

48591

T. C.
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

MULTİPL SKLEROZDA OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

48591

Uzmanlık Tezi

Dr. Dilek GÜNAL

İstanbul , 1996

İÇİNDEKİLER

	sayfa
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER:	
<u>Tarihçe</u>	3
<u>Anatomi ve Fizyoloji:</u>	
A-Anatomi	3
A1. Sempatik Sinir Sistemi	
A2.Parasempatik Sinir Sistemi	
A3.Santral Otonomik Ağ	
B. Fizyolojik Yanıtlar	9
B1.Genel Fizyolojik Yanıtlar	
B2.Kan Basıncı ve Kalp Hızının Otonomik Kontrolü	
B3.Ter Bezleri ve Deri Kan Damarlarının Otonomik Kontrolü	
<u>Otonomik Fonksiyonların Klinik Değerlendirilmesi :</u>	
A.Otonomik Fonksiyon Bozukluklarının Sorgulanması	11
I. Ortostatik Hipotansiyon	
II. Vazomotor Bulgular	
III. Sudomotor Bulgular	
IV. Diğer	
B. Otonomik Muayene	12

Otonomik Sinir Sistemi Laboratuvarı

A. Amaçları	13
B. Testlerin Gruplanması	13
C. Vakanın Teste Hazırlanması	14
D. Otonomik Sinir Sistemi Testleri:	14
1. Barorefleks Ölçümleri	
I. Derin solunuma kalp hızı yanıtı	
II. Valsalva manevrası	
III. Ayağa kalkışa kalp hızı yanıtı (30/15)	
IV. Ayağa kalkışa kan basıncı yanıtı	
2. Mental Aritmetik	
3. Soğuk Uygulama	
4. Sudomotor Fonksiyonlar	
I. Sayısal sudomotor akson refleksi testi (QSART)	
II. Termoregülebilir ter testi	
III. Elektrodermal aktivite kaydı (Sempatik Deri Yanıtı)	
5. Pupil Fonksiyon Testleri	
<u>Otonomik Sinir Sistemini Etkileyen Hastalıklar</u>	24
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	41
6. ÖZET	46
7. SONUÇLAR	48
8. KAYNAKLAR	I-VI
9. EK	

Otonomik Sinir Sistemi (OSS), bir dönem nörolojinin “Sinderella’sı” olarak kabul edilmişti (1). Otonomik sendromların karmaşıklığı, çeşitliliği , patogenez hakkındaki sınırlı bilgiler ve tedavi olanaklarının kısıtlılığı ilgilenenleri hayal kırıklığına uğrattır ; birkaç vaka tanımladıktan sonra, genellikle başka araştırma alanlarına kayarlardı. Ancak son yıllarda bu görüş değişti. Şimdi anektodlar yerine bilimsel metodlar OSS’ nin dinamiğini , patogenezini ; klinik çalışmalar ise yeni tedavi seçeneklerini ortaya çıkararak OSS’ ni hızla ilerleyen bir bilimsel araştırma alanı haline getirmiştir. Otonomik fonksiyon bozukluklarının sıklıkla nörolojik hastalıklarda morbidite üzerine etkili olduğu bilinir (2). Örneğin multipl skleroz (MS) , serebrovasküler hastalıklar, Parkinson hastalığı, periferik nöropatilerde olduğu gibi. (3-8).

MS’de demyelinizan plaklar spinal kord seviyesinde santral otonomik yolları etkileyerek veya hipotalamus , beyinsapı seviyesinde lezyon oluşturarak otonomik fonksiyon bozukluklarına yol açar (9). OSS disfonksiyonu , hastalarda mesane , barsak ve cinsel problemlere , terleme bozukluklarına neden olabilir (10-15) . Kardiyovasküler sisteme ait kontrol bozuklukları da, OSS fonksiyonları ile ilgili bilgilerin artmasıyla pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir: Noranha (10) ilk kez 1968 yılında hastalarında, %7 oranında ortostatik hipotansiyon saptamış; 1972 yılında Carlidge (11), 50 hastadan oluşan çalışma grubunda %40 terleme bozukluğu gösterirken ; hastaların hiçbirinde ortostatik hipotansiyona ve valsalva yanıtı bozukluğuna rastlamamıştır. Kardiyovasküler testlerden ön önemlisi olan “derin solunuma kalp hızı yanıtı” 1978 yılında ilk kez MS’ de çalışılmış ve etkilenme gösterilmiştir (16). 1987 ve 1989 yıllarında Pentland (17) ve Nordenbo (18) kardiyovasküler refleksleri bir grup

test ile değerlendirmişler ve bozukluk göstermişlerdir. Thomaides (19) ise 10 “sekonder progresif MS” vakasında diğer çalışmaların aksine barorefleks yanıtlarda etkilenme saptamamıştır.

Bu çalışmanın amacı , MS’in diğer bulguları arasında kimi zaman fazla önemsenmeyen otonomik fonksiyon bozukluklarına ait semptom ve bulguları bir bütün olarak değerlendirip; hasta grubumuzda görölme sıklığını ve klinik ile ilişkilerini belirlemektir.



GENEL BİLGİLER

Otonomik Sinir Sistemi (OSS) vücuttaki tüm viseral organları inerve eden , istemsiz olarak çalışan , karmaşık nöral bir organizasyondur (20).

TARİHÇE

Langley ilk kez 1898 yılında “OSS “ terimini kullanmıştır. 1921 yılında Loewi vagusun uyarılması ile ortaya çıkan asetilkolini bulmuştur. Aynı yıllarda Cannon , daha sonra noradrenalin olduğu gösterilen “sempatin”i sempatik trunkusu uyararak elde etmiştir. Dale, kolinerjik ve adrenerjik iletimleri takip eden yıllarda tanımlamıştır (20).

ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

A. ANATOMİ

OSS iki bölüme ayrılır: Bu bölümler torokolomber yolları ile *sempatik sinir sistemi* ve kranial-sakral yolları ile *parasempatik sinir sistemidir*. Kardiyovasküler, solunum , gastrointestinal, renal, endokrin ve diğer sistemler sempatik , parasempatik veya her iki sistemin de etkisi altındadır. Bu iki bölüm farklı ve bazen antagonist fonksiyonlara , farklı nörotransmitterlere ve anatomik yapılara sahiptir (21). Sempatik ve parasempatik lifler yakın ilişkiindedir ve santral otonomik ağ (central autonomic network) tarafından kontrol edilir (22).

A-1. SEMPATİK SİNİR SİSTEMİ (SSS)

SSS’i santral ve periferik yollardan oluşur ve baştan kuyruk sokumuna kadar spinal kolonun her iki yanında uzanan ganglion zincirlerine sahiptir. Preganglionik ve postganglionik nöronlara ayrılır (20). Kontrol merkezi hipotalamusta olmakla birlikte ,

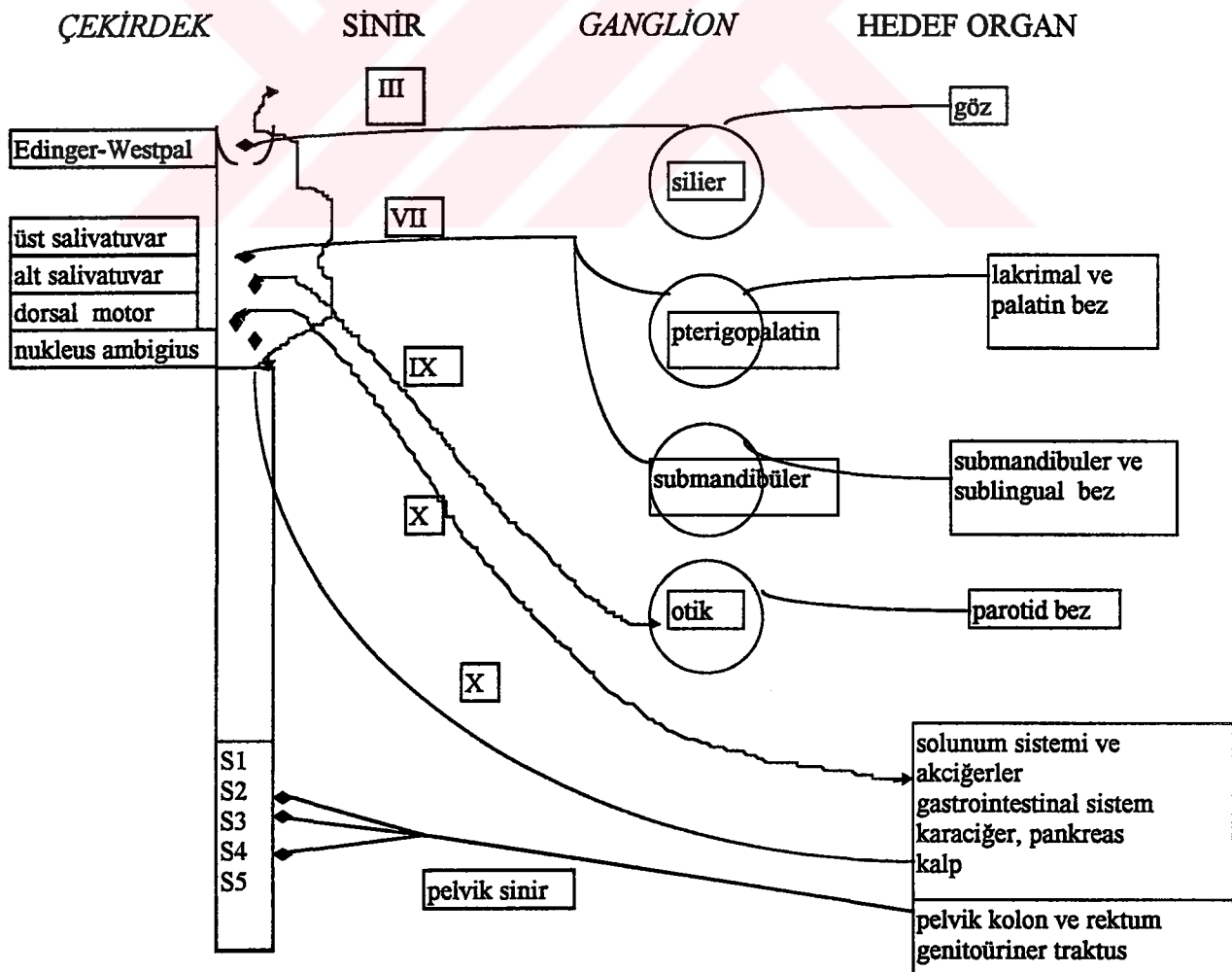
bulbar retiküler oluşum, singulat girus, serebral korteks, amigdala ile bağlantıları vardır. Hipotalamustan inen yollar ; ventrolateral medüller retiküler oluşum, nukleus traktus solitarius, serotonerjik rafe çekirdek, A5 katekolamin hücrelerinden gelerek T1'den L2'ye kadar uzanan intermediolateral kolonlarda sinaps yapar. Spinal korddaki aksonlar ön kökler yoluyla periferik SSS'i ile birleşir. Bu sistem beyaz ve gri ramus , sempatik paravertebral ganglionlar, zincir ve kollateral ganglionlardan meydana gelir (23)(Şekil 1). Üst servikal ganglion C1-C4 seviyesinde , karotid kılıfın arkasında yer alır. Orta servikal ganglion C5-C6 seviyesinde , alt servikal ganglion ise C7-C8 seviyesindedir ve çoğunlukla üst torasik ganglionla birleşerek "stellate ganglion"u oluşturur. Ganglionların sayısı değişiklik gösterse de 3 tane servikal, 10-12 torasik , 4 lomber ve 4-5 adet sakral ganglionla toplam 22-24 adettir (21). Preganglionik myelinli sempatik lifler ganglionda sinaps yaparken ; postganglionik myelinsiz lifler direkt olarak viseral yapılara veya periferik sinirler yoluyla kas ve derideki kan damarlarına , ter bezlerine uzanır. SSS'deki preganglionik lifler kolinerjik , postganglionik lifler ise noradrenerjiktir. Ancak kolinerjik lifler tarafından innerve edilen ter bezleri , kaslardaki bazı vazodilatör lifler ve adrenal medulladaki asetilkolin salgılayan %20 oranında kromofin hücreleri bu genellemenin dışındadır (24). Adrenal medulladaki kromofin hücrelerinin %80'i ise adrenal salgılar.

Noradrenalin ve adrenalinin kısmen farklı etkileri 4 ayrı tip adrenerjik reseptöre bağlanmalarıyla oluşur. Bunlar alfa-1, alfa-2 ve beta-1, beta -2'dir. Alfa-1 reseptörleri vazokontrüksiyon , intestinal relaksasyon ve pupil dilatasyonuna neden olurken ; presinaptik alfa-2 reseptörlerinin uyarılması noradrenalin salınımını inhibe eder. Arteriolde alfa-1 ve 2 reseptörlerinin birlikte bulunduğu , büyük arterlerde ise alfa-1 reseptörlerinin hakim olduğu bilinmektedir . Beta-1 reseptörlerinin uyarılması kalp hızı

A-2. PARASEMPATİK SİNİR SİSTEMİ (PSS)

Hipotalamus ve diğer çeşitli suprabulbar merkezler, PSS'nin iki ana bölümü üzerinde merkezi kontrole sahiptir. "Kranial" bölümde preganglionik nöronlar beyin sapında III, VII, IX, X. kranial sinir çekirdeklerinde; "sakral" bölümde de sakral 2-4 arasında yerleşmişlerdir (21)(Şekil 2). Vagus siniri PSS'in kranial bölümünde en uzun yola sahiptir. Otonomik lifler, vagusun dorsal çekirdeğinin olduğu 4. ventrikülün tabanından kaynaklanır. Nukleus ambiguustan kaynaklanıp kalbe giden lifler dışında, tüm otonomik vagal efferentler vagal nukleustan orijin alır. Sakral yollardaki hücreler ise santral kordun lateralinde yer alırlar ve ön köklerle birleşerek pelvik sinirleri oluştururlar (21,23). SSS'nin aksine PSS'nde postganglionik lifler oldukça kısadır ve ganglion innerve edilen yapılara yakın yer alır (21).

