

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT STROKLU HASTALARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ
FONKSİYONUNUN İMMUN YANIT VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burhanettin ÇİĞDEM
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2008

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT STROKLU HASTALARDA OTONOM SİNİR SİSTEMİ
FONKSİYONUNUN İMMUN YANIT VE PROGNOZ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burhanettin ÇİĞDEM
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ

SİVAS
2008

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 onaylarım.

.../.../2008

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

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 imkanlarını 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. Aytekin AKYÜZ' e, Sayın Prof. Dr. Kamil TOPALKARA' ya, Sayın Doç. Dr. Ertuğrul BOLAYIR' a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Hatice SEĞMEN' e uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, hasta grubunun toplanması sırasındaki yardımlarından dolayı anabilim dalımızda görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, örneklerin değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı başta Sayın Prof. Dr. Zahir BAKICI olmak üzere tüm Mikrobiyoloji laboratuvarı çalışanlarına, çalışma verilerinin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziynet ÇINAR' a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca ve bu çalışmam sırasında da beni sürekli manevi açıdan destekleyen eşim Songül ÇİĞDEM' e ve oğlum Ahmet Ege ÇİĞDEM' e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Otonom sinir sistemi (OSS), immun durumun monitörize edilmesinde ve inflamasyonun kontrolünde önemli bir rol oynar. Kalp hızı değişkenliği (KHD) akut strok sonrasında azalmaktadır. Akut strokta İnterlökin (IL)-1 β , IL-6 ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF α) artmakta ve IL-10 azalmaktadır. Amacımız OSS fonksiyonunun immun yanıt ve prognoza etkisini araştırmak idi.

Orta serebral arter (OSA) enfarktı olan 44 (22 sağ ve 22 sol) hastada ve 44 sağlıklı kontrolde, KHD frekansa dayalı analiz yöntemiyle değerlendirildi. Hasta serumlarında 1, 3, 7 ve 10. günlerde ELİSA yöntemiyle IL-1 β , IL-6, TNF α ve IL-10 düzeyleri çalışıldı. Prognoz 3 ay sonra Rankin skoru ile değerlendirildi.

Hastalar kontrollerle karşılaştırıldığında Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit (LFn ν) yüksek, Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit (HF ν) düşük ve LF/HF yüksek bulundu. Lateralizasyon yönünden ele alındığında, sol OSA enfarktli hastalarda kontrol grubuna göre HF ν 'de düşüş ve LF/HF'de artış saptandı. Sağ OSA enfarktli hastalarda kontrol grubuna göre LFn ν 'deki artış, HF ν 'deki düşüş ve LF/HF'deki artış bulundu. LF/HF değeri sağ ve sol OSA enfarktli hastalarda karşılaştırıldığında sağ OSA enfarktinde artış saptandı. Sol OSA enfarktlerinde daha belirgin olmak üzere tüm hastalarda 10. günde IL-6 seviyesi artış, IL-10 seviyesi ise başlangıçtan itibaren tüm günlerde düşüş gösterdi. IL-1 β ve TNF α sol OSA enfarktinde daha belirgin olmak üzere tüm hastalarda düşüş gösterdi. Rankin skorları arasında farklılık yoktu.

Sağ OSA enfarktinde daha belirgin olmak üzere tüm hasta grubunda sempatik aktivite artarken, parasempatik aktivite baskılanmaktadır. İmmunite ve inflamasyonun düzenlenmesinde parasempatik aktivasyonla birlikte sempatik aktivasyonunda büyük rol oynadığı düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Strok, kalp hızı değişkenliği, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α .

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: T-337).

SUMMARY

Autonomic nervous system (ANS) plays a significant role in monitorization of the immune status and management of inflammation. Heart rate variability (HRV) decreases following acute stroke. In acute stroke, interleukin(IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor α (TNF α) increase and IL-10 decreases. The objective was to investigate the effect of ANS function on immune response and prognosis.

Heart rate variability (HRV) was evaluated by frequency-based analysis method in 44 patients with middle cerebral artery (MCA) infarction (22 right and 22 left) and 44 healthy volunteers. IL-1 β , IL-6, TNF α and IL-10 levels were measured by ELISA in the sera of the patients on days 1, 3, 7 and 10. Prognosis was evaluated by Rankin score after 3 months.

Compared to the controls, patients were detected to have a high LFnu(low frequency normalized unit), low HFnu (high frequency normalized unit) and a high LF/HF. Considering lateralization, a reduced HFnu and an increased LF/HF was detected in patients with left MCA infarction compared to the controls. A reduced HFnu, an increased LFnu and an increased LF/HF were detected in patients with right MCA infarction compared to the controls. The LF/HF value was detected to be increased in patients with right MCA infarction compared to those with left MCA infarction. Being more marked in left MCA infarctions, IL-6 level increased on day 10 and the IL-10 level decreased on all days as from baseline in all patients. Being more marked in left MCA infarction, IL-1 β and TNF α decreased in all patients. There was no difference between the Rankin scores.

Being more marked in right MCA infarctions, all patients had increased sympathetic activity while parasympathetic activity was suppressed. Sympathetic activity may also be considered to play a major role in regulation of immunity and inflammation together with parasympathetic activation.

Key Words: Stroke, heart rate variability, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α .

This study was supported by Cumhuriyet University Scientific research projects committee. (Grant no: T-337)

SİMGELER VE KISALTMALAR

OSS: Otonom Sinir Sistemi

SSS: Santral Sinir Sistemi

LPS: Lipopolisakkarit

KHD: Kalp Hızı değişkenliği

IL: İnterlökin

TNF: Tümör Nekroz Faktör

LFnü: Düşük Frekanslı Güç Normalize Ünit

HFnü: Yüksek Frekanslı Güç Normalize Ünit

TP: Toplam Güç

VLF: Çok Düşük Frekanslı Güç

ULF: Ultra Düşük Frekanslı Güç

SVH: Serebrovaskuler Hastalık

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GİA: Geçici İskemik atak

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

bSKA: Bölgesel Serebral Kan Akımı

bSPB: Bölgesel Perfüzyon Basıncı

bSVR: Bölgesel Serebrovasküler Rezistans

NOS: Nitrik Oksit Sentetaz

IFN: İnterferon

TASİ: Total Anterior Sirkülasyon Enfarktları

PASİ: Parsiyel Anterior Sirkülasyon Enfarktları

POSİ: Posterior Sirkülasyon Enfarktları

Ach: Asetil Kolin

DM: Diabetes Mellitus

MI: Myokardial infarktus

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KAH: Koroner Arter Hastalığı

ICAM: İntersellüler Adezyon Molekülü

VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

OSA: Orta Serebral Arter

BOS: Beyin Omirilik Sıvısı

MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

E: Epinefrin

NE: Norefinefrin

NTS: Nükleus Traktus Solitarius

DMN: Dorasal Motor Nükleus

PVN: Paraventriküller Nükleus

RVM: Rostral Ventrolateral Medulla

LC: Lokus Soruleus

AP: Area Postrema

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Sitokinlerin Genel Özellikleri	35
Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Genel özellikleri.....	48
Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Lfnü, Hfnü Velf/Hf Değerlerinin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4: Sağ OSA ve Sol OSA Enfaktlarında LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 5: Kontrol Grubu İle Sol OSA Enfaktı Olan Hastaların LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	51
Tablo 6: Kontrol Grubu İle Sağ OSA Enfaktı Olan Hastaların LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 7: Sağ ve Sol OSA Enfaktı Hastalarının Takip ve Labarotuar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	54
Tablo 8: Hastaların İncelenen Günlerdeki IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF α Değerleri....	55
Tablo 9: 1., 3., 7. ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların IL-1 β Değerlerinin Karşılaştırılması	55
Tablo 10: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların IL-6 Değerlerinin Karşılaştırılması	56
Tablo 11: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların IL-10 Değerlerinin Karşılaştırılması	57
Tablo 12: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların TNF α Değerleri Karşılaştırılması.....	58
Tablo 13: Sağ ve Sol OSA Enfaktlarının IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α Değerlerinin 1, 3, 7 ve 10. Günlerinin Karşılaştırılması.....	60
Tablo 14: 1, 3, 7. ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların IL-1 β Değerlerinin Karşılaştırılması	62

Tablo 15: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların IL-6 Değerlerinin Karşılaştırılması	63
Tablo 16: 1, 3, 7. ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların IL-10 Değerlerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 17: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların TNF α Değerlerinin Karşılaştırılması.....	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: İnflamasyon ve Doğal İmmunitenin Nöronal ve Nöro-Humoral Regülasyonu	42
--	----

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1:	49
Grafik 2:	50
Grafik 3:	51
Grafik 4:	52
Grafik 5:	52
Grafik 6:	53
Grafik 7:	54
Grafik 8:	57
Grafik 9:	58
Grafik 10:	63
Grafik 11:	65

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TABLOLAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	ix
İÇİNDEKİLER.....	x
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 Fizyopatolojisi.....	8
1.4. İskemik İnmenin Sınıflandırılması	13
2. OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	16
2.1. Otonom Sinir Sisteminin Efferent Bölümleri	17
2.2. Visseral Afferent Yollar.....	18
2.3. Otonom Sinir Sisteminin Organizasyonu	19
2.4. Otonomik Transmitterler	19
2.5. Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü.....	20
3. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	21
3.1. Kalp Hızı Değişkenliği ve Fizyoloji.....	21

3.2. Kalp Hızı Değişkenliği Ölçümü	22
3.3. Kalp Hızı Değişkenliği ve Farmakolojik Ajanlar.....	26
3.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı	26
4. İNFLAMASYON.....	29
4.1. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar	29
4.2. Sitokinler ve Serebral iskemi:	33
4.3. Doğal İmmun Cevap ve İnflamasyonun Nöral Regulatorleri	36
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
5.1. Hasta ve Kontrol Grubu	43
5.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	44
5.3. Analiz Yöntemi	45
5.4. İstatistiksel Analiz	47
BULGULAR	48
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR	74
KAYNAKLAR.....	76

GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı sonucu aktive olan makrofaj, monosit ve diğer immun hücrelerle oluşan bir lokal cevaptır. Bu hücreler IL1 β ve TNF gibi inflamasyon mediatörlerini içeren sitokinler salgırlar (1, 2, 3). İnflamasyon iyi bir şekilde regule edilmelidir çünkü yetersiz ve fazla cevaplar patolojik komplikasyonlara yol açabilir. Sinir sistemi immun fonksiyon ve inflamasyonu regule eder. Deneysel deliller Otonom Sinir Sisteminin (OSS) beyin ve immun sistem arasında çift yönlü iletişim sağlayarak beyinin immun durumunu monitörize etmesi ve inflamasyonu kontrol etmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. İnflamasyona beyin başlangıç cevabı otonomik sinir sisteminin yollarının aktivasyonu ile düzenlenir (3).

Klasik olarak OSS' nin iki komponenti zıt olarak çalışır. Fakat sempatik ve vagal sinir doğal immunitenin regülasyonunda sinerjik olarak proinflamatuvar sitokin salınımını baskılar şekilde çalışır (3, 4). Afferent vagus sinir lifleri inflamasyonun erken fazlarında beyini immunmodulatuvar cevaplar konusunda uyaran sinyal iletiminde rol oynar. Efferent vagal sinirin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek ve inflamasyonu regule eder. Efferent vagal sinirin bu fonksiyonu kolinerjik antienflamatuvar rol olarak tanımlanır. Sempatik indüklenme proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin baskılanmasını β adrenoreseptör mekanizmasıyla, vagal sinir stimülasyonu ise $\alpha 7$ subüniti içeren nikotinik ach reseptörleri yoluyla sağlar (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Perini F. ve ark 42 akut strok hastasının periferik kanlarında IL-6 ve IL-10 seviyelerini 0, 1, 3, 7 ve 14. günde çalışmışlardır. IL-6 ve IL-10 arasında kontrol vakalarında ters korelasyon bulunmakta iken bu korelasyon strok hastalarında bozulmuş, hastalarda akut olaydan hemen sonra IL-10 seviyelerinde azalma ve 7. günde ise hafif bir yükselme ve 14. günde tekrar düşme tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada IL-6 düzeylerinin 1 ile 14. günler arasında kontrol grubuna göre yükselmişti ve maksimum yükseliş 3. günde idi (8).

Intiso ve ark 41 stroke hastasında yaptıkları çalışmada TNF α düzeyini 2, 4, 7 ve 10. günlerde değerlendirmişler ve TNF α düzeyinin çalışma süresince arttığını ve

bu artışın 7. gün pik yaptığını daha sonra azalmaya başladığını, 10. gündeki değerin başlangıça göre yüksekliğini koruduğunu saptamışlardır (9).

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 (10-13). 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. (11, 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 (12). OSA sulama alanındaki insüler korteksin sempatik ve parasempatik kardiyovasküler regülasyonda en önemli kortikal alan olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (12, 17, 18).

OSA enfarktı olan hastaların otonomik fonksiyonları etkilenmektedir. Çalışmamızın amacı, akut stroklu hastalarda, bu etkilenmenin hemisferik lokalizasyonla, proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin salınımıyla ve prognozla ilişkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

1. SEREBROVASKÜLER HASTALIKLAR

1.1. Tanım ve Epidemioloji

Serebrovasküler hastalık (SVH) beynin bir veya birden çok damarının patolojik süreçler sonucu doğrudan tutulduğu ani başlangıçlı fokal veya global nörolojik semptomlar olarak tanımlanır. Patolojik süreç damar duvarının herhangi bir lezyonu veya permeabilite değişikliği, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, damarların rüptürü, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki diğer değişiklikleri, ateroskleroz, hipertansif aterosklerotik değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlarda gelişir (19, 20).

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. Travma, enfeksiyon, tümör gibi nedenlere bağlı infarkt veya kanama, serebral iskemiye bağlı geçici iskemik ataklar tanımlama dışı bırakılmıştır (20, 21).

Tüm inmelerin %70-85'ini serebral infarkt, %7-15'ini intraserebral hematom, %2-8'ini subaraknoid kanama oluşturur. İnmede temel özellik nörolojik bulguların ani başlamasıdır. 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 (19, 20). 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 (21). 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 (22). Kış aylarında inmenin arttığı görülmektedir

(23). İnme prevelansı ise inme insidansına ve yaşayabilen hastalara bağılı olup bu oran yaşla birlikte artmaktadır. Batı ülkelerinde inme prevelansı 8/1000, Japonya'da 20/1000 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise sağlıklı veriler yoktur (24). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda batı ülkelerinde inmeye bağılı ölüm oranının azaldığı ifade edilmektedir. İnmeye bağılı ölümlerin azalması ortalama yaşam sürelerinin uzamasına ve inme insidansının azalmasına bağlanmaktadır (25). 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 (25).

1.2. Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler risk faktörü olarak tanımlanır. İnmeye neden olan risk faktörleri sağaltıcı ve koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Herhangi bir risk faktörü veya risk faktörlerinin bulunması mutlaka inmenin gelişeceğini ifade etmemektedir ancak inme gelişme olasılığının arttığını göstermektedir. Akut iskemik inmenin etkilerini tersine çevirebilecek tıbbi ve cerrahi yöntemler henüz saptanamadığından inme için risk faktörlerine sahip hastaların erken tanınması ve tedavisi inmeyi önleyebilmektedir (20, 21).

İNme insidansı yaşın artması ile dramatik bir artış gösterir. İleri yaş (65 yaş üzeri) inme için önemli bir risk faktörüdür. İnme insidansı 55 yaşından sonra her dekat için iki kat artar (26). Erkeklerde 75 yaş üzerinde inme gelişme oranı kadınlardan daha yüksektir. Siyah ırkta serebral infarkt oranı, beyaz ırka oranla daha yüksek olup, bunun nedeni olarak da siyah ırkta diyabet ve arteriyel hipertansiyon gelişme prevalansının fazla olması gösterilmiştir. Hereditenin, serebral infarkt patogeneğinde rolü vardır. Birinci derecede akrabalarda inme öyküsü olanlarda inme riskinin arttığı belirtilmektedir. Genetik hastalıklar arasında Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Rendu-Osler-Weber hastalığı gibi nonaterosklerotik vaskülopatiler, herediter kardiomyopatiler, familyal atrial miksoma, MELAS

(mitokondrial ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizod), Fabry hastalığı, Homosistinüri inme ile ilişkilidir (27).

Diabetes Mellitus: İskemik inme riskini erkeklerde 1. 8, kadınlarda ise 2. 2 kez artırır. Diabetik hastalarda makrovasküler hastalıklar başlıca ölüm nedenidir. Diabete sekonder inme nedenleri arasında serebral ateroskleroz, kardiyak embolizm veya reolojik anomaliler sayılabilir. Hipertansiyon ve hiperlipideminin eşlik etmesi inme riskini artırır (27, 28). Sıkı glisemi kontrolü ile inme insidansının azalması mümkün olmakla birlikte henüz kanıtlanmış değildir (26).

Hipertansiyon: İnmenin her tipinde en önemli risk faktörüdür (24). Hipertansiyon (>160/95) kronik olduğunda aterosklerozu hızlandırır ve böylece büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Doğrudan obstrüktif ateroskleroza neden olarak laküner infarkta yol açar. Spontan intraserebral kanamanın major nedeni olan arteriolar mikroanevrizmalar doğurur. Hipertansiyon aynı zamanda idiopatik atriyal fibrilasyon için de risk faktörüdür. Sistolik hipertansiyonun tedavisi karotis arter stenozunun ilerlemesini yavaşlatır. Tüm inme tiplerinde, kan basıncı yüksekliğinin düşürülmesi, riskin azaltılması için gereklidir (20, 27, 28).

Kardiak hastalıklar: Kalp hastalıkları inme için tedavi edilebilir önemli bir risk faktörüdür. Akut miyokard infarktüsü, özellikle ilk günler veya takip eden haftalarda, intrakardiyak mural trombus nedeniyle serebral emboliye sebep olabilir. Atriyal fibrilasyonun, romatizmal kalp hastalığı ve mitral stenoz ile birlikte inme için önemli birer predispozan faktör oldukları bilinmektedir (29)

Geçici iskemik atak (GİA): GİA santral sinir sistemi fonksiyonlarında lokalize veya genel bozukluğa yol açan klinik bulguların 24 saatten kısa süren iskemik epizodlardır (30, 31). GİA sonrası inme görülme riski en çok ilk ay içinde olmak üzere %15-20'dir. Bu oranda sigara, hipertansiyon, kalp hastalığı gibi diğer risk faktörlerinin de rolü vardır. Erken değerlendirilip inmenin gelişmesi veya tekrarlamasını önlemek için uygun girişimler gerektirir. Sık ataklar yüksek inme riski taşır. Tedavi edilmediği takdirde hastaların üçte birinde inme gelişeceği göz önüne alınırsa uygun inceleme ve tedavinin yararı belirginleşmektedir (19, 32).

Asemptomatik karotis stenozu: Toplumda 65 yaş üzerindeki kişilerin %4-5'inde %50 oranında stenoz saptanmıştır. Bu hastalarda inme riski %1-2 olup, inme riski stenozun derecesiyle artmaktadır. Stenozu %75'in altında olan hastalarda inme riski %1, 3 olup, %75'in üzerindeki stenozlarda yıllık geçici iskemik atak ve inme riski %10. 5 oranındadır. Karotis arter hastalığı patofizyolojisinde plak oluşumu önemli bir faktördür. Ülsere, ekolüsen, heterojen plaklar arteryel emboli için yüksek risk taşırlar. Karotis üfürümü olan bireylerde ise inme insidansı yaklaşık %1-2'dir (21, 27).

Kan lipidleri: Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksek oluşu ateroskleroz ile ilişkilidir. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin düşük oluşunun koroner kalp hastalıkları ile ilişkisi olduğu bilinmesine rağmen SVH ile ilişkisi belirgin değildir. Bazı çalışmalarda iskemik inme sonrası ölümler ile serum kolesterol düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmış olmasına rağmen bu ilişki kesinlik kazanmamıştır. Serum lipid düzeyini azaltıcı ajanların kullanılması ile aterosklerotik plak gelişiminin yavaşlatılacağı ve plak oluşumunda gerileme olacağı düşünülmektedir (21, 27, 28). Serum lipoprotein (a) seviyesinin yüksekliğinin de riski artırdığı düşünülmektedir. Lipoprotein (a) düzeyleri sıkı genetik kontrol altında olup çevresel faktörlerden çok az etkilenirler. 25'den fazla farklı izoformu tanımlanmıştır. İzoformların boyutu, plazma lipoprotein (a) değerleri ile ters orantılıdır. Yaş, cinsiyet, kilo ve diyet gibi dış faktörlerden çok daha az etkilenir. Yalnız menapozla birlikte serum seviyesi %10-30 civarında artar (33).

Hemostatik faktörler: Hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve kan viskozitesinin artması iskemik inmenin risk faktörlerindedir. Plazma fibrinojen yüksekliği iskemik inmede bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek fibrinojen düzeyi aterogenez gelişimini yansıtabilir. Fibrinojen düzeyi obezite, sigara, hipertansiyon, diyabet, hematokrit seviyeleri ile ilişkilidir. Antifosfolipid antikorlarının varlığı, 50 yaş altındaki kişilerde tromboz, geçici iskemik atak ve inme riskinin artmış olduğunu gösterir. Plazma homosistein düzeyinin yüksekliği inme ve trombotik olayların gelişme riskinin artması ile ilişkilidir. Genetik faktörler ve nutrisyonel faktörler homosistein düzeylerinin en önemli belirleyicileri olup metabolizmasında rol

oynayan metilen tetrahidrofolat redüktaz geninin nokta mutasyonu ile enzim aktivitesi düşmekte ve plazma homosistein düzeyleri artmaktadır. Serum folat düzeyinin düşük oluşu inme için tek başına risk faktörü olabildiği gibi plazma homosistein düzeyi ile de ilişkili olabilir (33).

