

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALIĞINDA OTONOMİK DİSFONKSİYON

Dr. Beste YOLDAŞ SEZGİN

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU**

ISPARTA - 2010

ÖNSÖZ

Tez konusu seçiminde ve tez çalışmalarım süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Hasan Rifat KOYUNCUOĞLU başta olmak üzere uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ, Prof. Dr. Süleyman KUTLUHAN ve Yrd. Doç. Dr. Vedat Ali YÜREKLİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince aynı ortamı ve zorlukları paylaştığım asistan arkadaşlarıma ve SDÜ Tıp Fakültesi Elektromiyografi Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteklerini yanımda hissettiğim, zor zamanlarımda varlıklarından güç aldığım sevgili eşim ve değerli aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Beste YOLDAŞ SEZGİN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığı	3
2.1.1. Parkinsonizm Sınıflaması	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji	5
2.1.4. Patofizyoloji	10
2.1.5. Nöroanatomik Mekanizma	12
2.1.6. PH'nın Klinik Özellikleri	14
2.1.7. Parkinson Hastalığı İçin Tanı Kriterleri	18
2.2. Otonom Sinir Sistemi	19
2.2.1. Parasempatik Sinir Sistemi	20
2.2.2. Sempatik Sinir Sistemi	22
2.3. Parkinson Hastalığında Otonomik Disfonksiyon	24
2.3.1. Ortostatik Hipotansiyon	25
2.3.2. Gastrointestinal Disfonksiyon	27
2.3.2.1. Siyalore	27
2.3.2.2. Disfaji	28
2.3.2.3. Konstipasyon	28
2.3.3. Üriner Semptomlar	29
2.3.4. Seksüel Disfonksiyon	31
2.3.5. Termoregülatuvar Disfonksiyon	32
2.3.6. Pupiller Değişiklikler	33
2.4. Otonom Sinir Sistemini Değerlendiren Testler	33
2.4.1. Sempatik Deri Yanıtı (SSR)	33

2.4.2. R-R İnterval Değişimi (RRIV)	35
3. MATARYEL ve METOD	37
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIşMA ve SONUÇ	54
ÖZET	61
SUMMARY	62
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	72

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkolin
AF	: Atriyal fibrilasyon
BG	: Bazal ganglionlar
DA	: Dopamin
ED	: Erektel disfonksiyon
GIS	: Gastrointestinal sistem
GPI	: Globus pallidus internum
GPe	: Globus pallidus externum
İPH	: İdiopatik Parkinson hastalığı
KBGD	: Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon
LC	: Lewy cisimcikleri
MSA	: Multisistem Atrofiler
MSS	: Merkezi sinir sistemi
MPTP	: 1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
OPCA/MSA-C	: Sporadik olivopontoserebeller atrofi
OH	: Ortostatik hipotansiyon
PDACG	: Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi
PEP	: Postensefalitik parkinsonizm
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PH	: Parkinson Hastalığı
PSP	: Progresif supranükleer paralizi
QSART	: Kantitatif sudomotor aksonal refleks testi
RRIV	: R-R interval incelemesi
SDS/MSA-A	: Shy-Drager Sendromu
SND/MSA-P	: Striatonigral dejenerasyon
SN	: Substantia Nigra
SNc	: Substantia Nigra pars kompakta
SNr	: Substantia Nigra pars retikulata
SSR	: Sempatik deri yanıtı
STN	: Subtalamik nükleus

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Familial PH'de gen mutasyonları	7
Tablo 2. Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyonla ilişkili anormallikler.....	25
Tablo 3. Bazı değişkenlerin gruplara göre dağılımlarının karşılaştırılması ...	43
Tablo 4. Çalışma grubunun sempatik deri yanıtı amplitüd aralığı dağılımları	45
Tablo 5. Parkinson hastaları ve kontrol olgularında elektrofizyolojik verilerin karşılaştırılması	46
Tablo 6. Parkinson ve kontrol grubunun, toplam disfonksiyon skoru ve otonom bölge disfonksiyon skorlarına göre karşılaştırılması.....	49
Tablo 7. Hastalık evresiyle, EMG parametreleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	51
Tablo 8. Hastalık evrelerinin, EMG parametreleri ortalamalarına göre karşılaştırılması	52
Tablo 9. Hastalık evreleriyle, disfonksiyon skorları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	52
Tablo 10. Hastalık evreleriyle, disfonksiyon skorları ortalamalarının karşılaştırılması	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PH'nın etyolojisi ve patogenezi	11
Şekil 2. Basal ganglion–thalamokortikal motor devrede parkinsonizmle ilişkili değişiklikler.	13
Şekil 3. Sempatik-Parasempatik Yolların Karşılaştırması	20

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Parkinson hastalarının hastalık evrelerinin yüzde dağılımları.....	42
Grafik 2. Parkinson ve kontrol grubunda, HPV'de maksimum–minimum R-R interval farkının karşılaştırılması	48
Grafik 3. Parkinson hastaları ve kontrol gruplarında anket skorlarının karşılaştırılması	50

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH), erişkin başlangıçlı yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. Özürlülük yaratan hareket bozukluğu belirtileri temel olarak substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların kaybindan kaynaklanır (1). İngiliz hekim James Parkinson 1817 yılında “Titremeli Felç Üzerine Bir Deneme (An Essay on the Shaking Palsy)” adını taşıyan kitabında hastalığı ilk kez tanımlamıştır (2).

Parkinson hastalarında çoğunlukla problem motor semptomlar (tremor, rijidite, bradikinezi, yürüme güçlüğü, dengesizlik, vb.) olmasına rağmen hastalığın non-motor komplikasyonları da oldukça önemlidir (3). Non-motor semptomlar nöropsikiyatrik, kognitif bozukluk, psikoz, depresyon, anksiyete, otonomik disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon, ürolojik, seksüel disfonksiyon, uyku bozuklukları ve sensoriyal yakınmaları içerir (3,4,7). Otonomik disfonksiyon PH’de yaygın bir non-motor özelliktir. Bu semptomlar hayat kalitesini azaltıkları gibi mortalite ve morbiditeyi de arttırabilirler. Otonomik bozuklukların prevalansı çalışmalar arasında fazlasıyla değişkendir (%14-80)(4,5,6).

Beyin sapında otonomik merkezler ventrolateral medulla, nukleus traktus solitarius, mezensefalonda periaquaduktal gri madde, hipotalamus, amigdala ve serebral kortektir (insular ve prefrontal loblar). Dopaminin beyin sapı otonomik regülasyonunda önemli rolü olduğuna inanılır (8). PH’nin altında yatan nöropatoloji dopaminerjik nigrostriyal sistemin ötesinde lokus seruleus, vagusun dorsal çekirdeği, beyin sapı rafe çekirdekleri, hipotalamus, bulbus olfaktorius, limbik korteks ve neokorteksin büyük kısmı gibi motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan kısımları da tutmaktadır (9). PH’de santral ve otonomik sinir sisteminin ikisinde etkilenir. Rajput ve Rozdilsky, PH hastalarında hücre kaybı, sempatik ganglionlarda Lewy cisimcikleri (LC) ve sempatik nöronlara karşı antikolar tariflemişlerdir (8,10). Histopatolojik çalışmalarda beyin sapı, hipotalamus, sempatik sistem (torasik intermediolateral kolon ve sempatik ganglia) ve parasempatik sistemde (dorsal, vagal ve sakral parasempatik nükleuslar) LC bildirilmiştir. Ayrıca

adrenal medulla, barsak, kalp ve pelvisi innerve eden nöral pleksuslarda LC tanımlanmıştır (10,11).

Parkinson Hastalığında ne derece otonomik etkilenme olduğu, otonom disfonksiyonun hastalığın temel özelliklerinden biri mi yoksa yaş, kullanılan ilaçlar ve birlikte bulunabilen diğer hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkan bir fenomen mi olduğu sorusu uzun yıllardır tartışmalıdır. Otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için sudomotor fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan kantitatif sudomotor aksonal refleks testi (QSART), üroflowmetri ve sistometri gibi ürodinamik çalışmalar, ortostatik hipotansiyon ve kardiyak incelemeler için tilt testi ve kardiyak pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri, sempatik deri yanıtı (SSR) ve R-R interval incelemeleri (RRIV) gibi nörofizyolojik çalışmalar kullanılabilir (12,13)

Bu çalışmanın amacı, non-invazif elektrofizyolojik otonomik testler olan SSR ve RRIV'i kullanarak PH'de sempatik ve parasempatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek, PH'de otonomik semptomları değerlendirmek için geliştirilmiş bir anket olan SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's disease for autonomic symptoms) uygulanarak otonomik semptomları ve şiddetini belirlemek, bu sonuçların ileri yaş sağlıklı kontrol grubuyla farklılığının olup olmadığını karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı yaşla ilişkili nörodejeneratif hastalıklar arasında, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sırada gelen prevalansı ile (65 yaşında %1; 85 yaş üzerinde %3-5) önemli bir yer tutmaktadır (14). Klasik motor semptomları istirahat tremoru, bradikinezi, dişli çark rijiditesi ve postural instabilite ile karakterize progresif bir hastalıktır. Lewy cisimciklerinin ortaya çıkması ile birlikte substantia nigra nöronlarının progresif kaybı nöropatolojik seyri oluşturur. Bu hastalık ilk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından “shaking palsy” (titrek felç) adı altında tanımlanmıştır (15,16,17). Marshall Hall, 1841 tarihinde hastalığı “paralysis agitans” olarak adlandırmıştır. Jean Marie Charcot, James Parkinson’un orijinal tanımına ek olarak hastalarda gözlediği kas rijiditesini, duyuşal değişiklikleri de ekleyerek hastalığı tekrar tanımlamış ve hastalığa ilk bulan kişinin adını vermiştir (18).

2.1.1. Parkinsonizm Sınıflaması

I- Primer (İdyopatik) Parkinsonizm (İPH)

- Parkinson Hastalığı
- Jüvenil Parkinsonizm

II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezepin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, metanol, etanol
- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi
- Hipoksi

- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Diğer: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Hallervorden-Spatz Hastalığı
- Familyal Olivopontoserebellar atrofi
- Familyal bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machodo-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- Nöroakantositozis

IV- Parkinson Plus Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- Kortikobazal-Gangliyonik dejenerasyon (KBGD)
- Multisistem Atrofiler (MSA)
 - Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-A)
 - Striatonigral dejenarasyon (SND/MSA-P)
 - Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-C)
- Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi (PDACG)
- Parkinsonizm-primer demans kompleksi
- Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon
- Pallidopiramidal hastalık

2.1.2. Epidemiyoloji

Parkinson hastalığı, hareket bozukluğu grubu hastalıklar arasında esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur. PH'nin tüm dünyada, tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. Ancak PH'nin epidemiyolojisi konusundaki veriler hastalığın doğası nedeniyle komplikedir. Bunun en önemli nedeni hastalığın tanısının tamamen nörolojik öykü ve muayene bulgularına dayanmasıdır. Çalışmalar arasında metodolojik farklılıklar da insidans ve prevalans tahminlerini karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır. Erken başlangıçlı sporadik PH nadirdir, hastaların yaklaşık %4'ü 50 yaşından önce hastalığın klinik bulgularını geliştirir (19,20,21). PH'nin ortalama başlangıç yaşı yaklaşık 60'dır. Genellikle 50 yaş üzeri hastalarda görülür. Hastalığın insidansı ve prevalansı yaşın ilerlemesi ile artar (22). 65 yaş üzeri nüfusun yaklaşık %1-2'sinde PH görülür. Bu rakam 85 yaş ve üzerinde %3-5'e çıkar. Erkekler kadınlara nazaran daha yüksek prevalans ve insidans oranına sahiptir (23).

Düzeltilmemiş prevalans çalışmaları, PH'nin Avrupa'daki ve Kuzey Amerika'daki beyaz ırkta en sık; Japonya ve Çin'de orta düzeyde ve siyah ırkta en az oranda görüldüğünü ortaya koymuştur (24). Avrupa çapında toplum tabanlı prevalans çalışmalarında kaba prevalans oranı 100.000'de 100-200 arası bulunmuştur (25). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada da prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir (26)

2.1.3. Etyoloji

Her ne kadar PH'nin etyolojisi tam olarak bilinmiyorsa da çevresel, genetik faktörler, toksinler ve enfeksiyonlar suçlanmaktadır. Birçok vakada multifaktoriyal orjinlidir.

Çevresel Faktörler:

Kaliforniya'da 1983'de intravenöz MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) isimi verilen sentetik bir toksin injeksiyonu yapmış bir grup genç olguda tipik PH bulguları gelişmesi ve bunların substantia nigralarındaki (SN) dopaminerjik hücrelerde selektif hasarlanma bulunması üzerine

çevresel toksinlerin PH riski ile ilişkili olabileceği hipotezleri öne sürülmüştür (24). Birçok epidemiyolojik çalışma kırsal yaşamın, kuyu suyu kullanmanın, tarımla uğraşmanın ve pestisidlerin PH için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Fakat bu faktörlerin ne şekilde riski arttırdığı tam olarak bilinmemektedir (27,29).

Kafa Travması

Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (28, 29).

Diyet

Çeşitli gıda grupları ve belirli besinlerin PH için düşük ya da yüksek riski ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Beslenme epidemiyolojisinde odak genellikle antioksidanlardır, PH'nin patogeneğinde oksidatif stresin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Vitamin E ve C gibi antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederek oksidatif hasara karşı hücreleri koruyabilir. Bazı vaka-kontrol çalışmaları, yüksek doz vit. E almanın PH düşük riski ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (24,30,31), prospektif çalışmalarla bu bulgu teyit edilememiştir (32). Diyet yağı ile PH arasındaki ilişki belirsizdir. Doymamış yağ asitleriyle ilgili nöroprotektif ve antiinflamatuvar özellikleri olabileceği yönünde bilgiler vardır (33), fakat prospektif çalışmalarla PH ile total yağ alımı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (34).

Yaşlanma

İlerleyen yaşla birlikte dopaminerjik nöronlarda kayıp olmaktadır. Bu kayıp PH'nin semptomlarını ortaya çıkarmak için gerekli olan dopamin sentezindeki azalmanın çok altındadır. Normal yaşlanmada SN pars kompaktadaki (SNk) dopamin nöronlarında azalma vardır fakat bu azalma medial ventral ve dorsal tabakada en fazla miktardadır. PH'de nöron kaybı lateral ventral tabakada daha sonra da medial ventral ve dorsal tabakada belirgindir. Ayrıca PH'de dejenere nöronların patolojik işareti olan Lewy cisimcikleri normal yaşlanmada fazla sayıda oluşmaz (19,35).

Enfeksiyon

1917-1926 yıllarındaki ensefalitis letarjika (Von economo ensefaliti) salgınından sonra postensefalitik parkinsonizmin (PEP) görülmesinin artması PH'nin patogenezinde virüslerin rol oynayabileceği şüphesini ortaya çıkardı. Ancak PEP'de biriken protein bozukluğu alfa-sinüklein değil tauydu. PEP insidansı 1920'lerden sonra dramatik olarak düşerken PH insidansı sabit kaldı. Elektron mikroskobu ve immunofloresan teknikler kullanarak PH olan kişilerin beyinlerinde uygulanan virolojik çalışmalarda viral parçacık ya da antikor bulunamadı (36).

Genetik

Parkinson hastalarının yaklaşık %20'sinin birinci derece akrabalarında İPH vardır. PH olmayan bireylerde bu rakam %5'dir (37). Geniş bir ikiz çalışması monozigotik ikizlerin dizigotlara göre PH için risk artışını gösterememiştir (38,39). Başka bir ikiz çalışmasında etkilenen ve etkilenmeyen mono ve dizigotik ikiz çiftlerinde PET kullanılarak, tek yumurta ikizleri arasında genetik etyolojiyi destekleyen PH'de artan bir konkordans gösterilmiştir (40). PH'ye yol açan genlerin bulunması da genetik faktörlerin etyolojideki rolüne destek oluşturur (Tablo 1).

Tablo 1. Familyal PH'de gen mutasyonları

	Kalıtım		Kromozomal lokus
PARK 1+4	OD	Protein Alfa-sinüklein	Chr 4q
PARK 2	OR	Parkin	Chr 6q
PARK 6	OR	PINK1	Chr 1p
PARK 7	OR	DJ1	Chr 1p
PARK 8	OD	LRRK2	Chr 12q
PARK 9	OR	ATP13A2	Chr 1p
Diğerleri			
UCHL1			
Omi/HtrA2			
Nurr1			
mtDNA polymerase gamma			
Glukoserebrosidaz			

α -sinüklein (PARK1):

PH'de ilk tariflenen ailesel neden α -sinüklein genindeki (PARK1) mutasyondur (41). Alfa-sinüklein, dopamin veziküllerinin içeriklerini sinapsa boşaltmadan önce intrasellüler olarak korunmasında ve taşınmasında rol alır (42). PH patogenezinde rol olan LC, parkin ve α -sinüklein proteinlerini içeren sitoplazmik agregatlardır ve hastalık etiyojisi üzerine olan etkileri patolojik incelemeler sonucunda da desteklenmiştir (43). İn vitro çalışmalar doğal olarak kıvrılmamış ve çözünür halde bulunan α -sinüklein monomerlerinin çeşitli ısı, pH değişiklikleri, ortamdaki ferrik demir gibi metaller, histon, tau, tübilin gibi moleküllerin varlığında β -levhaları halinde agregate olabildiğini göstermiştir. Bu bulgular gerek ailevi gerekse idiopatik PH'de ve diğer sinükleinopatilerde farklı mekanizmalar söz konusu olabilse de, α -sinüklein immüno-boyamasının gözlemlendiği her hücrede agregasyon oluşumunun dejeneratif süreçle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (44).

Parkin (PARK 2):

PARK2 gen mutasyonları ilk olarak otozomal resesif juvenil başlangıçlı parkinsonizmde saptanmıştır. Bu mutasyon ilk olarak Japon ailelerde bulunmuştur ama o zamandan beri birçok başka popülasyonda da görülmüştür (45). Otozomal resesif juvenil parkinsonizm, 40 yaşın altında başlangıç, uyku sonrası semptomatik düzelme, yavaş progresyon, hafif distoni, levodopaya iyi cevap verme, levodopanın indüklediği diskinezilerin olması ve demans ya da otonomik semptomların bulunmaması ile karakterizedir. İstirahat tremoru İPH'den daha az görülür. Hastalarda canlı derin tendon refleksi olabilir ama başka piramidal bulguları yoktur. Progresyonu genellikle sporadik PH'den daha yavaştır (46, 47). Patolojik değişiklikler SNk ve lokus seruleusda dopaminerjik hücre kaybı olması, fakat LC birikiminin olmamasıdır (48). Gen 6q25.2-q27 kromozomundadır (49). Büyük bir gen olan parkinde büyük delesyonlardan tek baz değişimine kadar çok fazla sayıda mutasyon tanımlanmıştır (50).

Parkin proteini bir ubiquitin ligazıdır. Bu enzim hasarlı ya da yıpranmış proteinleri yok eden ve içerdikleri aminoasitleri geri dönüşümleri için

proteozoma taşıyan poliubiquitin zincirini kıran enzimdir (51). İntraselüler lokalizasyon çalışmaları parkin proteini ile endoplazmik retikulum, golgi cisimciği, sinaptik veziküller ve mitokondri arasında ilişki olduğunun göstermiştir (52).

UCH-L1 (Park 5):

UCH-L1, übiküitin C terminalini hidrolize ederek serbest übiküitin sisteme geri dönmesini sağlayan bir enzimdir. UCH-L1'in mutant formunun, übiküitin-proteozom yolu ile bozulmuş proteinlerin temizlenmesine neden olarak enzim aktivitesini azaltığı gösterilmiştir (53).

