

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Otonomik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi

Evaluation of Autonomic Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Ahmet Turan Evlice

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ADANA

Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(2): 109-121

ABSTRACT

The nervous system, which controls the body's internal organs is called Autonomic Nervous System. Parkinson's disease, vascular diseases, diabetes mellitus and Guillain-Barre syndrome cause to disotonomia. Recent studies has been shown, obstructive sleep apnea syndrome cause to disotonomia too. To investigate disotonomia in in obstructive sleep apnea syndrome , should be preferred the methods like analysis of heart rate variability and sympathetic skin response which have low cost and easy applicability. Thus, it will be possible to prevent morbidity and mortality due to autonomic dysfunction.

Key words: Autonomic nervous system , obstructive sleep apnea syndrome, heart rate variability, sympathetic skin response

ÖZET

Sinir sisteminin, vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne Otonom Sinir Sistemi denmektedir. Disotonomiye neden olan nedenler arasında Parkinson hastalığı, vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, Guillain-Barre sendromu sayılabilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda obstrüktif uyku apne sendromunun da disotonomiye neden olduğu gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromunda disotonomiyi araştırmak için kalp hız değişkenliği ve sempatik deri yanıtı incelemesi, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile tercih edilmesi gereken yöntemlerdir. Böylece otonomik disfonksiyonun neden olduğu morbidite ve mortalitenin önüne geçmek mümkün olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Otonom sinir sistemi, obstrüktif uyku apne sendromu, kalp hız değişkenliği, sempatik deri yanıtı

Otonom Sinir Sistemi

Sinir sisteminin, vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne Otonom Sinir Sistemi denmektedir. Otonom sinir sistemi kompleks nöral bağlantılarla kardiyovasküler, termoregülatuar, gastrointestinal, genitoüriner, ekzokrin ve pupiller fonksiyonlarda rol alır^{1,2}.

Otonom sinir sistemi başlıca medulla spinalis, beyin sapı ve hipotalamusta bulunan merkezlerce aktive edilir. Sempatik sistem spinal kordun torakolomber bölgesi, prevertebral ve paravertebral ganglion sinapslarından oluşur. Parasempatik sistem 3., 7., 9., 10. kranial sinirler ve sakral spinal köklerden meydana gelir.

Otonom sinir sisteminin disfonksiyonunda ortaya çıkan belirtiler ortostatik hipotansiyon, kalp atım intoleransı, terleme bozukluğu, konstipasyon, diare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, göz kuruluğu, akomodasyon kaybı, pupiller düzensizlik olarak sayılabilir^{1,2}.

Disotonomi nedenleri arasında Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, travma, vasküler hastalıklar, neoplastik hastalıklar, metabolik hastalıklar, multipl skleroz sayılabilir. Ayrıca diabetes mellitus, Guillain-Barre sendromu, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu, lepra hastalığı, akut idiyopatik disotonomi, amiloidoz, porfiriya, üremi, alkolizm, Fabry hastalığı, myastenik sendrom ve botulizm disotonomi nedenleri arasındadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda OUAS'nun disotonomiye neden olduğu gösterilmiştir²⁻⁴.

Obstruktif Uyku Apne Sendromu ve Otonomik Disfonksiyon

Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) uyku ve uyanıklıkta kronik kardiyovasküler otonom bozukluklara yol açar. Sempatik sistem aktivitesinde artış, barorefleks duyarlılığında azalma, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve kan basıncı değişkenliğinde artma bu kronik sonuçlardan bazılarıdır⁵⁻⁷.

Uyku apne hastalarında persistan sempatik aktivasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Buna karşın hipoksinin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Kısa süreli, devamlı ya da aralıklı hipoksinin yarattığı sempatik deşarj, kan gazı değişikliğinin sonlanmasını takiben 20 dakika

kadar devam eder⁸⁻¹⁰.