Faktör V Leiden mutasyonu, protrombotik risk faktörü olanlarda derin ven trombozu ile ilişkilidir. Von Willebrand faktör yüksekliği de miyokard infarktüsü ve iskemik inme için risk faktörüdür. Protein C ve S, antitrombin III bozuklukları, Lupus antikoagülan antifosfolipid antikor varlığı, orak hücreli anemi diğer risk faktörlerindedir (21, 27, 28).

Sigara: Özellikle iskemik olmak üzere tüm inmeler için bir risk faktörüdür. Sigara içmenin kan fibrinojen düzeyini yükselttiği, trombosit agregasyonunu, hematokrit ve kan viskozitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sigara içmeyi bırakmakla bir risk faktörü de ortadan kalkar (26).

Alkol: Kronik kullanımı tüm inmeler için risk faktörüdür. Aşırı alkol alımı kan basıncını, trigliserid düzeylerini, paroksizmal atrial fibrilasyonu ve kardiomyopatiyi artırır (26).

Obesite: Özellikle santral obesite genel obesiteye göre aterojenik hastalıklar açısından daha önemlidir. Tüm yaş gruplarında her iki cinste kardiovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve diabetes mellitus için risk faktörüdür ve bu şekilde inme için sekonder olarak risk faktörü olabilir. Sebze, meyve ve liflerden zengin; yağ, özellikle de doymuş yağlardan fakir bir diyet tavsiye edilmektedir (26).

Düşük fizik aktivite: Tek başına ateroskleroz için risk faktörü olabildiği gibi obeziteye yol açarak ta etkili olabilir (27, 28). Orta derecede fizik aktivite kan basıncının azalması, kilo verilmesi, HDL kolesterolde artış, LDL kolesterolde azalma, insülin duyarlılığında artış, glikoz toleransında düzelmeye, trombosit aggregabilitesinde azalma ve sigaranın bırakılmasını kolaylaştırma gibi olumlu etkilere sahiptir (26).

Oral kontraseptif kullanımı: Oral kontraseptif kullanan kişilerde, genellikle 35 yaş üzeri, hipertansiyonu olan, sigara içenlerde inme riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Yüksek doz östrojen içerenlerde risk daha belirgin iken, düşük

doz östrojen ve progesteron içeren ilaçların kullanımı ile serebral infarkt riski azalmaktadır (26).

Migren: Migren ve migrene bağlı inme tanılarının kriterleri çok iyi tanımlanmadığı ve araştırmaların çoğu retrospektif olduğu için, migren-inme ilişkisi hakkında belirsizlik vardır. İnme hastalarının yaklaşık %10'unda migren anamnezi bulunmaktadır. Migren ataklarının kesin olarak belirlenmesi, migren atağı ile uzamış veya kalıcı nörolojik defisitinin zaman ilişkisinin olması, diğer vasküler hastalık ve predispozan faktörlerin olmadığı gösterilmesi gerekmektedir (32).

Enfeksiyonlar: Tüberküloz, malarya, sifiliz, leptospiroz, helmantik enfeksiyonlar, iskemik inme ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle son bir hafta içinde geçirilmiş bakteriyel enfeksiyonlar tüm yaş gruplarında inme için risk faktörü olabilir. Hiperürisemi: Sıklıkla asemptomatik olup bu kişilerde ekstrakraniyal boyun damarlarında stenoz predispozisyonu vardır. Hipotiroidi de muhtemel risk faktörü olup ateroskleroza eşlik edebilir (27, 28).

1.3. İskemik İnmenin Fizyopatolojisi

Erişkin insan beyninin ağırlığı 1500g üzerindedir. Kalbin pompaladığı kanın beşte biri beyine gelir. Dakikada yaklaşık 1000ml olan bu kanın 800ml'si karotis sistemiyle, geri kalanı vertebobaziler sistemle sağlanır. 100g beyin dokusuna dakikada 50 ml kan gelir (34). Buna bölgesel serebral kan akımı (bSKA) denir. bSKA; Bölgesel perfüzyon basıncının (bSPB) bölgesel serebrovasküler rezistansa (bSVR) oranıyla belirlenir. bSPB kanı serebral sirkülasyona yollayan arteriel basınçla, geri dönen venöz basınç arasındaki farktan elde edilir ve normal koşullarda sabittir. bSKA'daki değişiklikler genelde bSVR'deki değişimlere bağlıdır (21). Serebral damarlar, perfüzyon basıncının azaldığı durumlarda vazodilatasyon mekanizması ile ve perfüzyon basıncının arttığı durumlarda vazokonstriksiyon mekanizması ile kan akımını sabit tutmaya çalışır. Bu mekanizmaya "serebral otoregülasyon" denir. Serebral otoregülasyon ortalama arteriel basıncın 70-160 mmHg arasındaki değişikliklerinde işler, bu limitleri aşan hipotansiyon ve hipertansiyonda ise yetersiz kalır (34).

Normal bir SPB olan beyinde, bSKA dokuların metabolik gereksinimlerine bağlıdır. Örneğin, gri madde de yüksek metabolizma ve yüksek bSKA, ak maddede de düşük metabolizma ve düşük bSKA vardır. Beynin metabolizmasına göre, kan akımı değişkenlik gösterebilmekte ve oksijen-glikoz tüketilmesinde farklılıklar ortaya çıkabilmektedir. Dinlenme halindeki beyinde oksidatif metabolizma için glikoza gereksinim vardır. Bu enerjinin %30'u sinaptik iletimde, %30'u iyon transportunda, %40'ı tam bilinmeyen mekanizmalarda harcanır (34). Serebral kan akımının 8-23ml/100g/dk'ya düştüğü düzeyde morfolojik değişiklikler meydana gelir. Yoğun iskemik merkez ve bu bölgenin etrafında kollateral akım varlığında elektriksel nöronal işlevin bozulduğu ancak yaşayan nöronların bulunduğu bir halka bulunur. Buna "iskemik penumbra" denir. Bu kan akımı seviyesinde EEG'de yavaşlama görülür. İskemik alanın merkezinde, rezidüel kan akımının yokluğu nedeniyle ortaya çıkan ağır enerji yoksunluğu ve hızla nekrotik hücre ölümü görülmektedir. Kan akımının daha az düştüğü iskemik penumbrada ise hücreler 4-6 saat hayatini sürdürebilmektedir. Bu nedenle inme sağaltımında modern yaklaşımlar iskemik penumbranın kurtarılmasını hedeflemektedir ve penumbranın infarkta dönüşümünde rol alan hücresel mekanizmaların aydınlatılması sağaltım stratejisini yönlendirmede önem taşımaktadır (35). Serebral kan akımının 8-9ml/100g/dk'nın altına düşmesi ise süreden bağımsız olarak infarkta neden olur (20, 21, 28). Doku hasarı meydana geldikten sonra, sSPB normale dönse bile, normal serebrovasküler kontrol kaybolur. Akut veya kronik inme alanına bağlantılı bulunan uzak alanlarda SKA azalmasına bağlı olarak metabolizma yavaşlar, buna "diaschisis etkisi" denir (34).

Serebral infaktlar tıkanan damara göre histolojik olarak tanınabilen birkaç milimetrelik boyuttan çok büyük boyutlara kadar değişen büyüklüklerde olabilirler. Mikroskopik görüntü bir koagülatif nekrozdur ve beyin dokusu hücrelerini etkiler. 12 saat sonra nöronlarda iskemik "kırmızı" nöronal değişiklikler, astrosit uzantıları ve aksonlarda şişmeler, oligodendriogial nükleuslarda genişleme, mikroglialarda parçalanma, endotel hücrelerinde şişme gibi değişiklikler ile tüm yapılar etkilenir. 2 gün sonra artık kapiller yatak görülmez olur, beyaz cevherde myelin soluklaşır, daha sonra akson ve myelin parçalanır. 24-48 saatte nötrofiller artmaya başlar. 2-3 haftada

monosit, histiyosit ve mikroglia kökenli fagositik hücreler baskın hücre tipi olur. Bu makrofajlar yıkım ürünlerini temizler, aylar hatta yıllarca lezyonda bulunurlar. Temizlenen doku nekroz alanı kiste dönüşür. Doku nekrozu ve fagositoz sürerken lezyon kenarında astrositler proliferer olur. Bu hücreler en erken 1. haftada ortaya çıkar. Çevrede dens bir ağ oluşturan bu astrositler ve yeni kapillerler doku nekroz alanını tamir etmeye çalışırlar (36).

Beyin kan akımının tamamen durması saniyeler içinde nöronal elektriksel aktivitenin kesilmesine ve birkaç dakika içinde enerji durumunun ve kan hemostazının bozulmasına yol açar. Böylece yüksek enerjili fosfatlar tükenir ve membran iyon pompası iflas eder. Potasyum hücre dışına, sodyum, klor ve su hücre içine girerek membran depolarizasyonu oluşur. Enerji kaybı ve transport sisteminin iflası reversibl olduğu için irreversibl yıkım oluşmayabilir. ATP kaybını tam iskemide dahi beyin hücreleri 1 saat kadar tolere edebilir. İskemik beyin hücresinde ATP anaerobik olarak zayıf olan glikoz ve glikojen depolarından üretilemez. Laktat ve hidrojen iyonları birikmeye başlar, laktik asidoz oluşur.

Hidrojen iyonları demire bağlı serbest radikal oluşumunu başlatır ve astroglial zedelenmeyi artırır. İyon pompasının bozulması sonucu oluşan anoksik depolarizasyona glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitlerin salınımı eşlik eder. Eksitator aminoasitler N-Metil-D-Aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile hücre içine sodyum, klor, kalsiyum ve su girişine ve buna bağlı şişmeye neden olur. İskemik nöronda kalsiyumun hücre içine girmesi zedelenmeyi artırır. Kalsiyum fosfolipaz A2 ve kalpain gibi kalsiyuma bağımlı enzimleri aktive ederek membran lipidlerinin serbest radikal peroksidasyonuna neden olur. Ayrıca kalsiyum proteaz enzimlerinin aktivasyonuna neden olarak proteinlerin lizisine ve nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimini aktive eder. NOS enziminin üç izoformu mevcuttur; nöronal (Tip I), indüklenen (Tip II) ve endotelial (Tip III). Nöronal ve endotelial formu kalsiyum-kalmoduline bağlıdır. İntraselüler kalsiyum artışı nöronal NOS aktivasyonu ile serbest radikallerin çıkmasına neden olur. İskemi sonrası eNOS aktivitesi artışına yol açan sebepler net olarak bilinmemekle beraber muhtemelen iskemi ile açığa çıkan ve endotel üzerindeki reseptörleri ile endotelden NO salınımını direkt olarak uyaran fizyolojik moleküllerdir. Örn: Asetilkolin, bradikinin, endotelin,

serotonin gibi fizyolojik moleküllerin endotel hücreleri üzerinde reseptörleri bulunur ve bu reseptörlerin aktivasyonu da NO salınımına yol açar. Endotel NO salındığı bölgede, hemen yakınındaki düz kas hücresine diffüze olup cGMP oluşumunu tetikleyerek relaksasyona yol açar bu da hemen iskemi sonrası kan akımı artışına neden olan koruyucu bir mekanizmadır. Endotel NO oluşumu vasküler tonus yanında, trombosit agregasyonunu ve lökosit adezyonunu azaltarak mikrovasküler sirkülasyonu düzenler. İndüklenen NO ise iskemi sonrası 24-72 saatte inflamatuvar hücreler ile mikroglia da indüklenen NOS tarafından sentezlenmektedir, sitotoksik inflamatuvar yanıtı oluşturur. iNOS intraselüler kalsiyum değişikliklerinden bağımsızdır. nNOS ve eNOS iskemi başlangıcındaki artışından hemen sonra azalmaktadır (35, 37).

NMDA aracılı nöronal toksisitenin NOS inhibitörleri ile bloke edilebileceği ve nöronal tip NOS eksprese etmeyen nöronların NMDA toksisitesine hem invivo hem invitro dayanıklı oldukları çeşitli çalışmalarla da gösterilmiştir (38). Endojen serbest radikal tutucu enzimler ve okside glutatyon iskemi sırasında hızla azalır. Reperfüzyon sırasında yeniden oksijen sağlanması ile birlikte serbest radikal oluşumu aşırı derecede artar. İskemide ve özellikle reperfüzyonda serbest radikal oluşumunun kan-beyin bariyerinin bozulması yoluyla vazojenik ödem oluşumuna ve iskemik bölgeye inflamatuvar hücre girişine katkıda bulunur. Akut inmede kan-beyin bariyerinde yıkım nedeniyle Santral Sinir Sistemine (SSS) özgü antijenler periferik dolaşım ile temasa geçerler. Bu antijenler normal koşullarda kan-beyin bariyerinin arkasında muhafaza edildikleri için bariyer yıkıldığında periferik immün sistem bunları yabancı olarak algılayıp inflamatuvar yanıtı başlatma potansiyeline sahip olurlar. Serumda belirlenen antijen miktarı infarkt büyüklüğü ile orantılıdır (39). Bu periferik immün hücreler ile SSS'nin astrosit, mikroglia ve endotel hücreleri immunolojik olarak reaktif hale gelirler ve TNF- α , IFN- γ , interlökin-1, interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, adezyon molekülü gibi maddeler üretir. Proinflamatuvar sitokinler mikrovasküler endotel yüzeyindeki ve damarlar boyunca serbestçe akan lökositlerdeki reseptör bölümlerini aktive ederler (28, 40, 41). Bu lökositler daha sonra adhezyon molekülleri aracılığıyla endotel yüzeyine bağlanırlar. Lökositlerin SSS parenkim içine geçici göçü mikroglia, astrosit ve infiltre olmuş

lökositlerden ilave sitokin salınımına neden olur. Bu sitokinlerin ilave salınımı diğer sitokinlerin salınmasına, lökositlerin aktivasyonuna, endotele ilave adezyona, arter ve arteriollerdeki hasarın artmasına neden olur ve nöronal sitotoksik hasar oluşur (28, 41). İskemik serebral infarktta olduğu gibi perfüzyon basıncı azaldığında ve reperfüzyonda lökositler serebral kapillerlerden geçememektedir (42). Endotele lökosit adezyonunu lökosit göçü izler. Lökositlerin kapillerleri tıkanması ile oluşan mekanik obstrüksiyon sonucu dolaşım azalır ve etkilenen alandaki iskemiye artırır (28, 42, 43).

Bu nedenle endotel hücrelerinin serbest radikal hasarından en çok etkilenen bölge olduğu düşünülmektedir. Tüm bunların sonucunda irreversibl hücre hasarı meydana gelir ve hücre ölümü gerçekleşir (20, 21, 28, 35, 44). İskemik hücre zedelenmesinin esas olarak üç tür ölüme yol açtığı bilinmektedir; bazı hücreler eksitotoksik şişme, osmotik parçalanma ve nekroz ile fokal iskeminin başlangıç aşamalarında ölürken, bir kısmı apoptoz ile daha yavaş olarak ölmekte, diğer bir kısım hücrede apoptoz ve nekroz kombinasyonu bir ölüm yolu izlemektedir.

Kaspaz adı verilen proteolitik enzimler apoptotik hücre ölümünün gerçekleşmesinde önemli rol oynarlar. Kaspazlar konstitütif olarak eksprese edilmekte ve hücrede inaktif formda bulunmaktadır (35). Kaspaz inhibitörleri ile apoptotik hücre sayısı ve hücre ölümünün azaldığı tespit edilmiştir (45) Akut iskemiden dakikalar ve saatler sonra sitotoksik ödem gelişir ve reversibl olabilir. İskemik ödem ise inmeden 24-72 saat sonra giderek artar ve 5. gün civarında maksimuma varır (21).

İnfarkt Gelişimindeki Basamaklar:

- Lokal vazodilatasyon
- Kan damarlarında staz ve kan hücrelerinin segmentasyonu
- Ödem
- Beyin dokusunun nekrozu-İnfarkt (19)

Beyin dokusu bu sırada önce yumuşar, sonra likefaksiyon olur. Fagositik mikroglialar ile kavite gelişir. İnfarkt bir doku volümüdür. İçindeki tüm hücreler

(nöronal ve glial), kan damarları (arterler, venler ve kapillerler) ve sinir lifleri (myelinli ve myelinsiz) nekroza uğramıştır (21). Global veya fokal iskemi sonrası parankimal dokunun hasarı, iskemi sırasındaki bSKA'na ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemiye uğrayan doku belirli bir süre sonra reperfüze olduğunda dokular normal fonksiyonlarına geri dönebilir. Ancak hasarlı doku ile kan karşı karşıya geldiğinde yeni hasarlar veya infarkt gelişebilir. Kan akımının normalleşmesi sırasında olan hasarlanmaya “reperfüzyon hasarı” denir. Reperfüzyon, nöronal hasara yol açarak geç dönemde klinik kötüleşmeye neden olabilir (20, 21, 28).

1.4. İskemik İnmenin Sınıflandırılması

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

1-Total anterior sirkülasyon enfarktları (TASİ)

2-Parsiyel anterior sirkülasyon enfarktları (PASİ)

3-Posterior sirkülasyon enfarktları (POSİ)

4-Laküner enfarktları 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 ayırtmaktadır (46, 47).

İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi, klinikte çoğu kez imkansız, bazen de tedavi planlaması açısından imkansızdır. Trombüs büyük, orta ve küçük boy arterleri etkileyebilir. Emboli kaynağı kalp veya proksimal arterler olabilir. Hemodinamik infarktların tipik olarak major serebral arterlerin sulama alanları arasında kalan sınır bölgelerinde oluştuğu bilinmekle birlikte, beyin arterlerinin sulama alanlarındaki

büyük değişkenlik nedeniyle sınır sulama alanı infarktları, kortikal dal tıkanmasına bağlı infarktan güvenilir bir şekilde ayrılamaz. Bu nedenlerle, iskemik inmelerin klinik bulgular ile pratikte uygulanabilen laboratuvar yöntemlerinin yardımıyla güvenilir bir şekilde tanınabilen ve yaklaşım-tedavi açılarından farklılıklar gösteren etyolojik subtiplere ayrılması gereklidir. İskemik inmeler 1993 yılında yayınlanan TOAST (Trial of Org. 10172 in Acute Stroke Treatment) çalışmasında kullanılan sınıflandırmaya göre etyolojik subgruplara ayrılmıştır. Buna göre iskemik infarktlar aşığıdaki gibi sınıflandırılmıştır (48).

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

1. Geniş arter ateroskerozu:

Tüm iskemik inmelerin %50'si geniş arter ateroskerozuna bağlıdır (49). Ateroskleroz kronik, inflamatuvar, multifaktöriyel ve oldukça karmaşık bir hastalık olup gelişmesinde üç ana faktör bulunmaktadır;

a- Endotel hücrelerinin fonksiyonlarında bozukluk ve damar duvarının vazokonstriktör yanıtlarında artışın ortaya çıkması

b- Trombosit ve damar duvarı etkileşiminde artma sonucunda inflamatuvar ve pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu

c- Damar düz kas hücrelerinin çoğalmalarıdır

Endotel hücreleri metabolik olarak oldukça aktiftir ve normal vasküler homeostazın sağlanmasında önemli role sahiptir. Normalde endotel hücrelerinde

trombomodülin, protein-C, protein-S, antitrombin-III, prostosiklin gibi pıhtılaşmayı ve trombozu engelleyen proteinler ve fibrinolizi sağlayan doku plazminojen aktivatörü bulunmaktadır. Ayrıca endotel hücrelerinde, pıhtılaşmaya neden olabilecek ADP adenozone dönüştürülerek etkisizleştirilir. Protein-S ve tPA oluşumunda azalma, plazminojen aktivatör inhibitör-1'de artış, ICAM, VCAM, P-selektin, E-selektin gibi lökosit adezyon moleküllerinde artış, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 gibi kemotaktik faktörlerde artış, potent vazospastik bir ajan olan endotelin-1'de artış gibi durumlar endoteli pıhtılaşmaya ve inflamasyona yatkın duruma getirir, ateramatöz lezyon oluşumuna neden olur (37).

Ateroskleroza bağlı infarkt oluşumunda iki ana yol vardır. Birincisi büyük damarların bifürkasyon veya kıvrılma yerlerindeki plak bölgelerinde akut tromboz gelişmekte ve progresif stenoz ile lümeni daraltmaktadır. Sonuçta büyük arter tıkanmaları gelişmektedir (21).

En çok plak görülen yerler (19);

-Karotis arter bifürkasyonu,

-Orta ve ön serebral arter çıkış yerleri,

-Vertebral arterin subklavian arterden çıkış yerleri

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

2. Kardiyoembolizm:

Tüm iskemik inmelerin %20'sini oluştur (35). Kardiyak aritmiler, nonvalvüler atrial fibrilasyon, hasta sinus sendromu, ventriküler fibrilasyon, akut miyokard infarktüsü (sol ventrikülde), sol ventrikül anevrizması, valvüler kalp hastalığı, romatizmal mitral kapak hastalığı, prostetik kalp kapağı, mitral valv prolapsusu, mitral anulus kalsifikasyonu, nonbakteriyel trombotik endokardit gibi nedenlerle ortaya çıkar (27).