İnsanda hem preganglionik hem postganglionik parasempatik lifler kolinerjiktir.



ŞEKİL 2: Parasempatik Sinir Sistemi (22).

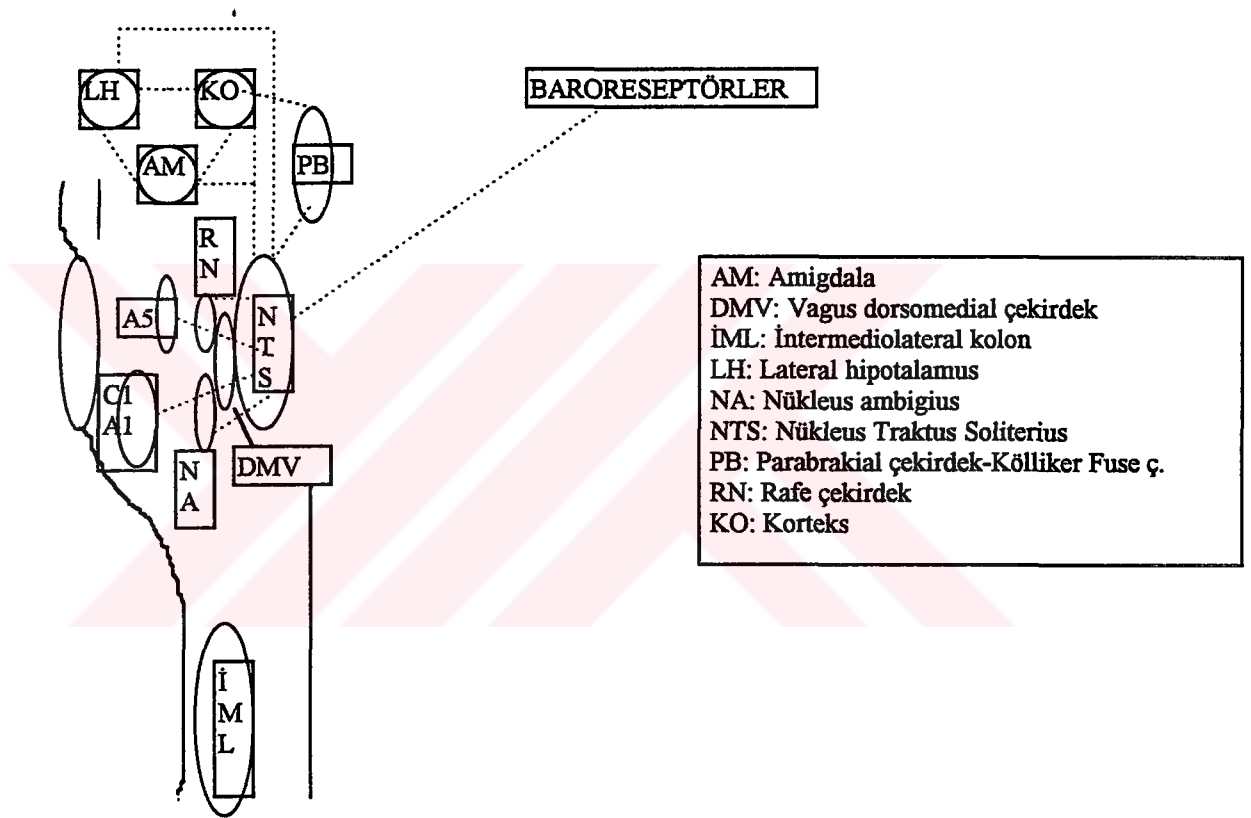
A-3. SANTRAL OTONOMİK AĞ

Son 15 yılda tanımlanan “santral otonomik ağ” sempatik ve parasempatik sistemlerin ortak çalışmasını ve regülasyonunu sağlamaktadır. *Nukleus tractus solitarius* (NTS), yaygın gelen ve giden bağlantıları ile bu ağın beyin sapındaki en önemli yapısıdır (22,25). NTS medulla oblongata dorsomedialinde , vagusun dorsal motor nukleusunun önünde yerleşmiştir. Tat lifleri , kardiyovasküler , solunum ve gastrointestinal sistemlerden gelen otonomik lifleri alır. Bunlar içinde özellikle kardiyovasküler fonksiyonların kontrolü üzerindeki etkisi oldukça önemlidir (Şekil 3). Arterial ve kardiyopulmoner baroreseptörlerden gelen liflerin sonlanma yeri NTS’dir. Arterial baroreseptörleri karotid sinüs ve aortik arkustaki reseptörler , kardiyopulmoner reseptörleri de kısmen daha az tanımlanmış atrial reseptörler oluşturur. Arterial baroreseptörlerin görevi kan basıncının normale yakın değerlerde tutulmasıdır. Kardiyopulmoner reseptörlerin fonksiyonları tam açıklanamakla beraber, bu reseptörlerin atrial doluş ve kasılmalarıyla aktive oldukları bilinmektedir(21). Karotid sinüs lifleri glassofarinjial sinirin petrosal ganglionundan , aortik ve kardiyopulmoner afferent lifler ise vagusun nodoza ganglionundan kaynaklanır. NTS’deki hücrelerin, kardiyovasküler kontrolde önemi olduğu bilinen çeşitli suprasegmental yapılarla karşılıklı bağlantısı vardır (26) (Bakınız şekil 3). NTS’den çıkan aksonlar vagusun dorsal motor çekirdeği, nukleus ambiguus ve intermediolateral kolona giderek ; kalbe ve kan damarlarına giden lifleri oluştururlar. İntermediolateral kolondan çıkan preganglionik lifler “stellate” ganglionda sonlanır ve buradan kalbe , damarlara giden postganglionik lifler kaynaklanır. (23,26).

*Frontal lob*daki çeşitli bölgelerin (superior frontal girus, insular korteks, primer sensorimotor korteks) uyarılması otonomik yanıtla yol açar. Elde edilen yanıtlar kan basıncındaki değişiklik , kalp ve solunum hızında değişiklik , piloereksiyon, pupil

dilatasyonu, gastrik motilitede değişiklik , peristaltik aktivite, salivasyon ve adrenal salgılardaki değişiklerdir(22,23).

Serebellum da otonomik regülasyonda yer alır. Serebellar uyarıyla alınan yanıtlar kardiyovasküler kaynaklıdır ve özellikle fastigial nükleus en önemli yapıdır. Fastigiobulbar uzantıların etkilenmesinde otonomik fonksiyon bozukluğu sıkça görülebilir (22).



ŞEKİL 3: Kardiyovasküler kontrolde önemli santral merkezlerin afferent yolları, şematize edilmiş olarak gösterilmektedir (26).

B. FİZYOLOJİK YANITLAR

B-1 . GENEL FİZYOLOJİK YANITLAR

Sempatik Sinir Sisteminin etkileri; kalp hızında artma , kan basıncında yükselme, terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, bronkodilatasyon, periferik vazokonstrüksiyon, hiperglisemi, peristaltizmde yavaşlama, intestinal sfinkterlerde kasılma, renin ve noradrenalin salınımı ve ejakülasyondur.

Parasempatik Sinir Sisteminin etkileri ; bradikardi, periferik vazodilatasyon, pupilde konstrüksiyon, bronkokonstrüksiyon, peristaltizmde artma, bezlerde salgı artımı, mesane kasılması, penis ereksiyonudur (21).

B-2 . KAN BASINCI VE KALP HIZININ OTONOMİK KONTROLÜ

Arterial kan basıncı vasküler direnç ve kardiyak debi ile doğru orantılı olarak ve kısmen de barorefleks mekanizmaları ile kontrol edilir. Periferik direnci sağlayan vazomotor tonus, ventrolateral medullada intermediolateral kolona uzanan SSS'nin bir grup nöronu tarafından sağlanır. Kardiyak debi ise kalp hızı ve kan volumü ile ilgilidir. Kalp hızı vagus ve sempatik sinirler ile kontrol edilirken ; kan volumü venöz dönüşü bağlıdır. Venöz dönüş çoğunluğu abdominal viserada olan venöz yatak tonusundan etkilenir. Bu sistem de ağırlıklı olarak SSS tarafından innerve edilir (23,26). Karotid sinüs ve aortik arkustaki baroreseptörler ani kan basıncı değişikliklerine karşı hassas yapılardır ve sistemik kan basıncını belli değerlerde tutma görevini üstlenmişlerdir . Kan basıncı düştüğünde , baroreseptörlerden NTS'e ve diğer beyin sapı merkezlerine giden uyarılarda azalma olur ; sempatik aktivitedeki refleks artma vazomotor tonusun artmasına yol açar. Takiben kalbin vagal efferent aktivitesindeki azalma kalp hızını artırır. Kaslardaki sempatik aktivite özellikle diastolik kan basıncı değişikliklerinden etkilenir ve kan basıncındaki akut değişiklikleri tamponlamada çok önemli yeri vardır. Buna karşın uzun süreli kan basıncı kontrollerinde çok az etkilidir (23,24, 26).

B-3. TER BEZLERİ VE DERİ KAN DAMARLARININ OTONOMİK KONTROLÜ

Ekrin ve apokrin olmak üzere iki tip ter bezi vardır. Ekrin ter bezleri epidermisten alt dermise kadar uzanan basit túbüler bezlerdir. Alt kısmı iki tip hücre içeren sekretuvar bölümden oluşur. Hücrelerden bir türü müköz materyal salgılayan koyu, bazofilik ; diğeri ise su ve elektrolitlerin geçişinden sorumlu olan açık asidofilik hücrelerdir. Bu bezler zengin kan damarlarına ve sempatik sinir liflerine sahiptirler. Bunların sempatik innervasyonu kolinerjiktir. Ekrin bezlerin dağılımı farklılık gösterir. Örneğin avuç içinde ve ayak tabanlarında en yoğundur.

İnsanda ter bezlerinin ana görevi ısı regülasyonudur. Belirgin salgılama fonksiyonları olmamasına rağmen, serinlemek için yapılan su sekresyonu sırasında elektrolitler , üre ve bir kısım maddeler bezlerden salgılanır. Tekrarlayan fazla miktarlardaki terlemelerde bezin tuz konsantrasyonu giderek azalır. Nörolojik olarak daha az önemi olan apokrin bezler aksilla, anogenital bölge, areola ve dış kulak yolunda bulunurlar. Bu bezler basit kıvrılmış tüplerdir. Ancak eklin bezlere göre 10 kat daha büyüktür ve süte benzeyen kıvamlı sıvı salgırlar. Ekrin bezlerdekini aksine apokrin bezler için sekretuvar innervasyona ait hiçbir bulgu yoktur ve sempatektomi sonrasında görevlerine devam ederler (27).

Ter bezleri postganglionik kolinerjik lifler ve vazoaktif intestinal peptit tarafından innerve edilir . Derideki kan damarlarının innervasyonu ise postganglionik sempatik noradrenerjik liflerledir(23).

OTONOMİK FONKSİYONLARIN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Otonomik fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülen hastaya yaklaşım , ayrıntılı hikaye ile başlar ; otonomik muayene ve laboratuvar çalışmaları sonrasında klinik ve laboratuvar bulgularının sentezini içerir (28). Modern laboratuvar koşullarında bu fonksiyonların değerlendirilmesi girişimsel olmayan, sayısal (kantitatif) ve kolay tekrarlanabilen testlerle sağlanır.

A-OTONOMİK FONKSİYON BOZUKLUKLARININ SORGULANMASI

Otonomik sinir sistemi, tüm organ sistemlerine dağılan yollarıyla oldukça karışık bir yapıya sahiptir. Hikaye ve fizik muayene otonomik bozukluğun varlığını anlamada ve hangi sistemlerin etkilendiğini saptamada çok önemlidir. Gerektiği durumlarda laboratuvar çalışması ile devam edilebilir.

Hikaye alırken ana semptomların listesinin yapılarak; bunun üzerinden hastanın sorgulanması ve pozitif olan bulgularının başlangıcının, arttıran ve azaltan faktörlerin, yemekle ve günün belli saatleriyle ilişkilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Nörolojik hikayenin yanında özellikle ortostatik bulgular , vazomotor, sudomotor , pupillomotor, mesane , barsak ve cinsel fonksiyonlar sorgulanmalıdır.

I-) ORTOSTATİK HİPOTANSİYON: Ayaktayken veya ani ayağa kalkmayla kendini gösteren “başta boşluk hissi” , “baygınlık” veya “bayılacakmış gibi olma” şeklinde tanımlanır. Ağırlık derecesini ve hastanın günlük aktivitelerine etkisini belirlemek gereklidir. Bulgular erken sabah saatlerinde , yemekten sonra , uzun süre ayakta kalınca , egzersiz veya sıcak banyo sonrası ortaya çıkabilir.

II-) *VAZOMOTOR BULGULAR*: Hasta ilk olarak “üşüme hissi” tanımlayabilir. Bunu takiben periferik nöropatinin somatik bulguları ; cilt renginde değişme ve trofik değişiklikler tarzında ortaya çıkar.