Otonomik Aktivitenin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Son 20 senede otonom sinir sistemi ile ani kardiyak ölüm dahil, kardiyovasküler mortalite arasında belirgin bir ilişki tanımlanmıştır. Ayrıca ölümcül aritmilere yatkınlık ile artmış sempatik ya da azalmış vagal aktivite arasında bir ilişki olduğuna dair deneysel kanıtlar, otonomik aktivitenin kantitatif göstergelerinin geliştirilmesini cesaretlendirmiştir. Kalp hızı değişkenliği (RRAD) ve sempatik deri yanıtı (SSR) bu göstergeler arasında en çok ümit verenlerden ikisidir. RRAD ve SSR, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır^{11,12}.

Kalp Hızı Değişkenliği ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu ile kardiyak aritmiler arasındaki ilişki 1977 yılından bu yana yapılan çalışmalarla incelenmiştir. Holter ile elektrokardiyografik incelemeler yapılmış ve OSAS'da ciddi kalp ritim bozuklukları olduğu görülmüştür¹³⁻¹⁵.

Obstrüktif uyku apne sendromunda, tekrarlayıcı apne ve hipopnelerin kalp hızının periyodik değişkenliği üzerine etkileri uzun zamandır dikkat çekmektedir. Böylece kalp hızı değişkenliğinin OSAS olgularında kullanımı gündeme gelmiştir¹⁶⁻²⁰.

Kalp Hızı Değişkenliğinin Tanımı ve Tarihçesi

Ardışık kardiyak siklulardaki osilasyonu tarif etmek için kalp periyodu değişkenliği, RR aralık değişkenliği, RR mesafesi takogramı gibi başka terimler literatürde kullanılmıştır. Bunlar analiz edilenin kalp hızının kendisi değil, ardışık atımlar arasındaki mesafe olduğu gerçeğini daha uygun şekilde vurgulamaktadır. Ancak kalp hızı değişkenliği hem anlık kalp hızı hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için geleneksel olarak kabul edilmiş bir terim haline gelmiştir¹¹.

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile fetal distress değerlendirmesinde klinik uygulamaya sokulmuştur¹⁴. 1970'lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için kalp hızı değişkenliğini kullandılar²¹. Kalp hızı değişkenliği son dönem çalışmalarda ise normal bireylerde uyku fiziolojisinin incelenmesinde kullanılmaya başlanmıştır^{22,23}.

Bir elektronöromyografi (ENMG) laboratuvarında belki de yapılabilecek tek kardiovasküler test kalp hızı değişkenliğinin ölçülebilmesidir. Bunun kardiak sempatik ve parasempatik innervasyon ile etkilenen bir fizyolojik fenomen olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiak otonomik sinirler konusunda araştırma fırsatı verecektir [24].

Kalp Hızı Değişkenliğinin Ölçümü

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olur (R-R aralık uzunluğu). R-R aralık değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır;

1. Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler, kalp ritmini yavaşlatır.
2. Otonomik sempatik hızlandırıcı etkiler, kalp ritmini hızlandırır.
3. Humoral mekanizmalar
4. Kardiyak "pacemaker" dokusunun intrinsek ritmisitesi.

Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik değişkenlikler şunlardır;

1. Solunum ile birlikte giden frekans değişimleri (sinus aritmisi)
2. Kan basıncı dalgalanmaları ve barorefleks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritim değişimleri
3. Hormonal değişimler
4. Termoregülasyon
5. Sirkadien ritim

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak, kalp ritmini etkileyen çeşitli

otonomik refleks mekanizmalarından söz edilebilir²⁴.

Kalp hız değişkenliği değerlendirilirken öncelikle istirahatteki R-R aralığı ölçülür, aritmisi olan hastalar değerlendirmeye alınmaz. Sonrasında derin solunumda, valsalva manevrasında ve oturur pozisyondan ayağa kalkarken meydana gelen R-R aralık değişkenlikleri incelenir. Böylece kalp ritmini düzenleyen otonomik sinir sistemi hakkında bilgi edinilir²⁴.