3. Küçük damar oklüzyonu (laküner infarkt):

Tüm iskemik inmelerin %25'ni oluştur (49). Laküner infarktlar, büyük serebral arterlerin (özellikle orta serebral arter, baziler arter, arka serebral arter, daha az olarak ön serebral arter ve vertebral arter) derin delici dallarının tıkanması sonucu beynin derinbölümlerinde veya beyin sapında oluşan ortalama 5mm (3-15mm) çapında küçük infarktlardır. Bunlar iyileşme ile ufak bir kavite veya laküne dönüşür. Sıklıkla kapsüla interna içinde veya yanında, korona radiata ve ponsta oluşurlar. Genellikle uzun süreli hipertansiyon veya diabetes mellitus'ta görülür. Muhtemel mekanizmalar mikroaterom ve lipohyalinozistir (21, 50).

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 (51).

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 (52).

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 (53).

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 (51).

Pars Sympathica: OSS'nin pars sympathica'sı (torakolumbal bölüm) omuriliğin 12 torakal ve üst iki lumbal segmentlerdeki columna intermediolateralis'teki preganglionik hücre gövdelerinden çıkar (51).

Ön kökle birlikte seyreden lifler torakal ve lumbal sinirlerin rami communicantes albi'sini oluşturarak bunların aracılığı ile ganglia trunci sympathici'ye ulaşır. Ggl. Trunci sympathici torakal ve lumbal vertebra gövdelerinin lateral yüzlerinde bulunur (51). 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 (52). Sempatik sistemin önemli bir parçası olan adrenal medulla splanchnik sinirler yolu ile preganglionik lifler tarafından doğrudan innerve edilirler (54, 55). 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 (51, 55, 56, 57).

Pars Parasympathica: Beyin sapındaki gri cevherin preganglionik hücre gövdelerinden (nucleus n. oculomotorius 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, a. facialis ve n. glossopharyngeus başa parasempatik veya visseral lifler taşır. Bu sinirlerdeki parasempatik aksonlar ganglion ciliare, pterygopalatinum, submandibulare ve 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 (51).

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 reflekslerde 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 oblongata'da yerleşmiş olup serebrospinal sıvı içerisindeki pH ve pCO₂ değişikliklerine göre uyarı özellikleri gösteren medüller kemoreseptör nöronları içerir. Visseral duysal reseptörler, hipotalamus ve retiküler formasyon'da da bulunurlar. Bu bölgede kan osmolalitesi

değişiklikleri, kan şekeri seviyeleri ve serum elektrolit düzeyi değişimlerini algırlarlar (51, 56).

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 (51, 52).

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 (52).

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 (51, 53). Preganglionik β adrenerjik reseptörler β_1 tipinde, postganglionik reseptörler β_2 tipindedir (10).

2.5. Otonom Sinir Sisteminin Kontrolü

OSS, SSS ile anatomik ve fonksiyonel olarak sıkı ilişkidir (58). 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 (51, 55, 56).

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 (51, 59). Hipotalamusun posterior ve lateral bölgelerinin uyarılmasıyla sempatik cevaplar, anterior bölgenin uyarılmasıyla da parasempatik cevaplar ortaya çıkmaktadır (56). 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 (52).

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 (51, 56, 60). Son zamanlarda

insular korteksin otonomik fonksiyonlar üzerine önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (61, 62, 63).

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 (10). 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 (64). Fiziksel ve mental streslere, egzersize, solunuma, metabolik değişikliklere bağlı olarak kalp hızında değişiklikler olur (65). Bu değişiklikler öncelikle otonomik tonus değişikliklerine bağlıdır. Parasempatik tonus hakimiyeti kalp hızını azaltırken, sempatik tonus hakimiyeti kalp hızını arttırır (10). 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 (10). Kalpte otomatisite intrinsek 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 arttırarak 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 (66).

Kalp hızı değişkenliğinin vagal indeksleri gece, sempatik indeksleri ise gündüzleri yükselmektedir. Bunun nedeni her iki sistemin farklı sirkadyen 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 (66).

Vagal afferent stimülasyon, refleks olarak vagal efferent eksitasyon ve sempatik efferent aktivitenin inhibisyonuna yolaçar. Tam tersi refleks sempatik afferent stimülasyonla 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 arteryel 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 (66).

KHD' nin diabetes mellitus (DM)' u olan ve özellikle Myokard Infaktüs (MI) geçiren hastalarda; otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik fonksiyonunun incelenmesinde değerli bir araç olduğu kanıtlanmıştır (10, 65). Beyin infarktlarında refleks otonomik kardiyovasküler disregülasyon, azalmış KHD gibi sonuçlarla gösterilmiştir (67).

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 (68).

Kalp hızı esas olarak, sinoatriyal nod otomatik hücrelerinin intrinsik ateşleme hızı ve otonomik sinir sistemi olmak üzere iki faktörden etkilenir (68). 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 isilendirilmektedir (68).

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, 69).

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 (64). 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 (64).

Zaman Bazında (Time Domain) Yapılan Ölçümler

Bu yöntemde atımlar arası interval ve komşu sıklüslerin uzunluklarının kıyaslanması temeline dayalı iki çeşit ölçüm vardır. Bu ölçümler sonucu elde edilen indeksler şunlardır:

SDNN (standart deviation of NN): 24 saatlik kayıttaki tüm normal R-R intervallerinin standart deviasyonudur. Bu indeks tüm değişken kaynaklarına (solunum, baroreseptör gibi) duyarlıdır (70).

SDANN (standart deviation of the average NN interval): 24 saatlik kayıttaki 5'er dakikalık periyotlardaki kalp hızının tüm gün kalp hızından ne kadar farklı olduğunu gösterir (70).

SDNN1DX (standart deviation of NN index): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki tüm 5'er dakikalık segmentlerin normal R-R intervallerinin standart deviasyonlarının ortalamasıdır (64).

PNN50: 24 saatlik EKG kayıtlarındaki 50 ms'den büyük ardışık R-R intervalleri farkının yüzdesidir (64).

RMSSD (square root of the mean squared differences of successive NN intervals): 24 saatlik EKG kayıtlarındaki ardışık R-R intervallerinin kareleri toplamının ortalamasının kareköküdür. R-MSSD ve PNN50 en spesifik olanlarıdır ve genelde parasempatik aktiviteyi gösterirler (68).

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 (68). Sinyallerin spektral analizinin asıl avantajı, sıklığa özgü titreşimleri araştırma imkanıdır. KHD sinyalleri iyi tanımlanmış ritimler 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-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilgilidir (14, 71).

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'm 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 (70). 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, 72). Düşük LF/HF oranı artmış vagal aktivasyonu, azalmış HF bandı ise düşük vagal aktiviteyi gösterir. Bu da düşük KHD demektir (71).

Ayrıca KHD'ni değerlendirmede başka metodlar da kullanılmaktadır. Poincare plan yöntemi, takogram her R-R intervalinin predetermine segment uzunluğu için önceki R-R intervalinin bir fonksiyonu olarak planlandığı bir diyagramdır. Yaklaşık entropi (AP-En = Approximate entropy), 24 saatlik kayıtlardan hesaplanan birbirine yakın olan ve ileriki karşılaştırmalarda yakın kalacak olan modellere doğru işleyen logaritmik olasılıkların ölçümüdür (73).

24 saatlik kayıtlarda normal kişilerde LF ve HF resiprokal dalgalanmaları olan sirkadyen bir patern gösterirler. Gündüzleri LF geceleri HF yükselir. Sağlıklı bireylerde LF; 90 derece tilt ile, ayakta durma, mental stres, orta derecede egzersiz, koronerlerin oklüzyonu, karotislerin oklüzyonu ile artar. HF ise respirasyon, yüze soğuk uygulanması ve rotasyonel stimulus ile artar (74).

3.3. Kalp Hızı Değişkenliği ve Farmakolojik Ajanlar

Birçok farmakolojik ajanın otonom sistem üzerine direk ve indirek olarak teraoptik etkileri vardır. Beta blokerlerin akut MI'dan sonra mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Bu ajanlar KHD'ni temelde vagal aktiviteyi artırarak etkilerler, vagal aktivitede artış ile birlikte KHD'de de artma vardır (68, 70, 75).

Kalsiyum kanal blokerlerinden diltiazemin sempatik tonusu azalttığı ama beta blokerler gibi parasempatik aktiviteyi arttırmadığı gösterilmiştir (70, 75). Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin en önemli etkilerinden birisi nörohumoral etkileridir (70). Bu ajanların kalp yetmezliği olan hastalarda parasempatik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (76). ACE inhibitörleri, anjiotensin-2'nin yaptığı santral vagal 'output' inhibisyonunu önlerler, baroreseptör sensitivitesini arttırlar. Bunların sonucunda KHD'ni olumlu etkilerler (76). Bu etkilerinin doğrudan vazodilatatör etkiden kaynaklanmadığı düşünülmektedir; çünkü kalsiyum kanal blokerleri, nitroprussid gibi güçlü vazodilatatör ajanlarla KHD'de fark saptanmamıştır (14, 67, 69).

Digoksin kullanan olgularda LF/HF oranı azalırken HF bandında değişiklik olmaz. Digoksin esas olarak LF'i düşürür, rölatif bir parasempatik tonus artışı olur (77).

Düzenli egzersiz ile otonomik denge düzenlenir, KHD parametrelerinde ve komponentlerinde artma gözlenir (78). Obesitede KHD'i düşürmektedir (79). Tilt-table, eli yumruk yapıp sıkma, dobutamin stres testi gibi otonomik açıdan provakatif manevralarda KHD bileşenlerinde seçici değişiklikler gözlenmiştir (14). Tilt-table testi sırasında gelişen belirgin LF aktivasyonu ile senkop arasında ilişki olabileceği savunulmaktadır (80, 81).

3.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı

Hipertansiyon: Artmış vasküler direnç, sistemik hipertansiyondaki temel hipodinamik bozukluktur. İntrinsik vasküler kas defektleri ve otonomik dengesizlikler, sempatik aktivasyonu arttırmaktadır (82). Kısa süreli EKG

kayıtlarının analizi ile esansiyel hipertansiyonda sempatik aktivitenin arttığı, vagal aktivitenin azaldığı doğrulanmıştır. Ancak esansiyel hipertansiyon ile ani ölüm ilişkisini doğrulayan çalışma yoktur (68).

Guzeltti ve ark. 40 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, diastolik kan basıncı 95 mmHg'dan fazla olan hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında, normalize edilmiş LF power normalden yüksek, HF power ise normalden düşük buldular. Bu da sempatik aktivitede artış, parasempatik aktivitede azalma ile birliktedir. Kronik beta adrenerjik blokaj kan basıncında azalma yapar. Bu da LF power'da belirgin azalma, HF power'da belirgin artış ile beraberdir (68).

Kronik Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY): Stabil kronik KKY olan hastalarda zaman tabanlı çalışmalar, KHD'de belirgin azalmanın parasempatik aktivitede belirgin azalma ile birlikte olduğunu göstermiştir (68). Birçok deneysel ve klinik çalışmada, KKY'de birtakım nörohumoral değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (70). KHD'nin ölçümü, kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalardaki nörohumoral aktivite hakkında bilgi verir (68, 70).

Koroner Arter Hastalığı (KAH): KAH yeni buluşlara rağmen hala mortalitenin önemli sebeplerinden biridir (68). Zayıflamış vagal aktivite, şiddetlenmiş sempatik tonus nedeni ile KHD'de azalma tespit edilmiş koroner anjiyografi sonuçlarıyla karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, KHD'deki azalmanın KAH şiddeti ile orantılı olduğu gösterilmiştir (68).

Akut Miyokard İnfarktüsü (akut MI): Otonomik aktivitede değişikliklerle birliktedir. Ön duvar MI geçiren hastalarda sempatik aktivitenin, inferior MI geçiren hastalarda ise parasempatik aktivitenin hakim olduğu bilinmektedir (68). 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 (70). Akut MI sonrası aritmik olayları etkilemede KHD'nin önemini araştırmış, sonuçta KHD düşük olanlarda aritmik olay riski 32 kat fazla bulunmuştur (83). 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 (84).

Otonomik Nöropati: Otonomik nöropati, sempatik ve parasempatik aktivitenin normal paternindeki değişiklikleri ile birlikte olan DM, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, AIDS, tüberküloz gibi birçok hastalığın önemli bir komplikasyonudur (68). Otonomik nöropati, DM'un sık ve iyi bilinen bir komplikasyonu olup morbidite ve mortalitede artış ile birlikte (68). Değişik çalışmalar KHD'nin diabetiklerde, özellikle insülin bağımlı grupta azaldığını, bunun da hastalığın süresi ve önemi ile beraber olduğunu göstermiştir (68). Genel olarak LF ve HF power'in ikisi de hem yatarken hem de ayakta iken düşüktür (68)

İnme: İnmenin akut fazında prognozun bozulması aritmi ve iskemik kalp hasarı gibi kardiyak komplikasyonlara bağlıdır (73, 85). Bu komplikasyonların parasempatik ve sempatik sinir sistemini içeren otonomik kardiyovasküler disregülasyonla ilişkili olduğu açıktır (73, 85). OSA sulama alanındaki insüler korteksin sempatik ve parasempatik kardiyovasküler regülasyonda en önemli kortikal alan olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. İnsüler korteks diğer önemli otonomik bölgeler olan limbik ve ön beyin bölgeleriyle bağlantılıdır (12, 17, 18). Ancak parasempatik sistem üzerine hangi beyin hemisferinin daha baskın olduğu konusu net değildir (86).

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 (56, 87). Mihçı ve ark. sağ hemisfer enfaktlı hastalarda LF/HF oranını tilt testinin ilk 5 dakikasında düşük bularak sempatovagal aktivitenin parasempatik aktivite lehine değiştiğini ileri sürmüşlerdir (88). Korpelainen JT ve ark. (1999) hemisferik lezyonlarda LF değerinde daha fazla olmak üzere LF ve HF değerlerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (89). İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler

otonomik disfonksiyonun, artmış kompleks kardiak aritmiler ve ani ölümlerle birlikte olduğu gösterilmiştir (90).

Barron ve ark. her iki hemisfer infarktında, KHD'nin bozulduğunu göstermişlerdir (13). Ciddi intraserebral ve subaraknoid hemorajilerde, serebellar veya pontin lezyonu olan, beyin ölümü gerçekleşen hastalarda KHD'nin baskılandığı gösterilmiştir (68).

4. İNFLAMASYON

Lokal bir reaksiyon olarak tanımlanan inflamasyon, hücre ve sıvıların intravasküler alandan dokuya geçerek koruma ve tamir görevi yaptıkları süreçtir. Serebral iskemiden sonra hasar yerinde inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monositler) görülmesi, inme patogeneğinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir. İnflamasyon enfeksiyon ve doku hasarı sonucu aktive olan makrofaj, monosit ve diğer immun hücrelerle oluşan bir cevaptır. Bu hücreler IL1 β , IL-6, TNF ve diğer inflamasyon mediatörlerini içeren sitokinler salgırlar.

İnflamasyon iyi bir şekilde regule edilmelidir çünkü yetersiz ve fazla cevaplar patolojik komplikasyonlara yol açabilir. İmmun defisit ve uygun olmayan inflamatuvar cevaplar artan oranlarda enfeksiyon ve kansere yol açar. İnflamatuar yanıtın en önemli fonksiyonu dokuyu invaze etmiş infeksiyöz ajanları ve zedelenme sonucu oluşan nekrotik dokuları ortadan kaldırmaları için lökositleri zedelenme bölgesine toplamaktır (1, 2, 3, 91).

4.1. Lökositlerdeki Hücresel Olaylar

Migrasyon ve yuvarlanma:

Normal kan akımında eritrositler ve lökositler hücreden fakir plazma tabakasını endotel ile temas halinde bırakarak genellikle merkezde ilerlerler. Erken inflamasyonda; endotel hücrelerin kontraksiyonuyla, hücreler arası birleşme düzeninin interlökin 1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerce değiştirilmesiyle veya direk endotel hasarı ile vasküler geçirgenlik artar. Sıvı

vasküler lümeninden çıkar ve kan akımı yavaşlar. Daha sonra lökositler endotelial yüzeyde yol boyunca geçici olarak yapışarak yuvarlanırlar. Buna yuvarlanma (rolling) denir. Yuvarlanma, lökosit adezyonu ve transmigrasyonda olduğu gibi endotel yüzeyleri ve lökositler üzerindeki anahtar ve kilit benzeri adezyon moleküllerinin bağlanması ile meydana gelir. Yuvarlanmadaki nispeten geçici ve gevşek adezyonlar selektin ailesine bağlı moleküllerce sağlanır. Bu reseptörler endotel ve lökositler üzerinde dışa vurulurlar. Selektinler seçilmiş bazı şekerleri bağlayan ekstrasellüler moleküllerdir. Bunlar endotele sınırlı olan E-selektin (ELAM-1), endotel ve trombositlerde bulunan P-selektin (GMP140), çoğu lökosit yüzeyinde bulunan L-selektin'dir. P ve E selektin belirli lökosit yüzey glikoproteinlerinin, siyalize glikosakkarit epitoplarına bağlanırken, L-selektin endotel hücre yüzeyindeki müsin benzeri glikoproteinlerin üzerindeki GlyCAM-1 ve CD34 gibi karbonhidratlara bağlanır. Endotelial selektinler normal hücrelerde tipik olarak çok düşük oranlarda bulunurlar veya hiç bulunmazlar. Yalnızca spesifik mediatörlerin uyarısıyla oluşumları düzenlenir. Bu durum zedelenmenin olduğu alanda sınırlı olarak bağlanma özelliklerini oluşturur. Örneğin P-selektin endotel hücrelerinin intrasellüler Weibel-Palade cisimciklerinde bazal seviyede bulunurken, histamin, trombin, platelet aktive edici faktör (PAF) gibi aktive edici faktörlerle karşılaştığında birkaç dakika içinde hücre yüzeyine dağılır ve lökositlerin bağlanmasına yardımcı olurlar. Benzer şekilde, normal endotelde bulunmayan E-selektin, IL-1 ve TNF- α gibi iltihabi mediatörlerin uyarımından sonra oluşur (91, 92, 93).

Adezyon ve transmigrasyon:

Lökositler hücreler arasından geçerek bazal membranı aşır ekstrasellüler alana geçmeden önce (diapedes), endotelial yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Adezyon büyük oranda lökositlerin hücre yüzeyinde bulunan çeşitli integrinlere bağlanan immünoglobülin üst ailesinden endotelial adezyon moleküllerince düzenlenir. Bu endotelial adezyon molekülleri arasında bulunan ICAM-1 ve VCAM-1 çeşitli sitokinlerle uyarılma sonucunda artmış yüzey ekspresyonu gösterir. İntegrinler, membran boyunca bulunan ve ekstrasellüler matriks içinde reseptör görevi gören heterodimerik glikoproteinlerdir. ICAM-1 için ana integrin reseptörleri

LFA-1 (CD11a/CD18) ve Mac-1 (CD11b/CD18) iken VCAM-1, VLA-4'e bağlanır. Bu integrinler normalde lökosit plazma membranlarında mevcut olmalarına karşın lökositler, kemotaktik ajanlar ve hasar bölgesindeki endotel veya diğer hücreler tarafından oluşturulan diğer uyarılarla uyarılıncaya kadar uygun ligandlarına bağlanmazlar. Ancak bu şekilde integrinler endotelial adezyon moleküllerine yüksek bağlanma çekimini oluşturacak yapısal değişikliğe uğrar.

Endotel yüzeyine sıkı bağlanmayı takiben (esas olarak LFA-1/Mac-1'in ICAM-1 ile

bağlanması), lökositler hücreler arası bağlantılar arasından göç ederler. Yukarıda da

bahsedildiği gibi, bu lökosit diapedesi (tıpkı artmış vasküler geçirgenlik gibi), özellikle sistemik damarların venüllerinde ve akciğerlerin kapillerlerinde oluşur. Bir hücreyi hücreye bağlayan adezyon molekülü olan PECAM-1'in (trombosit endotelial hücre adezyon molekülü 1 keza KCD31 de denir) bu olayda olası rolü vardır. Endotelial bağlantılar boyunca ilerleyen lökositler daha sonra salgıladıkları kollajenazlar aracılığı ile bazal membranı fokal olarak delerek geçerler (91, 92, 93).

Kemotaksi ve aktivasyon:

Ekstravazasyondan sonra, lökositlerin kimyasal bir uyarıyı izleyerek zedelenme bölgesine doğru göç etmesine kemotaksi denir. Hem eksojen hem de endojen maddeler lökositler için kemotaktik ajan olabilirler. Bunlar; çözünebilir bakteriyel ürünler, kompleman sisteminin unsurları (özellikle C5a), araziidonik asit metabolizmasının lipooksijenaz yolu ürünleri (özellikle lökotrien B4) ve sitokinlerdir (özellikle IL-8 gibi kemokin ailesi). Kemotaktik ajanlar lökosit hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanır ve fosfolipid metabolitlerinin intrasellüler döngüsünü başlatır. Bu da intrasellüler kalsiyum artışına yol açar. Artmış sitozolik kalsiyum, hareket için gerekli olan hücre iskeletindeki kontraktıl elemanları tetikler. Lökositler pseudopodlarını uzatarak hareket eder. Bu uzantılar onların ekstrasellüler matrikste tutunmalarını sağlar ve sonra hücrenin geri kalan kısmını çekerler. Kemotaktik faktör, lökosit hareketini uyarmasının yanı sıra lökosit aktivasyonu olarak da adlandırılan diğer lökosit yanıtlarını da harekete geçirir. Bunlar;

1-Fosfolipidlerden araşidonik asit metabolitlerinin sentezi,

2-Lizozomal enzimlerin degranülasyonu ve sekresyonu, oksidatif reaksiyonların başlaması,

3-Lökosit adezyon moleküllerinin düzenlenmesi, sayısının artması (veya azalması) ve afinitem artması (veya azalması) (91, 92, 93).