PINK1 (Park 6):

Erken başlangıçlı parkinsonizmin ailesel formunda PINK1 resesif mutasyonu sorumlu bulunmuştur, kromozom 1p36 da haritalanmıştır (54). PINK1 mutasyonu pozitif hastalarda parkinsonizm 40 yaşın altında başlamaktadır. PH'nin nispeten tipik özellikleri ile birlikte levodopaya iyi yanıt verir, yavaş progresyon gösterir fakat erken motor komplikasyonlar görülür. Hücre kültür çalışmalarında PINK1'in mitokondrial membran potansiyelini etkileyerek hücrelerin stres koşullarına karşı korunmasında rolü olabileceği gösterilmiş. Son zamanlarda PINK1 mutasyonunda mtDNA düzeyinin azaldığı gösterilmiş (55).

LRRK2 (Park 8):

LRRK2 mutasyonları PH'nin sık görülen nedenlerindedir. Kinaz etki alanında G2019Ser mutasyonu en yaygın olanıdır ve yaklaşık %1'i sporadik, %4'ü ailesel PH'dir (56). LRRK2 Gly2019Ser mutasyon kalıtımı olan bireylerde PH riski 59 yaşında %28, 69 yaşında %51, 79 yaşında %74'dür. LRRK2 mutasyonlu hastaların klinik özelliklerinin sporadik PH'dekinden anlamlı farklılığı yoktur, fakat hastalığın özellikle nonmotor özellikleri daha selimdir. 18-Fluorodopa PET tipik sporadik PH'de görüldüğü gibidir (57). LRRK2 geni beyinde yaygın olarak eksprese edilen 286-kDa olan sitoplazmik bir proteini kodlar. LRRK2 ROCO protein ailesinin bir üyesidir. Bu proteinler multidomain proteindir ve tümör supresyonun da dahil olduğu çeşitli

fonksiyonlar ile memelilerden metazoanlara kadar değişken türlerde bulunmuştur (58).

DJ1 (Park 7):

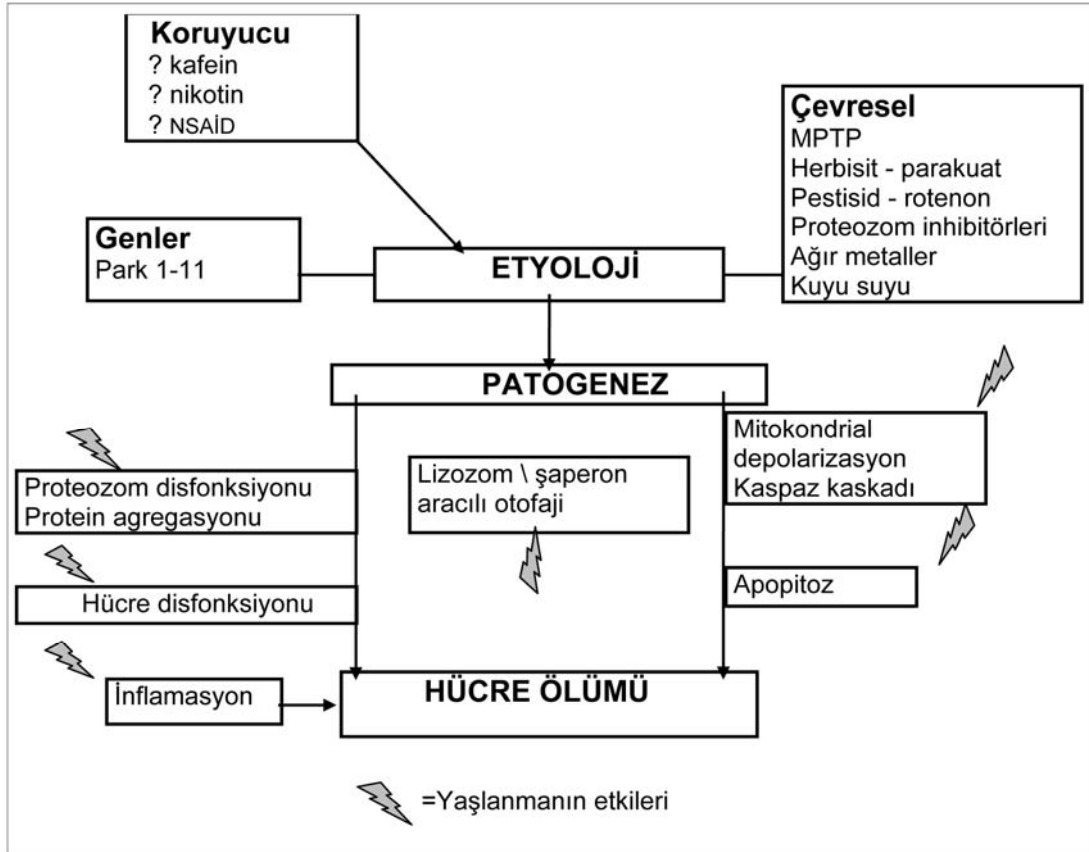
DJ1 23 kDa bir proteindir ve striatum, SNc ve reticulatayı da içeren beynin genelindeki glia ve nöronlardan eksprese edilir (59). İntraselüler dağılım çalışmaları DJ1 proteininin, mitokondrinin intramembranöz alan ve matriksi gibi birçok alanda mevcut olduğunu göstermiştir. Bu proteinin, onkogen, androjen reseptör bağımlı transkripsiyonun modülasyonu, oksidatif stres sensörü gibi çeşitli fonksiyonları olduğu görülmektedir (60,61). DJ1 mutasyonlu hastalar genellikle erken başlangıçlı, yavaş seyirli, levodopaya iyi yanıtıdır ve distoni görülebilir. DJ1'in fonksiyonu nöronları oksidatif stres ve ER stressinden korumaktır, mutant DJ1'de bu faaliyetlerin kaybı otozomal resesif erken başlangıçlı parkinsonizmin patofizyolojisine katkıda bulunmaktadır (62).

2.1.4. Patofizyoloji

Parkinson Hastalığının patogenezi hücre ölümüne neden olan olaylar kaskadına bağlıdır (şekil 1). Bu kaskad oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyonlarının bozulması, glutamat yolları üzerinden eksitotoksisite, ubiquitin-proteazomal sistem disfonksiyonu nedeniyle protein yanlış katlaması ve agregasyonu, lizozom ve şaperon aracılı otofajinin bozulması, nörofilament protein ve α -sinüklein içeren sitoplazmik inklüzyon cisimleri olan LC'nin oluşmasını içerir. İnflamasyon ve humoral immün reaksiyonlar apoptoz yoluyla hücre ölüm sürecine katkıda bulunabilir. Bu mekanizmaların çoğu yaşlanmayla paralel değişikliklerdir. Birçok çevresel ajanlar proteazomal fonksiyon inhibitörü olabilir ve rat modellerinde proteazomal inhibisyon tek başına PH'nin temel özelliklerini üretebilir (63).

Parkinson Hastalığının motor belirtilerinden sorumlu olan selektif nöron kaybı temel olarak SN'deki dopaminerjik (DA) nöronların belli bir grubundan başlar. İlk klinik bulguların ortaya çıkması bu nöronların yaklaşık %60'ı kaybedildikten sonra tahminen 4-6 yıllık prelinik bir dönemi takiben

gerçekleşir. Başlangıçta ve zamanla diğer monoaminerjik ve kolinerjik nöronlar; hastalığın ilerleyen dönemlerinde de kortikal nöronlar değişen oranlarda dejeneratif sürece katılır. PH klasik olarak patolojide, SN'de nöronal kayıp ve gliosis yanında, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik LC ve intersellüler alanda Lewy nöritlerinin varlığı ile tanımlanır (64).



Şekil 1. PH'nin etyolojisi ve patogenezi

Parkinson Hastalığında nörodejenerasyon sadece DA üreten hücrelerle sınırlı kalmamakla birlikte, öncelikle SN pars kompaktdaki (SNK) nöromelanin içeren nöronların kaybı söz konusu olup, klinik belirtilerin de temelini striyatal dopaminerjik deafferentasyon oluşturmaktadır. PH'nin iki major klinik alt tipi farklı morfolojik lezyon özellikleri göstermektedir. Akinetik rijid formda SN 'nin ventrolateral bölümünde daha şiddetli nöron kaybı söz konusudur. Tremorun ağırlıklı olduğu klinik formda ise SNK'nın medialinde ve retrorubral alan A8'de daha şiddetli nöron kaybı olduğu görülmüştür (65,66).

Hücre kaybı, DAerjik hücreler dışında noradrenerjik lokus seruleus, Meynert'in kolinerjik nükleus basalis, serotonerjik raphe nükleusu ve otonomik sinir sistemi gibi diğer nondopaminerjik alanlarda da olur. PH'nin çok erken safhalarında SN'de LC olmadan hücre kaybıyla beyin sapında LC bulunmuştur. PH'de görülen hücre kaybı diğer nörodejeneratif hastalıklarda ya da normal yaşlanmada oluşmamaktadır. PH'de seçici hücre (SNk, striatum orta dikensi nöronları ve spinal kordun alt motor nöronları) etkilenmesinin nedeni açık değildir. Selektif hassasiyet hücresel eksitotoksikite ve kalsiyum homeostazisindeki değişikliklere bağlı olabilir (63,67). Bu nöronları zayıf kılan fizyolojik özellik tonik olarak aktif olmalarıdır. Bunun özel L-tipi Ca kanalları aracılığı ile sağlanması hücreleri aşırı kalsiyum yükü altında tutar ve Ca tampon mekanizmalarının bozulması hücreleri eksitotoksik süreçlere hassas kılar (68).

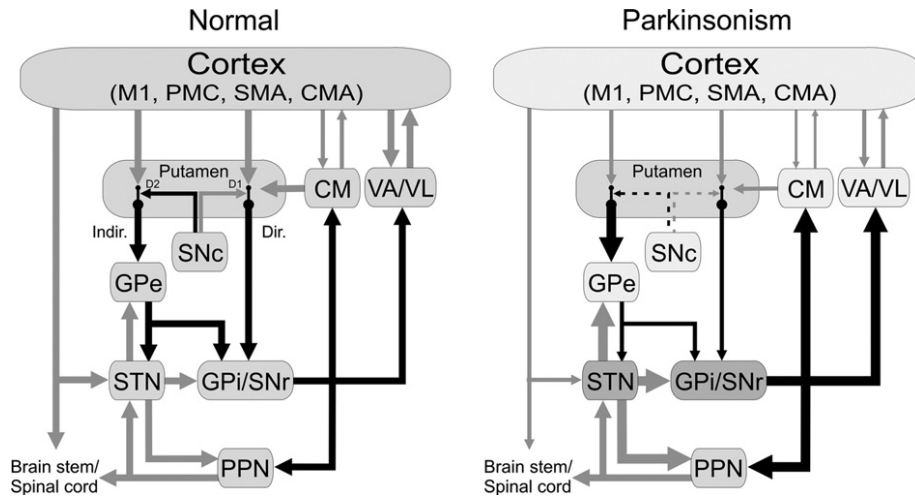
Mitokondriyel kompleks-1 aktivitesindeki düşüş de PH patogenezindeki temel mekanizmalardan biridir. Solunum zinciri kompleks-1 bozukluğu azalmış ATP sentezine ve PH'de nöronal dejenerasyona neden olmaktadır (69).

2.1.5. Nöroanatomik Mekanizma

Bazal ganglionlar (BG), kaudat ve putamen (striatum), globus pallidusun iç ve dış bölümleri (GPi ve GPe), subtalamik nükleus (STN), SNk ve SN pars retikulata (SNr)'dan oluşur. Bu nükleuslar serebral korteks, talamus ve beyin sapının büyük bir parçası ile bağlantı halindedir. Bazal ganglia-talamik döngüleri işlevsel olarak motor, assosiyatif ve limbik döngüler olarak üçe ayrılır ve birbirinden bağımsız olarak çalışır. Striatum ve subtalamik çekirdek BG'nin ana girdilerini alan bölgelerken GPi ve SNr ise ana çıktı çekirdekleridir. Striatum ve STN, serebral korteks veya talamusun spesifik alanlarından glutamaterjik afferentleri alır ve bilgileri bazal ganglionun çıkış çekirdekleri, GPi ve SNr'e aktarır. Striatum ve GPi/SNr arasında direk ve indirekt olarak adlandırılan iki paralel bağlantı vardır. Direkt yolun başlangıcını oluşturan striyatal nöronların uzantıları monosinaptik olarak GPi/SNr'de yerleşik nöronlar ile ilişkilidir. Direkt yol Dopamin D1

reseptörleri taşıyan striatal nöronlarla karakterizedir ve Substans P ve dinorfin içerirler. İndirek yolda striatal nöronlar GPe'e projekte olur. Bu nöronlar esas olarak enkefalin içerirler ve akson terminalinde Dopamin D2 reseptörleri bulunur.

Direkt yolu SNk ve sensorimotor korteksten gelen lifler uyarır. SN'den gelen lifler bunu dopamin aracılığıyla yaparken sensorimotor korteksten gelenler ise glutamat ile eksitasyon sağlar. Bunun üzerine talamik çekirdek üzerindeki inhibisyon azalarak presantral motor alanlara eksitator girdiler ulaşır. Net etki kortikal olarak başlatılan hareketin fasilitasyonudur. İndirek yol uyarıldığında ise talamik çekirdek üzerindeki inhibisyon artar ve bu çekirdeğin eskite ettiği motor kortekste eksitator etki azalır. Nigro-striatal dopaminerjik uyarım indirekt yolu inhibe eder ve böylelikle presantral motor korteks üzerine olan negatif geri-besleme azalır. Dopaminin azalması durumunda direk yolun etkisi azalır, indirekt yolun etkisi baskın hale gelir ve net etki kortikal olarak başlatılan hareketin inhibisyonudur (70-73).



Şekil 2. Basal ganglion–thalamokortikal motor devrede parkinsonizmle ilişkili değişiklikler. Siyah oklar inhibitör bağlantıları, gri oklar eksitator bağlantıları göstermekte. Okların kalınlığı tahmini aktivitelerine karşılık gelmekte. Kısaltmalar: **CM**: sentromedian nukleus (thalamus), **CMA**: singulate motor alan, Dir.: direkt yol, **D1** ve **D2**: dopamin reseptör subtipleri; **GPe**: globus pallidus externus, **GPI**: globus pallidus internus; Indir.: indirekt yol, **M1**: primer motor korteks, **PMC**: premotor korteks; **PPN**: pedunkulo-pontin nukleus; **SMA**: supplantar motor alan; **SNc**, substansia nigra pars kompakta, **SNr**:substansia nigra pars retikulata; **STN**: subtalamik nukleus; **VA**: talamusun ventral anterior nukleusu; **VL**: talamusun ventrolateral nucleusu.

Parkinson Hastalığı, SNk'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ve takiben striatuma dopaminerjik girdinin kaybı ile karakterizedir. Bu

nöropatolojik profilin sonucu indirekt yolun aktivitesi artar, direkt yolun aktivitesi azalır, GPi/SNr'den talamusun ventroanterior ve ventrolateral nukleusuna inhibitör etki artar, sonrasında talamusdan kortekse giden eksitatör etki azalır. Talamustan kortekse giden eksitatör aktivitenin azalmasının bradikineziden sorumlu olduğu düşünülmektedir (70-73).

2.1.6. PH'nın Klinik Özellikleri

Parkinson Hastalığında belirtiler sinsi bir şekilde başlar ve yıllar içinde tablo ağırlaşır. Hastalık genellikle müphem ve nonspesifik semptomlarla giden bir prodrom dönemi ile başlar. Hastaların çoğunda belirtiler tek bir beden yarısındadır ve yaklaşık %50 oranında tremor şeklinde başlar. Bulgular zamanla karşı beden yarısına geçse de genellikle tutulan ilk tarafta belirgin olmak üzere asimetric bir tutulum dikkat çeker. Hastalık dominant olan motor semptomatolojiye göre 3 subgruba ayrılabilir: Tremor dominant tip, bradikinezi ve postural insitabilitenin baskın olduğu akinetik rijid tip, miks tip (19).

Parkinson Hastalığının kardinal özellikleri bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite ve postural insitabilitedir.

Bradikinezi/Akinezi:

Parkinson Hastalığının kardinal semptomları arasında brakinezi disabiliteye başlıca neden olan en önemli semptomdur. Bradikinezi parkinsonizmin karakteristik yavaş ve yetersiz hareketini ifade eder. Bradikinezi/hipokinezi istemli istemsiz tüm hareketleri etkiler. Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Yürürken kolları sallama, göz kırpma ya da tükürük yutma gibi otomatik ve alışılmış hareketler genellikle son derece azalır. Parkinsoniyen hastaların aynı zamanda konuşmaları sırasında yüz ifade hareketlerini ve jestlerini kullanmaları daha azdır. Bu anormallikler monoton konuşma, entellektuel fonksiyonun korunmasına rağmen iletişim kurma yeteneğinin bozulması ile birlikte (17).

Diğer parkinsoniyen semptomlarla ortak olarak bradikinezi hastanın emosyon durumu ile bağlantılıdır. Hareketsiz bir hasta heyecanlandığı zaman atılan bir topu yakalama gibi hızlı hareketleri yapabilir. Buna “paradoksal kinezi” denir ve bu hastanın motor programının sağlam olduğunu fakat bunun yüksek bir ses ya da görsel bir işaret gibi dışardan bir tetikleyici olmadan erişimin zor olduğunu gösterir (74).

Rijidite:

Kas rijiditesi, eklemin pasif harekete artmış direnci olarak tanımlanır. Bazı hastalarda tremorun rijiditeye eklenmesiyle daha belirgin olan bu direnç el bileği veya dirsekte saptanabilir, bu “dişli çark belirtisi” olarak tanımlanır. Rijidite kas gerilmesine artmış cevabın sonucudur. Gerilme refleksinin M2 olarak adlandırılan, transkortikal refleks döngüsünde en az bir kısmını temsil eden, uzun latanslı bir komponenti vardır. Birçok araştırmacı Parkinson hastalarında M2 cevabının artmış olduğunu bulmuştur. Rijidite genellikle el ve ayak bileklerinde, diz ve dirseklerde, omuz ve kalçalarda fleksiyon ve ekstansiyon yaptırılarak çıkar. Hafif rijiditesi olan hastalarda karşı uzvun istemli hareket ettirmesi istenerek (Froment belirtisi) bu bulgu daha kolay hissedilebilir. PH'nin erken belirtisi rijiditeye ağrı ve ağırlı omuz eşlik edebilir, bu durumda hastalara artrit, bursit ya da rotator kılıf hasarı gibi yanlış tanımlar konabilir (17,74,75).

Tremor:

Tremor, parkinsonizmin dikkat çekici kardinal bulgularından biridir ve PH'e ilk olarak “shaking palsy” ismini verilme sebebidir. Postural ve aksiyon tremoru dışında parkinsoniyen tremor tipik olarak istirahatte ortaya çıkar ve çoğunlukla üst ekstremitelerde görülür. Ayrıca bacak, dudak ve çenede de görülebilir, fakat esansiyel tremorun aksine boyun/baş ve seste nadirdir. Tremor unilateraldir, frekansı 4-6 Hz'dir ve ekstremitelerin distal kısımlarında belirgindir. El tremoru supinasyon-pronasyon (hap yuvarlama) tremoru olarak tanımlanır ve bir elden diğerine yayılabilir. Hastaların yaklaşık %69'nda hastalığın başlangıcında ve %75'nde hastalıklarının seyri süresince tremor görülür. Klasik olarak istirahat tremoru aksiyonla ve uyku süresince kaybolur.