III-) *SUDOMOTOR BULGULAR*: Sorgularken hastalara sıcakta terleyip terlemedikleri ve ter dağılımı sorulur. Ateşliyken , sıcak banyodan sonra terlemeleri , ayak terlemeleri , gözlerde ve ağızda kuruluk sorgulanır.

IV-) *Gastroparezis* kendini iştahsızlık, erken doyma , gaz ve şişkinlik hissi , sık bulantı ve kusmalarla gösterir. Kilo kaybı da önemli noktalardandır. Diare , kabızlıkla dönüşümlü olabilir. *Otonomik diare* gece , fişkırtır tarzda , aralıklı olarak , sindirilmemiş yağ ve lifleri içeren dışkı ile karakterizedir.

Mesane problemleri parasempatik etkilenim nedeniyledir. Başlangıç bulguları idrara başlamada zorluk ve tam boşaltamamadır. Küçük miktarlarda sık idrara çıkma, retansiyon ve takiben taşma tarzında idrar yapmanın belirtisi olabilir.

Cinsel fonksiyon bozuklukları çoğunlukla ereksiyon problemini içerir. Daha nadiren retrograd ejakülasyon olabilir.

Hastaların *pupillomotor fonksiyonları* ile ilgili sorgulamada görmede bulanıklaşma ve parlak ışıkta göz kamaşması akomodasyon ile ilgili problemleri gösterir. Gece görme keskinliğinin düşmesi, pupil çapının karanlığa adapte olamaması nedeniyledir ve sempatik yetmezliği düşündürür (28).

B- OTONOMİK MUAYENE

Nörolojik muayeneye ek olarak birtakım otonomik bulgulara dikkat etmek gerekir:

I-) Kan basıncı, kalp hızı ve vücut sıcaklığı: Kan basıncı ve kalp hızı yatarken ve ayağa kalktıktan 1 dakika sonra ve 5-10 dakika ayakta kaldıktan sonra ölçülmelidir (28).

II-) Deri ve müköz membranların incelenmesi.

III-) Terleme.

IV-)Distrofik değişiklikler.

V-) Pupil ve konjonktiva muayenesi.

OSS LABORATUVARI

Otonomik nöropati şüphesi olan hastada tanıyı desteklemek amacıyla planlanan otonomik fonksiyon testleri ilk olarak girişimsel olmayan (noninvasif) testlerle başlamalıdır ve parasempatik veya sempatik hangi yolların etkilendiğini belirleme amacı taşımalıdır. Bazı olgularda gerektiği koşullarda intraarterial kateterizasyonla daha kesin lokalizasyon yapmak gerekebilir(29). Otonomik fonksiyon testlerinin otonomik yetmezliği ortaya çıkaracak kadar duyarlı olması gereklidir. Bununla beraber spesifik, kolay tekrarlanabilir, uzun zaman almayan ve girişimsel olmayan testler tercih edilmelidir(30).

A. .OTONOMİK FONKSİYON LABORATUVARININ AMAÇLARI

I-)Otonomik yetmezliğin varlığını göstermek.

II-)Otonomik yetmezliğin derecesini ve etkilenen sistemleri (sudomotor, adrenerjik, kardiyovagal) belirlemek.

III-)Otonomik yetmezliğin yayılımını tespit etmek.

IV-)Otonomik lezyonun yerini belirlemek.

B. OTONOMİK TESTLERİN GRUPLANMASI (28,29)

GİRİŞİMSEL OLMAYAN TESTLER:

1. Barorefleks ölçümleri: * Derin solunuma kalp hızı yanıtı

* Valsalva oranı

* Ayağa kalkışa kalp hızı yanıtı

* Ortostatik kan basıncı

* İzometrik egzersiz

2. Ter testleri: * Sayısal sudomotor akson refleksi testi

* Termoreglatuvar ter testi

* Sempatik Deri Yanıtı

3. Sempatik aktivitenin diğer testleri: *Mental aritmetik
*Soğuk uygulama

4. Pupil innervasyon testleri

GİRİŞİMSEL TESTLER

1. Valsalva manevrası
2. Barorefleks duyarlılığı
3. Pressör ilaç kullanımı
4. Plazma noradrenalin seviyesi

C. VAKANIN TESTE HAZIRLANMASI

Vakanın testten 3 saat önce yiyecek , kahve , çay ve nikotin almaması gereklidir. Antidepresan , antikolinergik ilaçlar , öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları (antikolinergik özellikleri nedeniyle) , 9 alfa fludrokortizon, diüretikler , semptomimetik ve parasempatomimetik ilaçlar 48 saat önce kesilmelidir. Sıkı kıyafetler ve korse kullanılmamalıdır. Testten en az 12-14 saat önce alkol alımı olmamalıdır. Hasta 20 dakika yatırılarak dinlendirildikten sonra teste başlanmalıdır (24,29-32).

D. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİ TESTLERİ

1. BARO-REFLEKS ÖLÇÜMLERİ

Daha önce bahsedildiği gibi baroreseptörler kan damarlarında ve kalpte belli kan basıncı değişiklikleri ile uyarılan sinir uçlarıdır. İnternal karotid arter duvarında , özellikle bifürkasyonda (karotid sinüs) ve aortik arkusun duvarında yerleşmiştir. Baroreseptörden gelen lifler medullada NTS'de sonlanır . Bunun yanında kardiyak, renal, pulmoner afferent lifler de spinal kordun lateral kolonu ve vagus yoluyla bu

nukleusa ulaşır . Böylece NTS kardiyovasküler integrasyonda anahtar görevi üstlenir. Özellikle vücut pozisyonu değişikliğine bağlı sistemik kan basıncı oynamalarını kontrol eden baroreseptörler, uzun süreli kan basıncı değişikliklerinde, adapte olma özellikleri nedeniyle, etki gösteremezler (24). Baroreseptörlerin fonksiyonları çeşitli hastalıkların yanı sıra yaşlılarda da azalır. İlerleyen yaşla ortaya çıkan azalmış baroreseptör duyarlılığı arter duvarı esnekliğinin kaybolmasına ve baroreseptörlerdeki dejeneratif değişikliklere bağlıdır(33-35) .

I-)Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı: Derin solunum sırasında kalp hızında değişiklik olur. Kalp hızının inspiyumun sonuna doğru artarken , ekspiyumun sonuna doğru yavaşlaması kardiyak vagal aktivitenin baskılanması nedeniyledir. Bu değişiklikler sağlam vagus fonksiyonu olduğunu gösterir ve vagus kesildiğinde veya atropin verildiğinde kaybolur. Low (30) tarafından en güvenilir kardiyovasküler otonomik test olarak bildirilmiştir ve majör afferent ve efferent yolları vagaldır. Pulmoner mekanoreseptörlerin ve atrial reseptörlerin respiratuvar sinüs aritmisi oluşmasında önemli olduğunu savunan yazarlar vardır (27).

Aşağıdaki faktörler derin solunuma kalp hızı yanıtını etkiler (30):

- *Yaş
- * Solunum hızı ve derinliği
- * Hipokapni
- * Sempatik aktivite
- * Hastanın pozisyonu
- * Salisilatlar ve diğer medikasyonlar
- *Ateş , kalp yetmezliği , egzersiz taşikardisi

Beş saniye inspiyum , 5 saniye ekspiyum olmak üzere 6- 8 siklus yaptırılarak kalp hızı, R-R aralıkları ile hesaplanır. Ektopik atımların ve artefaktların oluşması testin dezavantajlarıdır (30,31). Ekspiyum (E) inspiyum (I) oranı aşağıdaki formülden hesaplanarak ; yaşa uygun değerlerle karşılaştırılır:

$$E / I = R-R \text{ maksimum} / R-R \text{ minimum}$$

II-) Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Yanıtı: Hastanın , en az 15 dakika yatar konumda kaldıktan sonra, 'monometreyi 40 mmHg'ya kadar 15 saniye üflemesi istenir. Valsalva manevrası sırasında , intratorasik basınç artar ve kalp hızında artma olur. Manevranın sona ermesiyle intratorasik basınç düşer ve kalp hızı yavaşlar. Çalışmalar, süreden daha çok rezistansın önemli olduğunu göstermektedir(31). Sonucu etkileyen diğer faktörler şunlardır:

- * Yaş
- * Kişinin pozisyonu
- * Ekspiratuvar basınç
- * Eforun süresi
- * İspiratuvar volüm
- * İlaçlar

Hastanın kooperasyonunu gerektiren bu testte, kayıt yapmadan önce 2-3 kez deneme yapılmalıdır. İntraarterial kan basıncı monitorizasyonu ile yapılan valsalva manevrası elektrokardiyografi (EKG) ile sadece kalp hızı monitorize edilerek yapılanlara göre daha ayrıntılı ve güvenilirdir (30,31). Ancak invazif girişim gerektirmesi pratikte kullanımını engeller ve modern otonomik sinir sistemi laboratuvarlarının "invazif olmayan , kolay tekrarlanabilir teknik" prensibine uygun değildir.

Normal insanlarda intraarterial kayıt yapıldığında valsalva manevrası yanıtının 4 aşamada olduğu görülür : FAZ I: İkinmanın başlaması ile artan intratorasik ve

intraabdominal basıncın abdominal aortaya kompresyonu nedeniyle geçici, 1-2 saniyelik kan basıncı artışı olur.

FAZ II: Venöz dönüşün ve kardiyak debinin azalması ile progresif olarak diastolik ve sistolik kan basıncında düşme gözlenir. Parasempatik geri çekilme ile ortaya çıkan taşikardiye rağmen kardiyak debide azalma ortaya çıkar. Bu aşamada kasa giden efferent sempatik boşalımların artması üzerine periferik direnç ve plazma adrenalin konsantrasyonu artar . Artmış refleks vazokonstriksiyon sayesinde 4 saniye içinde kan basıncındaki düşme durur ve bazen artma kaydedilebilir.

FAZ III: Glottis açıldığında intratorasik basınç normale döner ve aortadaki kompresyonun kalkması nedeniyle 1-2 saniyelik sürede ortalama arterial kan basıncında düşme olur. Bu faz , faz I'in tam tersidir. Takiben sempatik aktivitede ani bir artma olur.

FAZ IV: Venöz dönüş ve kardiyak debi normale dönerek artmasına rağmen periferik damarlarda devam eden vazokonstriksiyon kan basıncının bazal değerlerin üstüne çıkmasına yol açar (Kan basıncı fırlaması =Blood pressure overshoot). Birbuçuk dakikaya kadar uzayan kan basıncının ani artışı sonrasında baroreseptörler uyarılır ve geçici olarak kalp hızında düşme (overshoot bradikardi) ve kan basıncında normal değerlere inme gözlenir (24,30,32,36),

Valsalva manevrasının erken fazlarında kalp hızının dakikada 20-25 vuru kadar artması SSS'i patolojilerinde azalmış veya kaybolmuştur. Faz IV'deki kan basıncı ani artışının olmaması ve faz II'de ortalama kan basıncının dinlenmedeki değerinin %50'sinden fazla düşmesi yine sempatik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu ile uyumludur. Bozuk parasempatik fonksiyon ise kendini faz IV'de görülen kalp hızındaki ani düşmenin (overshoot bradikardi) kaybı ile gösterir (24,36). İntraarterial

kateterizasyonun invazivliğinden kaçınmak için ; valsalva manevrasına kalp hızı yanıtını gösteren ve EKG monitorizasyonu ile elde edilen “valsalva oranı (VO)” hesaplanır :

VO : R-R maksimum(manevra sonrası) / R-R minimum (manevra sırasında)

R-R maksimum (en uzun R-R aralığı) faz IV’deki kalp hızındaki ani düşmeyi , R-R minimum da (en kısa R-R aralığı) faz II’deki taşikardiyi göstermektedir (24,30,31) .

Bu test , primer olarak kardiyovagal fonksiyon hakkında bilgi vermesine karşın , kan basıncındaki değişikliklere ve kardiyak sempatik fonksiyonlara da bağlıdır. Bu nedenle , “derin solunuma kalp hızı yanıtı” ndan daha karmaşıktır. Parasempatik yetmezliği olan hastalarda valsalva oranının normal çıkması , korunmuş kardiyak sempatik fonksiyon nedeniyledir(27,31).

Bulunan değer yaşa uygun normal kontrol değeri ile karşılaştırılır. Bu oranın yaşla beraber düştüğü , akciğer ve kalp hastalarında düşük değerler elde edilebileceği unutulmamalıdır(24).

III-) Ayağa Kalkışa Kalp Hızı Yanıtı (30/15): İnsanlarda dinlenmedeki kalp hızı tonik vagal aktivite tarafından sağlanır ve dinlenmedeki ortalama kalp hızının artması vagal hasarı gösterir. Aktif postural değişiklik olan, yatarken ayağa kalkma hareketi sırasında 500 mililitre civarında kan göğüs kafesinden ayaklara doğru yer değiştirir(24). Bu yaklaşık 15. vuru da (10 saniye sonra) kalp hızında ani artmaya neden olur ve otuz vuru sonra (20. saniye) kalp hızı yavaşlar. “Otuz -onbeş oranı” olarak tanımlanan bu test kardiyovagal fonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir(29-31).