Fagositoz ve degranülasyon:

Çoğu mikroorganizmanın tanınması ve tutunması, opsonin olarak adlandırılan serum proteinleri ile kaplanması ile sağlanır. Opsoninler daha sonra lökosit üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır. En önemli opsoninler immünoglobulin G (IgG) molekülü ve komplemanın C3b fragmanıdır. Opsonizasyona uğramış partikül ile bağlanma, fagositozu tetikler. Pseudopodlar partikülü kuşatmak için çevresine yayılırlar ve sonuçta bir fagositik vakuol oluşur. Fagositoz olayı, oksijen tüketiminde ani artış ve reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ile karakterize oksidatif bir patlamayı uyarır. Oksijen metabolitlerinin oluşumu lökosit NADPH oksidazın hızlı aktivasyonuna bağlıdır. Bu, NADPH'ı oksidasyona uğratar (redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) ve oksijen süperoksit iyonuna indirgenir.

Süperoksit çoğu zaman spontan dismutasyonla hidrojen peroksite dönüşür. Bu kuvvetli bir oksidan ve antimikrobiyal ajandır. Lizozomlar fagositik vakuollerle birleşerek fagolizozomları oluşturur. Nötrofillerin lizozomlarında miyeloperoksidaz enzimi bulunur. Bu enzim hidrojen peroksiti hipoklorik asite çevirir. Lökosit granüllerinde bulunan diğer lizozomal enzimler bakterisidal permeabilite arttırıcı protein, lizozim, laktoferin ve defensinlerdir.

Bu maddeler mikropların membranlarında delikler oluştur. Fagositoz sadece lizozomal enzimlerin fagolizozom içine boşalması ile sonuçlanmaz. Ayrıca ekstrasellüler boşluğa lizozomal enzimlerin çıkması ile doku hasarı ve matriks parçalanması ile de sonuçlanır. Ek olarak, direkt endotel ve doku hasarı oluşturabilen güçlü mediyatörler olan araşidonik asit metabolizma ürünleri ve reaktif oksijen türleri de aktive lökositlerden salınırlar. Gerçekten de lökosite bağımlı doku hasarı

romatoid artrit ve bazı kronik akciğer hastalıkları gibi bir çok hastalığın nedeni olarak izlenebilir (91, 92, 93).

4.2. Sitokinler ve Serebral iskemi:

Lökositlerden iskemik bölgeye olan sinyal iletimleri henüz tam olarak ortaya çıkarılmamakla birlikte sitokinlerin bu iletimde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Sitokinler aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere bir çok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan düşük molekül ağırlıklı glikoprotein yapısındaki maddelerdir. (Tablo1) Kendi üretildikleri hücreleri ve yakın çevredeki diğer hücreleri etkileyebildikleri gibi; sistemik etkileri de vardır (91, 94).

Sitokinler çok düşük konsantrasyonlarda spesifik hedef hücre reseptörlerine bağlanıp hücre içi mesajları aktive ederler ve kendi salınımlarında artırılırlar. Sitokinler immun ve inflamatuvar cevabın temel mediatörüdür. İnvitro koşullarda astrositler, nöronlar, endotel ve mikroglia hücreler sitokin üretirler ve bu durum beyin iskemisi ile ilişkilidir. Sitokinlerin beyin iskemisi sırasında farklı fonksiyonları olabilir; lökositleri aktive ederek lökosit adezyon moleküllerinin sentezini stimüle ederler ve serebral doku hasarının başlamasında rol oynarlar ayrıca trombogenesisi kolaylaştırarak plasminojen-aktivatör inhibitör-1 seviyelerini, doku faktörünü ve platelet aktivatör faktörünü artırılırlar ve protein S ile doku plazminojen aktivatörünü inhibe ederler (91, 95).

İnterlökin-1 (IL-1): IL-1 α ve β olmak üzere iki forma ayrılır (95, 96). Beyin iskemisi sırasında aşırı IL-1 salınımı olur. İnmeli hastaların periferik kanında IL-1 seviyesini tesbit etmek zordur çünkü plazma seviyeleri oldukça düşüktür (95). Ratlarda belirgin OSA tıkanmasında, geçici global iskemi ve karotis arter darlığına bağlı ortaya çıkan hipookside m-RNA IL-1 β sentezinin artmış olduğu gösterilmiştir (97, 98). Yapılan başka bir çalışmada da geçici OSA darlığı oluşturulan ratların lateral ventriküllerine enjekte edilen IL-1 β sonrasında daha geniş bir beyin enfartı olduğu gözlenmiş ve bunlarda beyin ödemi, iskemi bölgesinde artmış nötrofil sayısı ve artmış nötrofil adezyon molekülleri görülmüştür (99). IL-1 ait iki temel reseptör

tanımlanmıştır. Tip I pek çok hücre tipinde bulunur ve IL-1 α ile IL-1 β olan afinitesi eşittir. Tip II B hücreleri yüzeyinde, nötrofiller ve makrofajlarda bulunur, IL-1 β daha fazla afinitesi vardır. İntrasellüler IL-1 transdüksiyon sinyalleri periferik immun hücreleri etkileyerek cAMP, protein kinaz C ve protein fosforilasyonuna neden olarak beyin iskemisinin kalıcı hale gelmesini sağlarlar. IL-1 zararlı etkileri IL-1 indüklediği ateş, artmış kalp hızı ve kan basıncı, NMDA ile ilişkil hasar, mikroglia proliferasyonu, araşidonik asit salınımı ve NO sentezinin salınımına bağlıdır (95). Çalışmalarda IL-1 antagonisti verilmesi yada IL-1'in inhibe edilmesi enfart alanını küçültmüştür (99).

İnterlökin-6 (IL-6): Akut ve kronik inflamasyonda önemli rol oynayan IL-6 beyin hasarının değişik formlarında salgınır (95). Belirgin OSA tıkanıklığı oluşturulan ratlarda IL-6 3 saat sonra aşırı salgınmaya başlamış 12 saatte pik seviyeye ulaşmış ve

24 saat yüksek seviyede kalmıştır (100). Serebral iskemide hastaların periferik kanındaki IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Plasma ve BOS IL-6 seviyeleri BBT ve MRI'daki enfart alanıyla korelasyon göstermiştir. IL-6'nın aşırı üretimi klinik kötüleşmeye neden olmakla birlikte direkt hasara olan etkisi tam olarak anlaşılmış değildir (101).

IL-6 fosfolipaz A2 gen ekspresyonunun indüksiyonuna, lökotrien, prostaglandin ve platelet aktive edici faktör stimülasyonuna neden olarak iskemik beyin hasarında rol oynar (95).

İnterlökin-10 (IL-10): IL-10 antiinflamatuvar bir moleküldür, esas olarak monosit, lenfosit ve makrofajlardan salgınır (94, 96). Negatif feed-back mekanizmasıyla iskemik inmede proinflamatuvar sitokin üretimini sınırlayarak inflamatuvar aktivasyonu engeller (102).

Deneysel modellerde fokal beyin iskemisi, enfarkt volümünün azalmasına neden olduğu ve nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (103). Akut inmeli hastalarda IL-10 seviyesindeki geçici artış plazma, BOS ve mononükleer hücrelerde gösterilmiştir. IL-10 plazma seviyesi erken kötüleşen nörojenik semptomlarla ilişkilidir (102).

Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α): Proinflamatuvar mediatörlerden olan TNF- α IL-1 gibi glial ve endotelial hücrelerin adezyon moleküllerinin salınımını

artırır ve mikro damarlarda nötrofillerin toplanmasını sağlar. Ayrıca kan beyin bariyerinin geçirgenliğini de etkiler. TNF patojenin extrasellüler öldürülmesi, mikrobiyal invazyonun lokalize edilmesi ve doku hasarının tamirinde rol oynar. Eğer salınım kontrol edilmezse TNF toksiktir. Mikrovasküler koagülasyona ve kapiller sızma sendromuna, bozulmuş kardiak output ve letal şoka neden olabilir.

TNF immun cevabı kendi sentezini ve IL1 β , eikosanoidler ve reaktif oksijen nitrojen türevleri gibi proinflamatuvar mediatörlerin sentezini stimüle ederek düzenler (3, 9, 94, 95, 96).

Barone ve ark. spontan hipertansif ratlarda OSA tıkanması sonrası verdikleri TNF- α ile iskemi alanında artış bulmuşlardır. TNF- α inhibisyonu farelerde ki OSA tıkanmasında küçük enfarkt volümü oluşmasına neden olmuştur (104).

Tablo 1: Sitokinlerin Genel Özellikleri

Sitokinler	Kaynağı	Aktivitesi
IL-1 β	Makrofajlar T/B lenfositler Endotelyal Hücreler	İmmuniteyi arttırma, T/B Lenfosit farklılaşması, inflamasyon, koagülasyon, akut faz proteinlerinin sentezi, ateş
IL-6	Makrofajlar T lenfositler Endotelyal Hücreler	İnflamasyon, akut faz proteinlerinin sentezi, antikor yapıcı hücrelerin çoğalması
IL-10	Makrofajlar T lenfositler (Th2)	Sitokin sentez inhibitörü (IL-12 yapımının inhibisyonu), antiinflamatuvar
TNF- α	Makrofajlar T lenfositler	İnflamasyon, koagülasyon, akut faz proteinlerinin sentezi, ateş, apoptoz

4.3. Doğal İmmun Cevap ve İnflamasyonun Nöral Regulatorleri

Sinir sistemi immün fonksiyon ve inflamasyonu regüle eder (1, 3, 4, 6, 7). Deneysel deliller OSS'nin beyin ve immün sistem arasında çift yönlü iletişim sağlayarak beyinin immün durumunu moniterize etmesi ve inflamasyonu kontrol etmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (3).

İnflamasyonda immün sistem ve beyin arası ilişki: otonom sinir sisteminin rolü:

İmmün sistem, beyin ile beyin kaynaklı yanıtları oluşturma, inflamasyonu kontrol etme şeklinde ilişkiye girer (3). TNF ve diğer proinflamatuvar sitokinler beyinde sinyaller oluştururlar ve bu sinyaller inflamasyona neden olan doğal immün yanıtların düzenleyicisidir (3, 9).

Beynin immünregulatuvar çıktısı OSS ile düzenlenir; (sempatik ve vagal sinir innervasyonu) Vagal sinir ve OSS'nin sempatik bölümü ani ve hızlı bir beyin immünomodülatuar yanıt oluşturur. Nöroendokrin mekanizmalarda inflamasyonu modüle eder ve proinflamatuvar mediatörlerin zararlı etkilerine karşı korur (Şekil1). Nöral regulasyon endokrin süreçten hızlıdır.

Klasik olarak OSS'nin iki komponenti zıt olarak çalışır. Bazı vakalarda sempatik ve vagal sinir regulasyonu doğal immunitede sinerjik olarak sitokin salınımını baskılar şekilde çalışır. İnflamasyonun otonomik sinir regulasyonunun hücrel hedefi doku makrofajları, kuppfer hücreleri, dentritik hücreler, mast hücreleri ve diğer immün ve nonimmün sitokin üreten hücrelerdir. Sempatik indüklenme proinflamatuvar sitokinlerin sentezinin baskılanmasını β adrenoreseptör mekanizmasıyla, vagal sinir stimülasyonu ise $\alpha 7$ subüniti içeren ach nikotinik reseptörleri yoluyla sağlar. Bazı vakalarda sempatik aktivasyon TNF sentezini $\alpha 2$ adrenoreseptör yoluyla artırmaktadır fakat vagal sinir aktivasyonu TNF salınımını engeller (1, 3, 4, 6, 7).

İnflamasyon ve doğal immün cevabın sempatik regulasyonu:

OSS'nin sempatik bölümünün aktivasyonu önemli bir immünmedulatuvar mekanizmadır. Deneysel deliller sempatik çıktının inflamasyonu inhibe ettiğini

göstermiştir. Sempatik bölümün strokun provake ettiği immun supresyonda, bakteriyel enfeksiyonda ve mortalite üzerine kritik bir rolü vardır (3, 4, 6, 7).

Preganglionik sempatik lifler lokus sereulustan, derin rostral ventrolateral medulladan, beyin sapı nükleuslarından beynin immun sinyalizasyonun moniterize etmesi ve cevaplamaıyla ilişkili nöronal input alır. Sempatik postganglionik nöronlar lenfoid organları, kan damarlarını, karaciğer, kalp, gastrointestinal sistemi innerve eder. Bu da doğal ve adaptif immun ve inflamatuvar sempatik regulasyonun anatomik temelidir (3, 4, 67). Norepinefrin sempatik postganglionik nöronların ana mediatörüdür. Bazı sempatik postganglionik nöronlar aynı zamanda NPY ve epinefrin salgılar. Preganglionik sempatik liflerin innervasyonu adrenal medulla kromofin hücrelerinden epinefrin (E) daha az oranda da norepinefrin (NE) ve dopamin salınımını sağlar. NE ve E nin α ve β adrenoceptörler ile etkileşimi sempatik düzenlemenin fonksiyonlarını oluşturur. Bu adrenoceptörler makrofaj, monosit ve diğer immun hücreler üzerinde exprese olur ve sitokin seviyeleri ve immun inflamatuvar cevapların sempatik regulasyonun sağlar (3).

Sempatik postganglionik akson terminallerinden salınan NE immun hücrelerle iki şekilde ilişkiye girer: 1. Sinaps benzeri ilişki 2. difuzyon ve sitokin sekrete eden hücreler üzerinde ki extrasinaptik reseptör ilişkisi. İlk mekanizmaya örnek makrofaj ve diğer immun hücrelerle adrenerjik sinir terminallerinin sinaptik benzeri bileşkeler oluşturduğu dalaktır. İkinci mekanizma serbest sinir uçlarından norepinefrinin non-sinaptik olarak salınımına dayanır. Bu yolla sempatik stimulus timus ve diğer innerve organlarda ki makrofaj ve diğer immun hücre tiplerine aktarılır (3). NE ve E ile endotoksinle indüklenen TNF salınımının supresyonu makrofaj ve monositlerdeki β_2 adrenoceptörlerin aktivasyonu ile olur. Katekolaminler aynı zamanda antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-10'u artırır, proinflamatuvar sitokin seviyeleri tonik sempatik denetim altındadır. Sempatik yolun santral aktivasyonunun immun supresyon üzerine olası etkisi ilk kez beyin spinal kord sempatik yolunun immunsupresif etkisi olan α melanosit stimule edici hormonun düzenlediğinin gözlenmesiyle ortaya atılmıştır (3, 4, 6).

Nöroimmun regulasyonda vagal sinirin rolü:

Son zamanlarda immunité ve inflamasyon kontrolünde parasempatik bölümün rolü daha iyi anlaşılmıştır (1, 3, 5). Afferent vagal nöronlar inflamasyon sürecinde beyine immun sinyallerin iletiminde rol oynar ve vagal eferent liflerin aktivasyonu inflamasyonun supresyonuna neden olur. Duyusal efferent ve motor efferent vagal nöronların oluşturduğu refleks mekanizma eş zamanı olarak inflamasyonu kontrol eder (3, 5, . Sempatik immun regulatuar çıktıda aynı zamanda inflamatuar refleks mekanizmasının efferent parçasıdır (1, 3, 5).

Afferent vagal sinir liflerinin inflamasyon süresince duyusal fonksiyonu:

Proinflamatuar sitokinler beyini periferel inflamasyon hakkında bilgilendiren sinyalizasyon molekülleridir (3, 5, 105). Duyusal vagal sinirler sitokinlerle gelen bu sinyalleri beyine iletir ve bu nöronlar inflamasyon oluşumunu monitörize ederler. İmmunité ve beyin iletişimiddeki nöral yol lokalize inflamatuar cevapta primer rol oynar gibi görülmektedir (3). Salınan TNF, IL1 β ve diğer proinflamatuar sitokinler abdominal kavitede dağılmış bulunan afferent vagus liflerini aktive eder vagal siniri aynı zamanda vagal paraganglionda kan kaynaklı sitokinleride moniterize eder bu nöron Medulla Oblangatadaki Nucleus Tractus Solitarusta (NTS) sonlanmaktadır (3, 5).

NTS otonomik fonksiyon kordinasyonunda önemli bir role sahiptir. NTS ile birlikte vagusun dorsal motor nücleusu (DMN) ve area postterma (AP) dorsal vagal kompleksi (DVC) oluşturur. NTS ve DMN nöronları arası iletişim DMN'den orjin alan preganglionik vagal efferentlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Efferent vagal sinir aktivasyonu inflamasyon süresince DMN, NTS ve AP de gözlenmiştir (3). Endotoksin IL-1 β infüzyonunu takiben timusu innerve eden vagal sinirleri aktive eder. Vagotomize endotoksemik fareler sitokin cevabında vagus sinirin tonik supresyon rolünü işaret eder şekilde artmış inflamasyon gösterdiler (13). NTS nöronları aynı zamanda bazı kardiovaskuler vagal nöronların orjin aldığı nucleus ambiguosa projekte olur. NTS, RVM ve LC spinal kordaki preganglionik nöronların ardışık aktivasyonunun anatomik temelidir. Çift yönlü nöronal iletişim RVM (Rostral Ventrolateral Medulla), LC (Locus Coeruleus) ve hipotalamik

paraventiküler nükleus arasında oluşur. NTS'nin otonomik fonksiyon ile endokrin ve davranışsal yanıt arasındaki ilişkide ki anahtar rolü NTS ve paraventiküler nükleusu içeren hipotalamik nükleus arası çift yönlü nöronal ilişkiye bağlıdır (3).

İmmun yanıt vagal duyuşsal nöronlar ile beyine iletilen sitokin sinyallerinin taşınmasına bağlıdır. Kolinerjik antiinflamatuvar yol ve diğer beyin kaynaklı immunmodülatuar siklus aynı zamanda hücreşel mekanizmalarla aktive olan proinflamatuvar sitokinlerle aktive edilir. Humoral sitokin sinyali beyine birkaç mekanizmayla aktarılır (1, 3).

1-Kan beyin bariyerinden geçen ölçülebilir miktar

2-Beyin kapillerindeki endotel yüzeyinde bulunan reseptöre bağlanma ve takiben prostoglandin ve nitrik oksit gibi çözüneşilen mediatörlerin salınımı

3-Normal kan beyin bariyeri fonksiyonu etkisiz olan sirkumventiküler bölgeden.

Bu üçüncü mekanizma açısından AP önemli bir bölgedir. AP, NTS ve DMN'nin arasındaki yatkınlık ile NTS nöronlarının projeksiyonları ve AP'de sitokinle indüklenen PG üretimi ve NTS immunmodülatuar cevabın tetiklenmesine katkıda bulunur.

İnflamasyon ve doğal immun yanıtın efferent vagus tarafından kontrolü: Kolinerjik antiinflamatuvar yol:

Parasempatik nörotransmitterlerin en önemlisi olan Ach LPS'le karşılaşmış makrofajlardan TNF salınımının bir inhibitörüdür. Ach'nin IL-1, IL-6, IL-18 üzerinde negatif etkisi vardır (1, 3, 6). Fakat LPS'nin stimüle edilmiş makrofajlardan salınan antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üzerinde bir etkisi yoktur (3). İnvivo çalışmalarla efferent kolinerjik vagal nöronların TNF sevişeri ve doğal immun yanıt üzerinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir (3). Vagus sinirinin distal uçunun elektiriksel stimulusu serum ve hepatik TNF düzeylerini elektif olarak azaltır (1). Stimulasyonsuz vagotomide endotoksin uygulanımı sonrası daha yüksek serum TNF sevişeleri ve daha hızlı şok gelişimi görölmektedir. Bu gözlem TNF salınımında vagal sinirin tonik supresyon özelliğini göstermektedir (3). Elektiriksel vagal sinir

stimilasyonu endoksemi süresince kalp ve karaciğerde anlamlı şekilde TNF konsantrasyonunu azaltmaktadır. Elektiriksel vagus siniri stimülasyonun antiinflamatuvar etkisi hayvan deneylerinde iskemik reperfüzyon ve hemorojik şokta gösterildi (3, 105).

Ach etkilerini alt grubları olan nikotidik ve muskarinik reseptörler üzerinden yapar. Tüm pre ve postganglionik vagal sinirlerin çoğu kolinerjiktir. Postganglionik akson terminallerinden salınan Ach düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde ve innerve edilen organların glandüler hücrelerinde farklı sub tiplerdeki muskarinik reseptörlere bağlanır (1, 3, 6). Muskarinik Ach reseptörleri aynı zamanda immün ve non-immün TNF üreten hücreler üzerinde de bulunmaktadır. İlginç olarak vagus sinirin antiinflamatuvar etkisinde muskarinik reseptörlerin etkisi yok gibi görülmektedir (1, 3, 6).

