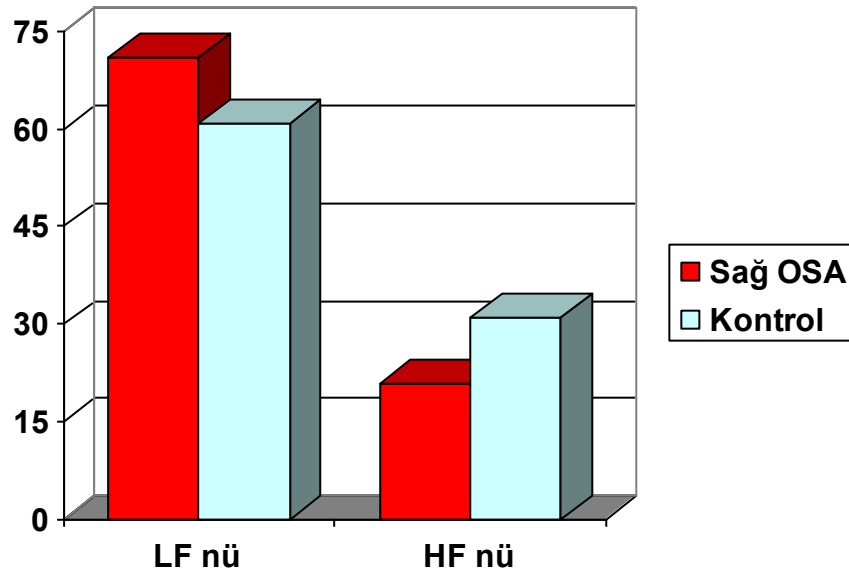
OSA: Orta Serebral Arter, LF: Düşük Frekanslı Güç, HF: Yüksek Frekanslı Güç

Grafik 5: Sol OSA İnfarktlı Hastalarda Kontrol Grubuna Göre LF/HFnü Değerleri Grafiği

Tablo 11: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktı Olan Hastaların LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

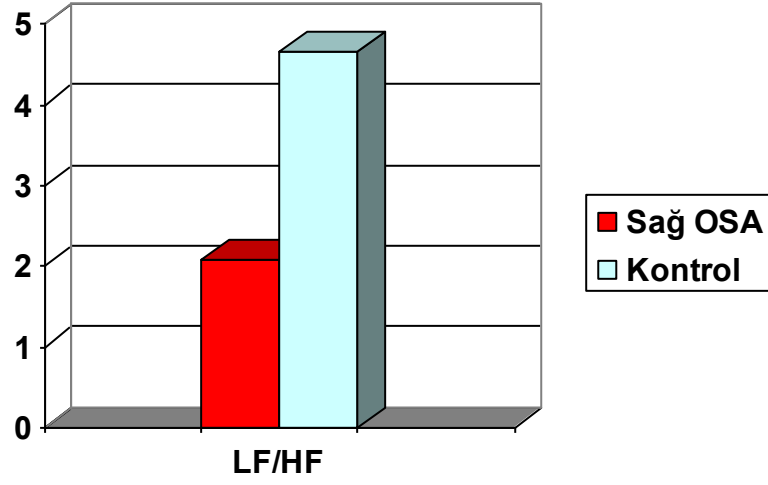
	Hasta n=22	Kontrol n=44	Sonuç
LFnü	70.91±12.53	60.87±7.69	t=4.08, p=0.000, p<0.05
HFnü	20.90±9.49	31.16±6.70	t=5.07, p=0.000, p<0.05
LF/HF	4.66±3.39	2.08±0.68	t=3.51, p=0.002, p<0.05

Kontrol grubu ile sağ OSA infarktı olan hastaların LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında LFnü, HFnü, LF/HF değerleri arasındaki fark önemli bulunmuştur. LFnü değerinde anlamlı artma, HFnü değerinde anlamlı azalma ve LF/HF değerinde anlamlı artma bulunmuştur(grafik 6, 7).



OSA: Orta Serebral Arter, LFnü: Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit, HFnü: Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit

Grafik 6: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktı Olan Hastaların LFnü, HFnü, Değerleri Grafiği



OSA: Orta Serebral Arter, LF: Düşük Frekanslı Güç, HF: Yüksek Frekanslı Güç

Grafik 7: Kontrol Grubu İle Sağ OSA İnfarktı Olan Hastaların LF/HF Değerleri Grafiği

Tablo 12: Tüm OSA İnfarktı Hastalarının Rankin Skoru Takiplerinin Değerlendirilmesi

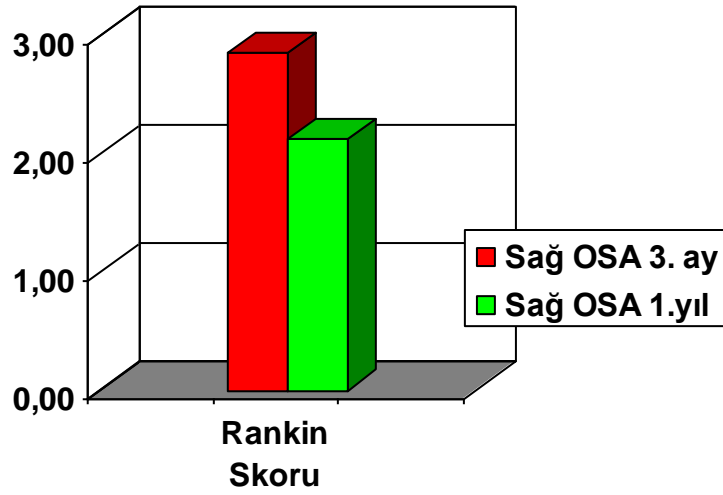
	X±S
Rankin(3 ay sonra)	2.77±1.05
Rankin(1 yıl sonra)	2.40±1.83
	t=1.64 p=0.107

Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sol OSA infarktılı hastalar değerlendirildiğinde 3 ay ve 1 yıl sonraki Rankin skorları arasında fark yoktu.

Tablo 13: Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların NIHSS, Rankin Skorlarının Karşılaştırılması

	Sağ OSA X±S	Sol OSA X±S	Sonuç
Rankin(3 ay sonra)	2. 86 ±0. 99	2. 68 ±1. 12	p= 0. 383
Rankin(1 yıl sonra)	2. 13 ±1. 80	2. 68 ±1. 86	p=0. 980
	p= 0. 023	p=0. 719	
NIHSS	8. 23±2. 91	8. 50±2. 38	p=0. 426, p>0. 05

Sağ ve sol OSA infarktlı hastaların, hastaneye yatışdaki NIHSS skorları arasında fark yoktu. Ancak sağ OSA infarktlı hastaların rankin skorları değerlendirildiğinde 3. ay ve 1. yıl sonundaki fark anlamlıydı. Takip süresinde beş hasta (iki hasta sağ, üç hasta sol hemisfer grubundan) öldü(grafik 8).



OSA: Orta Serebral Arter

Grafik 8: Sağ OSA İnfarktlı Hastaların 3. Ay ve 1. Yıl Rankin Skorları Değerleri Grafiği

Tablo 14: 0, 3 ve 10. Günlerdeki Tüm Hastaların cTnI Değerlerinin Karşılaştırılması

	X±S
cTnI 0	0.06±0.13
cTnI 3	0.07±0.08
cTnI 10	0.31±1.52
	F = 1.07 p= 0.346

0, 3 ve 10. günlerdeki tüm hastaların cTnI değerlerinin karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamsız bulunmuştur.