30 / 15 : Vuru 30’da R-R aralığı / Vuru 15’de R-R aralığı

Ayağa kalkmayla ortaya çıkan ani kalp hızı artması ilk aşamada bir egzersiz refleksi olsa da , takiben görülen taşikardi ve bradikardi barorefleks kaynaklıdır (31). Test kardiyovagal fonksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Daha kompleks fizyolojisi olması ve değişkenlerinin tam açıklanamaması nedeniyle güvenilirliği “derin

solunuma kalp hızı yanıtı” testine göre daha düşüktür (27). Başlangıçtaki taşikardi ve takiben gelişen bradikardi , yaşla birlikte azalabileceği için değerler yaşa uyumlu normal kontrollerle karşılaştırılır .Tilt masası kullanılarak yapılan pasif ayağa kaldırma sırasında kalp hızında ani artma yerine daha yavaş bir artma gözlenir ve ek olarak 30. vuruda ortaya çıkan ani bradikardi oluşmaz (24).

IV-) Ayağa Kalkışa Kan Basıncı Yanıtı (Ortostatik Kan Basıncı Monitorizasyonu):

Daha önce bahsedildiği gibi baroreseptörlerin en önemli görevi , vücut yatay pozisyondan dik pozisyona geçtiğinde kan basıncı oynamalarını engellemektir. Ayağa kalkmayla beraber başta ve gövdenin üst kısmında arterial basınçta ani düşme olur. Baroreflekslerin aktivasyonu ve kuvvetli bir sempatik boşalım bunu izler. Arteriolar vazokonstriksiyon ile baş ve gövdenin üst kesimindeki kan basıncı düşmesi en aza indirilir. Böylece bilinç kaybının olması engellenir (30,37).Ancak refleks arteriolar vazokonstriksiyon ve taşikardiye ek olarak başka önemli fizyolojik yanıtlar da ayaktayken kan basıncının belli seviyede tutulmasında rol oynar: Bunlar ; plazma katekolamin seviyesinin artması, renin-aldosteron-anjiotensin sisteminin aktivasyonu, arginin-vazopressin salınımı, refleks venöz konstrüksiyon , azalmış serebrovasküler direnç ve solunumun hızlanmasıdır(24). Normal bir insanda kan basıncında 30 / 15 mmHg ‘ dan fazla düşme beklenmez ve OSS laboratuvarı değerlendirmelerinde anormal kan basıncı yanıtı olarak kabul edilir(30).

Kan basıncı ölçümlerinde sonuçları değiştirecek pek çok faktör vardır: Bunlar ; kullanılan alet , manşonun boyutları, kolun pozisyonu ve ölçen kişideki gözlem farkları olarak sayılabilir. Uygun manşon boyutlarında civalı monometre ile , kolun kalp seviyesinde olduğu ölçümler idealdir(24,27). Bunun yanında son yıllarda geliştirilen fotofletismografik teknikle kan basıncını parmaktan ölçen “Finapres” olarak

adlandırılan cihazlarla brakial manşonlu ölçümler arasında uyum olduğu gösterilmiştir (31).

V-) İzometrik Egzersize Kan Basıncı Yanıtı: Sürekli yapılan kas kontraksiyonu , sistolik ve diastolik kan basıncında , kalp hızında artmaya yol açar. Egzersiz yapan kastan ve merkezden gelen komutla bu gerçekleşir. Efferent lifler kas ve kalbe giderek kardiyak debide ve periferik dirençte artma ve sonuçta kan basıncında artma sağlarlar. Kalp hızındaki erken artış (ilk 30 saniye) vagal geri çekilme ile olurken; 180 saniye sonra elde edilen yanıt (periferik direncin artması ile) sempatik aktivasyona bağlıdır (29,30,38). Sağlıklı insanlardaki kan basıncındaki artma temel olarak kardiyak debide artmaya bağlı olduğu için pozisyonla ve kas kitlesi ile değişiklik göstermez (31).

Test yapılırken, kişiden elle sıkılan bir dinamometreyi 5 dakika süreyle maksimum gücünün %30'u kadar güçle sıkması istenerek; testen önce, sıkma sırasından ve bırakmadan hemen önce kan basıncı ve kalp hızı kaydedilir. Normal kan basıncı yanıtı diastolik kan basıncında 16 mmHg veya daha fazla artmadır. 11-15 mmHg sınırda değer olarak kabul edilir (31). Pek çok kişi 5 dakika sıkmaya dayanamadıkları için 3 dakika bile yanıtı değerlendirmek için yeterlidir. Sempatik otonomik fonksiyonun değerlendirilmesinde klinik test olarak kullanılır (29,31). Khurana (39) ve arkadaşları izometrik el sıkma testinin spesifik, duyarlı, tekrarlanabilir, basit ve girişimsel olmayan bir yöntem olarak OSS laboratuvarlarında önemli bir test olduğunu rapor etmişlerdir.

Barorefleks fonksiyonlarını ölçen yukarıda anlatılan 5 testin sonuçları ile Ewing ve Clark (40) OSS ile ilgili aşağıdaki sınıflamayı yapmışlardır:

1. Normal: Beş test normal veya sınırda.
2. Erken etkilenme: Bir tane test anormal veya 2 tanesi sınırda.
3. Kesin etkilenme: İki test anormal.

4. Ağır etkilenme: Kalp hızı ile ilgili testlerden 2 tanesi anormal ve ek olarak bir veya iki kan basıncı testi anormal veya sınırdadır.

5. Atipik patern: Anormal testlerin herhangi bir kombinasyonu.

2. *MENTAL ARİTMETİK*: Akut stres , örneğin mental aritmetik , yüksek ses ve ağrı sempatik aktivitede artmaya yol açar. Seri yapılan çıkartma işlemlerinden (100-7 veya 1000-77) oluşan mental aritmetik otonomik bir test olarak kabul edilir ve beklenen yanıt sempatik adrenerjik aktivitenin sonucunda kan basıncında ve kalp hızında artmadır. Bu santral kaynaklı sempatik boşalım yoluyla olur (30). Kişilerde kolay adaptasyon olması ve yanıtın değişkenliği nedeniyle bazen normal kontrollerde de yanıt alınmayabilir (27).

3. *SOĞUK UYGULAMA*: Buz parçaları içeren suyun boyna veya ele uygulanması ile ön kol ve deri kan akımında ani yavaşlama olur ve kan basıncında artma kaydedilir. Bu yanıtın afferent ağrı-ısı lifleri ve efferent sempatik vazokonstriktör liflerden oluşan refleks kaynaklı bir yanıt olduğu düşünülür (29). Otonomik laboratuvarlarda sempatik efferent liflerin test edilmesi için kullanılır. Victor (41) ve arkadaşları , normal kişilerde yaptıkları klinik çalışmalarında kalbe ve iskelet kasına ulaşan sempatik akımın farklı yanıtlara neden olduklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada kardiyak sempatik aktivitedeki artma , testin ilk 30 saniyesinde kalp hızında artma ile kendini gösterirken ; iskelet kası sempatik aktivitesindeki artma 2. dakika sonunda arterial kan basıncında artmaya yol açmaktadır .

4. *SUDOMOTOR FONKSİYONLARIN TEST EDİLMESİ*:

Sudomotor fonksiyonların test edilmesinde uyarmanın şekli ve uyarılmış yanıtın kaydı farklılık gösterir:

I-)Sayısal Sudomotor Akson Refleks Testi (Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test = QSART): Postganglionik sempatik sudomotor akson tarafından sağlanan akson

refleksinden oluşur. Akson terminali aktif olarak asetilkolin tarafından uyarılır. Önce antidromik , takiben ortodromik yolla asetilkolin ekrin bezlerde M3 muskarinik reseptörlere bağlanarak ter yanıtı ortaya çıkarır. Normal bir QSART, 1-2 dakikalık bir latans sonrası hızlı bir yükselme yapar ve uyarıdan 5 dakika sonra bazal değerlere düşer. Bu postganglionik sempatik sudomotor yolun sağlam olduğunu gösterir (30,31).

II-) Termoreglatuvar Ter Testi: Efferent sempatik fonksiyonu ölçen bir testir. Vücut sıcaklığının 1 C° yükseltilmesiyle preoptik-hipotalamik bölgede ve daha az oranda deri, spinal kord, abdominal organlarda ısı reseptörleri uyarılır. Termoreglatuvar terleme, kahverengiden kırmızıya dönen indikatör boya (Alizarin kırmızısı) yardımıyla test edilir. Ter testinin bozuk çıkması sempatik efferent aks içinde herhangi bir yerdeki lezyon nedeniyle olabilir (30). Testin avantajı basit , duyarlı olması ve uzun bir aksı taramasıdır. Dezavantajı ise preganglionik, postganglionik veya santral lezyonu ayıramaması , testin sonucunun rakamsal değerler içermemesidir (27,30).

III-) Elektrodermal aktivite kaydı (Sempatik Deri Yanıtı): Elektrodermal aktivite ter bezleri , komşu epidermal ve dermal dokulardan kaynaklanan ve deri yüzeyine uygulanan makroelektrotlarla kaydedilen elektriksel aktivitedir ve sudomotor aktivitenin bir indeksidir (42-44). Spontan veya uyarılmış elektrodermal aktivite kaydedilen yerdeki kutanöz innervasyonun sağlamlığına bağlıdır ve ilgili periferik sinir kesisinde, sempatektomi sonrası kaybolur. Periferik sinir afferentlerinin elektriksel uyarılması çoğunlukla bifazik bir elektrodermal yanıt oluşturur. Başlangıçtaki geçici negativiteyi, pozitif potansiyel izler. Normal kişilerin %30'unda geç negatif potansiyel görülebilir. Ayrıca morfolojik görünüm kayıt sırasında değişikliğe uğrayabilir . Uyarılmış palmar yanıtın ortalama latansı 1.44 , plantar yanıtın ise 1.97 milisaniyedir (42). Dinlenme sırasında epidermis komponentindeki direnç yüksek olduğu için elektrodermal aktivite ter bezlerinin aktivitesini gösterir. Bu elektrodermal aktivitede

ilk geçici negatif yanıtı oluşturur. Terleme arttığında epidermis nemlenecek ve epidermal direnç azalacak ; böylece pozitif elektrodermal potansiyel daha belirginleşerek yüzeysel pozitif yanıt kaydedilecektir (42).

Elektrodermal yanıtın santral kontrolünün arka hipotalamus, mezensefalik retiküler oluşum ve birtakım uyarıcı /inhibe edici suprasegmental etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yanıtın latansı; afferent ileti zamanı , santral işlem zamanı ve son efferent sempatik yollardaki ileti zamanının toplamına bağlıdır (44). Sempatik deri yanıtını spinal , bulbar ve suprabulbar komponentleri olan bir “polisinaptik somato-sematik refleks “ olarak tanımlamak doğrudur. Yanıt , bu nöral yolların ve ek olarak ekrin ter bezlerinin , deri epitelinin sağlam olmasına bağlıdır (24).

Test yapılırken uyarıların en az 30 saniye arayla düzensiz olarak verilmesi yanıtın habitüasyon yapma riski nedeniyle gereklidir. Yanıtların değişkenlik göstermesi nedeniyle bazı araştırmacılar 4-5 ardısıra yanıtı kaydederek ortalama alırken ; diğerleri en büyük amplitüdü yanıtı kabul ederler (24,27,42-44). Latans , amplitüd ve sempatik ileti hızını hesaplamak mümkünse de yanıtın değişkenliği oldukça yüksektir. Bu nedenle “anormal yanıt” beş ardısıra uyarıdan sonra elde edilemeyen yanıt olarak kabul edilir (42,44). Sempatik deri yanıtının en sık çalışıldığı hastalık diabetik periferik nöropati olmakla beraber Multipl Skleroz, Parkinson hastalığı, amyotrofik lateral skleroz olgularında da anormal sonuçlar elde edilmiştir (3, 45-47).

5. PUPİL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: Pupil fonksiyonlarını değerlendirmek zordur ve genellikle pupilin ilaçlara verdiği yanıtı bakılarak yapılabilir (21, 29,48). Kokain (%4) damlatılması sempatik innervasyonun normal olduğu durumlarda pupiller dilatasyon yapar. Okulosematik yollarda bir lezyon olduğunda bu yanıtta azalma veya kayıp beklenir. Altı-hidroksi-amfetamin sadece postganglionik sempatik liflerin sağlam olduğu durumlarda pupiller dilatasyon yapacağı için pre ve

postganglionik okuloempatik lezyonların ayırımında kullanılır. Normal pupilde hiç bir yanıt oluşturmayan adrenalin (%0.1) , postganglionik sempatik liflerin etkileniminde, “denervasyon supersensitivitesi” nedeniyle pupiller dilatasyona yol açar. Normal innervasyonu olan pupilde metakolin (%2.5) veya pilokarpin (%0.125) minimal veya hiç konstrüksiyon yaratmazken ; parasempatik innervasyonun bozuk olduğu durumlarda genellikle miyozis oluşturur (48).

OTONOMİK SİNİR SİSTEMİNİ ETKİLEYEN HASTALIKLAR

OSS hastalıkları kan basıncı , kalp hızı, terleme ve ısı ayarlaması (termoregülasyon), barsak, mesane, seksüel fonksiyonların ; gastrointestinal traktus , pupil ve lakrimal bezlerin fonksiyonlarının kontrolünde bozukluklar olarak kendini gösterir (9). Tablo 1 otonomik bozuklukların sınıflandırmasını içermektedir (49).