Derin solunumda R-R-aralığı sinusoidal biçimde değişir, inspirasyon sırasında uzar, ekspirasyon sırasında kısalır. Buna sinus aritmisi denir. Sinus aritmisi kardiyovagal bir fonksiyondur. Primer olarak vagusun kardiyak innervasyonu ile regüle edilir, herhangi bir şekilde parasempatik aktivite inhibe olursa sinus aritmisi bozulur. Sempatik aktivitenin bu ritim üzerinde ılımlı bir etkisi vardır. Otonomik sistem bozukluğu olan multisistem atrofi gibi hastalıkların %80-85'inde, üremik hastaların %39'unda, herediter nöropatili distal ince lif nöropatisi olan hastaların %28'inde, amyotrofik lateral sklerozlu hastaların %28'inde anormallikler bildirilmiştir^{1,25-30}.

Valsalva manevrası sırasında başlıca dört faz ayırt edilir.

Faz 1, zorlu ekspiryumun hemen başladığı sırada görülür, burada intratorastik basınçta ani bir artış meydana gelmiştir. Bu durum kan basıncını kısa bir süre için arttırır ve kalp ritminde bir refleks düşme ile beraberdir, bu iki ya da üç saniye süren bir refleksif düşüştür.

Faz 2, zorlu ekspiryum devam ederken venöz dönüş azalır ve bu da kardiyak debide ve kan basıncında progresif düşme meydana getirir, kan basıncının düşmesi, devamlı olarak kalp ritminde artmaya ve periferik vasokonstriksiyona neden olur.

Faz 3, zorlu ekspiryum bitiminden hemen sonra gelen bir periyottur, göğüs içi basıncın serbest kalışı ile bunu izleyerek pulmoner venöz kapasitede artma olur, bu da kardiyak debide daha ileri bir düşme yapar, kan basıncı düşer ve kalp ritminde refleks artış meydana gelir.

Faz 4 sırasında faz 2'de görülen kan basıncındaki düşmeye yanıt olarak rebound hipertansiyon meydana gelir. Bu sırada sistemik vasküler direnç hala yüksektir. Böylece refleks bradikardi ve çevresel vazodilatasyon meydana

gelir.

Valsalva manevrası respiratuar sistemle doğrudan ilişkilidir. İntratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hem hemodinamik hem de kardiyak fonksiyonlar etkilenir. Maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak değerlendirilir. Bu oranı yaş, pozisyon ve medikasyonlar etkiler.

Zorlu ekspirasyonun ardından ortaya çıkan gevşemenin ilk bir saniyesinde maksimum kalp hızı ortaya çıkar. Minimum kalp hızı zorlu ekspirasyon ardından gelişen gevşeme sürecinin içinde, 15-20 sn sonrasında gelişir^{1,28,32-34}.

Supin pozisyondan ayağa kalkarken 300-800 cm³ kan santral intravasküler alandan bacaklar ve pelvik bölgeye geçer. Bu da ortostatik stres nedeniyle hemostazı sağlamak amacıyla kardiyovasküler yanıtı ortaya çıkarır. Önce hemen ve hızlı olarak kardiyak ritm artar ve sonrasında hızlı bir şekilde kalp ritmi azalır. Ayağa kalktıktan üç saniye sonra kalp atımı artmaya başlar, 12 sn boyunca artmaya devam eder. Bu artış parasempatik sistemin aktivasyonu, sempatik sistemin inhibisyonuyla kesilir. Onbeşinci ve otuzuncu saniyelerde kalp hız değişkenliği ölçülür, 15/30 değeri hesaplanır. Normal bireylerde ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15'inci kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30'uncu vuruş civarında ortaya çıkar^{1,26,28,35-37}.

Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımı

Kalp Hızı Değişkenliği ön planda kardiyak incelemeler olmakla beraber felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom ve diğer hastalıkları içeren çeşitli koşullarda otonom işlev değerlendirmesi için kullanılmıştır. KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir. Bu nedenle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun kalp hızı değişkenliği analizi ile erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir³⁸.

Obstruktif Uyku Apne Sendromu ve Sempatik Deri Yanıtı:

Obstruktif Uyku Apne Sendromunda, uyku kan basıncı ve kalp atım değişiklikleri nedeniyle bölünür, bu değişim uyku evresindeki otonom sinir sistemi değişimlerinden kaynaklanır. Tekrarlayan obstruktif apne epizodları, hipoksi kemoreseptör refleksi aracılığıyla sempatik sistemini aktive eder. Apne döneminin bitip yeniden nefes alınmaya başlandığı dönemde venöz dönüş ve kardiyak output artar. Bu artış sonucunda damarlarda vasokonstriksiyon gelişir ve hipertansiyona neden olur. Obstruktif Uyku Apne Sendromu hastalarında hasta uyanırken de sempatik aktivite artışı devam eder. Bu dönemde apne, hipoksi, hiperkapni olmadığı halde sempatik aktivitenin artmış olması farklı nöral ve humoral mekanizmalarla açıklanabilir. Bu mekanizmalar kemorefleksi disfonksiyonu, barorefleksi disfonksiyonu, nokturnal endotelin salınımına bağlı vazokonstriksiyon ve endotelin disfonksiyonuna bağlanabilir^{39,40}.

Sempatik deri yanıtı, sempatik sistemin değerlendirilmesinde non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması dolayısıyla sempatik deri yanıtı günümüzde tercih edilen bir yöntemdir. Daha önce yapılan bir çalışmada OSAS hastalarında sempatik deri yanıtı değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir⁴¹.

Sempatik Deri Yanıtı Tanımı ve Tarihçesi

Sempatik deri yanıtı, dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır.

Farklı uyarılarla elde edilen ektodermal aktivite son yüzyıl sonlarından beri bilinmektedir. Ektodermal fenomen ilk kez 1879 yılında Vigoroux tarafından ortaya atılmıştır. Klinik kullanım Shahani ve ark. (1984), Knevezic ve Bajada (1985) tarafından invaziv olmayan yeni metodların geliştirilmesiyle artmıştır. Ektodermal aktivite için farklı terminolojiler kullanılmıştır. İlk olarak galvanik deri yanıtı ya da psikogalvanik refleks olarak adlandırılmıştır. Shahani 1984'te

ilk kez sempatik deri yanıtı (sympathetic skin response) terimini kullanmıştır⁴²⁻⁴⁵.

Sempatik deri yanıtı periferal sempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Günümüzde sempatik sistem fonksiyonunun kolay elde edilebilir bir indeksi olarak kabul edilmekte ve miyelinsiz akson fonksiyon bozukluğunu saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır^{1,46,47}.

Sempatik Deri Yanıtı Latans ve Amplitüd Ölçümü

Sempatik deri yanıtında ilk ortaya çıkan pozitif ya da negatif defleksiyonun başlangıcı ile uyarı arasındaki süre latans olarak kabul edilir. Amplitüd, meydana gelen defleksiyonun 'peak to peak' mesafesi ölçülerek hesaplanır.

Sempatik deri yanıtı için kullanılan teknikler laboratuvarlar arasında farklılık göstermekle birlikte bazı genel prensipler tüm laboratuvarlarda uygulanmaktadır. Kayıt elektrod olarak standart gümüş, gümüş klorür, altın kaplama, paslanmaz çelik kullanılmaktadır. Elin avuç içi ve dorsumundan ya da ayak tabanı ve dorsumundan kayıt edilebilir. Kayıt, hasta rahat, uyanık, otururken veya yatarken yapılır. Tek bir cevap çalışılır ancak bazı laboratuvarlarda birkaç cevap averajlanarak elde edilir²⁴.