Tablo 15: 0, 3 ve 10. Günlerdeki Sağ ve Sol OSA İnfarktlı Hastaların cTnI Değerlerinin Karşılaştırılması

	Sağ OSA	Sol OSA	
cTnI 0	0.04±0.05	0.09±0.17	P = 0.697
cTnI 3	0.06±0.04	0.08±0.11	P= 0.05
cTnI 10	0.58±2.17	0.06±0.05	P= 0.253
	F=0.38 P=0.681	F=0.62 P= 0.545	

Sağ OSA infarktlı hastaların 0, 3 ve 10. gün cTnI değerleri karşılaştırıldığında fark yoktu. Sol OSA infarktlı hastaların 0, 3 ve 10. gün cTnI değerleri karşılaştırıldığında fark yoktu. Sağ ve sol OSA infarktlı hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında 0, 3 ve 10. günlerdeki cTnI değerlerinin fark yoktu.

TARTIŞMA

Troponin I (cTnI), Troponin T (cTnT) ve Troponin C (cTnC) kalbin spesifik kontraktıl sisteminin regülatuar proteinleridir (10). cTnI ve cTnT analizi şu anda, akut miyokart infarktüsünün tanısının pekiştirilmesinde standarttır; bununla birlikte, kardiyojenik ani ölümün postmortem belgelenmesini içeren miyokard hasarının diğer tiplerinin saptanmasında da faydalı olduğu ispatlanmıştır (137). Kardiyak troponin I, unstable anjinalı hastalardaki kardiyak riskin bir prediktörü olduğu kadar, hastanede de klinik akibetin de iyi bir prediktörüdür (138, 139). cTnI ve cTnT, miyokart hasarının saptanmasında yaygın olarak kullanılırlar, duyarlılıkları cTnI'nın sensitivitesi en yüksek olmak kaydıyla, CK-MB testinden daha üstündür (140, 141). Bizde bu nedenle çalışmamızda cTnI'yı kullandık.

cTn I Miyokart hasarlanmasından 4-5 saat sonra kanda yükselmeye başlar. Pikleri 18-22 h sonra olmaktadır (>0. 1 ng/ml). Bu yükseklik ortalama 2 hafta devam etmektedir. Renal atılımın bozulduğu durumlarda miyokard iskemisi olduğu halde troponin yükselmesi olmamaktadır. Avrupa kardioloji derneği ve Amerikan kardioloji koleji miyokart hasarlanması için kardiak markırların yükselmesi ve sonrada düşmesini tipik iskemik semptomlar veya kardiak iskemik değişiklikleri(ST yükselmesi, ST depresyonu, patolojik Q lar) ile birlikteliğni istemektedir. Troponin yükselmeleri her zaman miyokardial hasarlanmalar ile birliktedir. Bazı komorbit hastalıklarda troponin yüksekliği olabileceği de akılda tutulmalıdır (10).

İnmeli hastalarda ilk 3 ayda %2-6 inmeli hasta kalp kaynaklı ölmektedir (108). Klinik pratikte bunların sebebinin kardiak kökenli mi olduğu yoksa nörolojik bir hadisenin humoral ve otonomik devreleri kullanarak kardiak disfonksiona yol açtığını ayırmak çokta kolay değildir. EKG anormallikleri, stroktan sonra oluşur ve özellikle sağ taraf insular lezyonlardan sonra artmış sempatik tonusla ilişkili olabilir (101). Eğer artmış sempatik tonus veya kalp üzerine herhangi bir diğer serebrojenik etki miyositler üzerine gerçek bir hasarla sonuçlanırsa, troponin seviyelerinde artış beklenecektir. Sempatik tonusla ilişkili bir durumunda, stres hormonlarıyla ve insular özellikle de sağ insular lezyonlarla bir ilişki beklenecektir. Fakat, akut stroklu hastalarda artmış troponin seviyelerine neden olan konjestif kalp yetmezliği gibi

hastalıkların yüksek prevalansa sahip olmasından dolayı, bu hastalarda troponin yükselmesini açıklamak zordur.

Nörokardiolojik hasar için kurulan hipotez; artmış sempatik tonusun kanda adrenal boşalmasına neden olduğu ve bunun da miyokardial hasarlanmayla sonuçlandığıdır. Burada kalbe gerekli olandan fazla katekolaminlerin (toksik şekilde) kan yoluyla geldiği ve nöronal alıcılara bağlandığı söylenmektedir. Bunun sonucunda tipik nörojenik EKG görünümüleri (serebral T dalgaları), yükselmiş kardiak enzimler ve sol ventrikül disfonksiyonları görülmektedir. Yapılan hayvan deneylerinde, intra koroner katekolamin enjeksiyonu sonrasında kardiak hasarlanma göstergesi olan EKG görüntüleri elde edilmiştir (90).

Histolojik olarak santral sempatik aktivite sonucu subendokardial hasarlanmaları açıkça oluşturulmuştur (82, 91, 92, 93, 94).

SAK'ların neden olduğu kardiolojik hasarlanmalara yönelik yapılmış araştırmalarda bu hastalarda nörokardiolojik hasarlanmalar bulunmuştur (74, 80, 81, 82, 83). SAK'lı hastalarda troponin I yüksekliği %20-25 oranında yazılmıştır (84, 85, 86). İlerleyen çalışmalarda bunların %10-25 de sol ventrikül disfonksiyonu da bulunmuştur (87, 88, 89).

SAK'lı hastaların %75'de EKG değişiklikleri, %100'de de kardiak aritmiler klinik olsun veya olmasın olmaktadır. Çoğu kere, geçici, iskemik EKG değişiklikleri direkt olarak serebral lezyonlara bağlı olarak gözükmekte ve akibeti SAK'nın ağırlığına bağlı olmaktadır (10).

Naidech ve ark. yaptıkları bir çalışmada SAK'lı hastalarda troponin yükselmelerinin kardiovasküler komplikasyonlara bunun sonucundada kötülemiş fonksiyon ve ölümlere neden olabileceğini göstermişlerdir (80, 99). Daha sonraki çalışmalarda, ağırlaşan nörodefisitlerin kardiovasküler komplikasyonları ve disfonksiyonlarla orantılı olarak arttığını bildirmektedir (10).

SAK'lı hastalarda elde edilen bu sonuçlar çalışmaları iskemik strolardaki kardiovasküler komplikasyonlara, bunların oluş mekanizmasına neden olabilecek çalışmalara yönlendirmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemik strok ve troponin yüksekliği arasındaki ilişki olduğunu göstermiştir. Bütün bu çalışmalar cTn T veya

I'nin iskemik inmelerde relatif olarak yüksek olduğunu göstermiştir. İskemik inmeli hastalardaki troponin yükseklikleri yüzde olarak %5-34 arasında kalmıştır (73, 74, 2, 75, 76, 77, 78, 79).

Yapılan çalışmalardaki belirsizlik, çoğunlukla inme sonucunda yükselen bu kardiyak enzimlerin geriye dönük klinik korelasyonlarının sonuçlandırılmamasıdır. Bir başka yönü de her iki durumda da benzer risk profillerinin ve patofizyolojik olayların inme öncesinde hastalarda yüksek kardiyovasküler risk komorbiditesi taşımasıdır. %20 İskemik inmeli hastalarda öncesinde tanımlanmış veya tanımlanamamış sessiz miyokard infarktları veya koroner hastalıklar vardır (100). Bunun yanında eşlik eden KKY, BY, aritmiler'in de troponin yüksekliği oluşturmaları, bunun da soru işareti yaratmasıdır. Bu nedenle biz çalışmamıza KAH, DM, KKY, BY, Aritmi gibi öncesinde herhangi bir hastalığı olan hastaları dahil etmedik.