TABLO 1: OTONOMİK BOZUKLUKLARIN SINIFLANDIRILMASI:

Primer Otonomik Yetmezlik:

1.Kronik:* Saf Otonomik Yetmezlik

* Shy-Drager sendromu

Parkinson bulgularıyla

Serebellar ve piramidal bulgularla

Multisistem atrofi ile beraber

2. Akut veya subakut disotonomiler

Sekonder Otonomik Yetmezlik:

1. Santral : * Beyin tümörleri , özellikle 3. ventrikül ve arka fossa.

* Multipl Skleroz

* Yaşa bağlı

2. Spinal: * Spinal transvers myelit

* Sirengomyeli

* Spinal tümörler

3. Periferik: * Afferent

-Guillain Barre sendromu

-Tabes Dorsalis

* Efferent

- Diabetes mellitus

-Amiloidoz

-Dopamin beta hidroksilaz eksikliği

* Afferent/efferent

-Ailesel disotonomi (Riley - Day sendromu)

4. Diğerleri: * Otoimmün ve kollajen doku hastalıkları

* Renal yetmezlik

* Neoplazi

* HIV enfeksiyonu

5. İlaçlar

Sekonder otonomik bozukluklar kortikolimbik , hipotalamik , beyinsapı ve spinal kord seviyelerinde otonomik kontrolü etkileyerek klinik bulgulara neden olurlar (9).

Kortikal-limbik-paralimbik etkilenim: Amigdala-hipokampal, singulat , ön frontopolar

ve orbital frontal bölgeleri etkileyen nöbetlerde çok değişik otonomik bulgular

görüldüğü bildirilmiştir. Viserosensoriyel bulgular , örneğin epigastrik aura en sık

temporal lop epilepsilerinde olmaktadır. Ritim bozuklukları , senkop, angina benzeri

göğüs ağrıları kompleks parsiyel nöbetlerde görülebilir. Nöbet sırasında en sık

karşılaşılan otonomik bulgu kalp hızında değişme , özellikle sinüs taşikardisidir (9) .

Hipotalamusun etkilenimi: Hipotalamusun fonksiyon bozukluğu pek çok karmaşık

otonomik bozukluğa yol açar. Bunlar endokrin bozukluklar olacağı gibi , cinsel

fonksiyon bozuklukları da olabilir. En sık rastlanılan sıcaklık kontrolünün

(termoregülasyon) bozulmasıdır. Hipotalamusun demyelinizan , neoplastik, dejeneratif

ve inflamatuvar lezyonlarında hipotermi bildirilmiştir (9).

Beyin sapı etkilenimi: Periaqueductal gri cevher , parabrakial bölge ve medulla oblongatayı etkileyen lezyonlar otonomik bulgulara yol açabilirler. Bunların içinde en önemlisi vazomotor , kardiyovagal ve solunum düzenleyici merkezlerin yer aldığı medulla oblongatadaki otonomik merkezlerin etkilenmesidir(9,29). Beyinsapı veya serebellum tümörleri kendini ortostatik hipotansiyon veya paroksizmal hipertansiyon ile gösterebilir .

Spinal kord etkilénimi: Spinal kordun travmatik lezyonları ağır otonomik fonksiyon bozukluklarına yol açar. Spinal kordun T6 seviyesinin üstünde tam kesisi, vazomotor merkezlerden vasküler yatak ve alt ekstremiteleri innerve eden İntermedia Lateral Kolona giden tüm yolları bloke eder. Azalmış sempatik aktivite nedeniyle bu hastalarda bazal arterial basınç normalin altında seyreder . Aynı hasta grubunda mental aritmetik , soğuk veya sıcak uyaran sonrası görülen hipertansif yanıt da sempatik akım kontrol bozukluğu nedeniyle görülmez. Kan basıncı düşüklükleri daha alt seviyedeki spinal kord lezyonlarında daha az belirgindir. Sıcaklık kontrol bozuklukları spinal kord etkileniminde sık görülen otonomik bulgulardandır (29).

Multipl Sklerozda demyelinizan plaklar otonomik yolları beyinsapı, hipotalamus veya spinal kord seviyelerinde etkileyerek çok çeşitli otonomik bulgulara neden olur. Son yıllarda santral otonomik devrelerin anatomik organizasyonu, nörokimyası ve fizyolojisinin aydınlatılması ile OSS laboratuvarları modern tekniklerle otonomik fonksiyon bozukluklarını kolayca saptamaktadır. Multipl Sklerozlu hastalarda otonomik fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkarılması ; hastaların takibinde ve çeşitli tedavi protokollerine verdikleri yanıtlarda, değerlendirmeye alınması önem taşımaktadır.

MATERYAL VE METOD

HASTALAR VE KONTROLLER :

Hastalar : Marmara Üniversitesi Hastanesi , Nöroloji Anabilim Dalı tarafından Poser'e (50) göre "kesin MS" tanısı ile izlenen 22 hasta çalışmaya alındı. Hastaların klinik değerlendirmeleri Kurtzke (51) genişletilmiş disabilite skorlaması (Expanded Disability Status Scale = EDSS) ile yapıldı. Daha önce periferik sinir iletim çalışmaları yapılan hastalarda anormal sonuçları olan vakalar çalışma grubuna kabul edilmedi.

Kontroller: Yirmi-iki kişi içeren kontrol grubu , sağlıklı hastane personeli ve nöroloji polikliniğine başvuran sistemik ve nörolojik açıdan normal vakalardan oluşturuldu.

OTONOMİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılan hasta ve kontrol grubuna , "Otonomik Fonksiyon Bozuklukları" ile ilgili semptomları içeren standart sorgulama formu (52) uygulandı (EK 1). Otonomik fonksiyonların kardiyovasküler testleri 11.00 - 13.00 saatleri arasında aynı sırayla uygulandı (Tablo 2). Bir vakanın testi yaklaşık 60 dakika sürdü. Testten 3 saat önce kahvaltı yapması ve çay, sigara, kahve, kolalı içecekler kullanmaması sağlandı. Antikolinergikler 48 saat önce , antihipertansifler , soğuk algınlığı ilaçları, her türlü ağrı kesiciler , steroid içeren ilaçlar , semptomimetik, parasemptomimetikler , alfa - beta antagonistleri ve antidepresanlar 24 saat önce kesildi. Vakalara test sabahı sıkı kıyafetleri tercih etmemeleri önerildi. Yirmi dakika yatarak dinlendirildikten sonra teste başlandı. Uygun koşullar koroner bakım ünitesinde sağlandığı için kardiyovasküler otonomik testler burada yapıldı. Civalı sfingomonometre ve standart elektrokardiyografi (EKG) aleti ile dinlenmedeki kalp hızı ve kan basıncı değerleri kayıt edilerek çalışmaya başlandı ve her testten sonra kardiyovasküler bulguların bazal değerlere düşmesi beklendi.

<u>TABLO 2: Çalışmada Kontrol ve Hasta Grubuna Uygulanan Otonomik Testler</u>
<u>(Uygulanım Sırasıyla):</u>
KARDİYOVASKÜLER TESTLER
*Barorefleks yanıtların Değerlendirilmesi:
1. Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı
2. Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Yanıtı (Valsalva Oranı)
3. Ayağa Kalkışa Kalp Hızı Yanıtı (30/15)
4. Ayağa Kalkışa Kan Basıncı Yanıtı
5. İzometrik Egzersize Kan Basıncı Yanıtı
*Diğer Sempatik Fonksiyonların Değerlendirilmesi:
6. Mental Aritmetiğe Kan Basıncı Yanıtı
7. Soğuk Uygulamaya Kan Basıncı Yanıtı
SUDOMOTOR FONKSİYON:
8. Sempatik Deri Yanıtı

KARDİYOVASKÜLER TESTLER:

*Barorefleks Yanıtların Değerlendirilmesi: **1. Derin solunuma kalp hızı yanıtı:** Vakaya sözlü uyarıyla 5 saniye inspiryum , 5 saniye ekspiryum yapması sağlanarak ; 8 siklus yaptırıldı. Bu sırada EKG kaydı yapılarak R-R mesafeleri değerlendirildi. Ekspiryum - inspiryum oranı (E/I) hesaplandı:

$$E/I = R-R \text{ maksimum} / R-R \text{ minimum}$$

Test iki kez tekrarlandı ve yüksek olan oran değerlendirmeye alındı.

2. Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı: Hastanın, monometreye bağlı bir ağızlık yardımıyla 40 mmHg 'lık basınçta 15 saniye üflemesi sağlandı. Manevra sırasında ve

bitimden sonra 45 saniye süreyle EKG kaydı yapılarak (29,31) valsalva oranı (VO) hesaplandı:

$$VO = R-R \text{ maksimum (manevra sonrası) / R-R minimum (manevra sırasında)}$$

Test iki kez tekrarlandı ve yüksek olan oran değerlendirildi.

3. Postural refleks = Ayağa kalkışa kalp hızı yanıtı: Vakanın EKG kaydı kalkmadan hemen önce , kalkış sırasında ve ayaktayken 30 saniye boyunca yapıldı. 30/15

hesaplandı: $30/15 = R-R \text{ 30. vuru / R-R 15. vuru}$

4.Ayağa kalkışa kan basıncı yanıtı (Ortostatik kan basıncı monitorizasyonu):

Dinlenme sırasındaki değerler kaydedildikten sonra vaka ayağa kaldırıldı ve birer dakika arayla tansiyonları ölçülerek kaydedildi. Birinci dakikadaki kan basıncı değeri ile dinlenmedi kan basıncı değeri arasındaki fark “postural kan basıncı değişikliği” olarak kabul edildi ve bu değer 30/15 mm Hg ‘ya eşit veya fazla olması anormal kabul edildi (31).

5. İzometrik egzersize kan basıncı yanıtı:Vakanın maksimum gücüyle dinamometreyi sağ eliyle sıkması istenerek ; bu gücün %30’u hesaplandı. Hasta bu gücü 3 dakika süreyle uyguladı. Diastolik kan basıncında en az 16 mmHg’lık artma literatürde bildirilmiş normal yanıtı (31). Test iki kez tekrarlanarak yüksek değer kabul edildi.

***Diğer Sempatik Sinir Sistemi Testleri: 1. Mental aritmetiğe kan basıncı yanıtı :**

Vakanın dinlenmedeki kan basıncı değeri kaydedildikten sonra seri şekilde önce 100-7 , daha sonra (eğitimi izin veren hastalarda) 1000-77 hesaplamalarını yapması sağlandı ve 5.basamak işlemi yaparken vital bulguları kaydedildi. Sistolik kan basıncı farkı değerlendirildi.

2. Soğuk uygulamaya kan basıncı yanıtı: Vakanın dinlenmedeki değerleri

kaydedildikten sonra , sağ elinin buz parçaları ile 4 dakika temas etmesi sağlandı. Bu

süre içinde kalp hızı sürekli monitorize edildi ve 4 dakika sonunda kan basıncı değerleri kaydedilerek dinlenmedeki değerlerle farklar kaydedildi.

SUDOMOTOR FONKSİYON: Sempatik Deri Yanıtı (SDY) : Uygun sıcaklıkta, sessiz, hafif karartılmış laboratuvarında vakaya, standart yüzeyel elektrotlarla oturur pozisyonda bpalmar , yatar pozisyonda biplantar kayıt yapıldı. Aktif elektrot avuç içine ve ayak tabanına , aktif olmayan elektrot el ve ayak sırtına aseton ve musluk suyu ile gerekli temizleme yapıldıktan sonra yerleştirildi. Otuz saniyeden daha uzun , düzensiz aralıklarla kayıt edici elektrotun karşı tarafındaki median sinire (70 mV, 0.1 sn) ve tibial sinire (100-110 mV, 0.1 sn) uyarı verilerek 5 ardısıra SDY'leri kaydedildi.

İSTATİSTİK: Kalp hızı yanıtları: Bir test sonucunun “normal” veya “anormal” olması kontrol grubunun değerlerine göre belirlendi. Derin solunuma, valsalva manevrasına, ayağa kalkışa kalp hızı yanıtları yaşla farklılık gösterdiği için %95 güven aralığı (Confidence Interval = CI) her faktör için bulunan değerler standart hatasından (standart error) hesaplandı (53,54). Yüzde 95 güven aralığının alt sınırı dikkate alındı.

Kan basıncı yanıtları: Ayağa kalkışa kan basıncı yanıtı (ortostatik kan basıncı değişikliği) değerlendirmesinde , Mayo Klinik Otonomik Sinir Sistemi Laboratuvarı “anormal” değeri olan , birinci dakika sonunda sistolik ve diastolik kan basıncı düşmesinin 30/15 mmHg'ya eşit veya fazla olması kabul edildi (31). İzometrik egzersize kan basıncı yanıtı , kontrol grubu esas alınarak değerlendirildi. Ortaya çıkan sistolik kan basıncı farkının , kontrol grubunun ortalama değerinin 2 standart sapma (SD) farkından düşük olması “anormal” kabul edildi (Ortalama \pm 2 SD) (53,54).

Kardiyovasküler otonomik fonksiyon testlerine göre patoloji saptanan hastalar , Ewing ve Clark (40)'ın değerlendirmesi esas alınarak üç etkilenme derecesine ayrıldı.

Tüm hastalarda, etkilenme dereceleri ile EDSS'ler ve hastalık süresi arasındaki ilişki "Pearson korelasyon katsayısı" kullanılarak çalışıldı.

SDY sonuçları değerlendirilirken, hastaların ve kontrollerin ortalama latansları hesaplandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiksel farklılık "t testi , bağımsız gruplar için " ile çalışıldı.



BULGULAR

Klinik Bulgular: Çalışmaya katılan 22 hastanın (20 kadın, 2 erkek) ortalama yaşları 37 ± 8 (20-50) idi. Hastaların ortalama hastalık süresi 8 ± 6 (2-23) yıl , ortalama EDSS'leri 1.8 ± 1.1 (1-4.5) idi. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 22 (19 kadın , 3 erkek) kişilik kontrol grubunun ortalama yaşı 35 ± 8 (23-50) olarak hesaplandı. Hastaların otonomik semptomları içeren sorgulamalarının sonuçları tablo 4 'de görülmektedir. Otonomik semptomlar 7 gruba ayrıldı ve 20 hasta (%90) , en az bir otonomik semptom bildirdi.