Sempatik Deri Yanıtı Değerlendirilmesi

Sempatik deri yanıtının değerlendirilmesi için literatürde ortak bir görüş yoktur. Bazı otörler kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece sempatik deri yanıtının yokluğunu patolojik olarak kabul ederken, bazıları kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kantitatif değerlendirmeyi önerenlerin bir kısmı sadece latans değişkenliğinin değerlendirilmesini önerirken, diğerleri de sadece amplitüd değişiminin incelenmesi gerektiğini düşünmektedir⁵⁰.

Sempatik deri yanıtı yaşla birlikte değişkenlik gösterir, 60 yaş altında hem ellerde hem de ayaklarda gözlenir. 60 yaş üstünde ayaklarda %50, ellerde %73 oranında gözlenir. Genellikle yanıtın amplitüdü ellerde ayaklardan daha fazladır⁵¹.

Sempatik Deri Yanıtı Klinik Kullanımı

Sempatik deri yanıtının klinik nörolojide uygulanması, Shahani ve ark.'nın aksonal nöropatilerde sempatik deri yanıtının alınamamasını saptamasıyla başlamıştır. Daha sonraları nörolojik ve nörolojik olmayan birçok hastalıkta (örn; diyabet, üremi, lepra hastalığı, familyal amiloid nöropati, alkolik nöropati, herediter sensorimotor nöropati tip 1, kronik inflamatuvar nöropati) SSR çalışılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir^{45,52-62}.

Sonuç

Obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla düşük maliyetli, kolay uygulanabilir sempatik deri yanıtı ve kalp hız değişkenliği incelemeleri tercih edilmelidir. Böylece otonomik disfonksiyona bağlı gelişebilecek morbidite ve mortalitenin önüne geçmek mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. Muscle Nerve. 1997; 20: 919-37.
2. Low PA. Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management. 1993;169-197.
3. Toyokura M. Sympathetic skin responses: the influence of electrical stimulus intensity and habituation on the waveform. Clin Auton Res. 2006; 16: 130-5.
4. Akyüz G, Türkdoğan Sözüer D, Turan B, Canbolat N, Yılmaz I, Us O, Kayhan O. Normative data of sympathetic skin response and RR interval variation in Turkish children. Brain Dev. 1999; 21: 99-102.
5. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? J Hypertens Suppl. 1988; 6: 529-31.
6. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest. 1993; 103: 1763-8.
7. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. Circulation. 1998; 98: 772-6.

8. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*. 1998; 11: 1284-9.
9. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*. 1995; 79: 205-13.
10. Xie A, Skatrud JB, Crabtree DC, Puleo DS, Goodman BM, Morgan BJ. Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans. *J Appl Physiol*. 2000; 89: 1333-9.
11. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996; 17: 354-81.
12. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*. 2004; 105:108-16.
13. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med*. 1982; 73: 317-21.
14. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 490-4.
15. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992; 72: 583-9.
16. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*. 1984; 1: 126-31.
17. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, Costes F, Lacour JR, Barthélémy JC. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*. 1999; 100: 1411-5.
18. Hilton MF, Bates RA, Godfrey KR, Chappell MJ, Cayton RM. Evaluation of frequency and time-frequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome. *Med Biol Eng Comput*. 1999; 37: 760-9.
19. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur Respir J*. 2003; 22: 943-50.
20. Roche F, Pichot V, Sforza E, Court-Fortune I, Duverney D, Costes F, Garet M, Barthélémy JC. Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis. *Eur Respir J*. 2003; 22: 937-42.
21. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 144-8.
22. Versace F, Mozzato M, De Min Tona G, Cavallero C, Stegagno L. Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle. *Biol Psychol*. 2003; 63: 149-62.
23. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation*. 1995; 91: 1918-22.