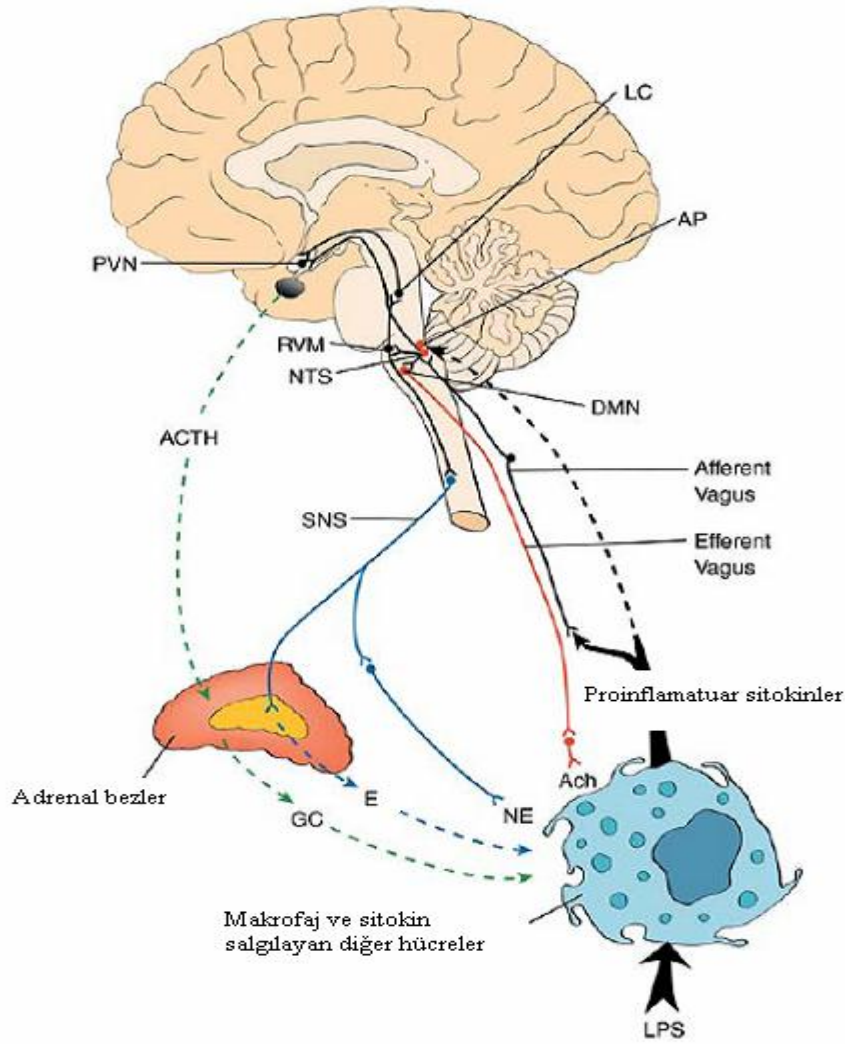
Nikotidik reseptörler değişik subünit kompozisyonları olan iyonotropik tipte Ach reseptörleridir. Nikotidik reseptörler nöromusküler bileşkede kolinerjik çıktının iletilmesinde etkilidir. Nikotidik reseptörlerin beyindeki ana rolü Ach ve diğer nörotransmitter salınımının modülasyonudur. Parasempatik ve sempatik ganglionlarda nikotidik reseptörler hızlı sinaptik iletimin düzenlenmesinde kritik rol oynar (1, 3). $\alpha 7$ subünit içeren nikotidik reseptörler insan makrofajları üzerinde ifade olmaktadır ve bu nikotidik reseptörler *in vivo* olarak kritik antiinflamatuvar rol oynar (3, 106). $\alpha 7$ subünit defisiti bulunan farelerde vagal sinirin elektiriksel stimülasyonun TNF seviyelerini anlamlı derecede suprese edemediği gösterildi. Bu bulgular kolinerjik vagal liflerin antiinflamatuvar etkilerini düzenlemede nikotidik ach reseptörlerinin $\alpha 7$ subünitlerinin önemli rolü olduğunu göstermektedir (3, 106). Yani vagal kolinerjik liflerin sitokin supresif etkileri klasik muskarinik reseptörlerden daha çok nikotidik $\alpha 7$ reseptörlerle düzenlenmektedir. (1, 3, 106) Aktive vagal sinir immünmodulatuvar etkisini doku makrofajları RES ve diğer sitokin sentezleyen hücreler üzerinden gösterir. Vagal sinir elektiriksel stimülasyonu akciğer TNF seviyelerini suprese etmekte etkin değildir. Bu ise vagal sinirin immünsupresif fonksiyonu için organ spesitifesi gösterdiğini tanımlamaktadır (3). Kolinerjik antiinflamatuvar yol santral olarak aktive edilebilir. Bir tetravalent guaninhidrazon olan CNI-1493 endotoksemik ratların TNF seviyesini inhibe ederek sistemik şoka

karşı korur. Bu madde etkisini efferent vagal siniri aktive eden bir santral mekanizmayla gösterir. CNI-1493 aynı zamanda lokal periferik inflamasyonu modüle eder (3).

Kolinejik antiinflamatuvar yolun terapötik uygulamaları:

Antiinflamatuvar fonksiyon üzerinde vagal sinirin rolünün keşfi baskılanamayan inflamasyonu kontrol etmekte yeni stratejileri düşündürmektedir. Optimal Vagal sinir stimülasyonu yapabilecek bir özel aygıt geliştirilerek yeni bir antiinflamatuvar strateji geliştirilebilir. Ameliyatla yerleştirilen Vagal sinir stimulanları epilepsi tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Son keşiflerle makrofajlardaki nikotinik $\alpha 7$ subünitinin kolinerjik antiinflamatuvar yolda inflamasyonun supresyonu için spesifik bir hedef olduğu gösterilmektedir. $\alpha 7$ subüniti içeren nikotinik reseptör dağılımı bu subünite bağlı aktivasyonun spesifik bir terapötik strateji olabileceğini gösterir (3, 106).

Sonuç olarak deneysel delillerle beyin immun durumu moniterize edip ve mevcut olan duruma aktif olarak cevap vermesini sağlayan bir nöroimmunomodülasyon modelini oluşturmaya izin vermektedir. Beyin ve immun sistem arasındaki ilişki çift yönlü nöral ve humoral mekanizmaları içermektedir. OSS'nin iki önemli bölümünde bu iletişimden etkilenmektedir. Beynin afferent vagal sinirle periferik immun durumdaki fluktasyonları algılama yeteneği ve efferent vagal sinir, sempatik nöranal ve nörohumoral mekanizmalarla injuri ve patojen invazyonuna cevap olarak oluşan doğal immun yanıtı kontrol etme yeteneği vardır. Hızlı eş zamanlı inflamasyon üzerindeki doğal immun mekanizmaların beyin tarafından kontrolü inflamasyon alanındaki otonomik nöronal projeksiyonların temeline dayanır (3).



Şekil 1: İnflamasyon ve Doğal İmmunitenin Nöronal ve Nöro-Humoral Regülasyonu

SNS: Otonom sinir sisteminin sempatik dalı, **DMN:** Dorasal Motor Nükleus, **PVN:** Paraventriküller Nükleus, **RVM:** Rostral Ventrolateral Medulla, **LC:** Lokus Soruleus, **LPS:** Lipopolisakkarit, **GC:** Glukokortikoid, **E:** Epinefrin, **NE:** Norepinefrin, **Ach:** Asetilkolin, **AP:** Area Postrema, **NTS:** Nükleus Traktus Solitarius, **ACTH:** Adrenokortikotropik hormon

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Temmuz 2007 - Mayıs 2008 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Mikrobiyoloji Anabilim dallarında yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 26. 06. 2007 tarih ve B. 30. 2. CUM. 0. 1H. 00. 00-07/76 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 enfarktı tanısıyla yatırılan 44 hasta (bunların 22 tanesi sağ OSA ve 22 tanesi sağ OSA enfarktı 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 bulgularına 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 IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF α düzeyleri hastaneye yatışta (1. gün), 3. günde, 7. günde ve 10. günde çalışıldı. Ayrıca hastaların yatış

anındaki beyazküre sayısı, nötrofil yüzdesi, sedimantasyon ve C-reaktif protein (Crp) düzeyleri periferik kan örneklerinden 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 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 ekseninde kaçınıcı atım olduğu, dikey ekseninde her iki atım arasındaki R-R aralığını milisaniye cinsinden gösteren grafik) elde edildi. Daha sonra bu takogramdan spektrum analizi yapılarak (ana menüde “HRV analysis”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. Biz çalışmamızda normalize ünit değerlerini kullandık (2, 6).

5. 3. Analiz Yöntemi

Örneklerin Hazırlanması:

Her hastadan hastaneye yatışta, 3. günde, 7. 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 IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF α analizleri için -80°C'de dondurularak saklandı.

IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF α analizi:

Çalışmada Assaypro marka, AssayMax Human IL-1 β (Katalog no: EI2200-1), IL-6 (Katalog no: EI1006-1), IL-10 (Katalog no: EI3010-1) ve TNF α (Katalog no: ET2010-1) ELİSA kitleri kullanıldı. Çalışma kitlerin içindeki kullanım talimatına uygun olarak Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışıldı. Örnekler Triturus marka ve Grifols model tam otomatik mikroelisa cihazında çalışıldı.

ELİSA protokolü:

- a. Örnek ve standartlar (20-30°C) oda sıcaklığında hazırlandı.
- b. Her kuyuya 50µl örnek eklendi kuyular kapatılarak 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- c. 200 µl yıkama solusyonuyla 5 kez yıkandı. Plak test çevrildi ve sıvı almak için 4-5 kez kağıt havlu ile vuruldu.
- d. 50 µl biyotinlenmiş IL-1β için IL-1β antikorları, IL-6 için IL-6 antikorları, IL-10 için IL-10 antikorları ve TNFα için TNFα antikorları her kuyuya eklendi ve 2 saat inkübasyona bırakıldı.
- e. 200 µl yıkama solusyonuyla 5 kez yıkandı. Plak test çevrildi ve sıvı almak için 4-5 kez kağıt havlu ile vuruldu.
- f. Her kuyuya Streptavidin-peroksidaz birleşimi eklendi ve 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Mikroplak okuyucu açıldı ve önerilen program başlatıldı.
- g. 200 µl yıkama solusyonuyla 5 kez yıkandı. Plak test çevrildi ve sıvı almak için 4-5 kez kağıt havlu ile vuruldu.
- h. Her kuyuya 50 µl Kromogen substrate eklendi 8 dakika veya optimal mavi renk yoğunluğu gelişene kadar inkübasyona bırakıldı.
- ı. 50 µl Stop solusyonu her kuyuya eklendi ve rengin maviden sarıya dönüşümü beklendi.
- i. 450 nm dalga boyunda mikroplak okuyucuda absorbansı okutuldu.
- j. Okunan OD (Optik Density) değerleri semilogaritmik kağıt kullanılarak pg/ml'e çevrildi.

Testin duyarlılığı:

IL-1β için minimum 3pg/ml, IL-6 için 10pg/ml, IL-10 için 100pg/ml ve TNFα için 10pg/ml idi.

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 kullanıldı. . Verilerimiz tablolarda ortalama \pm Standard sapma, denek sayısı ve % şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0. 05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya aldığımız 44 hastanın yaşları minimum 54, maksimum 86 olup yaş ortalaması 69.27 ± 9.34 'dir. Bireylerin 26 (%59, 1) erkek, 18 (%40, 9) kadındır. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında aralarında bir fark yoktu. (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grubunun Genel özellikleri

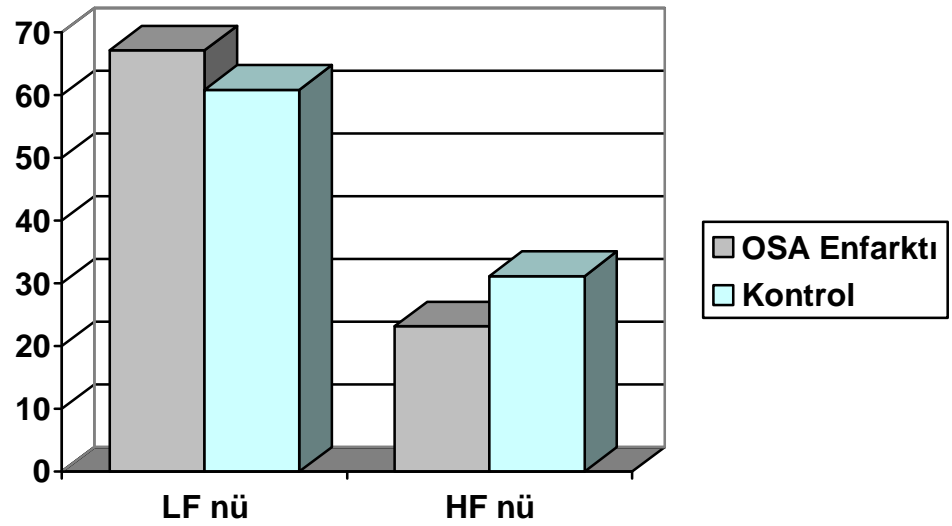
	Hasta n=44	Kontrol n=44
Yaş (yıl)	69. 27±9. 34	65. 84±7. 14
Cinsiyet		
Erkek	26 (%59. 1)	22 (%50)
Kadın	18 (%40, 9)	22 (%50)
NIHSS	8. 36±2. 63	
Rankin	2. 77±1. 05	

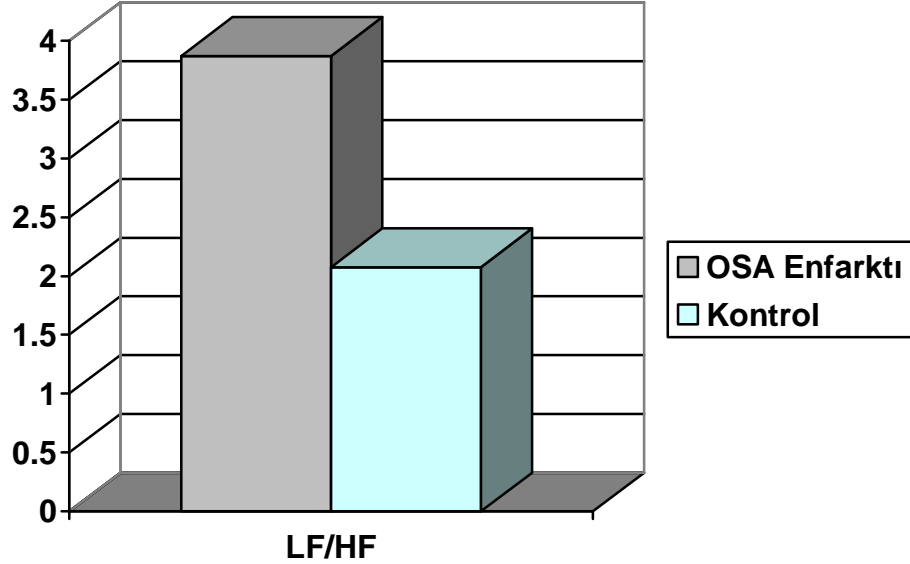
Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur. Hastalarda kontrol grubuna göre LFnü anlamlı artış ($p=0.010$), HFnü anlamlı düşüş ($p=0.000$) ve LF/HF ($p=0.000$) ise anlamlı artış bulunmuştur (Tablo 3, grafik 1, 2).

Tablo 3: Hasta ve Kontrol Grubunun Lfnü, Hfnü Velf/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

Grafik 1:

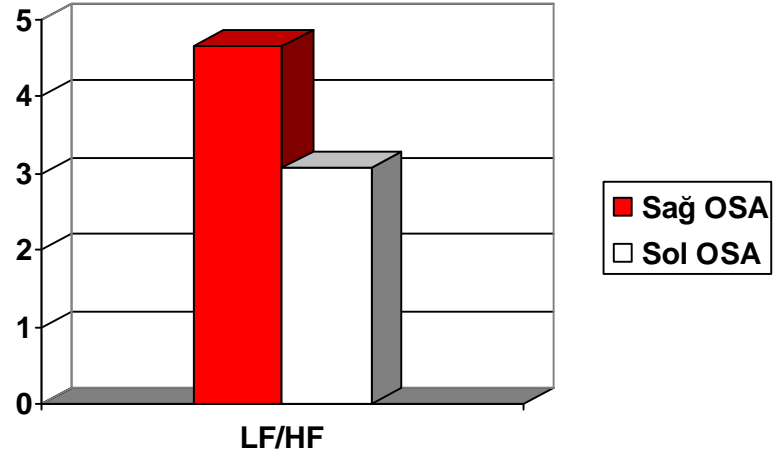


Grafik 2:

Sağ OSA ve sol OSA enfaktlı hastaların LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında, LFnü ve HFnü değerlerindeki farklılık önemsizken LF/HF değerleri arasındaki fark önemlidir. Sağ OSA enfaktlı hastaların LF/HF değeri 4.66 ± 3.39 iken sol OSA enfaktlı hastalarda bu değer 3.08 ± 2.01 olup iki değer arası fark anlamlı ($p=0.044$) bulunmuştur (Tablo 4, grafik 3).

Tablo 4: Sağ OSA ve Sol OSA Enfaktlarında LFnü, HFnü, LF/HF Değerlerinin Karşılaştırılması

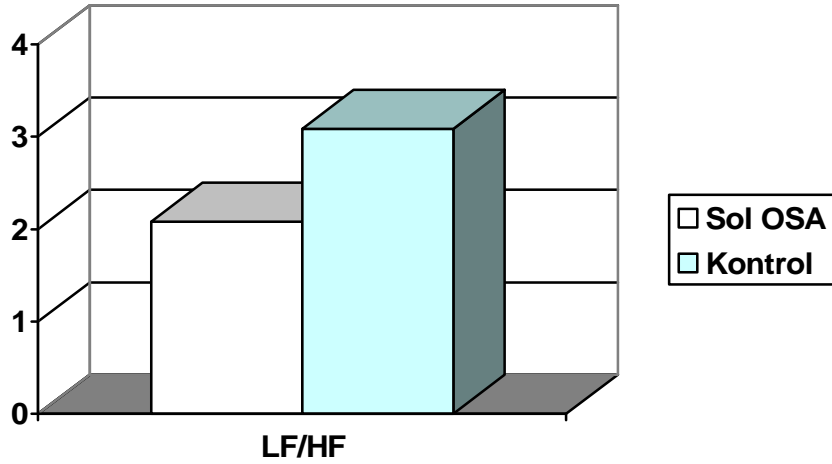
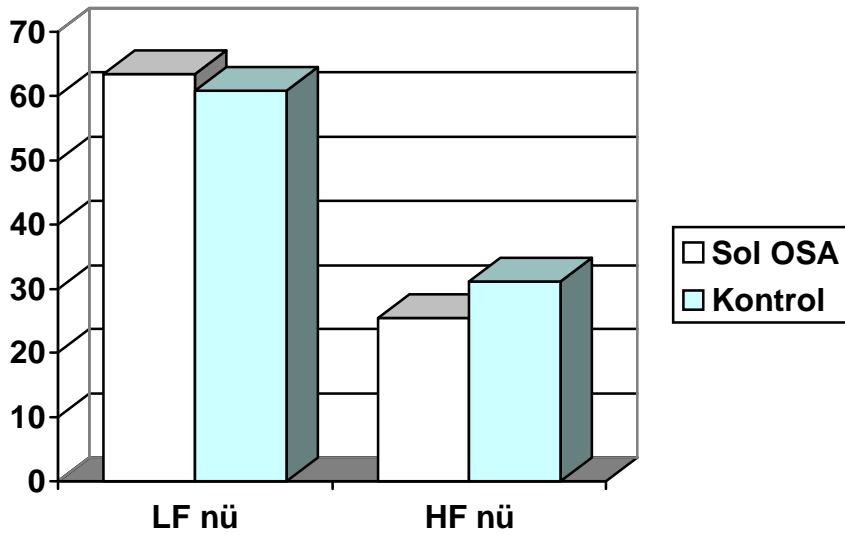
Taraf	LFnü	HFnü	LF/HF
Sağ	70.91 ± 12.53	20.90 ± 9.49	4.66 ± 3.39
Sol	63.42 ± 14.14	25.44 ± 8.72	3.08 ± 2.01
Sonuç	$p=0.089, p>0.05$	$p=0.100, p>0.05$	$p=0.044, p<0.05$

Grafik 3:

Kontrol grubu ile sol OSA enfaktı olan hastaların LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında LFnü yönünden fark önemsiz bulunurken HFnü ve LF/HF yönünden fark önemli bulunmuştur. Sol OSA enfarktli hastalarda kontrol grubuna göre HFnü değerinde anlamlı ($p=0.004$) düşme, LF/HF değerinde ise anlamlı ($p=0.004$) artma bulunmuştur (Tablo5, grafik 4, 5).

Tablo 5: Kontrol Grubu İle Sol OSA Enfaktı 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

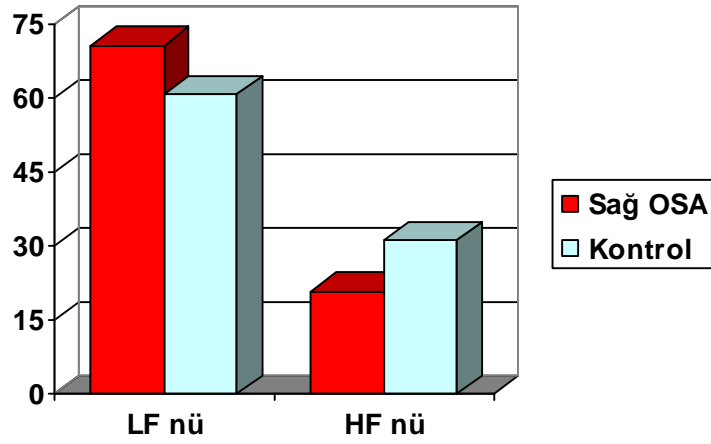
Grafik 4:**Grafik 5:**

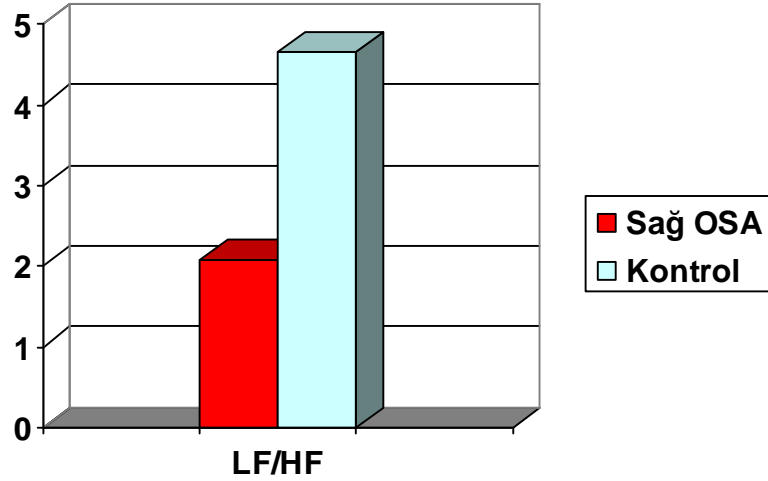
Kontrol grubu ile sağ OSA enfaktı olan hastaların LFnü, HFnü, LF/HF değerleri karşılaştırıldığında LFnü, HFnü, LF/HF değerleri arasındaki fark önemli bulunmuştur. LFnü değerinde anlamlı ($p=0.000$) artma, HFnü değerinde anlamlı ($p=0.000$) azalma ve LF/HF değerinde anlamlı artma ($p=0.002$) bulunmuştur (Tablo 6, grafik 6, 7).