TABLO 4 : KLİNİK BULGULAR		
	<i>Hastalar</i>	<i>Kontroller</i>
toplam	n= 22	n=22
Kadın	20	19
Erkek	2	3
ortalama hastalık süresi	8 ± 6 (2-23) yıl	
ortalama EDSS	1.8 ± 1.1 (1-4.5)	
<u>Otonomik Semptomlar</u>		
Ortostatik baş dönmesi	12/22 , %54	12/22, %54
Vazo-sekretomotor şik.	12/22, %54	1/22, %4
Postprandial şik.& abdominal ağrı	9/22 , %45	11/22, %50
Otonomik diare	2/22 , %9	—
Konstipasyon	5/22, %22	3/22, %13
Mesane problemleri	11/22, %50	—
Seksüel problemler		
libido kaybı	6/22, %27	5/22, %22
libido artışı	2/22, % 9	—

EDSS: Genişletilmiş disabilite skorlaması (Expanded Disability Status Scale)

Otonomik Sinir Sistemi Laboratuvar Testleri:

KARDİYOVASKÜLER TESTLER: *Barorefleks fonksiyon testleri: Yirmi iki

hastanın barorefleks fonksiyonlarının değerlendirilmesi, Tablo 5 'de , çalışmadaki kontrol grubunun yaşa göre normal değerleri ve Mayo Klinik laboratuvarının yaşa göre normal değerleri ile beraber gösterilmiştir.

TABLO 5 : BAROREFLEKSLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TABLO 5-A:	<u>Yaş</u>	<u>Hasta</u>	<u>Kontrol</u>	<u>Mayo Klinik normalleri</u>
Kalp Hızı Yanıtları: 1.DERİN SOLUNUM E/I	20-29		(n=6) >1.22	>1.20(20-24 yaş) >1.18(25-29 yaş)
		no1:1.25		
		no2:1.51		
		no3:1.19		
	30-39	no4:1.35		
			(n=9) >1.17	>1.16(30-34 yaş) >1.14(35-39 yaş)
		no5:1.18		
		no6:1.45		
		no7:1.40		
		no8:1.33		
		no9:1.22		
	40-50	no10:1.35		
		no11:1.41		
		no12:0.96		
no13:1.60				
no14:1.17				
		(n=7) >1.10	>1.12(40-44 yaş) >1.11(45-50 yaş)	
no15:1.25				
no16:1.05				
no17:1.74				
no18:1.13				
no19:1.63				
no20:1.37				
no21:1.36				
no22:1.05				

Anormal değerler , Sınırdaki değerler

TABLO 5-B: 2. VALSALVA ORANI				
<u>Yaş</u>	<u>Hasta</u>	<u>Kontrol</u>	<u>Mayo Klinik normalleri</u>	
20-40		(n=15) 1.40	≥1.50	
	no1:1.63			
	no2:2.01			
	no3:1.47			
	no4:2.			
	no5:1.85			
	no6:1.41			
	no7:1.57			
	no8:1.46			
	<u>no9:1.36</u>			
	no10:1.28			
	no11:1.97			
	no12:1.82			
	no13:1.70			
	no14:1.47			
40-50		(n=7) 1.37	≥1.45	
	<u>no15:1.29</u>			
	no16:1.9			
	no17:1.8			
	no18:1.81			
	no19:1.66			
	no20:1.50			
	no21:2.			
	no22:1.8			

Anormal değerler

TABLO 5-C: 3. 30/15					
	<u>Yaş</u>	<u>Hasta</u>	<u>Kontrol</u>	<u>Mayo Klinik normalleri</u>	
POSTÜREL REFLEKS	20-29		(n=6) >1.21	> 1.17(20-24 yaş) >1.15(25-29 yaş)	
		no1:1.35			
		no2:1.45			
		no3:1.06			
		30-39	no4:1.12	(n=9) >1.15	>1.13(30-34 yaş) >1.11(35-39 yaş)
			no5:1.30		
			no6:1.46		
			no7:1.60		
			no8:1.23		
			no9:1.33		
			no10:1.46		
			no11:1.11		
			no12:1.10		
			no13:1.33		
		no14:1.40			
	40-50		(n=7) >1.14	>1.09(40-44 yaş) >1.08(45-50 yaş)	
		no15:1.14			
		no16:1.17			
		no17:1.18			
		no18:1.15			
		no19:1.33			
		no20:1.37			
		no21:*			
	no22:1.28				

Anormal değerler

Sınırdaki değerler

*Teknik nedenle bakılamadı

Ayağa kalkışa kan basıncı yanıtı sonuçları değerlendirilirken no3 ve no4 olarak sıralanan iki hastanın kan basıncında 30/15 mmHg'lık düşüş gözlemlendi ve hastalar semptom bildirdiler. Kontrollerde anormal kan basıncı yanıtı gözlemlenmedi.

İzometrik egzersize kan basıncı yanıtının değerlendirilmesinde diastolik kan basıncı farkı kontrollerde ortalama 37 ± 10 mmHg, hasta grubunda 33 ± 8 mmHg idi. Kontrollerin değerleri esas alınarak hesaplanan "normal" değeri 17 mmHg, Mayo Klinik Laboratuvarı değerlerine göre ise 16 mmHg idi. Bu "normal" değer dikkate alınarak bir hastanın (no18: 15 mmHg) test sonucu anormal olarak değerlendirildi. Kontrollerde anormal kan basıncı yanıtı saptanmadı.

Baroreflaks testlerde 10 hastada (%45.5) patolojik yanıt elde edildi. EDSS ve hastalık süreleri ile baroreflaks yanıt etkilenimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için hastalar istatistiksel değerlendirmeye alındı (Tablo 5). Baroreflaks etkilenimi ile hastalık süresi ($r=0.043$, $p= 0.846$) ve EDSS ($r=0.297$, $p= 0.178$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

TABLO 6 : Barorefleks yanıtlarda bozukluk olan hastalar.

Hasta no:	EDSS	Hastalık süresi(yıl)	Barorefleks etkilenim derecesi
3	4.5	7	3
4	1	6	2
9	1.5	4	1
10	1.5	3	1
11	1.5	3	1
12	1.5	6	2
15	1	4	1
16	2.5	12	1
18	3.5	12	1
22	2	20	1

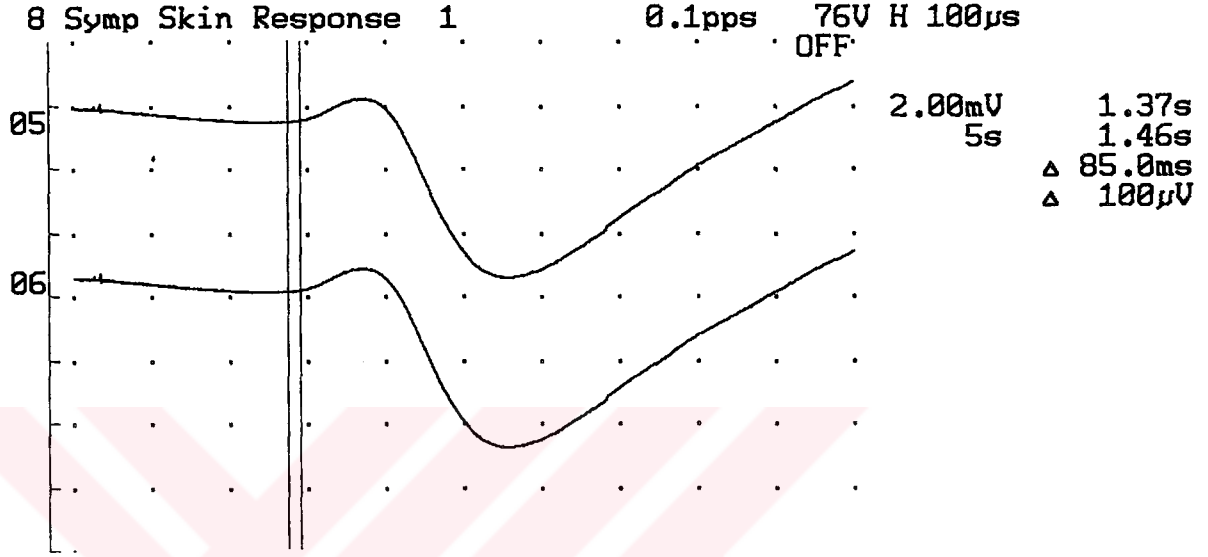
1= erken etkilenme 2= kesin etkilenme 3= ağır etkilenme

Ewing ve Clark (40) tarafından yapılan derecelendirme: *Normal*: Beş test normal veya sınırda. *Erken etkilenme*: Bir tane test anormal veya 2 tanesi sınırda. *Kesin etkilenme*: İki test anormal. *Ağır etkilenme*: Kalp hızı ile ilgili testlerden 2 tanesi anormal ve ek olarak bir veya iki kan basıncı testi anormal veya sınırda. *Atipik patern*: Anormal testlerin herhangi bir kombinasyonu.

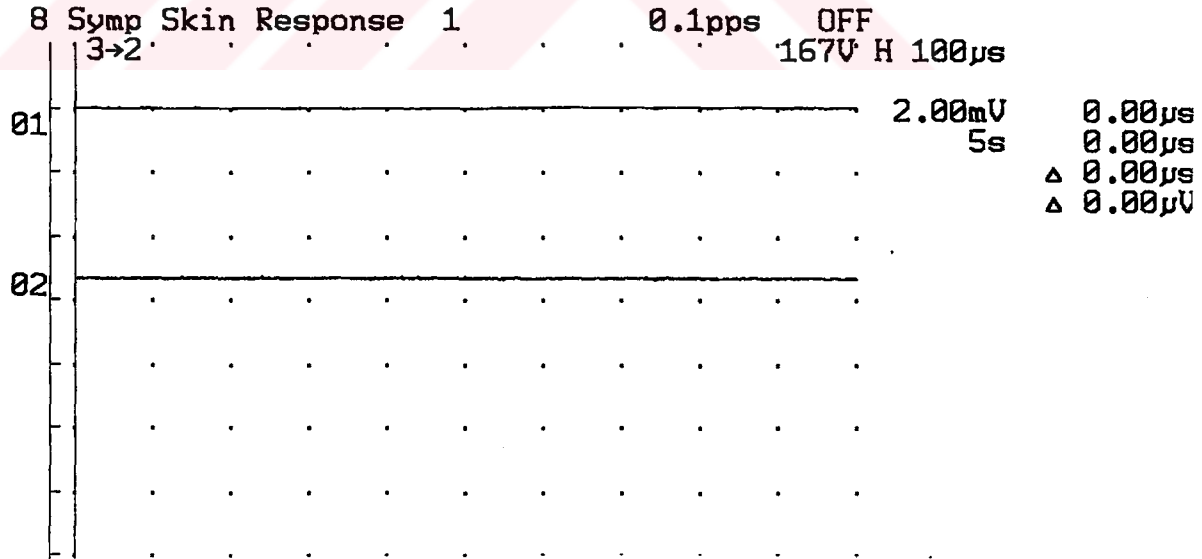
*Diğer Sempatik Sinir Sistemi Testleri: Mental aritmetiğe sistolik kan basıncı yanıtı testinde, kontrollerde ortalama sistolik kan basıncı artışı 21 ± 8 mmHg, hasta grubunda 17 ± 7 mmHg idi. Kontrollere göre hesaplanan "normal", kan basıncı yanıtında 5 mmHg üstünde artışı ve hasta grubunda 3 kişinin (hasta no 1,15,21), kontrol grubunda da bir kişinin 5 mmHg'nın artış ile "sınırdaki" yanıt verdiği görüldü. Soğuk uygulamaya kan basıncı yanıtı testinde hasta grubunda 16, kontrol grubunda 10 kişide sistolik ve diastolik kan basıncı değişikliği gözlenmedi. Sonuçlar anlamlı kabul edilmedi.

SUDOMOTOR FONKSİYON: Sempatik Deri Yanıtı (SDY): Hastalardan 4 tanesinde (%18) bupalmar , biplantar SDY kaydedilemedi ve “anormal” yanıt kabul edildi (Şekil 4).

4-A



4-B



ŞEKİL 4: A. Sol üst ekstremiteden elde edilen iki ardışır Sempatik Deri Yanıtı (SDY) görülmektedir.

B. SDY alınmayan bir hastanın kaydı görülmektedir.

SDY'nin kontrol grubu ve hasta grubunda elde edilen ortalama latansları , literatürdeki değerlerle birlikte tablo 6 'de görülmektedir. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında, SDY latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($t=1.027$, $p = 0.3106$).

TABLO 6 : Sempatik Deri Yanıtı Ortalama Latansları (msn):

	<u>Kontrol</u>	<u>Hasta</u>	<i>Mayo Klinik(42)</i>	<i>Uncuni (44)</i>
üst ekstremitte				
sağ	1.47±0.16	1.50±0.22		
			1.44	1.51±0.15
sol	1.51±0.22	1.51±0.23		
alt ekstremitte				
sağ	2.16±0.35	2.21±0.27		
			1.97	2.09±0.31
sol	2.21±0.27	2.22±0.29		

SDY alınmayan 4 hastanın barorefleks yanıtları da bozuk elde edilmişti.