SAK'larda olduğu gibi iskemik inmeler de kardiyak sorunu olmadan da nörolojik sebeplere bağlı kalp hastalıkları oluşturabilmektedir. Kardiyak olaylardan gerek kalp durmaları gerekse MI'lar iskemik inmeli hastalarda uzun vadede ölüm sebepleri içinde çoğunlukla yer almaktadırlar. Özellikle insuler korteksin etkilendiği inmelerde sempatik sistemin aktivasyonu ile nörojenik miyositolize neden olmaktadır (10). Son yapılan çalışmalarda iskemik inmeye bağlı nörokardiolojik hasarlanma teorileri bildirilmektedir (76, 73). Sempatik tonusdaki bir artış sempatoadrenal aksı aktive edeceğinden miyokardial hasarlanma ve buna bağlı troponin yüksekliği beklenir.

İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyon çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (13, 12). Zaman içerisinde sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), otonom sinir sistemini değerlendirmede yararlı bir göstergedir (11, 142). KHD spektrumu dört farklı komponente bölünür. Total Güç (TP), Yüksek Frekanslı Güç (HF), Düşük Frekanslı Güç (LF) ve Çok Düşük Frekanslı Güç (VLF). VLF'nin rolü tam belli değildir. Bu komponentler, VLF'nin TP'den çıkarılıp her bir güç komponentinin TP'ye oranlanması ile elde edilen rölatif değer olan normalize ünitler (nü) olarak da ölçülebilir. Biz çalışmamızda normalize ünit değerlerini kullandık (13, 14). Frekansa

dayalı analiz yöntemi ile elde edilen düşük frekanslı güç (LF) sempatik aktiviteyi, yüksek frekanslı güç (HF) parasempatik aktiviteyi ve LF/HF oranı sempatovagal dengeyi göstermede kullanılan parametrelerdir (15).

İnmenin akut fazında prognozun bozulması aritmi ve iskemik kalp hasarı gibi kardiyak komplikasyonlara bağlıdır. Bu komplikasyonların patogenezi kısmen anlaşıldığı halde bunun temelde sempatik ve parasempatik sistemi içeren otonomik kardiyovasküler disregülasyonla ilişkili olduğu açıktır (53). Akut inmeli hastalarda sempatik etki ve kardiyak komplikasyonlar arası ilişki araştırılmış, uzun bir süre incelenmiştir. Çalışmamızda OSA infarktılı hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında otonom sinir sistemi fonksiyonlarının etkilendiği ayrıca bu etkilenenin sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olduğunu gösterdik.

Korpelainen JT ve ark. (1994) çalışmasında inmeli hastalarda otonomik kardiyovasküler yetmezliğin, parasempatik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu, daha önce kliniğimizde yapılan çalışmada da sağ hemisferin parasempatik sistem üzerine daha baskın olduğu gösterilmiştir (34, 56). Biz sempatovagal dengenin sempatik aktivasyon lehine değiştiğini gösterdik.

Topçuoğlu M. ve ark 62 iskemik strok hastasında yaptıkları çalışmada LF ve HF değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma bulmuşlar ve bu azalmanın sağ hemisfer lezyonlarında daha fazla olduğunu yayınlamışlardır (17). OSA sulama alanındaki frontoparyetal ve superior temporal operkülün altında uzanan insüler korteksin, sempatik ve parasempatik kardiyovasküler regülasyonda en önemli kortikal alan olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (17, 1819). Çalışmamızdaki OSA infarktılı olan hastalarda sadece insüler korteksi tutan lezyon olmadığından sonuçları izole insüler korteks lezyonuna bağlayamayız.

Orlandi ve ark. inmeli hastalarda erken dönemde gelişen geçici OSS disfonksiyonu ile yüksek oranda kardiyovasküler değişiklikler geliştiğini ve bunun özellikle sağ hemisfer lezyonu olanlarda hemorajik tipte inmesi olanlarda daha yoğun olarak görüldüğü saptanmıştır (130). Hastalarda görülen hipertansiyon, aritmi ve EKG değişikliklerinin, OSS'nin sempatik dalının aşırı aktivitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (143). Çalışmamızda kontrol grubuna göre tüm OSA

infarktli hastalarda sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere sempatik aktivitenin artığını ve parasempatik aktivitenin azaldığını gösterdik.

Troponin yükseliğinin stroklu hastalardaki prognostik faktörünü inceleyen bir kaç çalışma vardır (77, 78, 79, 107, 133). Bu olayı desteklemeyen iki çalışmada bile (134, 135) sonuçlar yine de troponin yüksekliğinin yükselmiş ölüm riski ve kötü klinik sonuçlara yol açtığını göstermektedir (tablo 17).

İskemik inmelerdeki troponinin yükseklikleri ve bunların ilişkilendirilmesi ile ilgili çalışmalar tablo 16-17 de sunulmuştur.

Tablo 16: İskemik İnmelerdeki Kardiak Troponinlerin Yükseklikleri ve Prognoz Üzerine Olan Etkileri

Çalışma	Hasta sayısı	Markır	Troponin %	Sonuç
James ve ark. (77)	181	cTnT(>0.1µg/l)	%17	Troponin yüksekliği kötü prognostik belirteç
Baeber ve ark. (73)	222	cTnI(>0.2µg/l)	%20	Sempatoadrenal aktivasyon Troponin yüksekliği ile ilişkili
Di Angelantonio ve ark. (79)	330	cTnI(>0.1µg/l)	%16	Troponin yüksekliği (-) prognostik faktör
Ay ve ark. (76)	738	cTnT(>0.1µg/l)	%6.8	Troponin yüksekliği ve sağ insüler bölge arasında ilişki var
Jensen ve ark. (2, 75)	244	cTnT(>0.03µg/l)	%10	%3 de Troponin yüksekliğine bağlı ölüm
Christensen ve ark. (101)	155	cTnI	%34	Troponin yüksekliği daha çok TNF α ve serum kortizolü ile ilişkili

Tablo 17: İskemik İnmeli Hastalardaki Ölüm ve Ağır Sekelliliğin Troponin İle İlişkisi

Çalışma	Hasta sayısı	Klinik sonlanma	Süre(ay)	Sonuca etkieden prognostik faktörler
Jensen ve ark. (77)	181	Ölüm	2	Troponin yüksekliği
Christensen ve ark. (78)	155	Ölüm, ağır sekel	3	Troponin yüksekliği
Di Angelantonio ve ark. (79)	330	Ölüm, Kardiyak nedenle ölüm, MI	12	Troponin yüksekliği
Fure ve ark. (107)	297	Ağır sekeli inme	hastanede	Troponin yüksekliği ve iskemik tip EKG değişiklikleri
Colivicchi ve ark. (57, 136)	208		12	Sağ insüler korteks hasarlanması ve durdurulamayan ventriküler taşikardi
Jensen ve ark. (2, 75)	244	Ölüm	15	Troponin yüksekliği
Abboud ve ark. (128)	493	Ölüm	24	Sağ insüler hasarlanması ile ilişkili
Dixi ve ark. (133)	89	ölüm	6	Troponin yüksekliği
Trooyen ve ark. (134)	149	Ölüm ve ağır sekel	hastanede	Troponin yüksekliği ile ilişki kurulamamış.
Etgen ve ark. (135)	174	Ölüm ve ağır sekel	3	Troponin yüksekliği ile ilişki kurulamamış.