Tablo 6: Kontrol Grubu İle Sağ OSA Enfaktı 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

Grafik 6:



Grafik 7:

Sağ ve sol OSA enfarktli hastaların yaşları, hastaneye yatışdaki NIHSS, beyazküre sayıları, nötrofil, crp ve sedimantasyon değerleri ve 3 ay sonraki Rankin skorları arasında fark yoktu (tablo: 7). Takip süresinde iki hasta (bir hasta sağ, diğer hasta sol hemisfer grubundan) öldü.

Tablo 7: Sağ ve Sol OSA Enfaktı Hastalarının Takip ve Labarotuar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Sağ OSA İnfaktı	Sol OSA İnfaktı	Sonuçlar
Yaş	66. 95±8. 89	71. 59±9. 40	p=0. 1, p>0. 05
NIHSS	8. 23±2. 91	8. 50±2. 38	p=0. 426, p>0. 05
Rankin	2. 86±0. 99	2. 68±1. 12	p=0. 383, p>0. 05
Beyazküre	8406. 36±2360	8790±2782. 75	p=0. 760, p>0. 05
Nötrofil (%)	68. 55±15. 92	67. 87±9. 20	p=0. 716, p>0. 05
Crp	6. 73±4. 41	9. 41±11. 52	p=0. 647, p>0. 05
Sedimantasyon	26. 27±14. 39	19. 27±15. 66	p=0. 095, p>0. 05

Tablo 8: Hastaların İncelenen Günlerdeki IL-1 β , IL-6, IL-10 ve TNF α Değerleri

Sitokinler	IL-1β (1. gün) (pg/ml)	IL-1β (3. gün) (pg/ml)	IL-1β (7. gün) (pg/ml)	IL-1β (10. gün) (pg/ml)
X \pm S	2. 75 \pm 5. 14	1. 80 \pm 4. 29	1. 94 \pm 4. 33	1. 86 \pm 5. 01
Sitokinler	IL-6 (1. gün) (pg/ml)	IL-6 (3. gün) (pg/ml)	IL-6 (7. gün) (pg/ml)	IL-6 (10. gün) (pg/ml)
X \pm S	11. 19 \pm 38. 38	3. 63 \pm 7. 94	2. 94 \pm 4. 19	24. 83 \pm 72. 07
Sitokinler	IL-10 (1. gün) (pg/ml)	IL-10 (3. gün) (pg/ml)	IL-10 (7. gün) (pg/ml)	IL-10 (10. gün) (pg/ml)
X \pm S	253. 51 \pm 473. 66	207. 69 \pm 332. 19	219. 19 \pm 300. 55	173. 96 \pm 259. 66
Sitokinler	TNFα (1. gün) (pg/ml)	TNFα (3. gün) (pg/ml)	TNFα (7. gün) (pg/ml)	TNFα (10. gün) (pg/ml)
X \pm S	12. 77 \pm 12. 95	9. 52 \pm 9. 75	11. 30 \pm 10. 10	9. 49 \pm 10. 78

Tablo 9: 1., 3., 7. ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktılı Hastaların IL-1 β Değerlerinin Karşılaştırılması

IL-1β (pg/ml)	X \pm S
1. gün	2. 75 \pm 5. 14
3. gün	1. 80 \pm 4. 29
7. gün	1. 94 \pm 4. 33
10. gün	1. 86 \pm 5. 01
Sonuçlar	F=4. 46 P=0. 005, p<0. 05

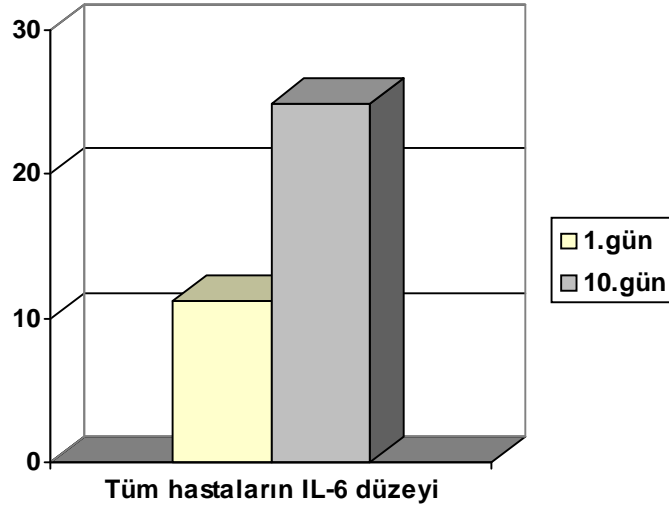
1, 3, 7 ve 10. günlerde ölçülen OSA enfarktılı hastaların IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkişer olarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 7. gün, 1. gün ile 10. günler arası

değerlerdeki düşme anlamlı ($p=0.005$) bulunurken, 3. gün ile 7. gün, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10 arasındaki farklılık anlamsızdır (Tablo 8, 9).

Tablo 10: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların IL-6 Değerlerinin Karşılaştırılması

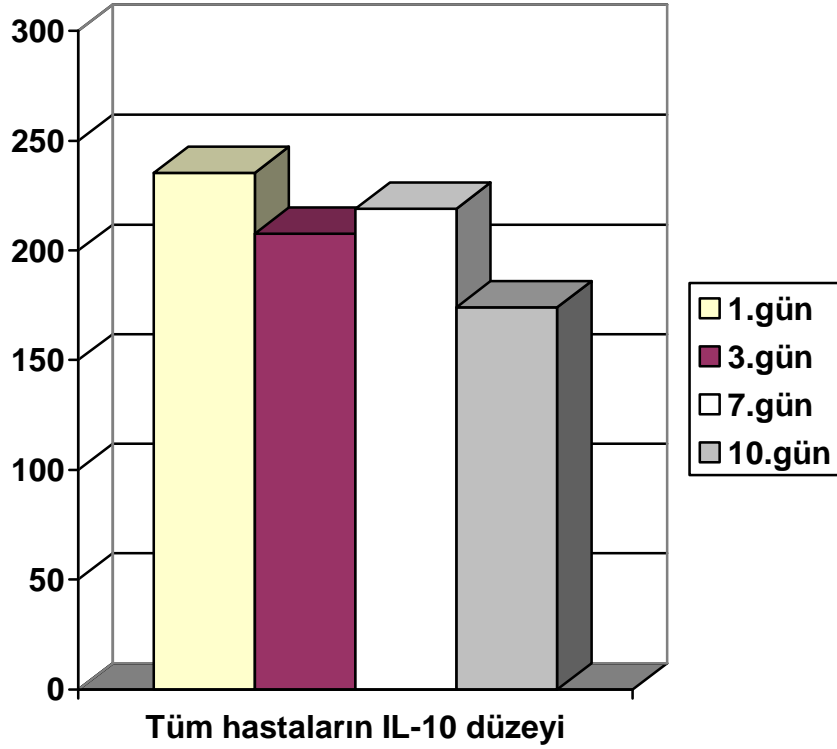
IL-6 (pg/ml)	X ± S
1. gün	11. 19±38. 38
3. gün	3. 63±7. 94
7. gün	2. 94±4. 19
10. gün	24. 83±72. 07
Sonuçlar	F =3. 64 P=0. 018, $p<0.05$

1, 3, 7 ve 10. günlerde ölçülen OSA enfarktlı hastaların IL-6 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkiser orarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün ve 1. gün ile 7. günler arası değerlerdeki düşme, 1. gün ile 10. gün, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10. günler arasındaki değerlerdeki artma anlamlı ($p=0.018$) bulunurken, 3. gün ile 7. günler arasındaki farklılık önemsizdir (Tablo 8, 10, grafik 8).

Grafik 8:**Tablo 11:** 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların IL-10 Değerlerinin Karşılaştırılması

IL-10 (pg/ml)	X ± S
1. gün	253. 51±473. 66
3. gün	207. 69±332. 19
7. gün	219. 19±300. 55
10. gün	173. 96±259. 66
Sonuçlar	F=3. 47 P=0. 022, p<0. 05

1, 3, 7 ve 10. günlerde ölçülen OSA enfarktlı hastaların IL-10 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkişer olarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 10. gün, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10. günler arası değerlerdeki düşme anlamlı ($p=0.022$) bulunurken, 1. gün ile 7. gün, ve 3. gün ile 7. gün, arasındaki farklılık önemsizdir (Tablo 8, 11, grafik 9).

Grafik 9:

Tablo 12: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen OSA Enfarktlı Hastaların TNF α Değerleri Karşılaştırılması

TNF α (pg/ml)	X \pm S
1. gün	12. 77 \pm 12. 95
3. gün	9. 52 \pm 9. 75
7. gün	11. 30 \pm 10. 10
10. gün	9. 49 \pm 10. 78
Sonuçlar	F= 6. 07 P=0. 001, p<0. 05

1, 3, 7 ve 10. günlerde ölçülen OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkişer orarak

değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10. günler arası değerlerdeki düşme anlamlı bulunurken ($p=0.001$), 1. gün ile 7. gün, 3. gün ile 7. gün ve 3. gün ile 10. gün arasındaki farklılık önemsizdir (Tablo 8, 12).

Tablo 13: Sağ ve Sol OSA Enfarktlarının IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF α Değerlerinin 1, 3, 7 ve 10. Günlerinin Karşılaştırılması

Sitokinler:	Sağ OSA:	Sol OSA:	Sonuç:
IL-1β (1. gün) (pg/ml)	1. 36 \pm 3. 60	4. 14 \pm 6. 09	p=0. 001, p<0. 05
IL-1β (3. gün) (pg/ml)	0. 67 \pm 2. 14	2. 93 \pm 5. 51	p=0. 002, p<0. 05
IL-1β (7. gün) (pg/ml)	0. 73 \pm 2. 20	3. 15 \pm 5. 52	p=0. 001, p<0. 05
IL-1β (10. gün) (pg/ml)	0. 79 \pm 2. 46	2. 93 \pm 6. 56	p=0. 048, p<0. 05
IL-6 (1. gün) (pg/ml)	17. 65 \pm 54. 07	4. 73 \pm 2. 52	p=0. 007, p<0. 05
IL-6 (3. gün) (pg/ml)	4. 25 \pm 10. 84	3. 02 \pm 3. 31	p=0. 510, p>0. 05
IL-6 (7. gün) (pg/ml)	2. 75 \pm 5. 73	3. 14 \pm 1. 78	p=0. 014, p<0. 05
IL-6 (10. gün) (pg/ml)	25. 56 \pm 72. 72	24. 11 \pm 73. 12	p=0. 300, p>0. 05
IL-10 (1. gün) (pg/ml)	218. 87 \pm 394. 93	288. 14 \pm 548. 56	P=0. 059, p>0. 05
IL-10 (3. gün) (pg/ml)	217. 49 \pm 327. 06	197. 89 \pm 344. 65	P=0. 991, p>0. 05
IL-10 (7. gün) (pg/ml)	227. 80 \pm 336. 66	210. 57 \pm 267. 34	p=0. 236, p>0. 05
IL-10 (10. gün) (pg/ml)	218. 48 \pm 320. 15	129. 42 \pm 177. 21	p=0. 014, p<0. 05
TNFα (1. gün) (pg/ml)	8. 36 \pm 13. 96	17. 18 \pm 10. 37	p=0. 000, p<0. 05
TNFα (3. gün) (pg/ml)	5. 52 \pm 7. 91	13. 51 \pm 9. 92	p=0. 001, p<0. 05
TNFα (7. gün) (pg/ml)	6. 79 \pm 8. 49	15. 80 \pm 9. 71	p=0. 001, p<0. 05
TNFα (10. gün) (pg/ml)	6. 90 \pm 9. 22	12. 08 \pm 11. 80	p=0. 041, p<0. 05

Sağ ve sol OSA enfarktlı hastalarda;

IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında 1, 3, 7. ve 10. günler arasındaki fark önemlidir (Tablo 13).

1. günde sol OSA enfarktlı hastaların IL-1 β değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 001) olarak yüksektir.

3. günde sol OSA enfarktlı hastaların IL-1 β değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 002) olarak yüksektir.

7. günde sol OSA enfarktlı hastaların IL-1 β değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 001) olarak yüksektir.

10. günde sol OSA enfarktlı hastaların IL-1 β değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 048) olarak yüksektir.

IL-6 değerleri karşılaştırıldığında 1. ve7. günler arasındaki fark önemli iken 3. ve 10. gündeki fark önemsizdir (Tablo 13).

1. günde sağ OSA enfarktlı hastaların IL-6 değerleri sol OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 007) olarak yüksektir.

7. günde sol OSA enfarktlı hastaların IL-6 değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 014) olarak yüksektir.

IL-10 değerleri karşılaştırıldığında 10. gündeki fark önemli iken, 1, 3, 7. günler arasındaki fark önemsiz idi (Tablo 13).

1. günde sağ OSA enfarktlı hastaların IL-10 değerleri sol OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 014) olarak yüksektir.

TNF α değerleri karşılaştırıldığında 1, 3, 7. ve 10. günler arasındaki farklar önemlidir (Tablo 13).

1. günde sol OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 000) olarak yüksektir.

3. günde sol OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 001) olarak yüksektir.

7. günde sol OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 001) olarak yüksektir.

10. günde sol OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri sağ OSA hastalara göre anlamlı (p=0. 041) olarak yüksektir.

Tablo 14: 1, 3, 7. ve 10. Günlerde llen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların IL-1 β Değerlerinin Karşılaştırılması

IL-1 β (pg/ml)	Sağ OSA	Sol OSA
1. gün	1. 36 \pm 3. 60	4. 14 \pm 6. 09
3. gün	0. 67 \pm 2. 14	2. 93 \pm 5. 51
7. gün	0. 73 \pm 2. 20	3. 15 \pm 5. 52
10. gün	0. 79 \pm 2. 46	2. 93 \pm 6. 56
Sonuçlar	F= 1. 73 p=0. 171, p>0. 05	F= 3. 34 p=0. 038, p<0. 05

1, 3, 7. ve 10. günlerde ölçülen sağ OSA enfarktlı hastaların IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında günler arası fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 14).

1, 3, 7. ve 10. günlerde ölçülen sol OSA enfarktlı hastaların IL-1 β değerleri karşılaştırıldığında günler arası fark önemli bulunmuştur (Tablo 14).

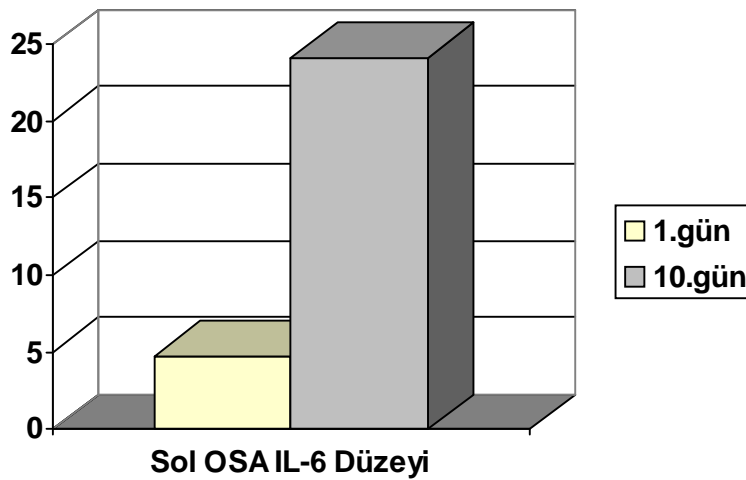
İkişer olarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 7. gün ve 1. gün ile 10. günler arası değerlerde düşüş anlamlı (p=0. 038) bulunurken, 3. gün ile 7. gün, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10 arasındaki farklılık önemsizdir (Tablo14).

Tablo 15: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların IL-6 Değerlerinin Karşılaştırılması

IL-6 (pg/ml)	Sağ OSA	Sol OSA
1. gün	17. 65±54. 07	4. 73±2. 52
3. gün	4. 25±10. 84	3. 02±3. 31
7. gün	2. 75±5. 73	3. 14±1. 78
10. gün	25. 56±72. 72	24. 11±73. 12
Sonuçlar	F= 3. 85 P=0. 040, p<0. 05	F= 3. 58 P=0. 044, p<0. 05

1, 3, 7. ve 10. günlerde ölçülen sağ OSA enfarktlı hastaların IL-6 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur (Tablo15, grafik10). İkişer olarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 7. gün ve 3. gün ile 7. günler arası değerlerdeki düşüş, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10 günler arası değerlerdeki artış anlamlı (p=0. 040) bulunurken, 1. gün ile 10. günler arasındaki değerlerde artış tesbit edildi ancak istatistiksel olarak önemsiz olarak değerlendirildi bu durum değerlerin çeşitliğinden kaynaklanmıştır.

Grafik 10:



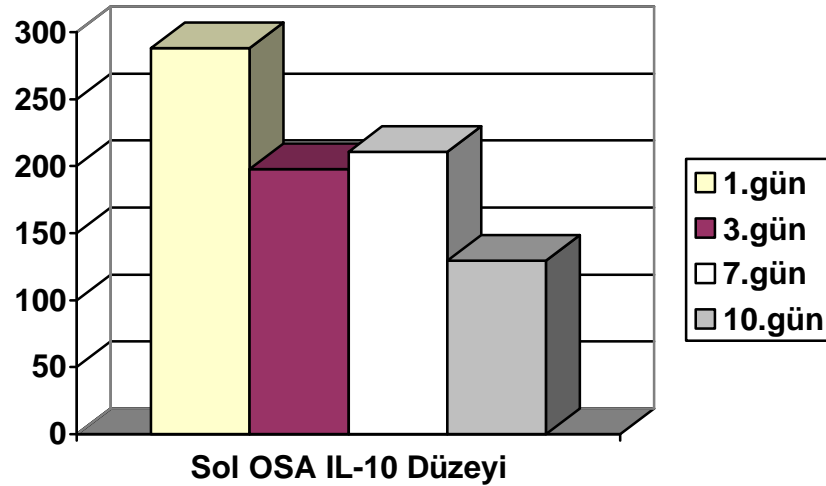
1, 3, 7. ve 10. günlerde ölçülen sol OSA enfarktlı hastaların IL-6 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkişer olarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 7. günler arası değerlerdeki düşüş, 1. gün ile 10. gün, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10 günler arası değerlerdeki artış anlamlı ($p=0.044$) bulunurken, . 3. gün ile 7. günler arasındaki farklılık önemsizdir (Tablo15).

Tablo 16: 1, 3, 7. ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların IL-10 Değerlerinin Karşılaştırılması

IL-10 (pg/ml)	Sağ OSA	Sol OSA
1. gün	218. 87±394, 93	288. 14±548. 56
3. gün	217. 49±327. 06	197. 89±344. 65
7. gün	227. 80±336. 66	210. 57±267. 34
10. gün	218. 48±320. 15	129. 42±177. 21
Sonuçlar	F=0. 05 P= 0. 813, $p>0.05$	F=3. 98 P=0. 040, $p<0.05$

1, 3, 7. ve 10. günlerde ölçülen sağ OSA enfarktlı hastaların IL-10 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemsiz bulunmuştur (Tablo15).

1, 3, 7. ve 10. günlerde ölçülen sol OSA enfarktlı hastaların IL-10 değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkişer orarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 10. gün, 3. gün ile 10. gün ve 7. gün ile 10. günler arası değerlerdeki düşüş anlamlı (0. 040) bulunurken, 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 7. gün, 3. gün ile 7. gün, ve arasındaki farklılık önemsizdir (Tablo16, grafik11).

Grafik 11:

Tablo 17: 1, 3, 7 ve 10. Günlerde Ölçülen Sağ ve Sol OSA Enfarktlı Hastaların TNF α Değerlerinin Karşılaştırılması

TNF α (pg/ml)	Sağ OSA	Sol OSA
1. gün	8.36 \pm 13.96	17.18 \pm 10.37
3. gün	5.52 \pm 7.91	13.51 \pm 9.92
7. gün	6.79 \pm 8.49	15.80 \pm 9.71
10. gün	6.90 \pm 9.22	12.08 \pm 11.80
Sonuçlar	F= 1.36 P=0.261, p>0.05	F= 8.35 P=0.001, p<0.05

1, 3, 7 ve 10. günlerde ölçülen sağ OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemsiz bulunmuştur (Tablo 17).

1, 3, 7 ve 10. günlerde ölçülen sol OSA enfarktlı hastaların TNF α değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası fark önemli bulunmuştur. İkişer orarak değerlendirildiğinde 1. gün ile 3. gün, 1. gün ile 7. gün, 1. gün ile 10. gün, 7 gün ile 10. günler arası değerlerdeki düşüş, 3. gün ile 7. günler arasındaki artma anlamlı (p=0.001) bulunurken, 3. gün ile 10. gün arasındaki fark anlamsızdır (Tablo 17).