Yirmiki hastadan otonomik testlerinde bozukluk saptanan 10 hastanın , etkilenen otonomik testleri ve en sık saptadığımız otonomik semptomları tablo 7 'de görülmektedir:

TABLO 7: Otonomik Etkilenme Saptanan Hastalar:

Hasta no:	BR Testleri	SDY	OTONOMİK SEMPTOMLAR		
			Ortostaz ,	vazo-sekretomotor ,	mesane
3	ağır etkilenim	<i>Anormal</i>	+	+	-
4	kesin etkilenim	<i>Anormal</i>	--	+	+
9	erken etkilenim	Normal	+	+	+
10.....	erken etkilenim	<i>Anormal</i>	-	+	+
11.....	erken etkilenim	Normal	+	+	+
12.....	kesin etkilenim	<i>Anormal</i>	--	+	--
15.....	erken etkilenim	Normal	+	+	+
16.....	erken etkilenim	Normal	--	+	+
18.....	erken etkilenim	Normal	+	+	--
22.....	erken etkilenim	Normal	+++	-	-

BR: Barorefleks SDY: Sempatik Deri Yanıtı

TARTIŞMA

Son 10 yıl içinde Otonomik Sinir Sisteminin (OSS) ; kolay , noninvazif ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan , geçerli testlerin geliştirilmesi ile bazı hastalıklarda otonomik bozuklukların bilinenden daha önemli rolü olduğu ortaya konmuştur(55). Bu hastalıklarda biri de Multipl Skleroz (MS) dir. Demyelinizan plaklar , santral otonomik yolları spinal kord, hipotalamus ve beyinsapı seviyelerinde etkileyerek çok çeşitli otonomik fonksiyon bozukluklarına yol açabilirler (23). MS’de otonomik disfonksiyon ile ilgili çalışmalar çoğunlukla sudomotor fonksiyonları içermekle beraber (10,11); kardiyovasküler otonomik kontrol bozuklukları da araştırılmıştır. Ortostatik kan basıncı anormallikleri (18,56), beş çalışmadan dört tanesinde “derin solunuma kalp hızı yanıtı”nda bozulma (17,18,56-58) , üç çalışmada da izometrik egzersize yetersiz kan basıncı yanıtı (17,18,56) MS’li vakalarda bildirilmiştir. Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen ortalama hastalık süresi kısa ve disabilitesi düşük (8 yıl , 1.8) 22 MS hastasının yer aldığı bu çalışmada , hastaların %90’ ı en az bir otonomik semptom bildirmiştir. En sık bildirilen semptomlar deride renk değişikliği, ağız ve gözlerde kuruma veya salgı artması şikayetlerini içeren vazomotor semptomlar , mesane problemleri ve ortostatik baş dönmesidir. OSS laboratuvar çalışmasında ; hastalardan 10 tanesinde kardiyovasküler kontrol mekanizmasında etkilenme ortaya konulmuştur. Bu hastalardan yedisinde bir testte anormal yanıt (erken etkilenme) , iki vakada iki testte anormal yanıt (kesin etkilenme) ve bir vakada da iki bozuk kalp hızı yanıtı, bir bozuk kan basıncı yanıtı (ağır etkilenme) saptanmıştır. Ağır disabilitesi olmayan bu hasta grubunda otonomik tutulum sık olmasına rağmen , %70 hastada (7/10) bu etkilenim erken evrededir.

MS’de otonomik disfonksiyonu araştıran çalışmalarda değerlendirmeler tek tek testler ele alınarak yapılmaya çalışılmış ve çoğunlukla heterojen sonuçlar elde edilmiş ve bu sonuçlar demyelinizan lezyonların yaygın dağılımına bağlanmıştır (17,56).

OSS fonksiyon testlerinin indirekt olarak bilgi verdikleri düşünülerek ; hiçbir zaman tek bir testin sonucuna dayanılarak “otonomik nöropati” tanısı konmamalıdır .Bu testlerin sonuçlarının sağlıklı kişilerde de değişiklik gösterdiği ve farklı testlerin farklı fizyolojik temellere dayandığı bilindiğinden OSS’nin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde birbiriyle ilişkili test gruplarının kullanılması gereklidir (34) . Bu çalışmada hastalık süreleri , klinik bulguları ve semptomlarından başlanarak kardiyovasküler refleks yanıtlar ve sempatik deri yanıtı (SDY) bir bütün olarak , her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmiş ; otonomik etkilenimin olup olmadığına ve varsa etkilenim derecesine , klinik ve hastalık süresiyle ilişkisine bakılmıştır. Hastaların disabiliteleri ve hastalık süreleri ile baroreflaks yanıt etkilenimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p= 0.846$, $p= 0.178$). Nordenbo (18) ve arkadaşları da benzer şekilde , 30 MS hastası içeren çalışmasında klinik bulgular ve otonomik kardiyovasküler yanıtların etkilenmesi arasında belirgin ilişki bulamamıştır. MS ‘de hastalığın progresyonunu ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı değerlendirmede kullanılan en önemli kriterlerden biri olan Kurtzke genişletilmiş disabilite skalasının (EDSS) , mesane ve barsak fonksiyonlarına ait semptomlar dışında otonomik fonksiyonlarla ilgili parametre içermemesi dikkat çekicidir. Bu nedenle , EDSS’in OSS’deki değişiklikleri yansıtmadığı düşünülmüştür.

Sadece OSS fonksiyon bozukluğu ile kendini gsterenen akut MS ataklarının bildirilmiş olması da (21) serebral merkezlerin selektif etkileniminin varlığını göstermektedir. Kardiyovasküler refleks yanıtların temelini oluşturan baroreseptörlerin görevi , özellikle vct pozisyon değişiklikleri sırasında sistemik kan basıncını sabit değerlerde tutmaktır (24). Baroreflaks mekanizmasındaki bozukluk nedenlerinden biri

. özellikle yaşla birlikte baroreseptör duyarlılığının azalmasıdır (24,33).

Baroreseptörlerden beyin sapındaki kontrol merkezi nukleus traktus solitarius (NTS)'a gelen afferent liflerin etkilenmesi veya beyin sapı etkilenimi nedeniyle NTS'in gelen farklı sinyallerin değerlendirilememesi , barorefleks yanıtlardaki bozukluğun diğer nedenleri olarak bildirilmektedir (33) . NTS'e gelen liflerin etkilenmesi diabetes mellitus, alkolizm gibi tablolarda daha mümkün görülmekle beraber henüz tam açıklık kazanmamıştır . MS' de ise kardiyovasküler integrasyonda anahtar görevi olan NTS'nin ve bağlantılarının demyelinizan plaklarla etkilenimi sonrasında bu fonksiyonunu yerine getirememesi, barorefleks mekanizmadaki bozuklukların en olası açıklamasıdır (23,33). Klinikte , ortostatik başdönmeleri , senkoplar , halsizlik ortaya çıkarak hastanın yaşam kalitesini daha da düşmesine neden olabilir (40). Atrial fibrilasyon veya diğer ileti problemleri ani ölümlere yol açabilir (59).

Kardiyovasküler yanıtlardan olan, kısmen santral etkili olmasına rağmen sempatik efferent yollar hakkında bilgi veren mental aritmetik ve soğuk uygulama testleri, "otonomik disfonksiyonu tarama testleri" içinde olmamasına rağmen bu çalışmada yer almıştır. Mental aritmetiğin, normal kişilerde de adaptasyona yol açması nedeniyle çok güvenilir bir test olmadığı bilinir (31). Çalışmada MS grubundan üç , kontrol grubundan bir kişi mental aritmetik testine "sınırdan" kan basıncı yanıtı vermiştir. Bu "sınırdan" değerler hastaların değerlendirilmesinde değişiklik yaratmamıştır. Soğuk uygulama testinde ise kontrollerde ve hasta grubunda belirgin refleks yanıt elde edilemediği için teknik açıdan yetersiz olduğu düşünülmüştür.

Son yıllarda sudomotor fonksiyonları değerlendiren Sempatik Deri Yanıtı (SDY)'ı , diğer OSS fonksiyon testleri ile beraber otonomik disfonksiyonu belirlemede kullanılmaya başlanmıştır. Shahani (60) ve arkadaşları periferik nöropatili hastalarda derin solunuma kalp hızı yanıtı ve SDY'nın otonomik disfonksiyon semptomları ile

uyumlu sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Uygulama kolaylığı nedeniyle SDY, kalp hızı yanıtları (derin solunuma , valsalva manevrasına, ayağa kalkışa veya vertikal tilte) ve kan basıncı yanıtları (ayağa kalkışa veya tilte , izometrik egzersize) ile beraber “otonomik fonksiyonu temel tarama testleri” arasında yer almaktadır (48). Ancak spinal , bulbar ve suprabulbar komponentleri olan polisaptik bir refleks olması nedeniyle SDY’nın latansı , afferent ileti toplama , santral işlem zamanı ve pre-postganglionik liflere bağlıdır(44) . Ayrıca , oda sıcaklığı, kullanılan iletken jelin özelliği , hastanın anksiyetesi gibi faktörlerden kayıt etkilenmektedir (48). Bu nedenlerle , elektriksel uyarı sonrası elde edilemeyen SDY’nın “anormal “ yanıt kabul edilmesi ; latans ve sağ-sol farkının anlamlı olmadığı konusunda çoğu çalışmacılar fikir birliğindedir (24,42). Buna karşın SDY’nın amplitüdünü , latansını ve sağ-sol farkını değerlendirmeye alan çalışmalarda MS hastalarında “anormal” yanıt görülme sıklığı %75’e kadar çıkmaktadır (3,12). Bu çalışmada, 5 ardısıra uyarı sonrasında SDY’leri , dört ekstremitede kaydedilemeyen hastaların testleri “anormal” yanıt kabul edilmiştir. Yirmiiki MS’li hastanın 4 tanesinde SDY elde edilememiştir. Tablo 8 ‘de görüldüğü gibi bu 4 hasta barorefleks yanıtları bozuk olan hastalardır. Barorefleks yanıt etkilenimi ve bozuk SDY saptanan hastalardan birinde ağır etkilenme, 2 hastada kesin etkilenme , bir hastada da erken etkilenme saptanmıştır.

Bu çalışmada, benzeri çalışmalardaki gibi (17-19,56,58) , otonomik fonksiyon bozukluğu ile Manyetik Resonans Görüntüleme arasındaki ilişki çalışılmamıştır. MS’in demyelinizan plaklarının multifokal olması nedeniyle , otonomik bozukluk ile anatomik lokalizasyon ilişkisinin öncelikle santral sinir sisteminin monofokal hastalıklarında belirlenmesi daha uygundur.

MS’de otonomik sinir sistemi etkilenimi disabilitesi az , hastalık süresi kısa olan vakalarda bile oldukça sık görülebilir. Hastaların otonomik disfonksiyona ait

semptomlar açısından ayrıntılı sorgulanmaları ve girişimsel olmayan , kolay uygulanabilen test gruplarıyla otonomik tutulumun varlığı ve etkilenim derecesi belirlenmelidir. Hastalığın progresyonunu ve tedaviye verdiği yanıtı izlemede Kurtzke genişletilmiş disabilite skalasına ek olarak otonomik fonksiyonların da değerlendirilmesi önem taşımaktadır.



ÖZET

Multipl Sklerozda (MS) otonomik sinir sistemi etkilenimini belirlemek amacıyla , ortalama hastalık süresi 8 yıl , ortalama disabilite skoru (EDSS = expanded disease status scale) 1.8 olan 22 MS hastası ve 22 kontrole otonomik semptomlarla ilgili standart sorgulama ve 8 standart test uygulandı. Hastaların %90'ı en az bir otonomik semptom bildirirken ; en sık ortostatik , vazosekretomotor ve mesaneye ait problemler mevcuttu. Barorefleks yanıtlar , derin solunuma , valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı , ayağa kalkışa kalp hızı ve kan basıncı yanıtı ve izometrik egzersize kan basıncı yanıtı ile değerlendirildi. Hastalardan 10 tanesinde (%45.5) barorefleks yanıtlarda etkilenme saptandı. Bu hastaların 7 tanesinde erken etkilenme , 2 tanesinde kesin etkilenme ve bir tanesinde de ağır etkilenme ile uyumlu test sonuçları elde edildi. Mental aritmetik testinde , hasta grubunda üç , kontrol grubunda bir kişi "sınırdan" kan basıncı yanıtı verirken ; soğuk uygulama testinde kontrol ve hasta grubunda anlamlı test sonucu elde edilmedi. Hastalar ve kontrollere sempatik deri yanıtı (SDY) kayıtları dört ekstremitede yapıldı ve dört hastada SDY , beş ardısıra uyaran sonrası negatif olduğu için "anormal test sonucu" kabul edildi. SDY'leri anormal olan dört hasta , barorefleks yanıtları bozuk olan hastalardı. Otonomik fonksiyon bozukluğunu saptamada SDY , kardiyovasküler testler ile uyumlu sonuçlar verdi. Otonomik etkilenim ile hastalık süresi ve disabilite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmada değerlendirilen 22 MS vakasında , hastalık sürelerinin kısa ve disabilitelerinin hafif olmasına rağmen , otonomik tutulumun yüksek oranda olduğu görüldü. Özellikle barorefleks mekanizmadaki bozukluk hastanın yaşam kalitesini düşüren ortostatik bulgular yanında , ani ölümlere de neden olabileceğinden ortaya

ıkarılması önem taşımaktadır. Bu sonuçlar ışığı altında , MS'de , hastaların takibinde Kurtzke genişletilmiş disabilite skalasına ek olarak otonomik laboratuvar testlerinin de izlenmesi gerekmektedir.