Bizim çalışmamızda cTnI değerleri hastaların hepsinde eşik değerin (cTnI>0.01mg/dl) üzerinde idi. Biz bu yükselmeyi hastalardaki sempatik tutulumla bağlı

olabileceğini düşündük. Ancak hastaların 0, 3 ve 10. günler arasındaki cTnI değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Ay ve arkadaşları retrospektif olarak yaptıkları bir çalışmada, 738 iskemik inmeli hastanın 50'sinde (%6. 8) daha öncesinde belirti vermemiş, troponin yükseklikleri(0. 1ng/dl den fazla) ile seyreden kardiyak hasarlanmalar bildirmişlerdir ve diffüzyon MR görüntülemeyle nöroanatomik olarak sağ hemisfer inferior parietal bölgelerdeki lezyonlarla korelasyon saptamışlardır. Özellikle de sağ hemisfer lezyonlarında meydana gelen iskemilerin troponin yükselmeleri ile de beraberse, miyokardial hasarlanmayı işaret etmekte olduğunu belirtmişlerdir (76). Bizim hastalarımızın %50'sinde sol OSA, %50'de de sağ OSA infarktı mevcuttu. Ancak hiç birinde saf insüler bölge lezyonu yoktu. Hastalarımızın hepsinin cTnI değerleri yüksek olmasına rağmen, kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu nedenle bizim sonuçlarımız insüler bölge lezyonuna bağlanamaz.

Barber ve ark 222 inmeli hastada ilk 24 saatte yükselmiş cTnI değerleri, katekolamin seviyeleri ve EKG değişimlerini araştırmışlardır. Bunun sonucunda %20 hastada cTn I yüksekliği tesbit etmişlerdir (0. 2 ng/dl den yüksek). Bu hastaların serumlarında yüksek adrenal seviyeleri ve miyokard hasarlanmasını kuvvetle düşündüren EKG değişiklikleri mevcuttu. Serebral iskemi sonucunda eğer troponin yüksekliği ve adrenal deşarjı birlikte ise bunun nörokardiolojik hasarlanma mekanizması ile sempatoadrenal sistemin aktivasyonu sonucunda olduğunu söylemektedirler (73).

Sempatik tonusla bir ilişki durumunda, stres hormonlarıyla ve insular özellikle sağ insular lezyonlarla bir ilişki beklenecektir. Christensen ve ark. (78) cTnI seviyeleriyle insular lezyon arasında veya cTnI seviyeleriyle insular lezyon tarafı arasında bir ilişki bulamamışlardır. Beklenenlerin aksine cTnI seviyeleri sol yerleşimli stroklu hastalarda, sağ yerleşimli stroğu olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu tam anlamıyla açıklanmamıştır ve büyük olasılıkla tesadüfi bir bulgudur fakat bu, sağ insular korteksin cTnI seviyeleri için major bir belirleyici olmadığı düşüncesini korur (101). Bizde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sol hemisfer lezyonlarında cTnI değerlerini daha yüksek bulduk.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak LFnü seviyelerini artmış bulduk. Özellikle sağ OSA infarktlı hastalarda sempatik aktivitede daha belirgindi ancak bu artış beklenildiği üzere cTnI değerlerinde gösteremedik

Tüm hastalarda cTnI değerleri ortalamanın üzerinde idi. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sol OSA'lı hastalarda cTnI değeri sağ OSA'lı hastalara göre yüksek bulundu. Budurmu açıklamak hiç de kolay değildi.

Çalışmaya aldığımız tüm hastalarda kontrol gurubuna göre anlamlı olarak LFnü seviyelerini artmış olarak bulduk. Özellikle sağ OSA infarktlı hastalarda sola göre bu artış daha belirgindi. Ancak bu artışı beklenildiği gibi sağ hemisfer lezyonlu hastalarda cTnI değerlerinde gösteremedik. Üstelik solda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte cTn I'lar daha da yüksetti.

Barber ve ark. (73) akut inmelerde epinefrin sirkülasyonu ile cTnI yükselmesinin ilişkili olarak bulmuşlardır. Sempato adrenal aktivasyonun (ki bizim hastalarımızda bu KhD ile belirlenmişti) bu hastalarda miyokardial hasara katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu bizim çalışmamız ile uyumluydu. Ancak yükselmiş troponin seviyelerinin insüler hasarlanma ile ilgili olmadığını belirtmiştir ve bu durumla ilgili bağımsız bir risk faktörü olma olasılığının zayıf olduğunu söylemiştir. Bizim çalışmamızda da artmış sempatik aktivite ile troponin arasındaki ilişki aynıydı. Ancak biz çalışmamızdaki bu sempatik aktivite artışını sağ yada sol farkı olmadan OSA infarktına bağladık.

James ve ark. 181 inmeli hastayı değerlendirmişler ve %17 sinde yükselmiş troponin değerlerine (Troponin T; >0.1 ng/dl) rastlamışlardır (77). Jensen ve ark. 244 kişilik inmeli hastada sık sık iskemik kalp hastalığı veya benzer durumları olan hastaları dışlayarak toponin yükselmelerinin prevalansını ve kareteristliğini araştırmışlardır. %10 hastada (25/244) Trop. nin yüksekliği (cTnT >0.03 mg/l) izlemişlerdir (2).

Jensen ve arkadaşları sunulan diğer çalışmalar (2, 3, 4) ile birlikte bir değerlendirme yaptıklarında; troponin yüksekliklerinin iskemik inmelerde raslanılmasına nörolojik nedenlere bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmalarda

troponin yüksekliklerinin beraberinde bulunan hastalıklara bağlandığı, sağlıklı dışlamaların ve bundan dolayı troponin değerleri arasında benzerlik olmadığını görmüşlerdir. Bundan yola çıkarak, troponin yüksekliği gösteren hastaların büyük bir kısmında daha önceden gelişmiş asemptomatik Mİ geçmişi olduğunu daha doğrusu beraberinde ki çeşitli hastalıklar sonucu da (KKY, BYgibi) bu yüksekliğin açıklanabileceğini söylemişlerdir (100, 4). Ancak bizim çalışmamızda bunlara ek olarak da diğer predizpozan faktörlerde dahil tüm kriterler dışlanarak hastalar çalışmaya alınmışlardır.

Christhensen ve ark. (78), akut stroklu 172 hastalık bir popülasyonda cTnI araştırmışlar ve hastaların %16.3'ünde cTnI seviyesi, cTnI'nın üst normal limiti olan 0.5mg'ın üzerinde olmak üzere, hastaların %35'inde cTnI saptadılar. TnI, yaş, hastaneye kabulden stroktan sonra üçüncü aya kadar olan nörolojik sakatlık(SSS) ve hastalığın akıbeti (üçüncü ayda mRS) ile koreleydi. TnI, üç ay içerisinde ölen hastalarda, yaşayan hastalara göre anlamlı olarak yüksekmiş. TnI seviyesi ayrıca, strok şiddeti, yaş, vücut sıcaklığı ve nabız hızından bağımsız olarak, stroktan sonra üç ay içindeki ölüm veya bağımlılığı predikte etmiştir. Bizim çalışmamızda tüm hastaların 3. ay ve 1. yıl sonundaki RS'ları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hastalarımızdan 2'si sağ OSA, 3'ü de sol OSA olmak üzere toplam 5 kişi ölmüştü. Ancak sağ OSA infarktlı hastaların 1. yıl sonu rankinleri, 3. ay sonundaki rankin skorlarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte bunu da artmış sol taraf cTnI seviyelerine bağlayabiliriz ki çalışma boyunca ölen hastalardan 3 tanesi de sol OSA infarktliydi. Bu sonucu sağ tarafta daha fazla artmış sempatik aktivite ile ilişkilendiremedik.

James ve ark. 181/31, Christhensen ve ark. 155/21 mortalite bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 44/5 idi (77, 78).

Di Angelantonio ve arkadaşları son olarak, 330 hastaya dayalı olarak, cTnI'nın akut strokta bağımsız bir prognostik prediktör olduğunu doğrulamıştır (79). Etgen ve arkadaşları artmış cTnI ve cTnT'nin sıklığının düşük olduğunu raporladılar (135). Yine Trooyen ve arkadaşları, akut strokta cTnI'yı araştırdılar ve akut MI için diagnostik olarak kabul edilen seviyelerde cTnI 'sı olan hastaların, taburculuk anında

fonksiyonel olarak daha bozuk olduklarını buldular; ancak bunu nörokardiyojenik hasarlanma ile olmadığını söylediler (134).