TARTIŞMA

Sinir sistemi immun fonksiyon ve inflamasyonu regüle eder. Deneysel deliller OSS'nin beyin ve immun sistem arasında çift yönlü iletişim sağlayarak beyinin immun durumunu monitörize etmesi ve inflamasyonu kontrol etmesinde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (3).

Klasik olarak OSS'nin iki komponenti zıt olarak çalışır (52). Sempatik ve vagal sinir doğal immunitede regulasyonunda sinerjik olarak sitokin salınımını baskılar şekilde çalışır (3). Sempatik çıktının inflamasyonu TNF α ve IL-1 β salınımını baskılayarak inhibe ettiği göstermiştir (3, 4). Parasempatik nörotransmitterlerin en önemlisi olan Ach makrofajlardan TNF salınımının bir inhibitörüdür. Ach nin IL-1, IL-6, IL-18 üzerinde negatif etkisi vardır. Kolinerjik vagal liflerin antiinflamatuvar etkilerini düzenlemede nikotinik Ach reseptörlerinin $\alpha 7$ subünitlerinin önemli rolü olduğunu bilinmektedir (35, 6, 7). Fakat makrofajlardan salınan antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üzerinde bir etkisi yoktur (3).

İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyon çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (11-13). Serebral iskemiden sonra hasar yerinde inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, monositler) görülmesi, inme patogenezinde inflamasyonun rolünü gündeme getirmiştir (2). Çalışmamızda OSA enfarktlı hastalarda bozulmuş OSS fonksiyonlarının immun yanıt ve prognoza olan etkilerini değerlendirdik.

Zaman içerisinde sinüs hızındaki siklik değişiklikler olarak tanımlanan kalp hızı değişkenliği (KHD), otonom sinir sistemini değerlendirmede yararlı bir göstergedir (10, 107). 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 (11, 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). KHD' nin klinik önemi 1987'de Keiger ve ark. (108) tarafında yapılan bir çalışmada, akut MI sonrasında bütün nedenlere bağlı mortalitenin güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğun anaşılmasıyla ortaya çıkmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda bu sonuçlar doğrulanmıştır (72). Akut MI sonrası hastalarda KHD komponentlerinden VLF power'in ve TP'in güçlü, HF ve LF'nin ise orta derecede mortalite göstergesi olduğu, VLF'nin özellikle aritmiye bağlı mortalitenin en güçlü göstergesi olduğu kabul edilmiştir (109).

İnmenin akut fazında prognozun bozulması aritmi ve iskemik kalp hasarı gibi kardiak komplikasyonlara bağlıdır. (73) Bu komplikasyonların patogenezi kısmen anlaşıldığı halde bunun temelde sempatik ve parasempatik sistemi içeren otonomik kardiyovasküler disregülasyonla ilişkili olduğu açıktır (73). Akut inmeli hastalarda sempatik etki ve kardiak komplikasyonlar arası ilişki araştırılmış, uzun bir süre incelenmiştir. Çalışmamızda OSA enfarktlı hastaların kontrol grubuyla karşılaştırılmasında otonom sinir sistemi fonksiyonlarının etkilendiği ayrıca bu etkilenmenin sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olduğunu gösterdik. 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). Çalışmamız bu sonuçlarla uyumludur.

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 (56, 87). Biz sempatovagal dengenin sempatik aktivasyon lehine değiştiğini gösterdik.

Mıhçı ve ark. sağ hemisfer enfarktlı hastalarda LF/HF oranını tilt testinin ilk 5 dakikasında düşük bularak sempatovagal aktivitenin parasempatik aktivite lehine değiştiğini ileri sürmüşlerdir (88). 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 (12). Korpelainen JT ve ark. (1999) hemisferik lezyonlarda LF değerinde daha fazla olmak üzere LF ve HF değerlerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır (89).

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 (12, 17, 18)). Yapılan bir duyusal çalışmada; bu bölge içindeki rostral bölümlerin EKG'nin R dalgasına bağlı fazik mikrostimülasyonu taşikardi ile sonuçlanırken, kaudal bölümlerinin stimülasyonu bradikardi doğurur. İnsüler kortekse uzanan fazik stimilasyon artan kalp bloğu, Q-T aralığının uzaması, ST segmenti depresyonu ve sonunda asistoli ile kobayın ölmesi sonucunu doğurur (110).

Çalışmamızdaki OSA enfaktı olan hastalarda sadece insüler korteksi tutan lezyon olmadığından sonuçları izole insüler korteks lezyonuna bağlayamayız. İskemik inmeli hastalarda kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun, artmış kompleks kardiak aritmiler ve ani ölümlerle birlikte olduğu gösterilmiştir (90).

Yapılan çalışmalarda inmeli hastalarda otonomik kardiyovasküler yetersizliğin, parasempatik fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu saptanmıştır. (87) Bizde çalışmamızda sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere tüm OSA enfarktılı hastalarda kontrol grubuna göre parasempatik aktivitenin baskılandığını gösterdik. KHD'nin inmeli olgularda incelendiği ve mekanik ventilatör, ilaç kullanımı gibi otonomik disfonksiyona neden olabilecek faktörlerin dışlandığı çalışmalarda; KHD'nin baskılanması dışında LF/HF oranında değişiklik, HF komponentinde baskılanma gibi sonuçlar bulunamamış. (11, 89) Framingham'ın çalışmasında en iyi prognostik faktör VLF komponenti olmuştur. (111) İnsüler korteks diğer önemli otonomik bölgeler olan limbik ve ön beyin bölgeleriyle bağlantılıdır fakat kardiyoregulatuar merkezle olan bağlantısı detaylı olarak bilinmemektedir. (86)

Oppenheimer ve ark. akut sol insüler inmede KHD'nin azaldığını göstermişlerdir ve sol insüler lezyonun etkilerini tanımlamışlardır. (112). Derin solunum ve valvalva manevralarında olduğu gibi, provokatif kardiyovasküler refleks testlerinin kullanımı ile beyin sapı ve her iki hemisferenfarktlarında KHD'nin baskılanması gösterilmiştir (87, 113.). Diğer kardiyovasküler fonksiyonlar ve kalp hızı regülasyonu için kortikal asimetri olduğu ile ilgili bazı kanıtlar mevcuttur (18).

Kalbin normal fizyolojik koşullar altında bir periyodik osilatör olmadığını ileri süren kanıtlar artmaktadır. (114, 115).

Kullanılan KHD ölçümleri, kalp hızı dinamiklerinin taslağını çizmede yetersizdir. Bu nedenle son zamanlarda kompleks kalp hızı dinamiklerini ölçmek ve KHD'nin geleneksel ölçümlerini tamamlamak için, nonlinear dinamikler ve fraktal analiz (kaos teorisi) temelinde yeni yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler şiddetli aritmiler ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yararlı bilgiler sağlamıştır; ancak kardiyolojik ya da nörolojik hastalığı olanlarda prognostik değer taşıdığı kanıtlanamamıştır. KHD'nin dinamik doğrusal olmayan yöntemlerinin, anormal kardiyovasküler nöral regresyonu belgeleyebildiği ama anormal santral otonomik regülasyonu belgelemediği ileri sürülmektedir. (89) Korpelainen ve ark. iskemik inmelere geleneksel siklik merkezli KHD ölçümleri ve vektörel analizlerin KHD'nin anormalliklerini saptamada duyarlı olduğunu yeni kompleks ve fraktal ölçümlerin sınırlı değer taşıdığını bildirmişlerdir. (89) Ayrıca inmeli olgularda sempatik deri yanıtları incelenmiş ve bilateral suprese olduğu saptanarak, önceki çalışmalarda kanıtlanan sempatik hiperaktiviteye ek olarak refleks sempatik aktivitede azalma olduğunu belirlenmiştir (116). Korpelainen başka bir R-R intervali çalışmasında inmeli olgularda parasempatik hipo fonksiyondan bahsetmiştir. (87) Yine bir diğer çalışmasında hemisferik beyin enfarktalarında KHD'nin baskılandığını göstermiş, burada hemisfer arasında KHD'nin baskılanması ve komponentleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. (11).

Giubilei ve ark. OSA tıkanması olan iskemik inmeli hastalarda, uykuda otonom fonksiyonları KHD ile incelemişlerdir. VLF'de artma, HF'de azalma tesbit etmişler ve hastalarda gelişen aritmileri sempatik aktivasyon artışı ile ilişkilendirmişlerdir. (117).

Kihara ve ark. beyin sapı enfarktalarında gelişen ortostatik hipotansiyonun, sempatik adrenerjik ve kardiyovagal disfonksiyona bağlı olduğunu saptamışlar; kolinomimetik etkili, nootropik bir ajan olan aniracetam tedavisi ile ortostatik hipotansiyonda ve bazı otonomik testlerde düzelme tespit ederek bu düzelmeyi santral preganglionik yolların onarımına bağlamışlardır. (118).

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. (119) Hastalarda görülen hipertansiyon, aritmi ve EKG değişikliklerinin, OSS'nin sempatik dalının aşırı aktivitesine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Parasempatik fonksiyon bozulduğunda gelişebilmekte ve karşımıza sinüs bradikardisi, sinüs arresti gibi sonuçlarla çıkmaktadır (120). Çalışmamızda kontrol grubuna göre tüm OSA enfarktlı hastalarda sağ hemisfer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere sempatik aktivitenin arttığını ve parasempatik aktivitenin azaldığını gösterdik.

Santral sinir sistemindeki iskemik hasarın oluşmasında ve artmasında inflamasyon önemli yer tutar. Akut iskemik strokta lökositlerin iskemik dokuya birikimi iyi koordine edilmiş dinamik bir olaydır (121, 122).

Jun Feng Ji ve ark. nın yaptığı bir çalışmada sağ vagotomi sonrası 14. günde IL-1 β ve IL-6 konsantrasyonunun arttığı ve en az 28 gün yüksek kaldığını saptamışlar aynı çalışmada TNF deki artışı birgün sonra tesbit etmişlerdir (105). Endotoksemi oluşturulan ratlarda efferent vagus sinirinin elektriksel stimülasyonu serum (borovikova) ve hepatic TNF- α seviyelerini azalmıştır (123).

Beyin iskemisi sırasında aşırı IL-1 salınımı olur. İnmeli hastaların periferik kanında IL-1 seviyesini tesbit etmek zordur çünkü plazma seviyeleri oldukça düşüktür (95). Ratlarda belirgin OSA tıkanmasında, geçici global iskemi ve karotis arter darlığına bağlı ortaya çıkan hipooksida m-RNA IL-1 β sentezinin artmış olduğu gösterilmiştir (97, 98). Yapılan başka bir çalışmada da geçici OSA darlığı oluşturulan ratların lateral ventriküllerine enjekte edilen IL-1 β sonrasında daha geniş bir beyin enfartı olduğu gözlenmiş ve bunlarda beyin ödemi, iskemi bölgesinde artmış nötrofil sayısı ve artmış nötrofil adezyon molekülleri görülmüştür (99). Çalışmalarda IL-1 antagonisti verilmesi yada IL-1'in inhibe edilmesi enfarkt alanını küçültmüştür (99). Bizim sonuçlarımız litaretürdeki diğer IL-1 β çalışmalarla uyumlu değildi, serum IL-1 β seviyelerinin düşüş göstermesi beklemediğimiz bir sonucu bunu açıklamak kolay değildir ancak kullanılan ticari kitlerin yalnız araştırma amaçlı olması, kitlerin duyarlılığı (IL-1 β için minimum 3pg/ml), örneklerin bir kez

(Önerilen aynı örneklerin 3 kez çalışılması ve ortalama değerlerin alınmasıdır) çalışılmasından ya da artmış sempatik aktiviteden kaynaklanabilir.

Özdağ F. ve ark. deneysel olarak farelerde oluşturulan iskemi ve strok ile TNF-alfa ve IL-6'nın plazma konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir (121). Kouwenhoven ve ark. TNF-alfa, IL-12 ve IL-6 salgılayan monosit ve mononükleer hücrelerin strokun erken fazında arttığını göstermiştir (124). Liu ve ark. ratlarda kalıcı orta serebral arter tıkanmasıyla deneysel strok oluşturularak iskemik ve noniskemik kortekste TNF-alfa mRNA ve protein ekspresyonunu araştırmış ve 12 saatte TNF-alfa mRNA ekspresyonunun pik yaptığını bulmuştur (125). 19 farklı sitokine ait mRNA düzeyleri farede hem kalıcı hem de geçici santral sinir sistemi iskemisinde araştırılmış ve TNF-alfa ve IL-6 arttığı gösterilmiştir (126). Laküner infarktılı 113 hastanın kan örneklerinde IL-6, TNF-alfa ve intersellüler adezyon molekülü-1 seviyelerinin arttığı Castellanos tarafından gösterilmiş ve bu artışın kötü prognoz belirleyicisi olduğu vurgulanmıştır (127).

Belirgin OSA tıkanıklığı oluşturulan ratlarda IL-6 3 saat sonra aşırı salınmaya başlamış 12 saatte pik seviyeye ulaşmış ve 24 saat yüksek seviyede kalmıştır (100). Serebral iskemide hastaların periferik kanındaki IL-6 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Plasma ve BOS'daki IL-6 seviyeleri BBT ve MRI'daki enfart alanıyla korelasyon göstermiştir (101). Barone ve ark. spontan hipertansif ratlarda OSA tıkanması sonrası verdikleri TNF- α ile iskemi alanında artış bulmuşlardır. TNF- α inhibisyonu farelerde ki OSA tıkanmasında küçük enfarkt volümü oluşmasına neden olmuştur (104).

Intiso ve ark 41 stroke hastasında yaptıkları çalışmada TNF α düzeyini 2, 4, 7 ve 10. günlerde değerlendirmişler ve TNF α düzeyinin çalışma süresince arttığını ve bu artışın 7. pik yaptığını daha sonra azalmaya başladığını, 10. gündeki değer başlangıça göre yüksekliğini koruduğunu saptamışlardır. Ancak TNF α düzeyinin nörolojik tutulum ve lezyon boyutuyla korelasyonu ortaya koyamamışlardır (9). TNF α değerlerini subkortikal ve daha küçük enfarktlarda, kortikal ve daha büyük enfarktlara göre daha yüksek bulmuşlardır ve bu bulguları TNF α düzeyinin serumdaki yükselişinin enfarkt alanından salınmasıyla basitçe açıklanamayacağını; TNF α seviyelerinin iskemik hasarın büyüklüğünden çok vücutun iskemiye cevabı ve

lokalizasyonun önemli olduğunu bildirmişlerdir (9). Ferrase ve ark strok başlangıcından 8 gün sonrasında TNF α düzeyinin artışı göstermişlerdir (128). Diğer yandan bazı yayınlarda TNF α düzeyindeki artışı göstermemişlerdir (129, 130). Bizde çalışmamızda TNF α düzeyinde artış saptamadık aksine TNF α düzeyinde düşüş bulduk. Bu durumu açıklamak da kolay değildir ancak kullanılan ticari kitlerin araştırma amaçlı olması, kitlerin duyarlılığı ve örneklerin birkez (Önerilen aynı örneklerin 3 kez çalışılması, ortalama değerlerin alınmasıdır) çalışılmış olmasından veya artmış sempatik aktiviteden kaynaklanabilir ayrıca farklı hasta özellikleri ve kullanılan tedavi rejimleri bu sonuçları etkileyebilir. Unfraksiyone heparin TNF α gibi birçok inflamatuvar sitokin üretimini azaltabilir (131).

IL-10 hayvan modellerindeki çalışmalarda fokal stroku takiben beyin hasarını azaltan nöroprotektif etkisi gösterildi (103). Perini F. ve ark 42 akut stroke hastasının periferik kanlarında IL-6 ve IL-10 seviyelerini 0, 1, 3, 7. ve 14. günde çalışmışlardır. IL-6 ve IL-10 arasında kontrol vakalarında ters korelasyon bulunmakta iken bu korelasyon stroke hastalarında bozulmuş, hastalarda akut olaydan hemen sonra IL-10 seviyelerinde azalma ve 7. günde ise hafif bir yükselme ve 14. günde tekrar düşme tesbit etmişlerdir (8). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumludur. Aynı çalışmada IL-6 düzeylerinin 1 ile 14. günler arasında kontrol grubuna göre yükselmişti ve maksimum yükseliş 3. günde idi (8). Biz çalışmamızda IL-6 düzeyini tüm OSA enfarktli hastalarda sol hemisfer lezyonlarında daha fazla olmak üzere 10. günde yüksek bulduk. IL-6 ve IL-10 seviyeleri inflamasyonu kontrol edebilmek için birbirleriyle ters korelasyon gösterirler bu denge strok hastalarında kaybolmuştur (8). Daha önceki bazı çalışmalarda IL-6 seviyesindeki artışı 8 saat sonra tesbit etmişler ve bu yüksek değer 19. güne kadar sürmüştür (8). Tarkowski ve ark. 0 ve 90 gün arası BOS'da artmış IL-10 seviyelerini rapor ettiler (132). Pelidou ve ark akut stroke hastalarında yüksek seviyelerde IL-10 salgılayan hücreler buldular (133). Akut inme hastalarında IL-10 seviyesindeki geçici artış plazma, BOS ve mononükleer hücrelerde gösterilmiştir (102). Vila N. ve ark. azalmış IL-10 plazma seviyesini subkortikal ve laküner stroklu hastalarda erken kötüleşen nörojenik semptomlarla ilişkilendirmişlerdir (102). Çalışmamızda sol hemisfer lezyonlarında daha belirgin olmak üzere tüm OSA enfarktli hastalarda 10. gün IL-6 artması

baskılanmış parasempatik aktiviteyle ilişkilendirilebilir ve sol hemisfer lezyonlarında tüm günlerde IL-10'nun azalması baskılanmış parasempatik aktiviteyle ilişkilendirilemez çünkü önceki verilere göre IL-10 seviyesine parasempatik sistemin etkisi yoktur (3).

Çalışmamızda parasempatik aktivasyonun her iki hemisferde baskılandığını bu baskılanmanın sağ hemisferde daha çok olduğunu gösterdik. Sempatik aktivasyonun her iki hemisferde arttığını bu artmanın sağ hemisferde daha çok olduğunu gösterdik. Bu sonuçlarla immunité ve inflamasyonun düzenlenmesinde parasempatik aktivasyonla birlikte sempatik aktivasyonunda büyük rol oynadığı düşünülebilir. Çalışmamızda sağ hemisfer lezyonlarında baskılanmış parasempatik fonksiyona karşın artmış sempatik aktivitenin bulunması ve proinflamatuvar (IL-6) ve antiinflamatuvar (IL-10) dengenin sağ hemisfer lezyonlarında daha fazla bozulmamış olması artmış sempatik aktiviteyle ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte kolinerjik antiinflamatuvar yol parasempatik aktivitenin nikotik Ach reseptörlerinin $\alpha 7$ subünitlerinin seviyesi ve fonksiyonuna da bağlıdır (1, 106).

Bundan sonraki çalışmalarda OSS fonksiyonlarının, sitokin düzeylerin ve nikotik Ach reseptörlerinin $\alpha 7$ subünitlerinin seviyeleri ve fonksiyonların beraber değerlendirilmesi bu konun aydınlatılmasında önemli gelişme sağlayabilir. Çalışmamızda stroke hastalarındaki ne OSS fonksiyon değişikliğinin ne de sitokin seviyelerindeki değişiminin prognoz üzerine etkisini tesbit edemedik. Bu hasta seçiminde kullandığımız kriterlere veya takip süresine bağlı olabilir eğer daha uzun süre takipleri yapılabilirse prognoz üzerine etkiler gösterilebilir.

SONUÇLAR

1. Bütün OSA enfarktlı hastalarda kontrol grubuna göre LFnü değeri, LF/HF oranında artma ve HFnü değerinde azalma tesbit ettik.

2. Sağ OSA enfarktlı hastalarda kontrol grubuna göre LFnü değeri, LF/HF oranında artma ve HFnü değerinde azalma tesbit ettik.

3. Sol OSA enfarktlı hastalarda kontrol grubuna göre LFnü değeri, LF/HF oranında artma ve HFnü değerinde azalma tesbit ettik.

4. Sağ ve sol OSA enfarktlı hastaların değerlendirmesinde LF/HF oranının sağ OSA enfarktında daha fazla arttığını tesbit ettik.

5. Bütün OSA enfarktlı hastaların IL-1 β seviyelerinde 1. güne göre incelen tüm günlerde azalma tesbit ettik.

6. Bütün OSA enfarktlı hastaların IL-6 seviyelerinde 1. güne göre 3 ve 7. günlerde azalma 10. günde ise artma tesbit ettik.

7. Bütün OSA enfarktlı hastaların IL-10 seviyelerinde 1. güne göre incelen tüm günlerde azalma tesbit ettik.

8. Bütün OSA enfarktlı hastaların TNF α seviyelerinde 1. güne göre incelen tüm günlerde azalma tesbit ettik.

9. Sağ ve sol OSA enfarktlı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-1 β seviyeleri karşılaştırıldığında tüm incelenen günlerde sol OSA enfarktında daha yüksek olduğunu tesbit ettik.

10. Sağ ve sol OSA enfarktlı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-6 seviyeleri karşılaştırıldığında 1. günde sağ, 7. günde sol OSA enfarktında daha yüksek olduğunu tesbit ettik.

11. Sağ ve sol OSA enfarktlı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-10 seviyeleri karşılaştırıldığında 10. günde sağ OSA enfarktında daha yüksek olduğunu tesbit ettik.

12. Sağ ve sol OSA enfarklı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün TNF α seviyeleri karşılaştırıldığında tüm incelenen günlerde sol OSA enfarkında daha yüksek olduğunu tesbit ettik.