Parkinsoniyen tremor, agonist ve antagonist kasların dönüşümlü aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu bakımdan agonist ve antagonist kasların birlikte kontraksiyonu osilasyonu sonucu oluşan esansiyel tremordan farklıdır (17,74).

Postural İnstabilite:

Postural instabilite, PH'nin ilerleyen evrelerinde postural refleksin kaybolması nedeniyle görülür. Çekme testi ile hastanın omuzlarından öne veya arkaya doğru çekme ile retropulsiyon veya propulsiyon derecesi değerlendirilebilir. Arkaya doğru 2'den daha fazla adım atılması anormal postural cevabı gösterir. Postural instabilite en yaygın düşme nedenidir ve kalça kırığı riskine önemli katkıda bulunur. Düşmelerin başlangıç süresinin daha geç olması PH'nı progressive supranükleer palsy (PSP) ve multi sistem atrofi (MSA) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklardan ayırır. Diğer parkinsoniyen semptomlar, ortostatik hipotansiyon, yaşla ilişkili sensoriyal değişiklikler, visuel, vestibuler ve proprioseptif sensoriyal girdi entegrasyon kabiliyeti gibi diğer birçok faktör de postural instabilitenin ortaya çıkmasını etkiler. Düşme korkusu Parkinson hastalarının denge kontrolünü daha fazla bozabilir. Düşme sıklığı hastalığın şiddeti ile koreledir. Tedavi (dopaminerjik tedavi, pallidotomi, derin beyin stimülasyonu) bazı aksiyel bulguları düzeltebilir fakat postural instabiliteyi düzeltmez (74,76).

Diğer Motor Özellikler:

Bulber disfonksiyon sonucu PH'de sıklıkla dizartri, hipofoni, disfaji ve siyalore görülebilir ve kardinal bulgulara eşit ya da daha fazla disabiliteye neden olabilir. Bu semptomların orofasiyel–laringial bradikinezi ve rigiditeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Konuşma bozuklukları hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar; monoton ve düşük volümlü bir konuşmadır.

Disfaji, genellikle yutma refleksini başlatmakta yetersizlik veya faringeal ya da özefajial hareketlerde uzama nedeniyledir. Disfaji genellikle subklinikdir ve özellikle hastalığın erken dönemlerinde vardır. Salya akması yutmanın azalması ile ilişkilidir. PH de nörooftalmolojik anormallikler de

görülebilmektedir. Bunlar göz kırpmaya oranının azalması, oküler yüzey irritasyonu, visüel halüsinasyonlar, blefarospazm, azalmış konverjans içerir (74,77).

Parkinson Hastalığının Non-Motor Belirtileri:

Bilişsel/Nöropsikiyatrik

- Demans
- Depresyon
- Anksiyete
- Panik atak
- Bradifreni
- Uyku bozuklukları (Uyku bölünmesi, uykusuzluk, huzursuz bacak sendromu)
- Dopaminerjik tedavi ile bağlantılı psikoz
- Yorgunluk

Otonomik bozukluklar

- Konstipasyon
- Ortastik hipotansiyon
- Artmış terleme
- Seksüel disfonksiyon (empotans, libido kaybı)
- Üriner disfonksiyon (noktüri, urgency, inkontinans)

Ağrı ve duyuşsal bozukluklar

- Kramplar
- Ağrı
- Paresteziler/dizestezi

Olfaktör disfonksiyon

Seboreik dermatit

2.1.7. Parkinson Hastalığı İçin Tanı Kriterleri

Parkinsonizm semptomlarının bulunduğu birçok hastalığın PH ile karışabilmesi nedeniyle, PH'nin kesin tanısına ulaşmada 1992 yılında klinikopatolojik araştırmalara dayanarak oluşturulan "İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri" günümüzde halen kullanılmaktadır (78).

1. Basamak: Parkinsonian sendromun tanısı:

Bradikinezi (tekrarlayıcı eylemlerin hızında ve şiddetinde progresif azalma ile istemli hareketlerin başlatılmasında yavaşlama) ile aşağıdakilerden en az biri:

- Rijidite
- 4-6 Hz istirahat tremoru
- Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

2. Basamak: İPH için dışlama kriterleri:

- Parkinsonyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı stroke anamnezi
- Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü
- Kesin ansefalit öyküsü
- Okülojirik krizler
- Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü
- Hastalığın birden fazla akrabada bulunması
- Sürekli remisyon
- 3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması
- Supranükleer bakış felci
- Serebellar bulgular
- Erken evrede ağır otonomik tutulma

- Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans
- Babinski bulgusu
- BT'de beyin tümörü veya komünikan hidrosefalus olması
- Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (eğer malabsorbsiyon dışlandıysa)

3. Basamak: PH için destekleyici kriterler:

Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması:

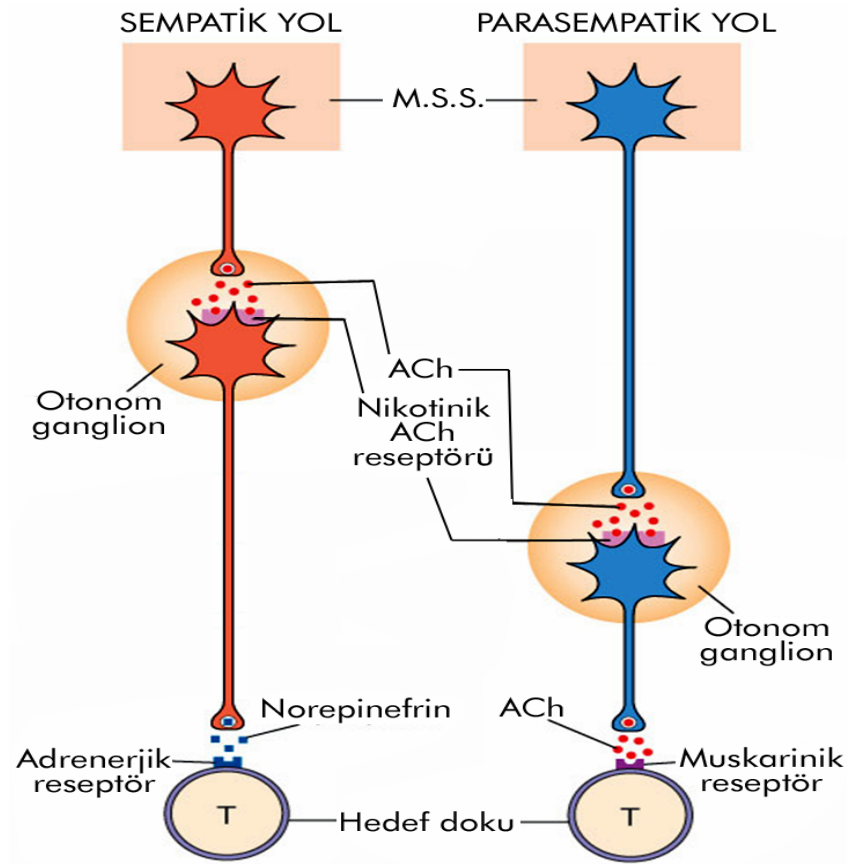
- Unilateral başlangıç
- İstirahat tremor varlığı
- Progresif seyirli olması
- Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetrik olarak devam etmesi
- Levodopaya iyi yanıt vermesi
- En az 5 yıl veya daha fazla levodopa yanıtının devam etmesi
- Levodopaya bağlı diskinezilerin olması
- 10 yıldan uzun klinik seyir

2.2. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sisteminin en önemli özelliği büyük bir kısmının beyin dışında ve spinal korda, innerve ettiği visseral yapılara yakın yer almasıdır. Somatik nöromuskuler sistemden farkı, merkezi sinir sistemi (MSS) ile efektör organ arasında bağlantıyı tek bir motor nöron sağlarken, otonom sinir sistemi içinde, bu işlevi yapan biri (preganglionik) çekirdekleri beyin sapı ve spinal kordan kaynaklanan, diğeri (postganglionik) periferik ganglionun özelleşmiş sinir hücrelerinden kaynaklanan iki efferent nöronunun olmasıdır.

Otonom sinir sistemi iki kısma ayrılır: Kraniosakral veya parasempatik ve torakolumbal veya sempatik sistem. Bu iki bölüm, visseral yapılar ve

organların tonik faaliyetlerini fonksiyonel olarak dengede tutmada tamamlayıcıdır.



Şekil 3. Sempatik-Parasempatik Yolların Karşılaştırması

2.2.1. Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sinir sisteminin kranial ve sakral olmak üzere iki bölümü vardır. Kranial bölüm beyin sapı, pons ve medulladaki visseral çekirdekten köken alır. Bu çekirdek somatik afferent çekirdeğe yakın uzanır ve Edinger-Westphal pupiller çekirdek, superior ve inferior salivator çekirdek, vagusun dorsal motor çekirdekleri ve komşu retiküler çekirdekleri içerir. Visseral kranial çekirdek aksonları (preganglionik lifler), okülomotor, fasiyel, glossofaringeal ve vagus sinirleri aracılığıyla seyredir. Edinger-Westphal çekirdeğin preganglionik lifleri okülomotor siniri çaprazlar ve orbitada silier ganglionla sinaps yapar, silier ganglion hücrelerinin aksonları siliyer kas ve pupiller sfinkteri innerve eder. Superior salivator çekirdeğinin preganglionik

lifleri fasiyal sinire girer ve genikülat gangliona yakın bir noktada petrosal sinirin daha yüzeysel formuyla sfenopalatin gangliona ulaşır; bu gangliyon hücrelerinden postgangliyonik lifler lakrimal bezi innerve eder. Fasiyel sinirin diğer lifleri timpanik kavitede korda timpani olarak geçer ve sonunda submandibular gangliona katılır; bu ganglionun hücreleri submandibular ve sublingual bezleri innerve eder. İnférieur salivator sinir hücrelerinin aksonları glossofaringeal sinire girer ve timpanik pleksus ve superfisyal petrosal sinir aracılığıyla otik gangliona ulaşır; otik ganglion hücreleri parotis bezine lifler gönderir. Preganglionik lifler, vagusun dorsal motor çekirdeğinden ve lateral retiküler formasyona komşu visseral çekirdeklerden (çoğunlukla nukleus ambiguus) çıkar, vagus sinirine girer ve çoğunlukla torasik ve abdominal organların duvarında bulunan ganglionda sonlanır. Ganglionik hücreler düz kas ve farinks bezleri, özofagus, inen kolona kadar gastrointestinal sistem (GİS), kalp, pankreas, karaciğer, safra kesesi, böbrek ve üreteri harekete geçirmek için kısa postgangliyonik lifleri yollar (79,80) .

Parasempatik sistemin sakral bölümü, ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral segmentin lateral boynuz hücrelerinden köken alır. Bu sakral nöronların aksonları, preganglionik lifleri oluşturur, sakral sinirleri çaprazlar ve distal kolon, mesane duvarı ve diğer pelvik organların duvarında yer alan ganglionlarla sinaps yapar. Böylece, sakral otonomik nöronların, kranial nöronlar gibi hedef organ üzerinde sınırlı bir etkiye izin veren, uzun preganglionik ve kısa postgangliyonik lifleri vardır. Sakral kord segmentlerinin intermediolateral hücre kolonundaki nöronlar mesane duvarının detrüsor kasını innerve ederler.

Parasempatik sistemin pre ve postgangliyonik sinapslarında bulunan kimyasal ve nörotransmitter Asetilkolin (Ach)'dır. Ach aynı zaman da sempatik preganglionik sinapslar, bazı sempatik potganglionik ganglionik sinapslar, nöromüsküler kavşak (somatik sinir sistemi) ve MSS'nin bazı bölümlerinin de nörotransmitteridir. Ach salan lifler kolinerjik lifler olarak tanımlanır.

Asetilkolin sentezi sinir uçlarındaki sitoplazmada meydana gelir ve presinaptik terminalde veziküllerde depolanır. Bir presinaptik aksiyon potansiyelinin gelişi kalsiyum iyonlarının akışına ve sinaptik aralığın içine yüzlerce vezikül içeriğinin bırakılmasına neden olur. Ach sonra postsinaptik membran üzerinde özel reseptörlerine bağlanır ve sodyum, potasyum ve kalsiyum iyonlarının membran geçirgenliğini artırır, bunun sonucu bir eksitator post-sinaptik potansiyel oluşur. Parasempatik postganglionik fonksiyon nikotik ve muskarinik Ach reseptörleri tarafından düzenlenir. Hem parasempatik ve sempatik sistemlerin preganglionik sinapslarında Ach'nın etkisi nikotine benzer, bu nedenle tüm otonom ganglionlar nikotik olarak adlandırılır. Ancak, parasempatik postganglionik sinir uçlarındaki Ach'nın etkisi muskarine benzer. Muskarinik iletim ayrıca MSS'nin belli bölgelerinde de olur (79,80).

2.2.2. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik bölümünün preganglionik nöronları, medulla spinalisin T1-L2 segmentleri arasındaki gri maddenin intermediolateral hücre kolonundan köken alır. Intermediolateral kolondaki nöronlardan çıkan küçük çaplı miyelinli aksonlar gruplaşarak beyaz kommunikan kökleri oluşturur. Preganglionik lifler, iki büyük ganglion zincir veya kordu içinde toplanmış (biri vertebral kolonun (paravertebral ganglia) her iki tarafında ve prevertebral gangliada) postgangliyonik nöronların hücre gövdeleri ile sinaps yaparlar. Sempatik ganglion hücrelerinin aksonları da küçük çaplıdır ancak miyelinsizdir.

Birçok postganglionik lif gri kommunikan kök aracılığıyla T5-L2 arasındaki spinal sinirlere geçer. Kan damarları, ter bezleri ve saç follikülleri, ayrıca kalp, bronş, böbrekler, bağırsaklar, pankreas, mesane ve cinsel organları destekleyen plexusları oluşturur. Prevertebral ganglionun postganglionik lifleri (paravertebralden çok arka abdomende yer alır) salgı bezleri, düz kasları, pelvik ve abdominal organların kan damarlarını innerve eden hipogastrik, splenik ve mezenterik plexusları oluşturur.

Adrenal medüllerinin sempatik innervasyonu özgündür. Preganglionik liflerini sekretuar hücrelerden direkt splanik sinirler aracılığıyla alırlar. Bu

durum otonom sinir sistemi tarafından beslenen bu organların, sadece postganglionik lifler tarafından innerve edilmesi gibi bir istisna durumu ortaya koyar. Bu özel durum adrenal medulla hücrelerinin postganglionik sempatik nöronlarla morfolojik olarak homolog olması ve kan dolaşımına doğrudan epinefrin ve norepinefrin (postganglionik nörotransmitter) salgılayabilmesi ile açıklanır. Bu şekilde sempatik sinir sistemi ve adrenal medulla acil reaksiyon durumlarında birlikte hareket ederler (79,80).

Üç servikal (superior, orta, inferior), 11 torasik ve 4 lomber sempatik ganglion vardır. Başın sempatik innervasyonu 8 servikal, ilk 2 torasik medulla spinalis segmentlerinden sağlanır ve bunların lifleri inferior, orta ve superior servikal gangliondan geçer. Superior servikal ganglion hücrelerinden ayrılan postganglionik lifler internal ve eksternal karotid arterleri izleyerek kan damarlarını ve düz kasları innerve ettiği gibi, başın ter, gözyaşı ve tükürük bezlerini de innerve eder. Kardiak pleksus ve diğer torasik sempatik sinirler üst torasik gangliondan, abdominal organ pleksusları ise T5-7 veya T5-10. torasik gangliondan innerve olur. Üst lomber ganglion inen kolon, pelvik organları ve bacakları besler.

Birçok postgangliyonik sempatik uçlarının ve adrenal medullanın presinaptik terminalinin kimyasal transmitteri noradrenalin'dir. Ter bezleri postgangliyonik sempatik lifler olmasına rağmen Ach salar ve bu transmisyon nikotiniktir. Adrenalin ve noradrenalinin ikisinde katekolamindir ve esansiyel aminoasit olan fenilalaninden sentezlenir. Bir sinir impulsu geldiğinde noradrenalin presinaptik terminaldeki granüllerden presinaptik yarığa salınır. Noradrenalinin etkisi presinaptik sinir uçlarında monoamin oksidaz (MAO) ya da katekol-o-metil transferaz (COMT) enzimleri ile sonlandırılır. Katekolaminlerin etkileri spesifik postsinaptik hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla olur. Farmakolojik olarak bu reseptörler alfa ve beta olarak iki alt gruba ayrılır. Genel anlamda alfa reseptörleri kasılma, bağırsakların gevşemesi, pupil genişlemesine aracılık ederken, beta reseptörleri özellikle kaslarda olmak üzere gevşeme, bronşlarda genişleme, kalp kasılmasında ve hızında artışa aracılık eder. Bu reseptörlerin her biri iki alt tipe ayrılır. Alfa1 reseptörler postsinaptik, alfa2 reseptörleri presinaptik membranda yerleşik

olup uyarıldıklarında transmitter salınımını azaltırlar. Beta1 reseptörler kalpte sınırlıdır, aktive olduğunda kalp atım hızı ve kasılması artar. Beta2 reseptörleri uyarıldığında bronş düz kasları ve iskelet kasının kan damarlarında genişleme olur (79,80).

2.3. Parkinson Hastalığında Otonomik Disfonksiyon

Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyon ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından Parkinson hastalarında konstipasyon, hipersalivasyon ve üriner inkontinans yakınmalarının da bulunduğu belirtilerek tanımlanmıştır. PH'deki disotonominin patofizyolojisinin, dorsal vagal nukleus, nukleus ambiguus ve diğer medullar merkezler (rostral ventrolateral medulla, ventromedial medulla, caudal rafe nukleusu) gibi otonomik fonksiyonla ilişkili çekirdeklerin dejenerasyonu ve disfonksiyonundan olduğu düşünülmektedir (81). Ayrıca kolinerjik, monoaminerjik ve serotoninerjik nukleuslardaki dejenerasyon otonom ağ merkezi içinde modulator etkide anormalliğe neden olur (82).

Otonomik semptomlar neredeyse bütün PH hastalarında hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir ve hastalığın yüküne katkıda bulunur. Otonomik alanla ilişkili semptom ve bulgular kardiovasküler, GIS, üriner, termoregulator, pupillomotor ve seksüel fonksiyonları içerir. Son zamanlarda PH'de otonomik bozukluğa ilgi artmasına rağmen bu nonmotor alanlarla ilgili görüşler hala belirsizdir (83). Tahmini %90'dan fazla Parkinson hastasında yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olan otonom disfonksiyon semptomları bulunmaktadır (84).

Tablo 2. Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyonla ilişkili anormallikler

<p>Kardiovaskül disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ortostatik hipotansiyon • Bradikardi/aritmî <p>GIS disfonksiyonu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konstipasyon • Disfaji • Gastroözefagial reflü • Abdominal ağrı • Erken doyma, bulantı, kusma • Aşırı salya akması <p>Genitouriner disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Üriner inkontinans, urgency • Üriner retansiyon, genellikle belirgin azalmış üriner akış, intermittant akış, tam boşalmamış mesane hissi • Seksüel disfonksiyon <p>Termoregulator disfonksiyon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hiperhidroz • Anhidroz • Sıcak/soğuk intoleransı • Geçici hipotermi

2.3.1. Ortostatik Hipotansiyon

Sempatik nöradrenerjik innervasyonun disregülasyonu veya yetmezliği klinik olarak oldukça önemlidir, çünkü bu yetersizliğin kardinal bulgusu olarak ortostatik hipotansiyon (OH) görülür. OH, 15 dakika supin pozisyonda yatma ve 5 dakika ayakta durma arasında sistolik kan basıncının en az 20 mmHg ya da daha fazla ve diastolik kan basıncının en az 10 mmHg ve daha fazla düşmesi olarak tanımlanır (85). Parkinson hastalarında OH major problemlerden biridir. Çalışmalarda PH'de OH sıklığı çeşitli genişlikte olmakla

birlikte nisbeten büyük olan ve her biri 80'den fazla hasta kapsayan 5 çalışmada OH sıklığı %30-58 arasında bulunmuştur (86).