Yapılan çalışmaların sonucu olarak troponin, bir akut strok popülasyonunda, hastaların %35 inde saptanabilir ve hastaların %15-25 inde üst normal limiti aşar. Daha yüksek seviyeler, şiddetli stroku olan ve kötü prognozu olan hastalarda bulunmuştur. Yüksek troponin, en az üç ayrı çalışmada muhtemel karıştırıcılardan bağımsız olarak kötü prognozu predikte etmiştir. Troponin seviyelerinin insular lezyon veya EKG anormallikleriyle sıkı ilişki içinde olmaması fakat s-kortizol ve TNF- α tarafından predikte edilmesi, strokun kardiyak sekellerinin sadece insular lezyon ve stres hormonlarıyla değil aynı zamanda bir inflamatuvar mekanizma tarafından da uyarıldığını gösteren bir bulgudur (101).

İnmeli hastalarda kötü prognoz göstergesi (ör. mortalite gibi) olan bir troponin sınırı gösterilememektedir. Yapılan inme çalışmaları sağ insular tutulumun, ilk bir yıl içindeki mortalite için bağımsız bir negatif prognostik risk faktörü olduğunu göstermektedir. Colivicchi ve ark. ilk kez inme geçiren 208 hastayı araştırdılar yaklaşık 1 yıl içinde ölen 48 hastanın 21 de sağ insüler korteks iskemik lezyonu vardı (57, 136). 493 hastayla yapılmış başka bir çalışmada sağ insular tutulumun, artmış EKG değişikliklerine sürüklediği ve negatif prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır (128).

Akut inmeli hastaların 1/3 de troponin yüksekliği ve EKG değişikliklerine raslanabilmektedir (10). Troponin yüksekliği eğer hasta normal böbrek fonksiyonlarına sahipse hemen daima miyokart hasarını gösterir. Bu durumda inmeler kardiyak hasarlanma için sadece bir sonuç değil aynı zamanda sebep de olabilir. SAK'lardaki otonom disfonksiyon sonucu artmış katekolamin serum seviyelerinin neden olduğu kardiyak hasarlanmalar uzun zamandır iyi bilinen çalışmalardır, buda nörokardiolojik etkilenimi göstermek açısından kıymetlidir. Buna karşın serebral iskemilerin (ör. sağ insular korteksin) nörokardiolojik yansıma rolleride bilinmektedir. Kardiyovasküler olayların yüksek olasılıkla eşlik edebileceği münferit olaylarda EKG değişikliklerinin ve troponin yüksekliklerinin primerini ayırt etmek zordur.

Sonuç olarak çalışmamızda ;tüm hastalarda, sağ OSA infarktlılarda daha belirgin olmak üzere sempatik aktivitenin arttığını ve tüm hastalardaki troponin değerlerinin ortalamanın üzerinde olduğunu tesbit ettik. Bu troponin yüksekliğini artmış sempatik aktiviteye bağlayabiliriz. Ancak sağ OSA'lı hastalardaki daha çok artmış sempatik aktivitenin beklenildiği gibi sağ taraf tutulumunda troponin düzeyi, sola göre artışını tesbit edemedik. Aksine biz istatikselsel olarak anlamlı olmamakla birlikte sol OSA'lı hastalarda troponin düzeylerini sağa göre artmış bulduk.

Rankin skorları değerlendirildiğinde tüm hastalarda 3. ay ve 1. yıl sonu rankin skorları arasında fark yoktu. Ancak sağ taraf OSA'lı hastaların 1. yıl sonu rankin skorları anlamlı olarak 3. ay sonundaki rankin skorlarına göre düşüş gösterdi. Bunu da sağ taraf lezyonunda daha az artmış cTnI düzeylerine bağlayabiliriz.

Tüm OSA infarktlı hastalarda artmış troponin seviyesi ve OSS ilişkisi kötü prognoz göstergesi olabilir. Ancak bunun bağımsız bir risk faktörü olup olmayacağı konusunda bundan sonraki çalışmalarda hastaların klinik, EKG, katekolamin düzeyi, kardiyak enzimleri, kalp hızı değişkenliklerinin ve troponin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi faydalı olabilir. Her halükarda inmeli hastalardaki EKG değişimleri ve enzim yükseklikleri olaydan bağımsız değildir ve de prognostiktir. Bu durumda inmeli hastalarda yeni EKG değişimlerinin gözlenmesi veya enzim yüksekliğinin saptanması hastanın yeni bir kardiyak hasarlanma açısından ciddi olarak ele alınmasını gerektirir. Otonomik disfonksiyon özellikle insülin korteksi hasarına bağlı ağır aritmilerden, kalp durmasına kadar birçok sonuçlar ortaya çıkarabilir. İnsülin korteksi etkilenmiş (ör. MCA infarktı) hastalarda kardiyovasküler ve kardiyopulmoner hasarlanmalar açısından uyanık olunmalıdır. Gerekli olduğu düşünülen durumlarda da profilaktik tedavi verilmelidir.

SONUÇLAR

1. Bütün OSA infarktli hastalarda kontrol grubuna göre LFnü değeri, LF/HF oranında artma ve HFnü değerinde azalma tesbit ettik.
2. Sağ OSA infarktli hastalarda kontrol grubuna göre LFnü değeri, LF/HF oranında artma ve HFnü değerinde azalma tesbit ettik.
3. Sol OSA infarktli hastalarda kontrol grubuna göre LFnü değeri, LF/HF oranında artma ve HFnü değerinde azalma tesbit ettik.
4. Sağ ve sol OSA infarktli hastaların değerlendirmesinde LF/HF oranın sağ OSA infarktında daha fazla artığını tesbit ettik.
5. Sağ ve sol OSA infarktli hastaların hastaneye yatış NIHS skorları arasında bir fark yoktu.
6. Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sol OSA infarktli hastalar değerlendirildiğinde 3 ay ve bir yıl sonraki Rankin skorları arasında bir fark yoktu.
7. Sağ OSA infarktli hastaların Rankin skorları değerlendirildiğinde 3. ay ve 1. yıl sonundaki farkı anlamlıydı.
8. 0, 3 ve 10. günlerdeki tüm hataların cTnI değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamsız bulunmuştur.
9. Sağ OSA infarktli hastaların 0, 3 ve 10. gün cTnI değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu.
10. Sol OSA infarktli hastaların 0, 3 ve 10. gün cTnI değerleri karşılaştırıldığında aralarında fark yoktu.
11. Sağ ve sol OSA infarktli hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında 0, 3 ve 10. günlerdeki cTnI değerleri arasında fark yoktu.