SONUÇLAR

Marmara Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından takip edilen 22 Multipl Skleroz (MS) hastasının ortalama yaşı 37 ± 8 (20-50) , ortalama hastalık süresi 8 ± 6 (2-23) yıl ve ortalama Kurtzke genişletilmiş disabilite skalası değeri (EDSS) ise 1.8 ± 1.1 (1-4.5) idi. Sağlıklı gönüllülerden, yaş ve cinsiyet uyumlu 22 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaların %90'ı (20/22) , otonomik sisteme ait sorgulama sırasında en az bir otonomik semptom bildirdi. Ortostatik başdönmesi , vazosekretomotor şikayetler ve mesane problemleri en çok bildirilen semptomlardı.

Laboratuvar çalışmasında , barorefleks yanıtların değerlendirilmesi “derin solunuma ve valsalva manevrasına kan basıncı yanıtı” , “ayağa kalkışa kan basıncı ve kalp hızı yanıtı” , “izometrik egzersize kan basıncı yanıtı” testleriyle yapıldı. Hastaların %45.5'inde (10/22) barorefleks mekanizmalarda etkilenme saptanırken ; 7 vaka erken etkilenme , 2 vaka kesin etkilenme, 1 vaka ağır etkilenme olarak değerlendirildi (Ewing ve Clark).

Mental aritmetik testinde, hasta grubunda üç , kontrol grubunda bir vaka , sınırda kan basıncı artışı gösterdi. Soğuk uygulamaya kan basıncı yanıtı hasta grubunda ve kontrollerde anlamlılık göstermedi.

Sempatik Deri yanıtı (SDY) , uygun koşullarda bipalmar-biplantar olarak , en az 30 saniye aralarla beş ardısıra uyaran sonrası , %18 (4/22) hastada kaydedilemedi ve “anormal yanıt” kabul edildi. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında SDY'lerin latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($t= 1.027$, $p= 0.3106$). SDY'si anormal olan dört hastanın barorefleks yanıtları da bozuktu.

Barorefleks etkilenimi ile disabilite skoru ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($r=0.297$, $p=0.178$; $r=0.043$, $p= 0.846$).

MS’de otonomik fonksiyonları değerlendiren bu çalışmada hastalık suresi kısa , disabilitesi hafif 22 MS vakasının %90’ının , en az bir otonomik disfonksiyon ile ilgili semptom bildirdiği ve laboratuvar çalışmalarında hastaların %45.5’inin otonomik etkilenim gosterdiği saptandı. MS’de OSS bulgularının, hastalığın progresyonunu ve tedaviye verdiği yanıtın takibinde dikkate alınması ; Kurtzke disabilite skalasına ek olarak otonomik fonksiyon testlerinin de izlemler sırasında kullanılması gerektiği vurgulandı.



KAYNAKLAR

1. Low P.A. Update on the evaluation, pathogenesis and management of neurogenic hypotension. *Neurol* 45(suppl5): S4-S5, 1995.
2. Freeman R. Miyawahi E. The treatment of autonomic dysfunction. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 10(1): 61-82, 1993.
3. Yokota T., Matsunaga T., Okuyana R. Sympathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain*, 114: 1381-1394, 1991.
4. Korpelainen J.T., Sotaniemi K.A. Suominen K. Cardiovascular autonomic reflexes in brain infarction. *Stroke*, 25:787-792, 1994.
5. Naver H., Blomstrand C., Ekholm S. Autonomic and thermal sensory symptoms and dysfunction after stroke. *Stroke*, 26: 1379-1385, 1994.
6. Turkka J.T., Tolonen U. Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease. *Eur Neurol*, 26: 104-112, 1987.
7. Sandroni P., Ahlskog J.E., Fealey R.D., Low P.A. Autonomic involvement in extrapyramidal and cerebellar disorders. *Clin Autonomic Research*. 1:147-155, 1991.
8. Genovely H., Pfeifer M.A. R-R variation: The autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metabolism. Reviews*, 4;3:255-271, 1988.
9. Benarroch E.E., Chang F.F. Central autonomic disorders. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 10(1): 39-50, 1993.
10. Noronha M.J., Vas C.J. Autonomic dysfunction (sweating response) in Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*. 31:19-22, 1968.
11. Cartledge N E F. Autonomic function in Multiple Sclerosis. *Brain*. 95:661-664, 1972.

12. Karaszewski J.W., Reder A.T., Maselli R. Sympathetic skin responses are decreased and lymphocyte beta-adrenergic receptors are increased in progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 27: 366-372, 1990.
13. Chia Y.W., Fowler C.J. Prevalence of bowel dysfunction in patients with multiple sclerosis and bladder dysfunction. *J Neurol*, 242:105-108, 1995.
14. Mattson D., Petrie M., Srivastava DK. Multiple Sclerosis : Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol* .52: 862-868, 1995.
15. Linden D., Diehl R.R. , Berlit P. Subclinical autonomic disturbances in multiple sclerosis. *J Neurol*, 242: 374-378, 1995.
16. Neubauer B., Gunderson H.J.G. Analysis of heart rate variations in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41:417-419, 1978.
17. Pentland B., Ewing D.J. Cardiovascular reflexes in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 26:46-50, 1987.
18. Nordenbo AM., Boesen F. Cardiovascular autonomic function in Multiple Sclerosis. *J Auton Nerv Syst*. 26:77-84, 1989.
19. Thomaidis T.N., Zoukas Y., Chaudhuri K.R. Physiological assesment of aspects of autonomic function in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*, 240: 139-143, 1993.
20. Bannister R. Introduction and classification .In Bannister R (ed): *Autonomic failure*. Oxford, Oxford University Press, 1988 s:1-19.
21. Johnson R.H., Lanbie D.G., Spalding J.M.K. The autonomic nervous system. in Joynt J.R.(ed) *Clinical Neurology*. Lippincott Company, Philadelphia, 1992 chapter 57, s:1-71.

22. Barron K.D. Chokroverty S. Anatomy of the autonomic nervous system : Brain and Brainstem. in Low P.A.(ed). Clinical Autonomic Disorders . Boston : Little Brown and Co, 1993 s:3-15.
23. McLeod J.G., Tuch R.R., Disorders of the autonomic nervous system :Part1. Pathophysiology and clinical features. Ann Neurol , 21: 419-430,1987.
24. Harati Y.,Low P.A. Autonomic peripheral neuropathies : Diagnosis and clinical presentation. Current Neurology ,10:105-176,1990.
25. Rord J.L. Central and peripheral autonomic control mechanisms.in Bannister R (ed): Autonomic failure. Oxford,Oxford University Press,1988 s:44-65.
26. Talman W.T., Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. Ann Neurol, 18: 1-12,1985.
27. Low P.A. Quantification of autonomic function. in Low P.A.(ed). Clinical Autonomic Disorders . Boston : Little Brown and Co, 1993 s: 729-745.
28. Low P.A. Clinical evaluation of autonomic function. in Low P.A.(ed). Clinical Autonomic Disorders . Boston : Little Brown and Co, 1993 s: 157-165.
29. McLeod J.C., Tuch R.R. Disorders of the autonomic nervous system :Part 2: Investigation and treatment . Ann Neurol, 21:519-529,1987.
30. Low P.A. Autonomic Nervous system function. Journal of Clinical Neurophysiology. 10(1):14-27,1993.
31. Low P.A. Laboratory evaluation of autonomic failure. in Low P.A.(ed). Clinical Autonomic Disorders . Boston : Little Brown and Co, 1993 s:169-191.
32. Low P.A. Noninvasive evaluation of autonomic function . Neurology Chronicle 2;5: 1-8, 1992
33. Pfeifer M.A., Weinberg C.R., Cook D. Differential changes of autonomic nervous system function with age in man. Am J Med, 75:249-257,1983.

34. O'Brien I.A., O'hare P., Corral R.J.M. Heart rate variability in healthy subjects: Effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J.* 55:348-354, 1986.
35. Low P.A., Gehrking O.T.L., Proper C.J. The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle & Nerve.* 13: 152-157, 1990.
36. Bannister R. Mathias C. Testing autonomic reflexes. in Bannister R (ed): *Autonomic failure.* Oxford, Oxford University Press, 1988 s:289-305.
37. Sanders J.S., Mark A.L., Ferguson D.W. Importance of aortic baroreflex in regulation of sympathetic responses during hypotension. *Circulation.* 79: 83-92, 1989.
38. Martin C.E., Share J.A., Leon D.F. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J Clin Invest.* 54: 104-115, 1974.
39. Khurana R.K., Setty A. Isometric hand grip test: Is it useful? *Neurol* 45 (Suppl 4) A248, 1995.
40. Ewing D.J., Clark B.E. Autonomic neuropathy: Its diagnosis and prognosis. *Clin Endocrinol Metabol.* 15: 855-888, 1986.
41. Victor R.G., Leimboch W.N., Seals D.R. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic activity in humans. *Hypertension* 9:429-436, 1987.
42. Schondorf R. The role of the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. in Low P.A. (ed). *Clinical Autonomic Disorders.* Boston : Little Brown and Co, 1993 s:231-241.
43. *Autonomic Nervous System, Laboratory Reference for Clinical Neurophysiology,* Oxford Press, Oxford 1990 s: 395-404.
44. Uncini A., Pullman S.L., Lovelace R.E. The sympathetic skin response: Normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 87:299-306, 1988.

45. Naihán E., Harah Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle&Nerve* 2:261-264, 1986.
46. Nakashima JG., Takahashi K. Skin nerve sympathetic activity reflex latency in Parkinson's disease. *Arc Neurol Scand* 81:121-124, 1990.
47. Dettmers C., Fatepous D., Faust H. Sympathetic skin response abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle&Nerve* 16:930-934,1993.
48. McLeod JG. Evaluation of the autonomic nervous system. in Aminoff MJ. (ed) *Electrodiagnosis in clinical neurology*, Churchill Livingstone, 1992: s: 421-438.
49. Mathias CJ. Orthostatic hypotension: Causes, mechanisms and influencing factors. *Neurol* 45 (Suppl 5): S6-S11, 1995.
50. Poser CM., Paty DW., Scheinberg L., et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227-231, 1983.
51. Kurtzke J. Rating neurological impairment in multiple sclerosis, an expanded disability status scale (EDSS). *Neurol* 33: 1444-1452, 1983.
52. Low PA. Appendix: autonomic symptoms in evaluation of autonomic functions. In Low P.A.(ed). *Clinical Autonomic Disorders* . Boston : Little Brown and Co, 1993 s:166-167.
53. Monforte R., Estruch R., Valls-Sole J. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. *Ach Neurol* 52: 45-51, 1995.
54. Daly LE., Bourke GJ., McGilvray J. Estimation: Confidence intervals for mean, proportions, counts and rates. Daly LE. (ed). *Interpretation and uses of Medical Statistics*, fourth edition. Oxford , Blackwell Scientific Publications, 1991,s:54-66.
55. Akbostancı C., Mutluer N. Otonomik sinir sistemini değerlendirmede kullanılan testler. *Nöroloji, Ankara Tıp Fakültesi* 21(1): 78-83, 1994.

56. Sterman AB., Coyle PK., Panasci MS. Disseminated abnormalities of cardiovascular autonomic functions in Multiple Sclerosis. *Neurol* 35: 1665-1668, 1985.
57. Neubaker B., Gunderson HJG. Analysis of heart rate variations in patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 41: 417-419, 1978.
58. Senanathne MPJ., Carrol D. Evidence for cardiovascular autonomic nerve dysfunctions in Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47: 947-952, 1984.
59. Schroth WS., Tenner SM., Rappaport BA. Multiple Sclerosis as a cause of atrial fibrillation and electrocardiographic changes. *Arch Neurol* 49: 422-424, 1992.
60. Shahani T., Day JT., Cros D. RR Interval variation and the sympathetic skin response in the assesment of autonomic function in peripheral neuropathy 47: 659-664, 1990.

EK 1: OTONOMİK SEMPTOMLAR

Şikayet:.....

Aşağıdaki semptomlar yoksa veya normale altını çizelim; mevcutsa daire içine alalım.

ORTOSTATİK DIZZİNESS 0= hiçbir zaman veya önemsiz

1= hafif veya nadir

2= sık

3= sürekli belirgin

4= sık senkoplarla sürekli belirgin

*Presipite veya agreve eden faktörler

erken sabah saatleri postprandial

uzun süre ayakta kalma aktivite veya yürüyüş

*Eşlik eden bulgular

palpitasyon bulantı vertigo

bulanık görme kuvvetsizlik titremek

anksiyete sollukluk nemli deri

VAZOMOTOR BULGULAR renk değişikliği (kırmızı, beyaz, mor) , soğukluk

Terleme : ayaklarda azalma , ayaklarda artma , ellerde ve başta artma

sıcak toleransının düşmesi

Diğer bulgular :

SEKROTOMOTOR BULGULAR : Ağız kuruması , gözlerde kuruluk , salivada veya salgılarda artma

POSTPRANDİAL BULGULAR: 0= hiçbir zaman veya önemsiz

1= hafif veya sık olmayan

2= sık

3= belirgin

ıştahsızlık , erken doyma , dolgunluk hissi (gaz) , kusma veya sık bulantı , kilo kaybı kg.

ABDOMİNAL AĞRI/ KRAMP:

.....
OTONOMİK DİARE :

.....
KABIZLIK :

.....
MESANE ETKİLENİMİ: idrar kaçırma , tam boşaltmama

.....
SEKSÜEL PROBLEM : libido kaybı , ereksiyon kusuru, ejakülasyon kusuru başlangıç ve derecesi.....

PUPİLLER

DİĞER BULGULAR