24. Ertekin C. Sentral ve periferik EM. 2006; 195-211, 883-911.
25. Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR. Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1978; 27: 1167-74.
26. Bennett T, Fentem PH, Fitton D, Hampton JR, Hosking DJ, Riggott PA. Assessment of vagal control of the heart in diabetes. Measures of R-R interval variation under different conditions. *Br Heart J*. 1977; 39: 25-8.
27. Ewing DJ, Borsley DQ, Bellavere F, Clarke BF. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*. 1981; 21: 18-24.
28. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve*. 1990; 13: 152-7.
29. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J, Tice D, Reenan A, Swedine S, Halter JB, Porte D Jr. Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes*. 1982; 31: 339-45.
30. Wieling W, van Brederode JF, de Rijk LG, Borst C, Dunning AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologia*. 1982; 22: 163-6.
31. Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol*. 1980; 239: 581-93.
32. Benarroch EE, Opfer-Gehrking TL, Low PA. Use of the photoplethysmographic technique to analyze the Valsalva maneuver in normal man. *Muscle Nerve*. 1991; 14: 1165-72.
33. Benarroch EE, Chang FL. Central autonomic disorders. *J Clin Neurophysiol*. 1993; 10: 39-50.
34. Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver and response revisited. *Mayo Clin Proc*. 1986; 61: 211-7.
35. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982; 285: 1599-601.
36. Low PA, Zimmerman BR, Dyck PJ. Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve*. 1986; 9: 592-6.
37. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J*. 1973; 4: 584-6.
38. Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J*. 1989; 10: 1060-74.
39. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003; 177: 385-90.
40. Smith RP. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Medicine Reviews*. 1998; 2: 69-92.

41. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Przybylowski T, Byśkiniewicz K. Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21: 435-9.
42. Wang GH. The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. II. *Am J Phys Med.* 1958; 37: 35-57.
43. Knezevic W, Bajada S. Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J Neurol Sci.* 1985; 67: 239-51.
44. Flanigan, WF, Wilcox RH, Rechtschaffen A. The EEG and behavioral continuum of the crocodilian, *Caiman sclerops*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1973; 34: 521-38.
45. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984; 47: 536-42.
46. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1553-79.
47. Schondorf R. New investigations of autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol.* 1993; 10: 28-38.
48. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 186-92.
49. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep.* 1996; 19: 104-15.
50. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy.* 2004; 105: 108-16.
51. Cohen AM, Vig PS. A serial growth study of the tongue and intermaxillary space. *Angle Orthod.* 1976; 46: 332-7.
52. Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1997; 37: 399-407.
53. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55: 902-8.
54. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, Spire JP. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve.* 1987; 10: 711-6.
55. Solders G. Autonomic function tests in healthy controls and in terminal uraemia. *Acta Neurol Scand.* 1986; 73: 638-9.
56. Argani H, Ayromlou H, Raisii M. Sympathetic skin response in hemodialysis and renal transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34: 2128.
57. Montagna P, Salv Fi, Liguor R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 1988; 11: 183-4.

58. Tugnoli V, Eleopra R, De Grandis D. Hyperhidrosis and sympathetic skin response in chronic alcoholic patients. *Clin Auton Res.* 1999; 9: 17-22.
59. Ulvi H, Yoldaş T, Yiğiter R, Müngen B. R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients. *Acta Neurol Scand.* 2003; 107: 42-9.
60. Solder G, Andersson T, Persson A. Central conduction and autonomic nervous function in HMSN I. *Muscle Nerve.* 1991; 14: 1074-9.
61. Taly, AB, Arunodaya GR, Rao S, Sympathetic skin response in Guillain-Barre syndrome. *Clin Auton Res.* 1995. 5: 215-9.
62. Malessa R, Ohrmann P, Agelink MW, Brockmeyer NH, Diener HC. [HIV-1 associated autonomic dysfunction (HIVAD)]. *Nervenarzt.* 1996; 67: 147-54.

Yazışma adresi

Dr. Ahmet Turan Evlice
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı
ADANA
E mail:aevlice@yahoo.com