EKLER

		TP	VLF	LF	HF	LFnü	HFnü	LF/HF
Kontrol	1	536	186.5	214.5	135.0	58.89	37.06	1.589
	2	2080	602.3	982.1	495.4	54.69	27.58	1.983
	3	631	445.2	135.6	50.7	67.52	25.26	2.673
	4	65	15.5	35.5	14.1	66.63	26.50	2.515
	5	744	343.2	215.7	185.6	52.05	44.79	1.162
	6	676	239	313	124	65.25	25.81	2.528
	7	887	270	364.7	252.2	50.33	34.80	1.446
	8	2037	495.7	823.6	718.1	50.15	43.72	1.147
	9	730	445.3	208.3	75.7	71.21	25.83	2.736
	10	231	132.3	63.3	33.8	59.95	31.04	1.934
	11	1479	1087.8	242.7	148.3	57.81	35.33	1.636
	12	2599	1762.7	632.6	204.1	67.91	21.91	3.099
	13	600	361.5	178.4	60.2	69.44	23.44	2.963
	14	1277	582.6	476.9	217.7	66.55	30.38	2.191
	15	547	248.0	182.4	116.2	57.01	36.30	1.571
	16	583	427.9	85.8	69.6	50.85	41.25	1.233
	17	1232	395.7	614.8	221.8	71.22	25.70	2.771
	18	2152	1534	466.5	151.2	72.27	23.43	3.085
	19	1223	612.7	403.6	206.5	63.25	32.36	1.955
	20	199	137.6	45.4	16.5	66.57	24.16	2.755
	21	2363	715.8	959.7	687.6	47.53	34.06	1.396
	22	110	73.3	22.0	14.9	54.20	36.65	1.479
	23	217	112.4	79.7	25.2	73.55	23.24	3.165
	24	1010	619.9	279.2	111.3	67.96	27.10	2.508
	25	156	105.4	32.1	18.3	58.82	33.65	1.748
	26	744	319.4	310.9	114.1	70.42	25.84	2.725
	27	112	69.2	25.8	16.5	46.85	29.88	1.568
	28	219	104.8	71.7	42.5	58.58	34.69	1.689
	29	292	173.0	78.3	41.0	62.24	32.61	1.909
	30	451	161.1	168.9	120.8	51.42	36.76	1.399
	31	72	31.9	23.0	16.8	55.03	40.06	1.374
	32	9662	1552	4468	3674	49.85	40.55	1.229
	33	331	73.7	193.8	63.8	73.45	24.16	3.040
	34	192	121.5	55.1	15.7	58.23	16.62	3.503
	35	116	75.1	31.7	8.8	72.97	20.22	3.609
	36	402	209.4	112.0	80.8	56.14	40.52	1.386
	37	388	117.7	183.1	87.3	59.55	28.39	2.098
	38	484	225.3	109.9	88.8	62.43	32.63	1.914
	39	191	126.9	45.4	19.1	66.54	28.03	2.374
	40	832	351	299	181.5	56.29	34.18	1.647
	41	259	120.4	77.0	62.1	52.34	42.18	1.241
	42	237	110	85.5	41.8	62.36	30.50	2.044
	43	493	298	127.8	66.2	61.14	31.65	1.931
	44	471	344.8	84	42	60.97	30.44	2.003

		TP	VLF	LF	HF	LFnü	HFnü	LF/HF
Sol taraf inmeli hasta	1	179	52.4	85.6	41.3	65.3	31.59	2.069
	2	187	99.3	60.8	27.2	64.45	28.86	2.233
	3	440	284	108.9	47.1	65.17	28.22	2.310
	4	159	57	55.2	46.4	47.31	39.73	1.191
	5	29	17.7	4.6	4.7	39.42	41.18	0.960
	6	220	166.5	45.6	8.3	76.39	13.82	5.527
	7	641	373.5	152.5	115.1	50.17	37.88	1.324
	8	392	230.9	102.9	58.3	58.8	33.3	1.764
	9	2173	304	1238	630	58.6	29.8	1.966
	10	178	101.5	58.4	17.6	70.76	21.33	3.318
	11	404	56	2024	144.9	36.39	26.07	1.395
	12	391	141.9	155.4	93.3	45.63	27.39	1.666
	13	1799	1349.7	401.1	47.7	85.77	10.20	8.408
	14	208	100.2	95.1	13	84.28	11.49	7.332
	15	58	40.8	19.9	4.1	67.70	21.74	3.114
	16	307	179.3	92.2	35.8	67.92	26.36	2.577
	17	518	403	95.7	18.9	78.75	15.53	5.070
	18	1299	922.8	272.4	103.7	66.29	25.25	2.626
	19	246	123.8	96	25.8	72.85	19.58	3.720
	20	692	385.7	212.5	93.8	67.27	29.71	2.265
	21	416	84	212.5	119	45.80	25.66	1.784
	22	177	134.3	35.4	6.8	78.41	15.14	5.180
Sağ taraf inmeli hasta	1	501	205.4	248.4	47.3	81.37	15.48	5.257
	2	389	164	159.2	65.5	67.48	27.76	2.431
	3	670	322.3	304.8	42.6	84.38	11.79	7.159
	4	2115	544.9	1095.5	474.6	67.71	29.33	2.308
	5	123	43.7	72.3	6.9	78.69	7.46	10.551
	6	198	160.6	26.6	10.4	66.03	25.72	2.568
	7	10973	6218.9	3566.7	1187.3	66.78	22.23	3.004
	8	298	149.5	124.5	24.2	79	15.35	5.148
	9	368	204.9	111.4	51.4	64.74	29.85	2.169
	10	66	37.6	20.9	7.9	58.02	21.84	2.656
	11	51	18.2	25.4	7	64.82	17.84	3.634
	12	633	402.5	168.8	62.2	70.76	26.08	2.714
	13	2488	1865.2	489.7	133.3	74.60	20.31	3.672
	14	145	72.8	39.5	32.9	38.60	32.16	1.200
	15	106	21.4	65.6	19	75.65	21.90	3.455
	16	799	403.9	362	33.4	87.23	8.05	10.835
	17	21	4.6	12.4	4.5	63.59	23.19	2.742
	18	909	635.2	208.8	64.6	71.38	22.07	3.234
	19	3761903	1939721.1	1686808.4	135373.4	90.51	7.26	12.460
	20	331	247.2	66	17.4	73.93	19.5	3.789
	21	29114	5990	11722	11401.9	47.91	46.60	1.028
	22	436	229.3	188.7	17.9	86.90	8.22	10.571

KAYNAKLAR

1. Sara HABİF Kardiak Troponinler T. *Klin. Tıp. Bilimleri* 2003, 23: 74-80
2. Jensen JK et al. (2007) Frequency and significance of troponin T elevation acute ischemic stroke. *Am J Cardiol* 99: 108–112
3. Jensen JK, Mickley H (2007) Elevated levels of troponins and acute ischemic stroke – a challenge for the cardiologist? *Scand Cardiovasc J* 41: 133–113
4. Jensen JK, Atar D, Mickley H (2007) Asymptomatic myocardial infarction prior to ischemic stroke? *Cerebrovasc Dis* 24: 318
5. Samuels MA (2007) The brain-heart connection. *Circulation* 116: 77–84
6. Myers MG, Norris JW, Hachinski VC, Sole MJ. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981;12: 200-2004
7. Cechetto DF. Identification of a cortical site for stress-induced cardiovascular dysfunction. *Integr Physiol Behav Sci* 1994;29: 362-373.
8. 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.
9. Sander D, Klingelhöfer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction. *Stroke* 1994;25: 1730-1737.
10. Liman T. , Endes M. Troponinerhöhung und EKG Veränderungen bei Schlaganfall und Subarachnoidalblutung, *Nervenarzt* 2008: DOI 10. 1007/s00115-008 -2541-z
11. Ravenswaaiji V, Arts CM, KolléLA, Hopman JC. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 188: 436.
12. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994; 25: 113-116.