Parkinson Hastalığında OH yaşam kalitesinin ötesinde bir sorundur, çünkü bu durum senkoba, düşmelere ve hayati organlarda perfüzyonun azalmasına neden olabilir. OH'nin semptomları genel halsizlik, omuzlarda ağrı, göğüs rahatsızlığı, baldır kladikasyonu, baş dönmesi, terleme, solgunluk, görmede bulanıklaşma veya kararma, zihinsel bulanıklık ve senkoba içerir. OH sıcaklık, yemek, alkol, intratorasik basıncı arttıran aktiviteler (miksiyon, defekasyon, öksürük) ve bazı egzersizlerle şiddetlenebilir. Parkinson hastalarında OH'nin levadopa tedavisine bağlı olduğu yaygın inanışına rağmen, kanıtlar hastalığın kendisinin sempatik sinir sistemi hasarına sebep olarak ortostatik hipotansiyon gelişimine neden olduğunu göstermektedir. Levadopa tedavisi ve hastalığın süresine bakmaksızın PH ve OH'si olan hastalarda baroreflaks-kardiyovagal fonksiyon bozukluğu ve sol ventriküller miyokardında diffüz sempatik innervasyon kaybı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Vücuttaki direkt plazma norepinefrin düzeyi sempatik denervasyonu değerlendirmede diğer bir yoldur. PH ve OH'si olan hastalarda norepinefrin konsantrasyonu OH'si olmayanlardan daha düşük olarak bulunmuştur. OH'si olmayan birçok PH hastasında ayağa kalktığında plazma norepinefrin konsantrasyonunda %60 ve daha fazla artma olur, oysa OH'li PH olanların neredeyse tamamında baroreflaks-sempatonöral fonksiyonda yetersizlikle uyumlu küçük bir artış olur (4, 84, 87).

Yapılan başka bir çalışmada, kardiyovasküler otonomik fonksiyon açısından yeni tanı almış levodopa denenmemiş hastalar ile uzun süre levodopa tedavisi almış hastalar karşılaştırılmış ve her iki grupta da anormal kardiyovasküler kontrol ve baroreflaks sensitivitesi bulunmuştur. Bu çalışmada otonomik kardiyovasküler kontrolün erken bozulduğu ama aynı zamanda l-dopa dozunun kan basıncı ve kalp hızı kontrol anormalliklerini kötüleştirdiği belirtilmiş (88).

Ortostatik hipotansiyonun nonfarmakolojik tedavisinde, yatak başının 30° yükseltilmesi, tuz alımının artırılması, kompresyon çorapları önerilirken farmakolojik tedavide minerokortikoid ve midodrin gibi tuz tutucu ilaçlar kullanılabilir (3).

2.3.2. Gastrointestinal Disfonksiyon

Gastrointestinal problemler, PH'de kardiovasküler bozukluklara ek olarak en yaygın vegetatif semptomlardandır. Disfaji (salivasyon nedeniyle), siyalore, mide boşalmasının gecikmesi, bulantı, kusma, uzamış bağırsak pasajı bu hastalıkta karşılaşılan önemli gastrointestinal problemlerdir. Enterik sinir sistemi bozuklukları motor, sekretuar, inflamatuvar ve immun disfonksiyon sonucu olabilir. Enterik nöronların kaybı anormal motiliteye ve sekretuar cevabın baskılanmasına neden olur. Kolon ve anorektal fonksiyon testleri gecikmiş kolon transiti (kolonun anormal motilitesi) ve defekator disfonksiyonun (pelvik tabanda ve sfinkter kaslarında diskordine aktivite) semptomların gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Özofagus ve kolonun enterik sinir sisteminde olduğu gibi GİS'in otonom nöronlarında Lewy cisimcikleri tanımlanmıştır. Konstipasyon ve zorlu defekasyon PH hastaları arasında en yaygın GİS semptomlarıdır (5,8).

2.3.2.1. Siyalore

Siyalore PH'de en iyi bilinen problemlerden biridir ve %70'den fazla hastada görülür. Önceleri hipersalivasyonun tükürük sekresyonunda artışa bağlı olduğu düşünülürken yapılan çalışmalar sonucunda bunun yutma sıklığında azalmaya, disfajiye ve anormal postüre bağlı olduğu gösterilmiştir. Siyalore, sosyal sıkıntılara, izolasyona ve depresif semptomlarda kötüleşmeye neden olabilir. Tükürüğün ağız içinde kalması aspirasyon kaynağı olmasına ve bunun sonucunda pnömoni ve boğulmalara neden olabilir. Tedavisinde oral farmakoterapi (antikolinergikler, atropin içeren oftalmolojik solusyonlar), botulinum toksin injeksiyonu, cerrahi girişimler, radyoterapi ve konuşma terapisi uygulanabilir (89,90).

2.3.2.2. Disfaji

Parkinson hastalarının %50'sinde subjektif yutma güçlüğü tanımlanmaktadır. Yutma fonksiyonu birden fazla düzeyde gerçekleştiği için patofizyolojisi komplekstir; oral, faringeal ve özofagial düzeylerde etkilenmeler söz konusu olabilir. Bukkal ve lingual kaslarda tremor, bradikinezi ve rijidite çiğneme fonksiyonunu ve lokmayı yutmaya hazır hale getirmeyi zorlaştırabilir. Diğer nörolojik hastalıklarda görülen disfajilerden farklı olarak bunlardaki disfaji katı gıdaya karşı daha fazladır. Yutma patolojisini göstermek için kullanılan tetkik yöntemlerinden biri baryumlu incelemelerdir. Ayrıca elektromiyelografi (EMG) ve videofluroskopik incelemelerde yapılabilir. Baryumlu inceleme ile disfaji yakınması olan hastalarda %75-97 oranda patoloji saptanmıştır. Hastalığın progresyonu ile disfaji daha belirgin hale gelir. Farengeal faz anormalliklerine bağlı gelişen disfajilerde en önemli komplikasyon aspirasyondur (13,91).

Disfaji tedaviye oldukça dirençlidir. Hastalara antidisfajik ya da yiyecek parçalarının büyük alımını engellemek için püre diyeti önerilebilir. Prokinetik ilaç (örneğin domperidon) eklenmesi yararlı olabilir. Çok ağır olgularda gastrotomi gibi girişimsel müdahaleler gerekebilmektedir. (92)

2.3.2.3. Konstipasyon

Konstipasyon PH'de otonomik disfonksiyonun en yaygın belirtilerinden biridir ve %70-80 prevalansa sahiptir. Bazı çalışmalarda gastrointestinal semptomların hastalığın süresi ve şiddeti ile korole olduğu gösterilmiştir. Şiddetli konstipasyon genellikle tedaviye dirençlidir. Hastalık sürecinde herhangi bir evrede ortaya çıkabilir ve parkinsonizmin motor semptomlarından önce bile fark edilebilir. Hastalarda intrensek ve ekstrensek vagal innervasyon anormalliklerine bağlı olarak kolon motilitesi azalmış ve sonuçta kolon geçiş zamanı uzamıştır. Kolon kontraktilesinin düzenlenmesini sağlayan parasempatik liflerdeki dejenerasyon geçiş zamanında yavaşlamayla birlikte defekasyon sıklığında da azalmaya yol açar. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda barsak motilite azlığı ile PH gelişme

riski arasında ilişkiye bakılmıştır. Barsak hareketleri günde 1'den az olan hastalarda PH'e yakalanma riski barsak hareketleri günde 2 kez olanlarla karşılaştırıldığında 4,1 kat daha fazla bulunmuştur. Konstipasyonun diğer bir nedeni de pelvik kasların dissinerjisidir, monometrik incelemelerle pelvik tabanda dissinerji PH hastalarında sıklıkla anormal olarak gösterilmiştir ve bazı hastaların internal ve eksternal anal sfinkterlerinde hiperkontraksiyon saptanmıştır (4,13, 93).

Konstipasyon ayrıca bazı PH ilaçlarının yan etkisi olarak ya da bu hasta popülasyonunun fiziksel aktivite eksikliğinden dolayı da ortaya çıkabilir. Ancak konstipasyonun PH'de farmakolojik tedaviden çok önce ortaya çıktığı ve tedavi almayan hastalarda da kolonik geçişin geciktiği gösterilmiştir. Konstipasyonun tedavisinde lifli gıda tüketiminin ve su alımının artırılması, sebze ve meyve ağırlıklı beslenme, günlük 15-20 dakika fiziksel egzersiz yapma yararlı olabilir. Bazı hastalarda laksatifler ve osmotik ajanlar gibi gayta yumuşatıcılar kullanılabilir.(94)

2.3.3. Üriner Semptomlar

Üriner sistem otonomik disfonksiyon semptomları PH'de sıktır. Hastaların yaklaşık %60'ında mesane depolama ve boşaltımı bozuktur. Yaygın semptomlar urgency, sık idrara çıkma ve üriner inkontinansdır, fakat dizüri ve üriner retansiyon da bildirilmiştir. En sık ürodinamik bulgu nörojenik detrüsor overaktivitesi ya da hiperrefleksidir, bu semptomatik hastaların %45-93'ünde bildirilmiştir, oysa detrüsor hipoaktivitesi sadece küçük bir PH grubunda vardır (4).

Ürolojik semptomlar erkek hastalarda kadınlara oranla daha fazla ortaya çıkar. Hastalığın progresyonu ve klinik bulguların ağırlaşması ile ürolojik bulguların görülme sıklığı arasında ilişki vardır. Patolojik ürodinamik bulguların insidansı PH'nin şiddeti ile artar. Ayrıca PH tedavisinde kullanılan ve mesane fonksiyonlarını inhibe edebilen antikolinergik ve dopamin agonistleri gibi ilaçların kullanılıyor olması da ürolojik semptomların ortaya çıkmasını arttırabilir (13).

Mesane nin nörolojik kontrolü oldukça karmaşıktır. Somatik ve otonom sinir sisteminin koordinasyonu ile ilişkilidir. Mesane dolumu sırasında (idrar depolama aşamasında) efferent sempatik sinir sistemi lumbal spinal korddan kaynaklanan hipogastrik sinir vastasıyla aktive olur. Bu idrar birikmesi için mesane kaslarının kompliyansı ve gerilmesine, internal üretral sfinkterin kapalı kalmasının sürdürülmesine olanak verir (95). Aynı zamanda mesane nin parasempatik stimilasyonunu inhibe eder. Mesane nin efferent parasempatik innervasyonu spinal kordun S2-S4 segmentinden kaynaklanır. Pelvik splanik sinir vasıtasıyla aktive olur ve tam tersi bir etkiyle detrüsor kası kontrakte olur, üretral düz kaslar gevşer ve miksiyon kolaylaşır (96). Miksiyonun kontrolünde dopaminerjik sistemin de görevi vardır. Beyin sapında ventral tegmental alandan kaynaklanan dopaminerjik nöronlar miksiyon refleksini kontrol eder. Dopamin D2 reseptörleri aracılığı ile kolaylaştırıcı etki, dopamin D1 reseptörleri aracılığıyla da inhibitör etki ortaya çıkar (97). Ekstrapiramidal sistemdeki globus pallidus, kırmızı çekirdek ve substansia nigra döngüsü miksiyon üzerine inhibitör etkiye sahiptir (13).

Parkinson Hastalığında özellikle substansia nigradaki dopaminerjik nöronlarda ortaya çıkan dejenerasyon mesanede detrüsor kaslarında hiperrefleksiye neden olur, istemsiz ve inhibe edilemeyen bu kontraksiyonlar da acil işeme hissine (urge inkontinansı) yol açar. Mesane kaslarının kontraksiyonu ve sfinkter relaksasyonu arasındaki koordineli çalışmalarda düzensizlik gelişmiş ise buna detrüsor-sfinkter dissinerjisi adı verilir. Parkinson hastalarının bir kısmında sfinkter relaksasyonunda gecikme ve yetersizlik gelişebilir, buna "sfinkter bradikinezi" denir (13). Ürolojik otonomik bozuklukların tedavisi, ürodinamik anormalliklerin tipi ve nedenine göre yapılır. Detrüsor overaktivitesinde antikolinergik tedavi (oksibutin, tolterodine) seçilir. Düşme ve kognitif gerileme gibi potansiyel yan etkileri PH'da kullanımını sınırlar. Fazla miktarda post-void rezidüel idrar kalıyorsa aralıklı ya da kalıcı uzun dönem kateterizasyon gerekebilir (96). İdrar sıklığı benign prostat hiperplazisi ile ilişkili olanlarda α -blokör ilaçlar etkili olabilir.

2.3.4. Seksüel Disfonksiyon

Parkinson hastalarında seksüel semptomlar %37-65 arasında bildirilmiştir. Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında seksüel semptomları değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PH olanlarda disfonksiyon sıklığı; azalmış libidoda (%84 erkek, %83 kadın), cinsel ilişkide azalma (%55 erkek, %88 kadın), orgazmda azalma (%87), ereksiyon (%79) ve ejakulasyonda (%79) azalmada anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Hastaların çoğunda seksüel disfonksiyon motor bozukluklar görüldükten sonra ortaya çıkar (98,99).

Seksüel disfonksiyon, PH'de hastalığın nonmotor belirtilerinden biri olarak ortaya çıkar, fakat genellikle fiziksel disabilite, psikososyal faktörler, yaşlanma, komorbid hastalıklar ve ilaç etkileri gibi sekonder problemlerle ilişkili olarak artar. Depresyon PH olan insanlar arasında siktir ve seksüel disfonksiyona neden olabilir, özellikle selektif seretonin reuptake inhibitörleri (SSRIs) gibi antidepresanlarla şiddetlenebilir. Rijidite, tremor, yatak içinde immobilite veya ince parmak hareketlerinde zorluk gibi motor bozukluklar seksüel uyarılma ve zevk almayı etkileyebilir (100).

Seksüel davranışlardan sorumlu ve seksüel fonksiyonlar üzerinde etkili olan mediyal preoptik alanda ve paraventriküler nükleuslarda dopaminin seksüel davranışlarla ilişkili olarak salgılandığı ve dopamin aktivitesinin yine seksüel fonksiyonları düzenleyen hipokampus, medulla oblangata ve spinal kord gibi hipotalamik alanlar dışına projekte olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (101). Erkeklerde en sık görülen cinsel işlev bozukluğu erektil disfonksiyondur (ED). Parkinson hastalarında motor ve otonomik etkilenmelerin varlığı ve şiddeti, ereksiyon disfonksiyonunun sıklığının artmasının asıl nedenidir. Parkinson hastalarında kontrollerle yapılan karşılaştırmalı başka bir çalışmada, kadınlarda orgazm sorunlarının, seksüel ilişki ve isteğinde azalmanın, erkeklerde de ED 'de bozukluğun kontrollere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (102).

Dopaminerjik tedavi cinsel davranışı etkileyebilir, dopaminerjik uyarım cinsel aktivitelerin yeniden başlatılmasına ve bazı hastalarda hiperseksüaliteye neden olabilir. Sindenafil sitratın PH hastalarında ED tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (103). Ayrıca seksüel disfonksiyona neden olabilecek SSRI, trisiklik antidepressanlar, anksiyolitikler ve beta blokörler gibi bazı ilaçların dozlarının azaltılması ya da kesilmesi de faydalı olabilir.

2.3.5. Termoregülatuvar Disfonksiyon

Hipotalamus normal vücut sıcaklığının sürdürülmesinde önemli rol oynar, vücut sıcaklığının düzenlenmesi için önemli olan diğer santral sinir sistemleri serebral korteks, talamus, beyin sapı ve spinal korddur. Periferik ter bezlerinin fonksiyonu sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir (8). Aşırı terleme ve daha az sıklıkla hipohidroz Parkinson hastalarında ortaya çıkabilir ve PH'de hipotalamus tutulumuna bağlı olabilir. Postmortem bir çalışmada PH hastalarından alınan beyin dokusunda hipotalamusun tuberomamiller, posterior ve lateral nukleuslarında LC olduğu gösterilmiştir (84). Sıklıkla aşırı terleme motor fluktuasyon gelişen hastalarda ortaya çıkar. Bazı hastalarda bu durum on döneminde özellikle diskinezilerde, fakat çoğunda off döneminde görülür ve genellikle daha şiddetli olur (104).

Terleme hastalarda değişkenlik göstermekte olup, bir kısmında tüm vücutta olurken bazılarında ise belirli bölgelerde asimetric ya da fokal hiperhidroz şeklinde olabilir. Fokal hiperhidroz genellikle başta, ensede ve sırtta olmaktadır. Termoregülasyon bozukluğu hiperhidrozis dışında sıcak ve soğuğa dayanıksızlık, ciltte kuruma ve özellikle alt ekstremitelerde kuruluk gibi diğer bozukluklar şeklinde de görülebilir (13). Parkinson hastalarında sempatik deri aktivitesini ölçmek için en sık non-invaziv bir test olan sempatik sudomotor deri yanıtı (SSR) kullanılır. Ayrıca kantitatif sudomotor akson testi ve termoregülatuvar terleme testi de uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda hiperhidrozisi olan hastalarda benzer yakınmaları olmayan Parkinson hastalarına göre SSR anormallikleri çok daha fazla saptanmaktadır (105).

2.3.6. Pupiller Değişiklikler

Pupillerin boyutu ve reaktivitesi otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentleri tarafında kontrol edilir. Pupillerin konstriksiyonu Edinger-Westpal nükleusundan kaynaklanan üçüncü kraniyel sinirin parasempatik lifleri aracılığıyla olur. Pupillerin dilatasyonu sempatik yol aracılığıyla olur. Parkinson Hastalığı olan olgularda yapılan çalışmalarda ışığa ve ağrıya anormal yavaş pupil yanıtı olduğu gösterilmiştir. Göze uygulanan farmakolojik ajanlarla Parkinson hastalarının periferik otonom sinir sisteminin bozulmamış olduğu, pupiller anormalliklerin parasempatik Edinger-Westpal çekirdeği merkezli santral otonom disfonksiyon sonucu olduğu gösterilmiştir (8).

2.4. Otonom Sinir Sistemini Değerlendiren Testler

Otonom sinir sistemi fonksiyonunu değerlendiren klinik testler; ortostatik hipotansiyon ölçümü, valsalva manevrası, derin nefes alma testine kalp ritmi ve kan basıncı tepkisinin değerlendirilmesi, izometrik egzersiz testi, tilt testi ve kardiyak pozitron emisyon tomografi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri, sudomotor fonksiyon değerlendirmesinde kullanılan kantitatif sudomotor aksonal refleks testi (QSART), termoreglatuvar ter testi, üroflovetri ve sistometri gibi ürodinamik çalışmalar, sempatik deri yanıtı (SSR) ve R-R interval değişimi incelemeleri (RRIV) gibi nörofizyolojik çalışmalardır (13, 106).

2.4.1. Sempatik Deri Yanıtı (SSR)

Sempatik deri yanıtı (sympathetic skin response, SSR), bir iç ya da dış uyararla meydana gelen derideki potansiyel değişimin adıdır. SSR bir polisinyaptik reflekstir ve çok değişik kökenli afferent girdilerle aktive olur. SSR'in efferent son yolu, pre ve postganglioner sempatik sudomotor otonomik liflerdir ve sonuç bakımından sempatik sinir liflerinin nöral çıktısı ile ter bezleri aktive olurlar. Sempatik deri yanıtı, hipotalamus arka bölümleri, üst beyin sapı retiküler ağı ve omurilik ile koordine olarak çalışır (107).