13. Sol OSA enfarklı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-1 β seviyeleri incelendiğinde 1. güne göre incelenen tüm günlerde azalma tesbit ettik.

14. Sağ OSA enfarklı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-6 seviyeleri incelendiğinde 1. güne göre 3 ve 7. günde azalma, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 10. günde artma azalma tesbit ettik.

15. Sol OSA enfarklı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-6 seviyeleri incelendiğinde 1. güne göre 3 ve 7. günde azalma, 10. günde artma azalma tesbit ettik.

16. Sol OSA enfarklı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün IL-10 seviyeleri incelendiğinde 1. güne göre incelenen tüm günlerde azalma tesbit ettik. 7. günde 3 ve 10. güne göre yükselme vardı ancak bu yüksek değer 1. gün seviyesinin altında idi.

17. Sol OSA enfarklı hastaların 1, 3, 7 ve 10. gün TNF α seviyeleri incelendiğinde 1. güne göre incelenen tüm günlerde azalma tesbit ettik.

18. Sağ ve sol OSA enfarklı hastalarının 3. ayındaki Rankin skorlarında fark yoktu.

KAYNAKLAR

1. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain, Behavior and Immunity*. 19: 493-499. 2005.
2. Kutluk K. İskemik İnme. *Nobel Tıp Kitabevleri* 2004: 32-33.
3. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *CMLS. Cell. Mol. Life Sci*. 61: 2322-2331. 2004.
4. Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system. *Brain, Behavior and Immunity*. (2007): doi: 10. 1016/j. bbi. 2007. 03. 008.
5. Goehler LE, Gaykema PA, Hansen MK, Anderson K, Mailer SF. Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Autonomic Neurosci: Basic and Clinical*: 85: 49-59. 2000
6. Cruza CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *Journal of Internal Medicine*; 257: 156-166. 2005.
7. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic anti-inflammatory pathway. *The Journal of Clinical Investigation*. 117: 289-296. 2007.
8. Perini F, Mora M, Alecci M, Galloni E. Temporal profile of serum anti-inflammatory and pro-inflammatory interleukins in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*; 22: 289-296. 2001.
9. Intiso D, Zarrelli MM, Lagioia G, Di Rienzo F. Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients. *Neurol Sci*; 24: 390–396. 2003.
10. Ravenswaaij V, Arts CM, Kollé LA, Hopman JC. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 188: 436.
11. Korpelainen JT, Kyösti A. Abnormal Heart Rate Variability as a Manifestation of Autonomic Dysfunction in Hemispheric Brain Infarction. *Stroke* 1996; 27: 2059-2063.

12. 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.
13. Barron SA, Rogovski Z, Hemli J. Autonomic consequences of cerebral hemisphere infarction. *Stroke* 1994; 25: 113-116.
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: 1896-901.
16. Dütsch M., Burger M., Dörfler C. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients. *Neurology* 2007; 69: 2249-2255.
17. William P. Cheshire. The insular cortex and cardiac response to stroke. *Neurology* 2006; 66: 1296-1297.
18. Oppenheimer S. The Anatomy and Physiology of Cortical Mechanisms of Cardiac Control. *Stroke* 1993; 24 (suppl): I-3-I-5.
19. Sacco RL. Vascular Disease. Ed: Rowland L, Merritt's Textbook of Neurology, 9th Edition, pp: 227-242, William and Wilkins, New York, 1995.
20. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds). Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease 6th Edition, pp: 777-873, Mc Graw Hill Co, USA, 1997.
21. Kumral K, Kumral E: Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 72, Yücesahil 4-446.
22. Nencini P, Intizari D, Baruffi MC. Incidence of Stroke in Young Adults in Florence, Italy. *Stroke* 1988; 19: 977-981.
23. Shinkawa A, Veda K, Hasua Y: Seasonal Variation in Stroke Incidence In Hisayama, Japan. *Stroke* 1988; 21: 1262-1267.

24. Kumral E, Kumral K: İnme Risk Faktörleri. Nöropsikiyatri Arşivi 1985; 28: 55-58.
25. Kuller LH. Incidence Rates of Strokes in the 80s. The end of the Decline in Stroke? (Editorial) Stroke 1989; 20: 841-843.
26. Çoban O. Beyin Damar Hastalıklarında Tanımlar, Sınıflama, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Ed: Öge AE, Nöroloji İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, pp: 193-197, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Türkiye, 2004.
27. Biller J, Love BB. Vascular Disease of the Nervous System. Ed: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, Neurology in Clinical Practice. 3rd Edition. Pp1125-1166, Butterwordt-Heinemann, USA, 2000.
28. Gilroy J. Cerebrovascular disease. Basic Neurology. pp: 225-277, 3rd Edition, Mc Graw Hill Co, USA, 2000.
29. Barnett HM, Mohr RP, Bennett MS, Yatsu FM. Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second edition. Epidemiology and stroke. 1998; 23-29.
30. Barnet HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Patophysiology, Diagnosis and management of stroke. pp54-56, 3rd Edition, Churchill Livingstone.
31. Kimura K, Miematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T. The duration of symptoms in transient ischemic attack. Neurology 1999; 52: 976-980.
32. Tatemichi TK, Mohr JP. Migraine and Stroke. Ed: Mohr JP, Stein BM, Yatsu F. M. pp: 761-785, 2nd Edition, Churchill in Stroke Barnett H Livingstone New York 1992.
33. Tokgözoğlu L. Aterosklerozun Genetiği. Ed: Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. pp: 14-26, ARGOS A. Ş, İstanbul, Türkiye, 2003.
34. Oğuz Y. Serebrovasküler Hastalıklar Ed: Yaltkaya K, Balkan S, Oğuz Y, Nöroloji Ders Kitabı. Pp: 183-218, 4. Baskı; Ankara 2000.

35. Özdemir YG, Bolay H, Dalkara T. Akut iskemik inmenin patofizyolojisi. Ed: Kumral E, Akut İskemik İnme. pp: 56-68, ARGOS A. Ş, İstanbul, Türkiye, 2001.
36. Demirtaş E. Beyin damarlarında ateroskleroz sürecinin patolojisi. Ed: Kumral E, İnce B, Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. pp: 30-39, ARGOS A. Ş, İstanbul, Türkiye, 2003.
37. Yemişçi M, Dalkara T. Beyin damarlarının aterosklerozunda endotel, mezenkimal kök hücresi, anjiogenez. Ed: Kumral E, İnce B. Ateroskleroz ve Serebrovasküler Hastalıklar. pp: 42-54, ARGOS A. Ş, İstanbul, Türkiye, 2003.
38. Ayata C, Ayara G, Hara H, Matthews RT, Beal MF, Ferrante RJ, Endres M, Kim A, Christie RH, Waeber C, Huang PL, Hyman BT, Moskowitz MA. Mechanisms of reduced striatal NMDA excitotoxicity in type 1 nitric oxide synthase knock-out mice. *J Neurosci* 1997; 17: 6908-6917.
39. Kim JS, Yoon SS, Kim YH Ryu JS. Serial measurement of Interleukin-6, Transforming Growth Factor- β and S-100 Protein in Patients With Acute Stroke. *Stroke* 1996; 27: 1553-1557.
40. Clark W. Cytokines and Reperfusion Injury. *Neurology* 1997; 49 (Supplement 14): 10-14.
41. Szaflarski J, Burtum D, Silverstein FS. Cerebral Hipoxia-Ischemia Stimulates Cytokine Gene Expression In Perinatal Rats. *Stroke* 1995; 26: 1093-1100.
42. Mercuri M, Ciuffetti G, Robinson M, Toole J. Blood Cell Rheology in Acute Cerebral Infarction. *Stroke* 1989; 20: 959-962.
43. Zoppo GJ, Schmid-Schönbein GW, Mori E, Copeland BR, Chang CM. Polymorphonuclear Leukocytes Occlude Capillaries Following Middle Cerebral Artery Occlusion and Reperfusion in Baboons. *Stroke* 1991; 22: 1276-1283.
44. Barone FC, Feuerstein GZZ. Inflammatory Mediators and Stroke: New Opportunities for Novel Thearapeutics. *J Cereb Blood Flow* 1999; 19: 819-834.

45. Chen J, Nakayama T, Jin K, Stetler RA, Zhu RL, Graham SH, Simon RP. Induction of caspase-3-like protease may mediate delayed neuronal death in the hippocampus after transient cerebral ischemia. *J Neurosci* 1998; 18: 4914-4928.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. Utku U, Çelik Y. Strokta etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Ed: Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. pp: 49-61. Güneş Kitabevi Ankara 2002.

50. Bednar MM, Raymond S, McAuliffe T, Lodge PA, Gross CD: The Role of Neutrophils and Platelets in Rabbit Model of Thrombotic Stroke. *Stroke* 1991; 22: 44-50.

51. Waxman G. S. Korrelatif Nöroanatomii. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002; 248-263

52. Snell S. R: Klinik Nöroanatomii. Yıldırım M. (çeviri), Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2000; 459-478

53. Adams RD, Victor M. Disorders of the autonomic nervous system. In: *Principles of Neurology*. 5th ed., New York: Mc Graw-Hill, 1993: 457-479.

54. Brodal A. *Neurological Anatomy in relation to clinical medicine*. 3th. ed. Oxford University press. New York 1981: 698-787

55. Dodd J, Role LW. The autonomic nervous. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 3th. ed. Elseiver. New York 1991: 761-775
56. Erciyas AH, Topalkara K, Topaktaş S, Akyüz A. Supression of cardiac paraympathetic functions in patients with right hemispheric stroke European Journal of Neurology 1999, 6: 685-690.
57. Mc Isaac RJ. Principles of Neuroeffector systems. Smith CM, Reynard AM. Textbook of pharmacology. WB Saunders company. Philedelphia 1992: 75-85
58. Terzioğlu M. Fizyoloji Ders Kitabı. 3. baskı, İstanbul: Prof. Dr. N. Terzioğlu basım atölyesi, 1989: 234-278.
59. Haerer AF. Dejong's The Neurological Examination. 5th. ed. Jb Lippincot company. Philedelphia 1992: 489-545.
60. Kupferman I. Hypotalamaus and limbic system. Kandel ER: Schwartz JH, Jesse TM. Principles of Neural Science. 3th. ed. Elseiver. New York 1991: 735-760
61. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. Neurologic Clinics. WB Saunders Company. Philedelphia 1992; 10 (1): 165 176.
62. Oppenheimer SM, Gelb A, Grivin JP. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. Neurology 1992; 42; 1727-1732.
63. Oppenheimer SM, Wilson JX, Guiraudon C. Insular cortex stimulation produces lethal cardiac arrhythmias: A mechanism of sudden death. Brain Res. 1991; 550: 115-121.
64. Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM. Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. Am Heart J. 1994; 127 (5): 1376-81.
65. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS. Time domain measure ments of heart rate variability. Cardiology Clinics 1992; 3: 487
66. 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: 330-43.

67. Naver HK, Blomstrand C, Wallin BG. Reduced heart rate variability after right-sided stroke. *Stroke*. 1996; 27: 247-251.
68. Baykan M, Kaynar K, Erdöl C. Kalp hızı değişkenliği ve klinik önemi. *MN Kardioloji*; 6/1 şubat 1999.
69. Pieper SJ, Hammill SC, . Heart rate variability: technique and investigational application in cardiovascular medicine. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70 (10): 955-964.
70. Açıkgozoğlu S, Diker E. Kalp hızı değişkenliği. *MN Kardioloji* 1996; 3: 275-278.
71. Ori Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X. Heart rate variability. Frequency domain analysis. *Cardiol Clin*. 1992; 10: 3: 499-537.
72. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in frequency domain. *Circulation*. 1991; 84 (2): 482-92.
73. Korpelainen JT, Sotainemi KA, Makikallio A, Huikuri HV. Dynamic behavior of rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 1008-1013.
74. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp hızı değişkenliği: *Türk Kardiol Der*. 29: 4: 2002
75. Nølgaard H, Mickley H, Pless P. Effects of metoprolol on heart variability in survivors of acute myocardial infarction. *AM J Cardiol* 1993; 71: 1357.
76. Binkley PF, Haas GJ, Starling RC; Nunziata E, Hatton PA; Leier CV; Cody RJ: Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21 (3): 655-61.
77. Kaufman EF, Bosner MS, Bigger JT, et al: Effects of digoxin and enalapril on heart period variability and response to head-up tilt in normal subjects. *Am J Cardiol* 1993; 72: 95-99.

78. Levy WC, Cerqueria MD, Harp GD, et al: Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older man. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1236-41.
79. Karason K, Molgaard H, Wikstrand J, Sjostrom L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1242-7.
80. Lipsitz LA, Mietus S, Moody GB, Goldberger AL. Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt: relations to aging and risk of syncope. *Circulation* 1990; 81:1803-10.
81. Ruiz GA, Madoery C, Arnaldo F, Menendez C, Tentori MC. Frequency-domain analysis of heart rate variability during positive and negative head-up tilt test: importance of age. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 325-32.
82. Kita y, Ishise J, Yoshita Y, Aizawa Y, Yoshio H, Manigawa F. Power spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure oscillations in brain-dead patients. *J Auton Nerv Syst.* 1993; 44: 101-107.
83. 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.
84. Schwartz PJ, Zaza A, Locati E, Stres and sudden death: The case of the long QT syndrome. *Circulation* 1991; 83 (suppl 11): 1171.
85. Tamlan WT. Cardiovascular regulation and the lesions of the central nervous system. *Ann Neurol.* 1985; 18: 1-12.
86. 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.
87. Korpelainen JT, Sotainem KT, Soiminen K: cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke.* 1994; 25: 787-792.

88. Mıhçı E, Kardelen F, Yılmaz N, Dora B, Balkan S. Hemisferik enfarktlı hastalarda kalp hızı değişkenliğinin tilt testi sırasında değerlendirilmesi. *Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi* 2007; 13 (3): 81-85
89. Korpelainen JT, Kyösti A, Stotaniemi, Anne Makikallio. Dynamic behavior of heart rate in ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 1008-1013
90. Colivicchi F, Bassi A, Santini M. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement. *Stroke* 2004; 35: 2094-2098
91. Robbins KC, Basic Pathology (Prf. Dr. Uğur ÇEVİKBAŞ çeviri) Nobel kitabevi İstanbul. 2000: 25-46.
92. Dalakas MC. Basic aspects of neuroimmunology as they relate to immunotherapeutic targets: Present and future prospects. *Ann Neurol* 1995; 37; S1: 218-224.
93. Steffen BJ, Butcher EC, Engelhardt B. Evidence for involvement of ICAM-1 and VCAM in lymphocyte interaction with endothelium in experimental autoimmune encephalomyelitis in the central nervous system in STL/J mouse. *Am J Pathol* 1994; 145: 189-201.
94. Abbas KA, Lichtman HA. Temel immünoloji (Prf. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU çeviri). İstanbul medical yayıncılık. 2007: 21-39.
95. Pantoni L, Sarti C, Inzitari D. Cytokines and Cell Adhesion Molecules in Cerebral Ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 503-513.
96. Özbal Y. Temel immünoloji. Ankara, Nobel Tıp Kitabevi, 1994: 103-112.
97. Liu T, McDonnell PC, Young PR, White RF, Siren AL, Hallenbeck JM, Barone FC, Feuerstein GZ. Interleukin-1b mRNA expression in ischemic rat cortex. *Stroke.* 1993; 24: 1746 –1751.
98. Buttini M, Sauter A, Boddeke HWGM. Induction of interleukin-1 β mRNA after focal cerebral ischemia in the rat. *Mol Brain Res.* 1994; 23: 126 –134.

99. Yamasaki Y, Matsuura N, Shozuhara H, Onodera H, Itoyama Y, Kogure K. Interleukin-1 as a pathogenetic mediator of ischemic brain damage in rats. *Stroke*. 1995; 26: 676–681.

100. Wang X, Yue TL, Young PR, Barone FC, Feuerstein GZ. Expression of interleukin-6, c-fos, and zif268 mRNA in rat ischemic cortex. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1995; 15: 166–171.

101. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, Hazel JS, Silberger JR. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in acute stroke. *Ann Neurol*. 1995; 37: 800–805.

102. Vila N, Castillo J, Dávalos A, Esteve A. Levels of Anti-Inflammatory Cytokines and Neurological Worsening in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2003; 34: 671-675.

103. Dietrich WD, Busto R, Bethea JR. Postischemic hypothermia and IL-10 treatment provide long-lasting neuroprotection of CA1 hippocampus following transient global ischemia in rats. *Exp Neurol*. 1999; 158: 444–450.

104. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, Lysko PG, Feuerstein GZ. Tumor necrosis factor- α : a mediator of focal ischemic brain injury. *Stroke*. 1997; 28: 1233–1244.

105. Jun Feng Ji, S. Thameem Dheen, S. Dinesh Kumar, Bei Ping He, Samuel Sam Wah Tay. Expressions of cytokines and chemokines in the dorsal motor nucleus of

the vagus nerve after right vagotomy. *Molecular Brain Research* 142 (2005) 47 – 57.

106. Hong Wang, Man Yu, Mahendar Ochani, Carol Ann Amella,

Mahira Tanovic, Seenu Susarla, Jian Hua Li, Haichao Wang. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. Vol: 421: 2003: 384-388.

107. Marina Arad, Shimon Abboud, , Michal M. Radai, Abraham Adunsky. Heart Rate Variability Parameters Correlate With Functional Independence Measures in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Electrocardiology* Vol. 35 Supplement 2002: 243-246.
108. Oppenheimer S, Cechetto D, Hachinski V. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. *Arch Neurol.* 1990; 47: 513-519.
109. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM: Frequency domain measure of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-71.
110. Barnett HJM, Hachinski CV: Serebral iskemi, Ülger S-n (çeviri), Bilimsel ve teknik yayımlar çeviri vakfı 1994; 235-250.
111. Tsuji H, Venditti FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: the Framingham study. *Circulation.* 1994; 90: 878-883.
112. Oppenheimer SM, Kedem G; Martin WM. Left-insular cortex lesions perturb cardiac autonomic tone in humans. *Clin Auton Res.* 1996; 6: 131-140.
113. Frank JI, Ropper AH, Zunica G: Acute intracranial lesions and respiratory sinus arrhythmia. *Arch Neurol.* 1992; 49: 1200-1203.
114. Kaplan DT, Goldberger AL. Chaos in cardiology. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 1991; 2: 342-354.
115. Goldberger AL. Non- linear dynamics: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996; 347: 1312-1314.
116. Korpelainen JT, Tolonen U, Sotainem KT. Supressed sympathetic skin response in brain infarction. *Stroke* 1993; 24: 1389-1392.
117. Giubilei F, Strano S, Lino S, Calcagnini G, Tisei P, Fiorelli M. Autonomic nervous activity during sleep in middle cerebral artery infarction. *Cerebrovasc. Dis.* 1998 Apr; 8 (2): 118-23.

118. Kihara M, Nishikawa S, Nakasaka Y, Tnaka H. Autonomic consequences of brainstem infarction. *Autonomic Neuroscience* 86; 202-207: 2001
119. Orlandi G, Fanucchi S, Strata G, Pataleo L, Pellegrini L. Transient autonomic nervous system dysfunction during hyperacute stroke. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 317-21.
120. Alberto Malliani, Massimo Pagani, Federico Lombardi, Sergio Cerutti. Cardiovascular Neural Regulation Explored in the Frequency Domain. *Circulation* Vol 84, No 2: 482-492. 1991.
121. Özdağ F, Bek S, Ulaş ÜH, Erken dönem deneysel strokta sitokinler. *Gülhane Tıp Dergisi* 45 (2): 114 - 116 (2003).
122. Manuel Rodríguez Yanez, Jose Castillo. Role of inflammatory markers in brain ischemia. *Current Opinion in Neurology* 2008, 21: 353–357.
123. Borovikova L. V., Ivanova S., Zhang M., Yang H., Botchkina G, Watkins LR. et al. (2000) Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 405: 458–4.
124. Kouwenhoven, M, Carlstrom, C, Ozenci V, Link H. Matrix metalloproteinase and cytokine profiles in monocytes over the course of stroke. *J Clin Immunol.* 21: 365-75, 2001.
125. Liu, T., Clark, R. K., McDonnel, P. C., Young. P. R., White, R. F., Barone, F. C., Feuerstein, G. Z.: Tumor necrosis factor- in ischemic neurons. *Stroke.* 25: 1481-1488, 1994.
126. Hill, JK, Gunion-Rinker L, Kulhanek D, Lessov N, Kim S, Clark WM, Dixon MP, Nishi R, Stenzel-Poore MP, Eckenstein FP. Temporal modulation of cytokine expression following focal cerebral ischemia in mice. *BrainRes.* 820: 45-54, 1999.
127. Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Chamorro A, Davalos A. Inflammationmediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke.* 33: 982-7, 2002.

128. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C et al (1999) Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 1004–1009.

129. Fassbender K, Rossol S, Kammer T, Daffertshofer M, Wirth S, Dollman M, Hennerici M (1994) Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *J Neurol Sci* 12: 135–139.

130. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgarde F, Ohlsson K (1996) Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke* 27: 1734–1738.

131. Chamorro A, Cervera A, Castillo J, Davalos A, Aponte JJ, Planas AM (2002) Unfractionated heparin is associated with a lower rise of serum vascular cell adhesion molecule-1 in acute ischemic stroke patients. *Neurosci Lett* 328 (3): 229–232.

132. Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C, Wikkelso C, Jensen C, Ekholm C, Tarkowski A (1997) Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol*; 110 (3): 492–499.

133. Pelidou S-H, Kostulas N, Matusevicius D, Kivisäkk P, Kostulas V, Link H (1999) High levels of IL-10 secreting cells are present in blood in cerebrovascular diseases. *Eur J Neurol*; 6: 437–442.