13. Korpelainen JT, Kyosti A. Abnormal Heart Rate Variability as a Manifestation of Autonomic Dysfunction in Hemispheric Brain Infarction. *Stroke* 1996; 27: 2059-2063.
14. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. *Eur H Journal* 1996; 17: 354-381.
15. Jin-Shang Wu, Feng-Hwa Lu, Yi-Ching Yang. Epidemiological Study on the Effect of Pre-Hypertension and Family History of Hypertension on Cardiac Autonomic Function. *JACC* Vol. 51, no. 19, 2008: 1896-1901.
16. Dütsch M. , Burger M. , Dörfler C. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007; 69: 2249-2255.
17. 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; 30: 1307-1311.
18. William P. Cheshire. The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology* 2006; 66: 1296-1297.
19. Oppenheimer S. The Anatomy and Physiology of Cortical Mechanisms of Cardiac Control. *Stroke* 1993; 24 (suppl): I-3-I-5.
20. Sacco RL. *Vascular Disease*. Ed: Rowland L, William and Wilkins, New York, Merrit's Textbook of Neurology, 1995 9th Edition, pp: 227-242
21. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). *Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease*, Mc Graw Hill Co, USA, 1997 6th Edition, pp: 777-873
22. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. *Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları* No: 72, Yücesahil 4-446.
23. Serebrovasküler Hastalıklar Balkan S. , Serebrovasküler hastalıklarının epidemiyolojisi, 2009; s: 37-49
24. Serebrovasküler Hastalıklar Balkan S. , İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri, 2009; s: 51-62

25. 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: 1521-1526.
26. 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? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2000; 68: 558-562.
27. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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 (1): 35-41.
28. Serebrovasküler Hastalıklar Balkan S. , Nörovasküler Sendromlar, 2009; s: 75, 76
29. Waxman G. S. Korrelatif Nöroanatomi. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 248-263
30. Snell S. R: Klinik Nöroanatomi. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000; 459-478
31. Adams RD, Victor M. Disorders of the autonomic nervous system. In: *Principles of Neurology*. 5th ed. , New York: Mc Graw-Hill, 1993: 457-479.
32. Brodal A. *Neurological Anatomy in relation to clinical medicine*. 3th. ed. Oxford University pres. New York 1981: 698-787
33. Dodd J, Role LW. The autonomic nervous. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3th. ed. Elsevier. New York 1991: 761-775
34. Erciyas AH, Topalkara K, Topaktaş S, Akyüz A. Suppression of cardiac parasympathetic functions in patients with right hemispheric stroke *European Journal of Neurology* 1999, 6: 685-690.
35. Mc Isaac RJ. *Principles of Neuroeffector systems*. Smith CM, Reynard AM. Textbook of pharmacology. WB Saunders company. Philadelphia 1992: 75-85

36. Terzioğlu M. Fizyoloji Ders Kitabı. 3. baskı, İstanbul: Prof. Dr. N. Terzioğlu basım atölyesi, 1989: 234-278.
37. Haerer AF. Dejong's The Neurological Examination. 5th. ed. Jb Lippincot company. Philedelphia 1992: 489-545.
38. Kupferman I. Hypotalamaus and limbic system. Kandel ER: Schwartz JH, Jesse TM. Principles of Neural Science. 3th. ed. Elseiver. New York 1991: 735-760
39. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. Neurologic Clinics. WB Saunders Company. Philedelphia 1992; 10 (1): 165-176.
40. Oppenheimer SM, Gelb A, Grivin JP. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992; 42; 1727-1732.
41. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: A mechanism of sudden death. Brain Res. 1991; 550: 115-121.
42. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. Am Heart J. 1994; 127 (5): 1376-1381.
43. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS. Time domain measure ments of heart rate variability. Cardiology Clinics 1992; 3: 487.
44. Schwartz OJ, Priori SG. Seympathic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife I, eds. Cadiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia: W. B. Saunders, 1990: 330-343.
45. Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right-sided stroke. Stroke. 1996; 27: 247-251.
46. Baykan M, Kaynar K, Erdöl C. Kalp hızı değişkenliği ve klinik önemi. MN Kardioloji; 1 şubat 1999/6.
47. Pieper SJ, Hammill SC, Heart rate variability: technique and investigational application in cardiovascular medicine. Mayo Clin Proc. 1995; 70 (10): 955-964.

48. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin.* 1992; 10: 3: 499-537.
49. Açıkgözoğlu S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardioloji* 1996; 3: 275-278.
50. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in frequency domain. *Circulation.* 1991; 84 (2): 482-492.
51. Warlow C, Dennis M, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw J. A practical approach to the management of stroke patients. *Stroke*; 1996: 360-384.
52. Schwartz PJ, Zaza A, Locati E, Stres and sudden death: The case of the long QT syndrome. *Circulation* 1991; 83 (suppl 11): 1171.
53. Korpelainen JT, Sotainemi KA, Makikallio A, Huikuri HV. Dynamic behavior of rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 1008-1013.
54. Tamlan WT. Cardiovascular regulation and the lesions of the central nervous system. *Ann Neurol.* 1985; 18: 1-12.
55. Cechetto DF, Saper CB. Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: Loewy AD, Spyer KM, eds. *Central Regulation of Autonomic functions.* New York, NY: Oxford University Press; 1990: 208-223.
56. Korpelainen JT, Sotainem KT, Soiminen K: cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke.* 1994; 25: 787-792.
57. Colivicchi F, Bassi A, Santini M. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke* 2004; 35: 2094-2098.
58. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23: 52-65.

59. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-763.
60. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A, ve ark. 10 yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması* 2001;29: 8-19.
61. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335: 1342-1349.
62. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc. Trans.* 1979;7: 346-357.
63. Cummins P, Perry V. Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. *Biochem. J.* 1978;171: 251-259.
64. Adams III JE, Bodor GS, Davilla-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88: 101-106.
65. Larue C, Calzolari C, Berdinchant JP, Lerclercq F, Grolleau R, Pau B. Cardiac-specific immunoenzymometric assay of troponin I in the early phase of acute myocardial infarction. *Clin. Chem* 1993;39: 972-979.
66. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38: 478-485.
67. Donough JL, Labugger R, Pickett W, Tse MY, Kenzie S, Pang SC et al. Cardiac troponin I is modified in the myocardium of bypass patients. *Circulation* 2001;103: 58-64.
68. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, et al. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J.* 1997;133: 596-598.

69. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM, et al. Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. *J Appl Physiol.* 2000;88: 1749-1755.
70. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponinI levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-1349.
71. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Ladenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatin kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin. Chem.* 1994;40: 1291-1295.
72. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, et. al. Ability of minor elevations of troponin I and T to identify patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction who benefit from an early invasive strategy: Results from a prospective, randomized trial. *JAMA.* 2001;286: 2405-2412.
73. Barber M et al. Elevated troponin levels are associated with sympathoadrenal activation in acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23: 260–266.
74. Kopelnik A, Zaroff JG Neurocardiogenic injury in neurovascular disorders. *Crit Care Clin.* 2006;22: 733–752; abstract ix–x.
75. Jensen JK, Atar D, Mickley H Mechanism of troponin elevations in patients with acute ischemic stroke. *Am J Cardiol.* 2007; 99: 867–870.
76. Ay H et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology* 2006;1325–1329.
77. James P et al. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. 2000; *BMJ* 320: 1502–1504.
78. Christensen H, Johannesen HH, Christensen AF Serum cardiac troponin I in acute stroke is related to serum cortisol and TNF-alpha. *Cerebrovasc Dis* 2004;18: 194–199.

79. Di Angelantonio E, Fiorelli M, Toni D, Sacchetti ML, Lorenzano S, Falcou A et al. Prognostic significance of admission levels of troponin I in patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76: 76-81.
80. Naidech AM et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112: 2851– 2856.
81. Hakeem A, Marks AD, Bhatti S, Chang SM When the worst headache becomes the worst heartache! *Stroke* 2007;38: 3292–3295.
82. Banki NM et al. Acute neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Circulation* 2005;112: 3314–3319.
83. Norris JW et al. Serum cardiac enzymes in stroke. *Stroke* 1979;10: 548–553
84. Horowitz MB, Willet D, Keffer J The use of cardiac troponin-I (cTnI) to determine the incidence of myocardial ischemia and injury in patients with aneurysmal and presumed aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140: 87–93.
85. Parekh N et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1328–1335
86. Tung P et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 548–551.
87. Banki N et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2006;105: 15– 20.
88. Zaroff JG, Rordorf GA, Ogilvy CS, Picard MH Regional patterns of left ventricular systolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage: evidence for neurally mediated cardiac injury. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13: 774–779.
89. Kono T et al. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage: neurogenic stunned myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1994;24: 636–640.