İlk kez 1890 yılında Tarchanoff özel duyu uyarımını izleyen deri potansiyel değişikliklerini tanımlamış ve 1984 yılında Shahani tarafından elektrofizyolojik laboratuvarlarında SSR kayıt metodu olarak uygulamaya sunulmuştur. SSR cilt yüzeyinden kaydedilen potansiyel değişikliklerdir ve sudomotor faaliyeti gösterir. Bu polisinaptik refleks arkının aktivasyonunun sonucudur. Refleks ark etkileyicileri ve büyük olasılıkla potansiyel değişim jeneratörleri kolinerjik aracılığı ile ekrin ter bezlerini aktif hale getirir (108) . SSR refleks arkının afferent yolu, geniş miyelinli grup II duysal deri lifler, işitme ve optik sinirlerden oluşur. Efferent yolu ise kısa pregangliyonik myelinli B lifleri ve uzun myelinsiz postgangliyonik C lifleri ile taşınmakta ve ter bezlerinde sonlanmaktadır. Günümüzde mesensefalik retiküler formasyon ve posterior hipotalamusun, refleksin ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Serebral korteks, cevabın modifikasyonunda önemli rol oynar. Bu düzenlemenin kortikoretiküler yollar aracılığıyla olduğu ileri sürülmektedir. Bu yüzden SSR anormalliklerinde bozukluk ya çıkan yollardan, ya inen yollardan kortikoretiküler yol ya da korteksin kendisindedir. Korteksten retiküler formasyona inen yol bilateral olduğundan, unilateral kortikal lezyonlarda bilateral SSR supresyonu ve latans gecikmesi görülebilir (109).

Sempatik deri yanıtı ısı ve termoregülasyon ile ilişkili olduğundan inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. Derinin ısısı el, ayak derisi üzerinde yaklaşık 32° C derece civarında tutulmalıdır. Kayıtlama deride kılsız bölgeden yapılmalıdır. Gümüş klorür disk elektrotlar, elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrotları elde bileğe, ayakta ayak bileği hizasına konur. Analiz zamanı 5 veya 10 saniye olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'ye ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değiştirilir. SSR'ı uyarmada en pratiği, kol ve bacağın büyük mikst sinirlerinden birini uyartmaktır. Verilen elektrik şoklar hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır.

Stimülasyon düzenli, monoton ve ardışık şekilde verilmemelidir. Bu durum SSR'larda habitüasyona yol açar.

Sempatik deri yanıtı latansı, stimulus artefaktının başlangıcından SSR'in başlangıç noktasına kadar ölçülür. En yüksek amplitüdü olan SSR'in tepeden tepeye amplitüdü ölçülür (107). SSR, kolay uygulanabilirliği nedeni ile değişik nöropatilerde erken otonom tutulumunun taranmasında yararlı bir testtir. Bu testin en çok miyelinsiz liflerin etkilendiği aksonal tip polinöropatilerde etkilenmektedir.

2.4.2. R-R İnterval Değişimi (RRIV)

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olur (R-R interval uzunluğu). Kalp ritmindeki değişimlerin analizi bize kardiyak otonomik sınırlar hakkında fikir verebilir.

Parasempatik sistem etkisiyle kalp hızı azalırken, sempatik sistem hakimiyeti kalp hızını artırır. Sempatik ve parasempatik denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği, kardiyak otonomik tonusun bir ölçüsüdür. Derin solunumda R-R intervali sinusoidal biçimde değişir: İspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak, kardiyak parasempatik sınırlarla ayarlanır.

Normal bireylerde, ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15. kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30. vuruş civarında ortaya çıkmaktadır. Net etki, kalp hızında artma ve kan basıncının ayağa kalkma öncesi değerlere yakın düzeyde tutulmasıdır. Burada yine parasempatik etkiler egemen iken sempatik aktivitenin etkisi oldukça azdır. Yaşla bu yanıt giderek azalır.

Valsalva manevrası ile kendine özgü kalp ritm değişimleri meydana gelir. Valsalva manevrası, zorlu ekspirasyon ya da bir dirence karşı üfürme şeklinde yapılabilir. Manevra esnasında intratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hemodinamik ve kardiyak fonksiyonlar değişir. RRIV birçok yanıtta ve istirahatte daha çok parasempatik sınırlar tarafından sağlanır.

R-R interval değişimini ölçerken EMG apareyinin filtreleri 16-80 Hz'e ayarlanır. Analiz zamanı 2-3 saniyedir. Ossiloskopun duyarlılığı QRS kompleksinin büyüklüğüne göre ayarlanır. "Delay line" tekniği kullanılarak, QRS kompleksinin bir tepesi, ossiloskop sol kenarına göre ayarlanır. Böylece iki ardışık QRS kompleksi ekrana sığacak hale getirilir. Elektrotlar her iki el dosaline yerleştirilir. İki bilekten birine toprak elektrot sarılır. En az 20 QRS kompleksi tetiklenip R-R interval değişkenliğine bakılır. R-R intervalleri, istirahat ve derin solunum sırasında (hiperventilasyon) tekrarlanır. Ölçüm olarak R-R intervali limitleri (en kısa ve en uzun arasındaki zaman farkı) ve 20 R-R interval ortalaması alınır.

R-R interval değişimi başlıca kardiyak parasempatik fonksiyon ve disfonksiyonu gösterir. Ancak bu sonuç diğer yapılabilen otonom sinir sistemi testleri ile teyit edilmelidir (107).

3. MATARYEL ve METOD

Çalışmamıza 2009-2010 yılları arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği ve polikliniği tarafından takip edilen PH tanısını almış 65 hasta içerisinde, dahil edilme kriterlerine uygun, çalışmayı kabul eden 43 hasta alındı. Diğer 22 hasta diyabetes mellitus (n:9), vitamin B12 eksikliği (n:2), ritm bozukluğu (n:6), tiroid hastalığı (n:2) ve polinöropatisi (n:3) olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak da PH tanısı olmayan yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 43 birey alındı. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışmanın amacı ve uygulanacak testler hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Diyabetes mellitus, tiroid hastalığı, vitamin eksikliği gibi nöropatiye neden olabilecek hastalığı olan, atriyal fibrilasyon (AF) gibi kardiyak ritim bozukluğu ve kalp pili olan, sekonder Parkinsonizm tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrollerin yaş, cinsiyet, doğum yeri, sigara kullanımı gibi demografik özellikleri kaydedildi. Ayrıca öz ve soygeçmişlerinde HT, kardiyak yetmezlik, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı gibi kardiyak hastalığı, kafa travması (hafif düzeyde ve tekrarlayıcı olmayan), ailede PH öyküsü olup olmadığı değerlendirildi. Parkinson hastalarının detaylı anamnezi alınarak, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, ilk belirtileri, önde gelen yakınmaları, kullandığı ilaçlar, wearing off, on-off, diskinezi gibi motor fluktuasyonları olup olmadığı sorgulandı. Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalası (H&Y) ile yapıldı (110, EK 1).

Çalışmaya katılan tüm bireylerin fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Ortostatik hipotansiyonu saptamak amacı ile uygun bireylerde yatarken, otururken ve ayakta tansiyon artheyelleri ölçüldü. Yatarken – otururken ve yatarken – ayakta tansiyon arteriyel farklarında sistolik 20 mmHg ve daha fazla ve/veya diastolik 10 mmHg ve daha fazla düşmesi ortostatik hipotansiyon olarak kabul edildi. RRIV kaydedilirken kardiyak ritm bozukluğu olduğu düşünülen hastaların EKG'si çekildi.

Parkinson ve kontrol gruplarına, otonomik semptomları değerlendirmek için geliştirilmiş bir anket olan SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms) uygulandı (EK-2).

Çalışmaya katılan Parkinson hastaları ve kontrol grubunun SSR, istirahatte ve hiperventilyasyonda (HPV) R-R interval değişimi, yutma sırasında R-R kısalması kaydedildi.

SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms):

Parkinson hastalarında otonomik semptomları değerlendirmek için geliştirilmiş bir ankettir. Gastrointestinal sistem (7 madde), üriner (6 madde), kardiovasküler (3 madde), termoregüler (4 madde), pupillomotor (1madde) ve seksüel (2 madde erkekler, 2 madde kadınlar için) disfonksiyon alanlarını içeren 25 maddeden oluşmaktadır (EK-2). Sorular "hiçbir zaman, bazen, genellikle ve sıkça" seçenekleri ile cevaplanmakta ve bu seçeneklere göre 0 (hiçbir zaman)-3 (sıkça) arası bir puanlama yapılmaktadır, maksimum total skor 69, yüksek skor otonomik fonksiyonun kötüleşmesini yansıtır. Üriner ve seksüel alanlarda ek cevap olarak sırasıyla "katater kullanımı" ve "uygulanamaz" seçeneği bulunmaktadır. (111,112).

Elektrofizyolojik Çalışmalar:

Elektrofizyolojik çalışmalar Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Kliniği EMG laboratuvarında Nihon Kohden cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçüm sırasında yüzeysel elektrodlar kullanıldı. Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların üst ekstremitelerden elde edilen SRR'ları, istirahat halinde ve HPV sırasında elde edilen RRIV değerleri, yutma sırasındaki RRIV kısalması incelendi. Testler oda sıcaklığında yapıldı, cilt sıcaklığının 34 °C'nin altına düşmemesine, kaydı etkileyebilecek dış uyaranların olmamasına dikkat edildi.

Sempatik Deri Yanıtı:

Sempatik deri yanıtı kaydı için hasta rahat oturur pozisyonda iken aktif elektrod avuç içine, referans elektrod ise el sırtına yerleştirildi. Cildi kuru ise alkollü pamukla nemlendirildi. EMG cihazının filtreleri 0,2 Hz-100 Hz, duyarlılık 500 μ V ve süpürme hızı 0,5 sn olarak ayarlandı. Stimulus, kayıt alınan elin karşı tarafındaki median sinire el bileği ön yüzünden uygulandı. Stimulus süresi 0,2 msn, şiddeti 50 mA arasında tutuldu. Habitüasyonu önlemek amacıyla 50-60 sn. aralarla düzensiz uyarılar verildi. Dört ardışık SSR kayıtları alındı.

Sempatik deri yanıtı latansı, uyarım ile ilk pozitifitenin başlangıcına kadarki süre (msn) olarak ölçüldü. Amplitüd ise negatif-pozitif pik arası ölçüldü. Sonuçlarda yapılan dört uyarımdan en kısa olan latans ve en yüksek amplitüd değeri değerlendirmeye alındı. Ardı sıra verilen 5 uyarıya yanıt alınamaması durumunda SSR yok olarak kabul edildi. Tüm gruplardan elde edilen amplitüd değerleri 5 grupta (grup-1:0-0.6mV, grup-2:0.7-1.2mV, grup-3:1.3-1.8mV, grup-4:1.9-2.4mV, grup-5:2.5-3.0 mV) sınıflandırıldı.

R-R interval değişimi (RRIV):

R-R interval değişimi kayıtları, hasta rahat oturur pozisyonda iken elektrodlar her iki elin dorsaline yerleştirilerek alındı. EMG cihazı filtreleri 20 Hz-100 Hz, süpürme hızı 0,1-0,2 sn, duyarlılığı 2 mV olarak ayarlandı. QRS kompleksinin en belirgin olarak izlendiği şekilde bir el dorsaline aktif, karşı el dorsaline referans elektrodlar yerleştirildi. Toprak elektrod ön kola bağlandı. Delay line tekniği ile 32 ardışık R-R intervali kaskat olarak kaydedildi. R dalgası tepe noktaları arasındaki değerler alınarak R-R değişimleri hesaplandı. Maksimum R-R değişimi, minimum R-R değişimi ölçüldü, aralarındaki fark hesaplandı. İşlemler istirahat ve HPV sırasında tekrarlandı. Yutma sırasındaki R-R intervali kısalmasını değerlendirmek için öncesinde ağzına 3-4 cc su verilip yutmadan beklemesi istendi ve sonra ardışık 16 R-R intervali kaskat şeklinde kaydedilirken 5. vurudan sonra yutma komutu verildi. Sonrasında 6. veya 7. en kısa olan R-R intervali ile önceki R-R intervali süreleri arasındaki fark alındı.

İstatistiksel analiz

Veriler, SPSS 17.0 paket programında tanımlayıcı istatistik, ki-kare, bağımsız iki grup t testi, Mann-Whitney-U testi, pearson ve spearman's korelasyon testleri ile analiz edildi. Veri sunumu; sayı, yüzde değerler, ortalama, standart sapma, en küçük-en büyük değerler kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 45-86 yaş aralığında; yaş ortalaması $67,9 \pm 9,1$ yıl olan; 43'ü Parkinson hastası (%50,0), 43'ü kontrol grubu (%50,0) olmak üzere toplam 86 vaka alındı. Çalışmaya alınan 43 Parkinson hastasının 20'si (%46,5) kadın, 23'ü (%53,5) erkekti. Kontrol grubundaki 43 bireyin 23'ü (%53,5) kadın, 20'si (%46,5) erkekti. Parkinson hastalarının ($68,1 \pm 9,1$ yıl) yaş ortalaması kontrol grubuyla ($67,8 \pm 9,2$ yıl) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p: 0,861$).

Parkinson grubunun 10'u (%23,3) sigara kullanırken, 6'sında (%14) kalp hastalığı, 19'unda (%44,2) hipertansiyon, 25'inde (%58,1) bilinen başka bir hastalık, 4'ünde (%9,3) kafa travması ve 7'sinde (%16,3) birinci dereceden bir akrabada Parkinson Hastalığı mevcuttu. Kontrol grubunun ise 12'si (%27,9) sigara kullanırken, 8'ünde (%16,6) kalp hastalığı, 14'ünde (%32,6) hipertansiyon, 27'sinde (%62,8) bilinen başka bir hastalık, 3'ünde (%7,0) kafa travması mevcuttu ve kontrol grubunda birinci dereceden bir akrabasında Parkinson Hastalığı olan kimse yoktu.

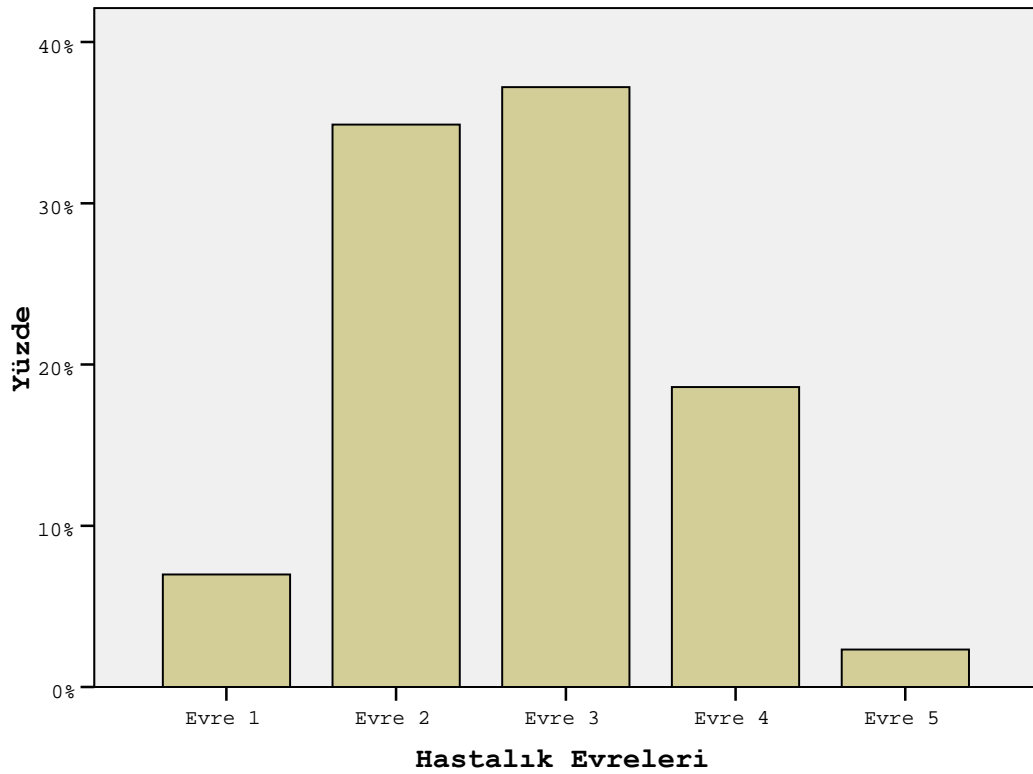
Parkinson tanısı almış hastaların hastalıklarının başlangıç yaşlarının ortalaması $60,7 \pm 11,0$ yıl, toplam hastalık süresi ise ortalama $7,5 \pm 6,2$ yıl (en düşük: 1, en yüksek: 23 yıl) olarak bulundu.

Hastaların ilk belirtilerine bakıldığında; 32'sinde (%74,4) tremor, 11'inde (%25,6) bradikinezi ilk belirti olarak tespit edildi. Parkinson hastalarının önde gelen yakınmalarını incelediğimizde; 22'sinde (%51,2) tremor, 17'sinde (%39,5) bradikinezi ve 4'ünde ise (%9,3) tremor + bradikinezi bulgularının birlikte olduğu görüldü. Hastaların 25'inde (%58,1) Parkinson Hastalığı başlangıcının en sık sağ taraf olduğu görüldü.

Hastaların kullandıkları ilaçlar arasında en sık, %55,8 oranıyla L-dopa + dopa agonisti kombinasyonunu aldıkları belirlenmiştir.

Hastaların 14'ünde (%32,6) wearing off, 10'unda (%23,3) on-off ve 9'unda (%20,9) ise diskinezi komplikasyonlarının geliştiği tespit edildi.

Parkinson hastalarının hastalık şiddeti, Hoehn & Yahr evrelemesine göre en sık evre 3 (%37,2) olarak bulundu (Grafik1).



Grafik 1. Parkinson hastalarının hastalık evrelerinin yüzde dağılımları

Araştırmamızdaki hasta ve kontrol gruplarının bazı değişkenlerle karşılaştırılması yapıldığında; Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre, yüksek tansiyon ve kafa travması görülme oranı daha yüksekken, sigara kullanma, anne-baba akrabalığının olması, kalp hastalığının bulunması ve bilinen başka bir hastalığının bulunması oranları daha düşük bulundu. Ancak bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Ailesinde Parkinson hastalığı öyküsü olanların oranı, Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Bazı değişkenlerin gruplara göre dağılımlarının karşılaştırılması

ÖZELLİKLER	PARKINSON GRUBU (%) n:43	KONTROL GRUBU (%) n:43	ANLAMLILIK TESTİ
Cinsiyet	Erkek	53.5	Ki-kare: 0.419 p: 0.518
	Kadın	46.5	
Sigara Kullanımı	23.3	27.9	Ki-kare: 0.244 p: 0.621
Anne Baba Akrabalığı	11.6	16.3	Ki-kare: 0.387 p: 0.534
Kalp Hastalığı	14.0	18.6	Ki-kare: 0.341 p: 0.559
Hiper-Tansiyon	44.2	32.6	Ki-kare: 1.229 p: 0.268
Kafa Travması	9.3	7.0	Ki-kare: 0.156 p: 0.693
Bilinen Başka Hastalık	58.1	62.8	Ki-kare: 0.195 p: 0.659
Ailede Parkinson Öyküsü	16.3	0	Ki-kare: 7.620 p: 0.006

Kontrol grubu ve Parkinson hastaları ortostatik hipotansiyon yönünden karşılaştırıldığında; Parkinson hastalarında (%16,0), yatarken-otururken ortostatik hipotansiyon tespit edilme oranı, kontrol grubuna göre (%6,9) daha sık bulundu. Ancak aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p:0.289). Yine Parkinson hastalarında (%24,0) yatarken-ayakta ortostatik hipotansiyon görülme oranı, hasta olmayanlara (%6,9) göre yüksek bulunmuş olup, aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p: 0.078).