90. 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.
91. Burch GE, Sohal RS, Sun SC, Colcolough HL Effects of experimental intracranial hemorrhage on the ultrastructure of the myocardium of mice. *Am Heart J* 1969; 77: 427–429.
92. Burch GE, Sun SC, Colcolough HL Acute myocardial lesions; following experimentally-induced intracranial hemorrhage in mice: a histological and histochemical study. *Arch Pathol* 1967; 84: 517–521.
93. Connor RC Myocardial damage secondary to brain lesions. *Am Heart J* 1969; 78: 145–148.
94. Groover ME jr, Stout C Neurogenic Myocardial Necrosis. *Angiology* 1965;16: 180–186.
95. Samuels MA Neurogenic heart disease: a unifying hypothesis. *Am J Cardiol* 1968; 60: 15J–19J.
96. Samuels MA Neurally induced cardiac damage. Definition of the problem. *Neurol Clin* 1993;11: 273–292.
97. Greenhoot JH, Reichenbach DD Cardiac injury and subarachnoid hemorrhage. A clinical, pathological, and physiological correlation. *J Neurosurg* 1969;30: 521–531.
98. Iltumur K, Tamam Y, Karahan Z et al. Coexisting subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma mimicking acute anterolateral myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007;40: 422–425.
99. Ramappa P et al. Cardiac Troponin-I: A Predictor of Prognosis in Subarachnoid Hemorrhage. 2007 *Neurocrit Care*.
100. Sheifer SE et al. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2007;35: 119–126.

101. Christensen H Acute stroke—a dynamic process. *Dan Med Bull* 2007;54: 210–225.
102. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patient with acute stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2002;14: 67-76.
103. McHenry LC Jr, Toole JF, Miller H: S. Long-term EKG monitoring in patients with cerebrovascular insufficiency. *Stroke* 1976;7: 264-269.
104. Byer E, Ashman R, Toth LA. Electrocardiograms with large, upright T waves and long Q-T intervals. *Am Heart J* 1947;33: 796-806.
105. Burch GE, Meyers R, Abildskov JA. A new Electrocardiographic pattern observed in cerebrovascular accidents. *Circulation* 1954;9: 719-723.
106. Levine HD. Non-specificity of the electrocardiogram associated with coronary heart disease. *Am J Med* 1953;15: 344-355.
107. Fure B, Bruun Wyller T, Thommessen B Electrocardiographic and troponin T changes in acute ischaemic stroke. *J Intern Med* 2006;259: 592–597.
108. Adams RJ 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.
109. Naidich TP, Kang E, Fatterpekar GM, Delman BN, Gultekin SH, Wolfe D et al. The insula: Anatomical study and MRI imaging display at 1.5 T. *Am J Neuroradiol* 2004;25: 222-232.
110. Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M. Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg Radiol Anat.* 2003;25: 113-119.
111. Isnard J, Guenot M, Sindou M, Mauguiere F. Clinical manifestations of insular lobe seizures: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia* 2004;45: 1079-1090.

112. Manes F, Paradiso S, Robinson RG. Neuropsychiatric effects of insular stroke. *J Nerv Ment Dis* 1999;187: 707-712.
113. Cereda C, Ghika J, Maeder P, Bogousslavsky J. Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology* 2002;59: 1950-1955.
114. Smith KE, Hachinski VC, Gibson CJ, Ciriello J. Changes in plasma catecholamine levels after insula damage in experimental stroke. *Brain Research* 1986;375: 182-185.
115. Lane RD, Wallace JD, Petrovsky PP, Schwartz GE, Gradman AH. Supraventricular tachycardia in patients with right hemisphere strokes. *Stroke* 1992;23: 362-366.
116. Hartmann A, Rundek T, Mast H, Paik MC, Boden-Albala B, Mohr JP et al. Mortality and causes of death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 2001;57: 2000-2005.
117. Silver FL, Norris JW, Lewis AJ, Hachinski VC. Early mortality following stroke: A prospective review. *Stroke* 1984;15: 492-496.
118. Eckardt M, Gerlach L, Welter FL. Prolongation of the frequency-corrected QT dispersion following cerebral strokes with involvement of the insula of Reil. *Eur Neurol* 1999;42: 190-193.
119. Fink JN, Selim MH, Kumar S, Voetsch B, Fong WC, Caplan LR. Insular cortex infarction in acute middle cerebral artery territory stroke. Predictor of stroke severity and vascular lesion. *Arch Neurol* 2005;62: 1081-1085.
120. Oppenheimer SM Neurogenic cardiac effects of cerebrovascular disease. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 20-24.
121. Oppenheimer S Cerebrogenic cardiac arrhythmias: cortical lateralization and clinical significance. *Clin Auton Res* 2006;16: 6-11.
122. Oppenheimer SM, Cechetto DF Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. *Brain Res* 1990;533: 66-72.

123. Hirashima Y, Takashima S, Matsumura N, Kurimoto M, Origasa H, Endo S. Right Sylvian fissure subarachnoid hemorrhage has electrocardiographic consequences. *Stroke* 2001;32: 2278-2281.
124. Allen GV, Saper CB, Hurley KM, Cechetto DF Organization of visceral and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neur*. 1991; 311: 1-16.
125. Cechetto DF, Saper CB Evidence for a viscerotopic sensory representation in the cortex and thalamus in the rat. *J Comp Neur* 1998; 262: 27-45.
126. Oppenheimer SM, Kedem G, Martin WM Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res* 1996;6: 131–140.
127. Hachinski VC, Oppenheimer SM, Wilson JX et al. Asymmetry of sympathetic consequences of experimental stroke. *Arch Neur*. 1992;49: 697–702.
128. Abboud H, Berroir S, Labreuche J Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neur*. 2006;59: 691 - 699.
129. Cheung RTF, Hachinski VC. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000;57: 1685-8. 130. Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Pellegrini L. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand* 2000: 102: 317-321.
131. Cheshire WP jr, Saper CB The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology* 2006;66: 1296–1297.
132. Lindahl B, Venge P, Wallentin L Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996;93: 1651–1657.
133. Dixit S et al. Cardiac involvement in patients with acute neurologic disease: confirmation with cardiac troponin I. *Arch Intern Med* 2000;160: 3153–3158.
134. Trooyen M, Indredavik B, Rossvoll O, Slordahl SA Myocardial injury in acute stroke assessed by troponin I. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121: 421–425.

135. Etgen T, Baum H, Sander K, Sander D Cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in acute ischemic stroke do not relate to clinical prognosis. *Stroke* 2005;36: 270–275.
136. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C Prognostic implications of right-sided insular damage, cardiac autonomic derangement, and arrhythmias after acute ischemic stroke. *Stroke* 2005;36: 1710–1711.
137. Cina SJ, Li DJ, Chan DW, Boitnott JK, Hruban RH, Smialek JE. Serum concentrations of cardiac troponin I in sudden death: a pilot study. *Am J Forensic Med Pathol* 1998;19: 324-328.
138. Hamm C W, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000;102: 118-122.
139. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, Gaultier CJ, Boccara A et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998;82: 845-850.
140. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1997;43: 2047-2051.
141. Falahati A, Sharkey SW, Christensen D, McCoy M, Miller EA, Murat MA, et al. Implementation of serum cardiac troponin I as a marker for detection of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137: 332-337.
142. Arad M, Abboud S, Radai MM, Adunsky A. Heart Rate Variability Parameters Correlate With Functional Independence Measures in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Electrocardiology* Vol. 35 Supplement 2002: 243-246.
143. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. *Circulation* 1991;Vol 84, No 2: 482-492.