Yatarken-otururken ortostatik hipotansiyon tespit edilen olguların yaş ortalaması ($62,0 \pm 6,4$ yıl), yatarken-otururken ortostatik hipotansiyonu olmayanlarla ($66,4 \pm 8,5$ yıl) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p: 0.210).

Yatarken-ayakta ortostatik hipotansiyon tespit edilen olguların yaş ortalaması (68.4 ± 8.3 yıl), yatarken-ayakta ortostatik hipotansiyonu olmayanlara (65.5 ± 8.4 yıl) göre yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.289$).

Yatarken-otururken ortostatik hipotansiyon tespit edilen olguların hastalık süresi ortalaması (3.0 ± 1.6 yıl), yatarken-otururken ortostatik hipotansiyonu olmayanlara (9.6 ± 6.8 yıl) göre düşük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p: 0.044$).

Yatarken-ayakta ortostatik hipotansiyon tespit edilen olguların hastalık süresi ortalaması (4.2 ± 1.8 yıl), yatarken-ayakta ortostatik hipotansiyonu olmayanlara (9.9 ± 7.1 yıl) göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.159$).

Hastalık evresiyle, ortostatik hipotansiyon durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda; istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($r_{\text{yatarken-otururken}}: -0.337$, $p: 0.099$) ($r_{\text{yatarken-ayakta}}: -0.207$, $p: 0.321$).

Hastalık evresiyle, komplikasyonlar arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; hastalık evreleri arttıkça, wearing off ve diskinezi komplikasyonlarının arttığı ancak aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($r_{\text{wearing off}}: 0.226$, $p: 0.146$), ($r_{\text{on-off}}: 0.177$, $p: 0.255$). Yine hastalık evresi arttıkça, on-off komplikasyonu görülme durumu artmakta, aralarındaki ilişki orta zayıf düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r_{\text{on-off}}: 0.346$, $p: 0.023$).

Wearing off komplikasyonu gelişen hastaların yaş sıra değeri ortancası, komplikasyon gelişmeyenlere göre daha düşük ve istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p: 0.039$).

On-off gelişen hastaların yaşları sıra değeri ortancası, komplikasyon gelişmeyenlere göre daha düşüktü. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p: 0.585$).

Diskinezi gelişen hastaların yaşları sıra değeri ortancası, diskinezi gelişmeyenlere göre düşük ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p: 0.103$).

Wearing off, on-off ve diskinezi komplikasyonları gelişen hastaların hastalık süreleri sıra değeri ortancaları, komplikasyon gelişmeyenlere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi ($p_{\text{wearing off}}: 0.009$, $p_{\text{on-off}}: 0.002$, $p_{\text{diskinezi}}: 0.039$).

Araştırmaya dahil edilen tüm olguların, gruplanmış sempatik deri yanıtı amplitüd aralığına bakıldığında, olguların yarısından fazlasının (PH grubu: %72.1, kontrol grubu: %48,8) 0-0.6 (mV) aralığında değerler aldığı görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunun sempatik deri yanıtı amplitüd aralığı dağılımları

Gruplar	AMPLİTÜD ARALIĞI (mV)	Parkinson Grubu		Kontrol Grubu	
		Sayı	%	Sayı	%
1	0-0.6	31	72.1	21	48.8
2	0.7-1.2	5	11.6	11	25.6
3	1.3-1.8	6	14.0	5	11.6
4	1.9-2.4	1	2.3	2	4.7
5	2.5-3.0	-	-	4	9.3
	Toplam	43	100.0	43	100.0

Kontrol grubu ve Parkinson hastalarının elektrofizyolojik ölçümler sonucu elde edilen verilerin karşılaştırılması tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Parkinson hastaları ve kontrol olgularında elektrofizyolojik verilerin karşılaştırılması

PARAMETRELER	PARKİNSON GRUBU Ortalama ± Standart Sapma	KONTROL GRUBU Ortalama ± Standart Sapma	P	t
İstirahatte Maksimum R-R İntervalı (ms) (n:82)	818.2 ± 117.2	833.5 ± 150.9	0.610	0.512*
İstirahatte Minimum R-R İntervalı (ms) (n:82)	750.9 ± 108.0	756.5 ± 126.6	0.827	0.219*
HPV'de Maksimum R-R İntervalı (ms) (n:81)	817.9 ± 120.2	891.1 ± 157.4	0.021	2.354*
HPV'de Minimum R-R İntervalı (ms) (n:81)	723.2 ± 113.4	750.8 ± 118.6	0.289	1.067*
Sempatik Deri Yanıtı Amplitüd (mV) (n:85)	0.6 ± 0.5	0.9 ± 0.8	0.009	2.691*
Sempatik Deri Yanıtı Latans (ms) (n:85)	1289.1 ± 217.8	1167.9 ± 176.9	0.006	-2.819*

*: Bağımsız iki grup t testi.

Tablo 5'te de görüldüğü gibi; Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre, istirahatte maksimum R-R intervali, istirahatte minimum R-R intervali, HPV'de minimum R-R intervali değerleri ortalaması daha düşük bulundu. Ancak bu ortalamalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Yine aynı tabloya göre Parkinson'lularda, HPV'de maksimum R-R intervali ve sempatik deri yanıtı amplitüdü ortalaması kontrol grubuna göre

düşük, sempatik deri yanıtı latansı yüksek bulundu. Bu ortalamalar istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi ($p < 0.05$).

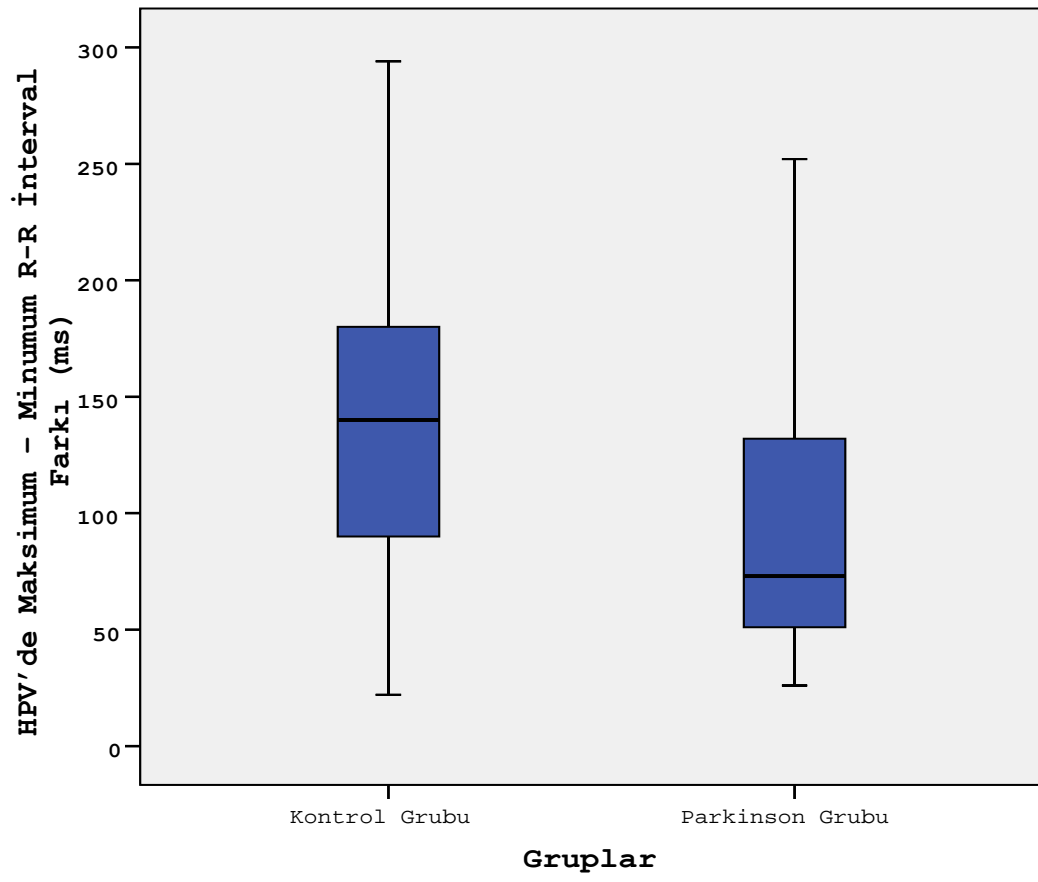
Sempatik deri yanıtı amplitüdü ile HPV'de maksimum – minimum R-R interval değişimi karşılaştırıldığında; sempatik deri yanıtı amplitüdü azaldıkça, HPV'de maksimum – minimum R-R interval değişimi azalmakta, aralarında ki ilişki çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($r: 0.246$, $p: 0.028$).

Sempatik deri yanıtı latansı değerleri ile istirahatte maksimum–minimum R-R interval ve HPV'de maksimum–minimum R-R interval değişimleri karşılaştırıldığında; sempatik deri yanıtı latansı arttıkça, istirahatte maksimum–minimum R-R interval ve HPV'de maksimum–minimum R-R interval değişimleri azalmakta, aralarında ki ilişki çok zayıf ve anlamlı değildi (İstirahatte maksimum – minimum R-R interval farkı: -0.082 , $p: 0.468$), (rHPV'de maksimum – minimum R-R interval farkı: -0.157 , $p: 0.164$).

İstirahatte maksimum–minimum R-R interval farkı ortalaması, Parkinson hastalarında (67.3 ± 48.7) kontrol grubuna (76.9 ± 59.2) göre düşük ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p: 0.426$).

HPV'de maksimum–minimum R-R interval farkı ortalaması, Parkinson hastalarında (94.2 ± 58.9) kontrol olgularına (140.1 ± 69.6) göre yine düşük tespit edildi. Bu ortalama istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p: 0.002$) (Grafik 2).

Parkinson hastalarında yutma sırasında R-R interval kısalması patolojik (yetersiz) olanların oranı (%22.0), kontrol grubundakine (%14.3) göre yüksek oranda tespit edildi. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p: 0.364$).



Grafik 2. Parkinson ve kontrol grubunda, HPV'de maksimum–minumum R-R interval farkının karşılaştırılması

Tablo 6. Parkinson ve kontrol grubunun, toplam disfonksiyon skoru ve otonom bölge disfonksiyon skorlarına göre karşılaştırılması

BÖLGE	PARKİNSON GRUBU (n:43) Ortalama ± Standart Sapma	KONTROL GRUBU (n:43) Ortalama ± Standart Sapma	P
Gastrointestinal Disfonksiyon Skoru	4.4 ± 2.7	0.8 ± 1.1	0.000*
Üriner Disfonksiyon Skoru	6.8 ± 3.9	2.3 ± 2.3	0.000*
Kardiyovasküler Disfonksiyon Skoru	1.3 ± 1.2	0.6 ± 0.8	0.002*
Termoregülatuar Disfonksiyon Skoru	3.7 ± 2.4	1.6 ± 1.6	0.000*
Pupilmotor Disfonksiyon Skoru	0.5 ± 0.6	0.1 ± 0.4	0.000*
Seksüel*** Disfonksiyon Skoru	2.4 ± 2.3	0.1 ± 0.2	0.000**
Toplam*** Disfonksiyon Skoru	20.2 ± 9.5	3.6 ± 2.6	0.000**

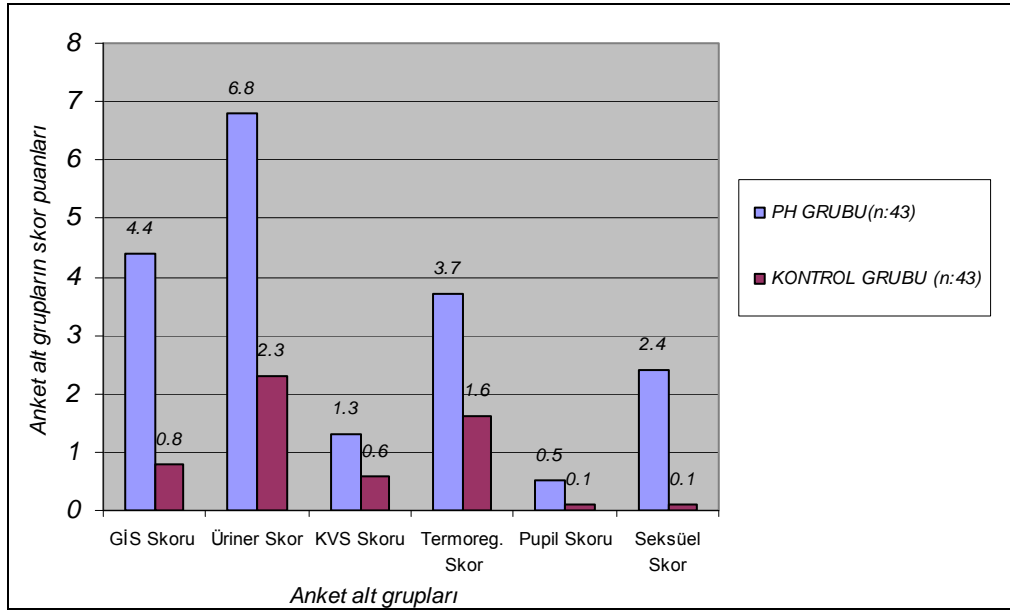
* : Bağımsız iki grup t testi.

** : Mann-Whitney U testi.

*** : Hastaların eşinin vefat etmiş olması ya da soruyu yanıtlamak istememesi nedeniyle "seksüel disfonksiyon skoru"nu 39 (n:19 PH, n:20 kontrol) olguda değerlendirmeye alınabildi. Aynı nedenle "Toplam disfonksiyonel skoru" da 39 kişinin yanıtları üzerinden değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 6'te görüldüğü gibi tüm disfonksiyon skorları ortalaması, Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Termoregülatuar disfonksiyon skoru ile sempatik deri yanıtı amplitüdü değerleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; termoregülatuar disfonksiyon skoru arttıkça, sempatik deri yanıtı amplitüdü değerleri azalmaktaydı. Aralarındaki bu ilişki çok zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($r: -0.156$, $p: 0.151$).



Grafik 3. Parkinson hastaları ve kontrol gruplarında anket skorlarının karşılaştırılması

Kardiyovasküler disfonksiyon skoru ile istirahatte maksimum–minimum R-R interval farkı ve HPV'de maksimum–minimum R-R interval farkı değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; disfonksiyon skoru arttıkça, her iki R-R interval farkı değerleri azalmaktaydı. Aralarındaki ilişki çok zayıf düzeyde olup, anlamlı bulunmamıştır (istirahatte maksimum – minimum R-R interval farkı: -0.191 , $p: 0.086$), (rHPV'de maksimum – minimum R-R interval farkı: -0.107 , $p: 0.343$).

Parkinson hastalık evresiyle, EMG'de ölçülen parametreler arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; hastalık evresi ilerledikçe, istirahatte maksimum–minimum R-R interval farkı, HPV'de maksimum–minimum R-R interval farkı, sempatik deri yanıtı amplitüdü düzeyleri azalmaktaydı, fakat sempatik deri yanıtı latansı ile anlamlı bir ilişki bulunamadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalık evresiyle, EMG parametreleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Hoehn & Yahr Evrelemesi	İstirahatte Maksimum – Minimum R-R İnterval Farkı	HPV'de Maksimum – Minimum R-R İnterval Farkı	Sempatik Deri Yanıtı Amplitüdü	Sempatik Deri Yanıtı Latansı
Evre*	r: -0.436	r: -0.316	r: -0.339	r: -0.020
	p: 0.004	p: 0.047	p: 0.028	p: 0.901

*: Spearman's korelasyon.

Hastalık evrelerini SSR parametreleri ortalamalarına göre karşılaştırdığımızda; sempatik deri yanıtı amplitüdü ve sempatik deri yanıtı latansı değeri ortalamalarının evreler arasındaki farkının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$).

İstirahatte maksimum–minimum R-R interval farkı ve HPV'de maksimum–minimum R-R interval farkı değeri ortalamalarının hastalık evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Farkın hangi evrelerden kaynaklandığını bulabilmek için yapılan ikili karşılaştırmalara göre (Mann-Whitney U testi), istirahatte maksimum–minimum R-R interval farkı ortalamaları evre 2 de evre 3 ve evre 4'e göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalık evrelerinin, EMG parametreleri ortalamalarına göre karşılaştırılması

Hoehn & Yahr Evrelemesi	İstirahatte Maksimum – Minimum R-R İnterval Farkı (ms) Ort. ± S.s	HPV’de Maksimum – Minimum R-R İnterval Farkı (ms) Ort. ± S.s	Sempatik Deri Yanıtı Amplitüdü (mV) Ort. ± S.s	Sempatik Deri Yanıtı Latansı (ms) Ort. ± S.s
Evre 1	58.0 ± 13.9	55.3 ± 23.9	1.2 ± 0.4	1346.0 ± 100.5
Evre 2	99.0 ± 54.2	134.2 ± 61.2	0.7 ± 0.6	1313.9 ± 259.3
Evre 3	54.9 ± 42.7	80.4 ± 45.7	0.5 ± 0.4	1212.5 ± 213.1
Evre 4	50.3 ± 40.7	75.4 ± 63.5	0.4 ± 0.2	1405.1 ± 114.9
Evre 5	20.0 ± 0.0	42.0 ± 0.0	0.2 ± 0.0	1160.0 ± 0.0
Anlamlılık Testi*	p: 0.029	p: 0.028	p: 0.161	p: 0.139

*: Kruskal- Wallis testi.

Disfonksiyon skorlarıyla, hastalık evreleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında; hastalık evresi arttıkça, gastrointestinal, üriner ve termoregülatuar disfonksiyon skorları artmakta, kardiyovasküler, seksüel, pupilmotor ve toplam disfonksiyon skorları azalmaktaydı. Aralarındaki ilişki düzeyi ve istatistiksel anlamlılık tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 9. Hastalık evreleriyle, disfonksiyon skorları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Hoehn & Yahr Evrelemesi	Gastrointestinal Skor	Üriner Skor	Kardiyovasküler Skor	Termoregülatuar Skor	Pupilmotor Skor	Seksüel Skor	Toplam Skor
Evre*	r: 0.007	r: 0.271	r: -0.092	r: 0.281	r: -0.049	r: -0.530	r: -0.118
	p: 0.963	p: 0.079	p: 0.557	p: 0.068	p: 0.756	p: 0.020	p: 0.631

*: Spearman’s korelasyon.

Parkinson hastalarının hastalık süreleri arttıkça, üriner ve termoregülatuar disfonksiyon skorları artmakta, gastrointestinal, kardiyovasküler, seksüel, pupilomotor ve toplam disfonksiyon skorları ise azalmaktaydı. Ancak aralarında ki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Hastalık evreleriyle, disfonksiyon skorları ortalamalarının karşılaştırılması

Hoehn & Yahr Evrelemesi	Gastro-intestinal Skor	Üriner Skor	Kardiyo-vasküler Skor	Termo-regülatuar Skor	Pupilo-motor Skor	Seksüel Skor	Toplam Skor
Evre 1	5.7 ± 3.5	7.0 ± 2.6	1.7 ± 1.6	5.0 ± 1.0	0.7 ± 0.6	6.0 ± 0.0	30.5 ± 3.5
Evre 2	4.5 ± 3.5	5.5 ± 2.8	1.3 ± 1.1	2.1 ± 1.4	0.5 ± 0.5	2.4 ± 2.2	18.2 ± 8.2
Evre 3	3.8 ± 1.7	6.2 ± 4.3	1.3 ± 1.3	4.4 ± 2.6	0.6 ± 0.6	2.5 ± 1.9	16.8 ± 11.8
Evre 4	5.3 ± 2.4	9.9 ± 4.3	1.4 ± 1.4	4.4 ± 2.6	0.5 ± 0.5	0.5 ± 1.0	23.0 ± 10.6
Evre 5	3.0 ± 0.0	9.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	5.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-	-
Anlamlılık Testi*	p: 0.461	p: 0.161	p: 0.744	p: 0.021	p: 0.855	p: 0.063	p: 0.382

*: Kruskal- Wallis testi.

Tablo 10'a göre hastalık evrelerini disfonksiyon skorları ortalamalarına göre karşılaştırdığımızda; hastalık evreleri arasında termoregülatuar skor ortalamaları bakımından istatistiksel fark saptanmıştır ($p: 0.021$). Diğer skorlar ile anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Farkın hangi evre ya da evrelerden kaynaklandığını bulmak için yapılan ikili karşılaştırmalara göre (Mann-Whitney U testi) termoregülatuar skorları ortalamalarının evre 2 ortalamalarının evre 1, evre 3 ve evre 4'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Otonom sinir sisteminin disfonksiyonu PH'nin belirtilerinin ayrılmaz bir parçasıdır. Çalışmalar arasında yöntem ve sonuçlar çok farklı olmasına karşın, PH'de parasempatik ve sempatik fonksiyonun bozulduğu yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur (113,114). Parkinson hastalarının yaklaşık %60-80 otonomik disfonksiyon bulguları gösterir, en sık görülenler konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, mesane bozuklukları, terleme bozuklukları ve seksüel disfonksiyondur (115).

Parkinson hastalarında sudomotor aktiviteyi elektrofizyolojik olarak değerlendirmek için SSR kullanan bazı çalışmalarda, latans artması, amplitüd azalması ya da cevap yokluğu saptanmıştır. SSR patoloji kriterlerinden ve hastalık evresinden bağımsız seçilen anormal SSR yüzdesi, değişik çalışmalarda test edilen hastalarda %14,5-%80 gibi çeşitlidir (116-118). Litaretürlerde PH'de sempatik disfonksiyonu değerlendirmek için yapılmış çeşitli SSR çalışmaları bulunmakla birlikte, elektrofizyolojik olarak parasempatik disfonksiyonu değerlendirmede RRIV testi kullanılarak yapılmış çalışmalar çok az.

Zakrzewska-Pniewska ve arkadaşlarının 26 PH hastası ve 24 sağlıklı kontroller arasında disotonomiye değerlendirmek amacıyla yaptıkları SSR ve RRIV çalışmasında, PH hastalarında SSR latansının kontrol grubundan daha uzun ve HPV'de RRIV'nin daha kısa olduğu bulunmuş. Kardiyak parasempatik disfonksiyonu olduğu ileri sürülen hastalarda RRIV testi sıklıkla anormal bulunmuş. Üst ekstremitte SSR latansı ile HPV'de RRIV değerleri arasında zayıf bir korelasyon saptanmış ($p: 0,063$), bu nisbeten çalışmada küçük bir hasta grubu olmasına bağlanmış. RRIV ve/veya SSR anormallik derecesi ile hastanın yaşı ya da hastalığın süresi arasında korelasyon bulunmamış. Bu çalışmanın sonucunda PH'de klinik disotonomiye doğrulamada SSR ve RRIV'nin noninvazif elektrofizyolojik bir test olduğu ve Parkinsoniyen sendromlarda klinik ayırımın tamamlayıcısı olabileceği sonucuna varılmış (119).

Wang ve arkadaşlarının benzer şekilde 62 PH ve 62 kontrol grubunda yaptığı SSR ve RRIV çalışmasında, anormal SSR'nin hastalığın süresi ile korele olduğu, anormal RRIV'nin hastalık evresi ya da süresi ile korele olmadığı, PH hastalarında RRIV ve SSR arasında uyumun zayıf olduğunu saptamışlardır (117).

Schestatsky ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, 46 PH hastası ve 64 kontrolün üst ve alt ekstremitelerinde SSR değerlendirmesi yapılmış, ortostatik hipotansiyon ölçümü ve EKG ile de R dalgaları arası averaj intervali kaydedilmiş. Hastalık evrelemesi H&Y skalasına göre yapılmış ve hastaların %52,2'si H&Y 1-2 arasına tanımlanmış. Bu çalışmanın kriterleri kullanılarak PH'nin %77,1'de değişmiş SSR, %50'sinde değişmiş R-R interval varyasyonu ve %42,2'sinde OH bulunmuş. SSR değeri, R-R interval varyasyonu ve OH arasında korelasyon bulunamamış. Bu nedenle PH'de sempatik ve parasempatik yollarda dejenerasyonun aynı zamanda meydana gelmesinin zorunlu olmadığı yorumu yapılmış. SSR'nin latans ve amplitüdünde her iki el arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamış ($p>0,4$). PH hastaları ve kontroller arasında üst ekstremitte ($p<0,001$) ve alt ekstremitte ($p<0,001$) SSR amplitüdü ve üst ekstremitte ($p=0,003$) latansında anlamlı farklılık bulunmuş. SSR amplitüdü ile yaş, hastalığın şiddeti ve geç başlangıcı arasında anlamlı bir ters korelasyon mevcutmuş. Bu çalışmada SSR amplitüdünün otonomik disfonksiyonu saptamada en sensitif parametre olduğu belirtilmiş (120).

Otuz yedi PH ve 33 kontrol grubundan oluşan SSR ve EKG moniterizasyon kaydıyla 30/15 oranı, ekspiryum/inspiryum oranı, valsalva oranı ve izometrik egzersiz testi gibi kardiyak otonomik testlerin yapıldığı bir çalışmada SSR amplitüdü ve latansında kontrol grubundan anlamlı bir fark bulunmamış fakat, PH hastalarının %59'unda SSR elde edilememiş (bu oran kontrol grubunda %0). Anormal SSR olan hastaların normal SSR olanlardan daha fazla ve şiddetli kardiyak otonomik test anormalliği olduğunu gözlemlemişler ve bu bulgularla SSR yanıtının kardiyak otonomik disfonksiyonla korele olduğu yorumunu yapmışlar (106).

Bizim çalışmamızda da litaretürdeki çalışmalarla uyumlu olarak PH hastalarında, HPV'de maksimum R-R intervali ve SSR amplitüdü ortalaması kontrol grubuna göre düşük, SSR latansı yüksek bulundu. Bu ortalamalar istatistiksel olarak da anlamlı tespit edildi ($p < 0.05$). HPV'de R-R max-min interval farkı ortalaması, Parkinson hastalarında kontrol olgularına göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p: 0,002$). Ayrıca SSR amplitüdü ile HPV'de RRIV karşılaştırıldığında; aralarında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon saptandı ($r: 0,246$, $p: 0,028$). SSR latansı ile istirahat ve HPV'de RRIV arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hastalık evresi ile istirahat ve HPV'de RRVI ve SSR amplitüdüleri arasında anlamlı ters bir korelasyon saptanırken, SSR latansı ile anlamlı bir ilişki bulunmadı. Böylece bizde çalışmamızda SSR amplitüdünün otonom disfonksiyonu değerlendirme yararlı bir noninvazif test olduğunu, hastalığın şiddetiyle korale olarak düzeyinin azaldığını saptadık.

Litaretürdeki çalışmalardan farklı olarak yaptığımız yutma sırasında R-R interval kısalması incelemesinde de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, PH grubunda (%22,0) R-R interval kısalması patolojik olanların oranını kontrol grubundan (%14,3) daha yüksek tespit ettik.

Kardiyak otonomik disfonksiyonun önemli göstergelerinden biri olan OH, PH'nin major problemlerinden biridir. Çalışmalarda PH'de OH'nin sıklığı çeşitli genişlikte bildirilmiştir. Nisbeten büyük olan her biri 80'den fazla hastayı kapsayan 5 çalışmada OH sıklığı %30-58 arasında bulunmuştur (121-125).

Senard ve arkadaşlarının 91 PH hastasında yaptıkları PH'de OH prevalans çalışmasında hastaların %58,2'sinde sistolik kan basıncında en az 20 mmHg'lık bir düşme kaydedilmiş. Bunlardan %38,5 asemptomatikken, %19,8'inde en az bir klinik bulgu görülmüş (sersemlik, dizziness, bulanık görme, vertigo, asteni, işitmede azalma). H&Y skalası ile değerlendirilen hastalık şiddeti de OH'si olanlarda olmayanlara göre anlamlı yüksekmiş. Semptomatik OH olan hastaların hastalık süresi ve günlük levodopa, bromokriptin dozu asemptomatik OH'liler ve OH'si olmayanlardan daha

fazlamış. Yaş, cinsiyet ve diğer antiparkinsonyen ilaçlarla anlamlı ilişki bulunmamış. PH'de OH'nin yüksek prevalansta olduğu, hastalık süresi ve yüksek doz levadopa ve bromokriptinle ilişkili olduğu sonucuna varmışlar (123). Allcock ve arkadaşlarının yaptıkları toplum tabanlı bir çalışmada OH'li PH hastaların oranı %47 olarak bulunmuş (121).

Bonuccelli ve arkadaşları 51 yeni tanı almış ve tedavi almamış PH hastasını OH ve otonomik kardiyak testler açısından değerlendirmişler. Sonrasında antiparkinsonyen tedavisini başlayıp (dopa agonisti, levadopa) 7 yıl boyunca belli aralıklarla takip etmişler. Bu süreç sonrası sonuçları 51 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. PH grubunda HPV'e kalp hızı yanıtı kontrol grubuna göre anlamlı bozuk, ortostatik kan basıncı sonuçları anlamlı düşük bulunmuş. PH hastalarının %14'ünde yeni tanı aldıkları sırada OH saptanmış. Bu veriler ışığında yeni tanı almış PH hastalarında yüksek prevalansta sempatik ve parasempatik bozukluk olduğunu göstermişler(126).

Goldstein'nin 35 PH ve OH'si olan hastayı hareket bozukluğuna nazaran OH'nin başlama zamanına dikkat ederek retrospektif olarak incelenmiş. MSA'ı dışlamada kardiyak sempatik denervasyonu göstermede yardımcı olan nörogörüntüleme yöntemi kullanılmış. 35 hastanın 21 (%60)'nde OH erken başlangıçlıymış, OH hareket bozukluğu semptomları başlamadan önce gelişmiş. Erken OH'u olan 21 hastadan en az 8'ine (en az %23'ü) levadopa ya da diğer dopaminerjik ilaçlarla tedavi başlanmamış. OH erken başlangıç öyküsü olan geri kalan 13 hastanın 6'sı değerlendirildiği sırada levadopa tedavisi aldığı için, OH'nun levadopa tedavisinden mi kaynaklandığı dışlanamamış. 7 hastanın levadopa tedavisi kesilmesine rağmen OH'si devam etmiş. Böylece OH'nin PH'nin erken otonom bulgularından biri olduğunu göstermişler (86).

Parkinson Hastalığının erken bulgusu olarak OH'nun sıklığını tahmin etmede esas bilimsel güçlük PH veya MSA'nın ayırıcı tanısı için postmortem patolojik bulgulardan başka "gold standart"nın olmamasıdır. Bu sorunu incelemeye şimdiki çalışmaların kullandığı özgün yaklaşım, kardiyak sempatik nörogörüntüleme yöntemini kullanmaktır.

Bizim çalışmamıza katılan bireylerin hepsinin ortostatik hipotansiyonu ölçülemediği olmakla birlikte ölçülenlerde (PH:25, kontrol:29), PH hastalarında (%24,0) ortostatik hipotansiyon görülme oranı, hasta olmayanlara (%6,9) göre yüksek bulundu ama aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p: 0.078). Ortostatik hipotansiyon tespit edilen olguların yaş ortalaması (68.4 ± 8.3 yıl), ortostatik hipotansiyonu olmayanlara (65.5 ± 8.4 yıl) göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık görülmedi.

Litaretürlerdeki bulgulardan farklı olarak çalışmamızda hastalık süresi ve evresiyle, ortostatik hipotansiyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bunun nedeni OH'si ölçülen hastaların sayısının yetersiz olması ve OH'si ölçülemediği hastalarının birçoğunun daha ileri evrede olmasından dolayı olabilir.

Litaretürdeki çalışmalar arasında ve bizim çalışmamızdaki sonuçların çok değişken olma sebebi, hastaların seçimi (yaş, evre ve hastalık süresindeki) ve çalışmaların metodolojisindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Parkinson Hastalığında otonomik disfonksiyon depresyona, günlük fonksiyonlara ve hayat kalitesi üzerine etkileri ile ciddi bir problemdir. Şimdiye kadar bazı çalışmalarda otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için anket kullanılabileceği bildirilmiş, fakat bu anketlerin hiçbir zaman tamamen güvenilir olamayacağı yorumları yapılmıştır. PH hastalarında otonomik disfonksiyonun şiddetini ölçmek için özel tasarlanmış bir anket olan SCOPA-AUT test-retest güvenilirliği oldukça yüksek, klinik pratikte kolay uygulanabilecek bir ankettir. GİS, üriner, KVS, termoregulator, pupillomotor ve seksüel alanlarla ilişkili toplam 25 maddeden oluşur.

Bu anketi geliştiren Visser ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile anketin klinik geçerlilik ve güvenilirliğini test etmişler. Bu anketle 140 PH hastası ve 100 kontrol değerlendirilmiş. PH olan kadınların %46-50'si, kontrol grubu kadınların %39-40'ı seksüel disfonksiyon sorularını cevaplandırmamış. Bu oran PH'li erkeklerde %21-24, kontrol grubu erkeklerde %10-17. Soruları

cevaplamayan kadınların çoğu daha yaşlıymış. PH hastalarında seksüel disfonksiyon maddeleri haricinde tüm alanlarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek skor mevcutmuş. Total ve alan skorları, H&Y evresine göre gruplananlar arasında anlamlı farklılık göstermiş. İlerlemiş hastalığı olanların daha fazla otonomik problemleri olduğu ortaya çıkmış. Total ya da alansal skorlar arasında hastalık süresi ya da levadopa dozu ile anlamlı bir korelasyon bulunmamış. Çalışmaya katılan 22 yeni tanı almış PH hastasının total ve alansal skorları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekmiş. Bu çalışma sonucunda PH'de otonomik disfonksiyonun önde gelen durumlardan biri olduğu, hastalığın erken safhalarında ortaya çıktığı ve ilerlemiş H&Y evresiyle arttığı doğrulanmış (111).

SCOPA-AUT kullanılarak 420 PH hastası ve 150 kontrolün otonomik semptomlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada, hasta grubunun bu anket skoru ile ölçülen otonomik semptomlarının kontrol grubundan daha fazla olduğu görülmüş. Hasta ve kontrol grubu arasında en kayda değer farklılıklar GİS ve üriner semptomlarda bulunmuş. Birçok katılımcı seksüel maddelerden bir veya ikisine cevap vermek istememiş. Cevap vermeyenler genellikle daha ileri yaşta ve hastalık süreleri diğerlerine göre daha fazlaymış. Total skor ve alan skorlarında (pupilmotor ve seksüel alan hariç) hastalık şiddetinin artışı ile skor atmış. Bu çalışmada PH'de yüksek sıklıkta görülen otonomik semptomların iyi randomize kontrollü çalışmalara ihtiyacı olduğu, hastalık şiddeti ve dopamin tedavisinin otonomik semptomlara katkıda bulunduğu yorumu yapılmış (83).

Bu çalışmaların sonuçlarına tezat olarak Papapetropoulos ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada ilerlemiş PH (H&Y \geq 3) olan hastaların SCOPA-AUT ile ölçülen otonomik semptomların klinik şiddeti ile otonomik fonksiyon testlerin (SSR, RRIV) sonuçları arasında korelasyon olmadığını bulmuşlar. SCOPA-AUT skoruna göre otonomik semptomları şiddetli ve daha az şiddetli olarak ayırdıkları iki grup arasında otonom testlerin sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş (127).

Bizim çalışmamızda da bu konuda yapılmış çalışmaların büyük bir kısmında olduğu gibi tüm disfonksiyon skorları ortalaması, Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Özellikle bizimde sonuçlarımızda da GİS ve üriner semptomlarda PH grubu ve kontrol grubu arasında en kayda değer farklılık mevcuttu.

Disfonksiyon skorlarıyla, hastalık evreleri arasında ki ilişkiyi karşılaştırdığımızda; hastalık evresi arttıkça, gastrointestinal, üriner ve termoregülatuar disfonksiyon skorları artmakta, kardiyovasküler, seksüel ve pupilomotor skorları azalmaktaydı. Hastalık süreleri arttıkça, üriner ve termoregülatuar disfonksiyon skorları artmaktaydı, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Termoregülatuar disfonksiyon skoru ile SSR amplitüdü değerleri, kardiyovasküler disfonksiyon skoru ile RRIV arasında ilişki zayıf ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızdaki bulgular eşliğinde mortaliteye ve hayat kalitesine önemli etkisi olan otonomik bozuklukların PH'de çok yaygın olduğu, hastalığın erken evrelerinden itibaren ortaya çıktığı, hastalığın progresyonu ile şiddetlenebileceği sonucuna vardık. Ayrıca PH'de sempatik ve parasempatik etkilenmeyi değerlendirmek için SSR ve RRIV gibi noninvazif elektrofizyolojik testler kullanılarak değerli bilgiler elde edilebildiği gibi otonom disfonksiyon semptomları ve şiddetini değerlendirmede SCOPA-AUT'un yararlı bir anket olduğunu gözlemledik.

ÖZET

Parkinson Hastalığında Otonomik Disfonksiyon

Parkinson hastalığı (PH) esansiyel tremordan sonra en yaygın hareket bozukluğu ve ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalarında çoğunlukla problem motor semptomlar (tremor, rijidite, bradikinezi, yürüme güçlüğü, dengesizlik) olmasına rağmen hastalığın non-motor komplikasyonları da oldukça önemlidir.

Otonomik disfonksiyon PH'nin en yaygın non-motor özelliklerinden biri olup ortostatik hipotansiyon, siyalore, bağırsak ve mesane disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon ve anormal terlemeyi içerir. Otonomik semptomlar neredeyse bütün PH hastalarında hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir ve hastalığın yüküne katkıda bulunur. Tahmini %90'dan fazla Parkinson hastasında yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olan otonom disfonksiyon semptomları bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, non-invazif elektrofizyolojik otonomik testler olan SSR ve RRIV'i kullanarak PH'de sempatik ve parasempatik sistem fonksiyonunu değerlendirmek, PH'de otonomik semptomları değerlendirmek için geliştirilmiş bir anket olan SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's disease for autonomic Symptoms) uygulanarak otonomik semptomları ve şiddetini belirlemek.

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniği ve polikliniği tarafından takip edilen PH tanısını almış 43 hasta ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 43 birey alındı.

Parkinson hastalarında, HPV'de maksimum R-R intervali ve SSR amplitüdü ortalaması kontrol grubuna göre düşük, SSR latansı uzun bulundu ($p<0.05$). HPV'de R-R max-min interval farkı ortalaması, Parkinson hastalarında kontrol olgularına göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p:0,002$). Hastalık evresi ile istirahatte ve HPV'de RRVI ve SSR amplitüdüleri arasında anlamlı ters bir korelasyon saptandı. OH'si ölçülenlerde (PH:25, kontrol:29), PH hastalarında (%24,0) ortostatik hipotansiyon görülme oranı, hasta olmayanlara (%6,9) göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu.

SCOPA-AUT ile yaptığımız değerlendirmede tüm disfonksiyon skorları ortalaması, Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edildi ($p<0.05$). Hastalık evresi arttıkça, gastrointestinal, üriner ve termoregülatuar disfonksiyon skorları artmakta, kardiyovasküler, seksüel ve pupilomotor skorları azalmaktaydı.

Çalışmamızdaki bulgular eşliğinde mortaliteye ve hayat kalitesine önemli etkisi olan otonomik bozuklukların PH'de çok yaygın olduğu, hastalığın erken evrelerinden itibaren ortaya çıktığı, hastalığın progresyonu ile şiddetlenebileceği sonucuna vardık. Otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için SSR ve RRIV gibi noninvazif elektrofizyolojik testler ve otonom disfonksiyon semptomları ve şiddetini değerlendirmede SCOPA-AUT kullanılarak değerli bilgiler elde edilebileceğini gözlemledik.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, otonomik disfonksiyon, sempatik deri yanıtı, R-R interval değişimi, ortostatik hipotansiyon

SUMMARY

Autonomic dysfunction in Parkinson Disease

Parkinson's disease (PD) is the most common movement disorder besides essential tremor and the second most common neurodegenerative disease. Although the majority of problems for Parkinson's disease patients are motor (tremor, slowness, rigidity, gait difficulties, imbalance), the nonmotor complications of this disease can be quite significant.

Autonomic dysfunction is a common non-motor feature of PD which can include orthostatic hypotension, sialorrhea, bowel and bladder dysfunction, sexual dysfunction, and abnormal sweating. Autonomic symptoms occur in virtually all patients with PD at any stage of their disease and contribute to the disease burden. It has been estimated that over the course of PD more than 90% of patients experience symptoms of autonomic dysfunction, which can have a negative impact on quality of life.

The aim of this study, sympathetic and parasympathetic system function to assess PD by using non-invasive electrophysiological autonomic tests that SSR and RRIV, determine the autonomic symptoms and severity by applying a questionnaire SCOPA-AUT which developed to assess autonomic symptoms in patients with PD.

In our study, 43 patients received the diagnosis of PD and followed by the polyclinic and clinic of the Department of Neurology at Süleyman Demirel University and as the control group, 43 individuals whom were the similar age and gender characteristics of the patients group were included.

Parkinson patients with maximum R-R interval during HPV and the SRR amplitude average was lower and SSR latency higher than the control group ($p < 0.05$). In HPV max-min R-R interval difference average in Parkinson's patients compared to control subjects were significantly lower ($p: 0,002$). An inverse correlation was found between stage of the disease and RRIV at rest and during HPV, amplitudes of SSR. The patients and control grup members whose OH could be measured (PD:25, control:29), the incidence of orthostatic hypotension in PD patients (24,0%) compared to non-patients (6,9%) were higher although not statistically significant.

All the dysfunction scores average evaluation with the SCOPA-AUT, Parkinson's patients compared with the control group were significantly higher ($p < 0.05$). When the stage of the disease increases, gastrointestinal, urinary dysfunction scores increases and the thermo-regulator, cardiovascular, sexual pupilomotor scores decrease.

With our findings in the study, significantly affects on mortality and quality of life of the autonomic dysfunction is very common in PD, has occurred since the early stages of the disease, with progression of the disease could intensify concluded. We observe that to assess autonomic dysfunction, such as SSR and RRIV noninvasive electrophysiological testing and evaluating the severity of symptoms and autonomic dysfunction using the SCOPA-AUT valuable information can be obtained.

Keywords: Parkinson's disease; Autonomic dysfunction; Sympathetic skin response; R-R interval variation, orthostatic hypotension

KAYNAKLAR

1. Jankovich J. Pathophysiology and clinical assesment of Parkinsonian symptoms and signs. Eds. Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003:71-107
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 1817;66.
3. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2005;20, 11:S23-29.
4. Dubow JS. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Mov. Disord. Center, Evanston Northwestern Healthcare, Glenbrook Hospital, Glenview, Illinois, USA. *Dis Mon.* 2007;53:265-274.
5. Jost WH. Autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2003;250:28-30.
6. Mesec A, Sega S, Kiauta T (1993) The influence of the type, duration, severity and levodopa treatment of Parkinson's disease on cardiovascular autonomic response. *Clin Auton Res* 3:339-344
7. Wolters ECh, Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2008 Mar 15;266:197-203.
8. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, Cavallini A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci.* 2003;24 1:32-34.
9. Braak H, del Tredici K, Rub U, de Vos R, Steur EJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:197-211.
10. Rajput A, Rozdilsky B. Dysautonomia in Parkinsonism. A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976; 39:1092-1100.
11. Langston J, Forno L. The hypothalamus in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1978, 3:129-133.
12. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z, Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? Department of Neurology, The Medical University of Warsaw, Banacha 1a, Str, 02 097, Warsaw, Poland. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003; 179-183.
13. Kütükçü Y, Parkinson hastalığında otonomik bozukluklar, Bölüm 15. Parkinson Hastalığı, Ed: Emre M. Ankara: Ayrıntı Basımevi 2010;133-142.
14. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, et al. Prevalence of Parkinsonian signs and associate mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996; 334:71-76.
15. Cheon SM, Park MJ, Kim WJ, Kim JW. Non-Motor Off Symptoms in Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci.* 2009;24(2):311-314.

16. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 8 th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006:915-925.
17. Klockgether T. Parkinson's Disease: clinic aspect. *Cell Tissue Res.* 2004;318(1):115-120.
18. Fahn S, Przedborsky S. Parkinsonism. In: Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of Neurology, chapter 114. 10th. Ed. 2000 by Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA:679-693.
19. Çakmur R. Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi.* 2003;160-163.
20. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz Gjerstad M, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2008;255 5:18-32.
21. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et. al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol.*2003;157:1015–1022.
22. Marttila RJ, Rinne UK. Epidemiology of Parkinson's disease in Finland. *Acta Neurol Scand.* 1976 Feb;53(2):81-102.
23. Fahn S. Description of Parkinson's disease as a clinical syndrome. *Ann N Y Acad Sci,* 2003;991:1–14.
24. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 525-535.
25. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, Botzel K, Sampaio C, Poewe W, et. al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005:473–490.
26. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(1):44-45.
27. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology.* 2000 ;21(4):435-440.
28. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 1993;43:1173-1180.
29. Michele GD, Filla A, Volpe G, De Marco V, Gogliettino A, Ambrosio G et al. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. *Mov Disord* 1996;11(1):17-23.
30. de Rijk MC, Breteler MM, den Breeijen JH, Johanna HM, Launer LJ. Grobbee DE et al. Dietary antioxidants and Parkinson disease: The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 1997; 54: 762-765.
31. Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 66-70.

32. Zhang SM, Herman MA, Chen H, Spiegelman D, Willett WC, Ascherio A. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements and PD risk. *Neurology* 2002; 59: 1161-1169.
33. Youdim KA, Martin A, Joseph JA. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *Int J Neurosci* 2000: 383-399.
34. de Lau LM, Bornebroek M, Witterman LC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology* 2005; 64: 2040-2045.
35. Fearnley JM, Lees AJ. Aging and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114:2283-2301.
36. Schwartz J, Elizan T. Search for viral particles and virus-specific products in idiopathic Parkinson's disease brain material. *Ann Neurol* 1979;6:261-263.
37. Marder K, Tang MX, Meijia H, Alfaró B, Cote L, Louis E, et al. Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: a community-based study. *Neurology* 1996; 47:155-160.
38. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan, P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999;281(4):341-346.
39. Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, Pedersen NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004; 63:305-311.
40. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999;45(5):577-582.
41. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276(5321):2045-2047.
42. Lee HJ, Patel S, Lee SJ. Intravesicular localization and exocytosis of alpha-synuclein and its aggregates. *J Neurosci* 2005; 25:6016-6024.
43. Feany MB, Bender WW. A Drosophila model of Parkinson's disease. *Nature*, 2000.404;394-398.
44. Tofaris GK, Spillantini MG. Physiological and pathological properties of alpha-synuclein. *Cell. Mol. Life Sci* 2007;64(17): 2194-2201.
45. Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392(6676):605-608.
46. Ishikawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal recessive type juvenile parkinsonism. *Neurology* 1996;47:160-166.
47. Anthony H.V. Schapira, Etiology and Pathogenesis of Parkinson Disease. *Neurol Clin.* 2009;27(3):583-603.

48. Takahashi H, Ohama E, Suzuki S, Horikawa Y, Ishikawa A, Morita T, et al. Familial juvenile parkinsonism: clinical and pathologic study in a family. *Neurology* 1994;44 (3):437–441.
49. Matsumine H, Saito M, Shimoda-Matsubayashi S, Tanaka H, Ishikawa A, Nakagawa-Hattori Y et al. Localization of a gene for an autosomal recessive form of juvenile Parkinsonism to chromosome 6q25. 2–27. *Am J Hum Genet* 1997;60:588–596.
50. Abbas N, Lucking CB, Ricard S, et al. A wide variety of mutations in the parkin gene are responsible for autosomal recessive parkinsonism in Europe. French Parkinson's Disease Genetics Study Group and the European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *Hum Mol Genet* 1999;8(4):567–574.
51. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S, et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. *Nat Genet* 2000;25:302-305.
52. Kubo SI, Kitami T, Noda S, Shimura H, Uchiyama Y, Asakawa S, et al. Parkin is associated with cellular vesicles. *J Neurochem* 2001;78(1):42–54.
53. Lincoln S, Vaughan J, Wood N, Baker M, Adamson J, Gwinn-Hardy K, et al. Low frequency of pathogenic mutations in the ubiquitin carboxy-terminal hydrolase gene in familial Parkinson's disease. *Neuroreport* 1999;10:427–429.
54. Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, et al. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304(5674):1158–1160.
55. Gegg ME, Cooper JM, Schapira AH, Taanman JW. Silencing of PINK1 expression affects mitochondrial DNA and oxidative phosphorylation in dopaminergic cells. *PLoS ONE* 2009;4(3):e4756.
56. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2008;7(7):583–590.
57. Khan NL, Jain S, Lynch JM, Pavese N, Abou-Sleiman P, Holton JL, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* 2005;128: 2786–2796.
58. Ross OA, Farrer MJ. Pathophysiology, pleiotropy and paradigm shifts: genetic lessons from Parkinson's disease. *Biochem Soc Trans* 2005;33:586–590.
59. Zhang L, Shimoji M, Thomas B, Moore DJ, Yu SW, Marupudi NI, et al. Mitochondrial localization of the Parkinson's disease related protein DJ-1: implications for pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2005;14(14):2063–2073.
60. Taira T, Saito Y, Niki T, Iguchi-Arigo SMM, Takahashi K, Ariga H. DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death. *EMBO Rep* 2004;5(2):213–218.

61. Takahashi K, Taira T, Niki T, Seino C, Iguchi-Arigo SMM, Ariga H. DJ-1 positively regulates the androgen receptor by impairing the binding of PIAS α to the receptor. *J Biol Chem* 2001;276(40):37556–37563.
62. Yokota T, Sugawara K, Ito K, Takahashi R, Ariga H, Mizusawa H. Down regulation of DJ-1 enhances cell death by oxidative stress, ER stress, and proteasome inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;312(4):1342–348.
63. Hindle JV. Ageing, neurodegeneration and Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2010 Mar;39(2):156-161.
64. Elibol B. Parkinson Hastalığının Etiyolojisi ve Patogenezi, Bölüm 9. Parkinson Hastalığı, Ed: Emre M. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2010;81-89.
65. Jellinger KA. Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2002; (62):347-376.
66. Kızıltan G., Ertan S. Parkinson hastalığının nöropatoloji, fizyopatoloji ve nörokimyası. Türkiye Klinikleri Nöroloji Parkinson Hastalığı Özel Sayısı 2003;3:149-159.
67. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 278–294.
68. Michel PP, Alvarez-Fischer D, Guerreiro S, Hild A, Hartmann A, Hirsch EC. Role of activity-dependent mechanisms in the control of dopaminergic neuron survival *J Neurochem*. 2007 Apr;101(2):289-297.
69. Schapira A.HV. Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2008; 7: 97–109.
70. Galvan A, Wichmann T Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008 Jul;119(7):1. 459-474.
71. Suchowersky O, Furtado S. Parkinson's Disease: Etiology And Treatment. *Lifelong Learning in Neurology*. Mov Disord. 2004 10(3):15-41.
72. Wichmann T, DeLong MR. Functional neuroanatomy of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003;91:9–18.
73. Bilgiç B. Bazal Ganglionlar: Anatomi, Fizyoloji ve İşlevi. Emre M. Ankara: Ayrıntı Basımevi, 2010;81-89.
74. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008;79;368-376.
75. Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord* 2007;22:909–914.
76. Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kisjes H, van den Berg BM, van Hilten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Nov;84(11):1669-1674.

77. Potulska A, Friedman A, Królicki L, Spychala A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Aug;9(6):349-353.
78. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181-184.
79. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 8 th ed. New York, NY:Mc Graw-Hill; 2006:452-458.
80. Bakewell S, The Autonomic Nervous System, Update in Anaesthesia, 1995, Issue 5 Article 6.
81. Hou JGG, Lai EC. Nonmotor symptoms of Parkinson's Disease. *International Journal of Gerontology*, Volume 1, Issue 2, June 2007: 53-64.
82. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235–245.
83. Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology*. 2007; 24;69(4):333-341.
84. Dewey RB. Autonomic dysfunction in Parkinson's Disease. *Neurol Clin* 22 2004: 127–139.
85. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol* 2003;2:669-676.
86. Goldstein DS. Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clin Auton Res*. 2006;16(1):46-54.
87. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2003;42(2):136-142.
88. Bouhaddi M, Vuillier F, Fortrat JO, et al. Impaired Cardiovascular autonomic control in newly and long-term-treated patients with Parkinson's disease: involvement of L-dopa therapy. *Auton Neurosci* 2004;116:30-38.
89. Kalf JG, Smit AM, Bloem BR, Zwarts MJ, Munneke M. Impact of drooling in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2007;254(9):1227-1232.
90. Chou KL, Evatt M, Hinson V, Kompolti K. Sialorrhea in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord*. 2007;22(16):2306-2313.
91. Demirkıran M. Parkinson hastalığında disotonomi ve tedavisi. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003:195-199.
92. Jost HW. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's Disease. *J Neurol Sci*. 2010;15;289(1-2):69-73.

93. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-462.
94. Chitnis S. Optimizing therapeutic effects in patients with comorbidities: drug-resistant tremor, autonomic dysfunction, psychiatric disorders, and cognitive impairment. *Neurol Clin.* 2008;26:29-44.
95. Chancellor M, Yoshimura N. Neurophysiology of stress urinary incontinence. *Reviews in Urology* 2004;6:19-28.
96. Blackett H, Walker R, Wood B. Urinary dysfunction in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(2):81-87.
97. Hashimoto K, Oyama T, Sugiyama T, Park YC, Kurita T. Neuronal excitation in the ventral tegmental area modulates the micturition reflex mediated via the dopamine D1 and D2 receptors in rats. *Pharmacol Sci.* 2003;92(2):143-148.
98. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(1):2-12.
99. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama M, et al. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci.* 2001 17;92(1-2):76-85.
100. Bronner G. Sexual dysfunction and Parkinson's disease: a need for further understanding. *Eur J Neurol.* 2008;15(11):1146-1147.
101. Dominguez JM, Hull EM. Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. *Physiol Behav.* 2005 Oct 15;86(3):356-68.
102. Celikel E, Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Cevik A. Assessment of sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2008;15(11):1168-1172.
103. Meco G, Rubino A, Caravona N, Valente M. Sexual dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008 Aug;14(6):451-456.
104. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1459 –1463.
105. Schestatsky P, Valls-Solé J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21(10):1744-1748.
106. Choi BO, Bang OY, Sohn YH, Sunwoo IN. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease. *Yonsei Med J.* 1998;39(5):439-445.
107. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG. Bölüm 21 Otonom Sinir Sistemi. İzmir: Meta Basım, 2006: 884-909.
108. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004; 105(3): 108-116.

109. Selçuk B, Atlı D, Kurturan A, İnanır M, Akyüz M. Serebrovasküler Olay Sonrası Hemipleji Gelişen Hastalarda Sempatik Deri Yanıtları, *Türk Fiz. Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 2003: 18-23.
110. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:27-442.
111. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten JJ. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord*. 2004;19(11):1306-1312.
112. Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, Frades-Payo B, de Pedro-Cuesta J, Martinez-Martin P; Longitudinal Parkinson's Disease Patient Study. Independent validation of the scales for outcomes in Parkinson's disease-autonomic (SCOPA-AUT). *Eur J Neurol*. 2010;17(2):194-201.
113. Pospisil P, Konecny L, Vank P, Pohanka M, Srovnalova H, Rektorava I, et. all. Autonomic dysfunction and progression of parkinson's disease. *Scripta Medica*, 2008; 8:239-248.
114. van Dijk JG, Haan J, Zwinderman K, Kremer B, van Hilten BJ, Roos RA. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(10):1090-1095.
115. Korchounov A, Kessler KR, Yakhno NN, Damulin IV, Schipper HI. Determinants of autonomic dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol*. 2005;252(12):1530-1536.
116. Taly AB, Muthane UB. Acta Involvement of peripheral nervous system in juvenile Parkinson's disease. *Neurol Scand*. 1992;85(4):272-275.
117. Wang SJ, Fuh JL, Shan DE, Liao KK, Lin KP, Tsai CP, Wu ZA. Sympathetic skin response and R-R interval variation in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1993;8(2):151-157.
118. Hirashima F, Yokota T, Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(2-3):127-132.
119. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9(3):179-183.
120. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006;12(8):486-491.
121. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1470–1471.
122. Briebach T, Baas H, Fischer PA. Orthostatic dysregulation in Parkinson syndrome. Results of a study of 250 patients. *Nervenarzt* 1990;61:491–494.

123. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, Brefel C, Rascol O, Rascol A, Montastruc JL. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:584–589.
124. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease – a retrospective comparison. *Acta Neurol Scand* 1995;91:98–100.
125. Korchounov A, Kessler KR, Schipper HI. Differential effects of various treatment combinations on cardiovascular dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2004;109:45–51.
126. Bonuccelli U, Lucetti C, Del Dotto P, Ceravolo R, Gambaccini G, Bernardini S, and et. al. Orthostatic hypotension in de novo Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1400-1404.
127. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Chroni E. No correlation between the clinical severity of autonomic symptoms (SCOPA-AUT) and electrophysiological test abnormalities in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Mar;21(3):430-431.

EKLER

EK-1: Hoehn-Yahr skalası (H&Y)

0: Parkinson hastalığı bulgusu yok.

1. *Evre*: Tek tarafta Parkinson hastalığı belirtileri (tremor, rijidite veya bradikinezi) var.

2. *Evre*: İki taraflı Parkinson hastalığı belirtileri (tremor, rijidite veya bradikinezi) var ve yürüme güçlüğü yok.

3. *Evre*: İki taraflı Parkinson hastalığı belirtileri var ve çok az yürüme güçlüğü var.

4. *Evre*: İki taraflı Parkinson hastalığı belirtileri var ve orta derecede yürüme güçlüğü var. Hasta tek başına yaşayamayacak durumdadır.

5. *Evre*: İki taraflı Parkinson hastalığı belirtileri var ve hasta yürüyemiyor. Hasta tekerlekli iskemle kullanmak zorundadır ya da yatağa bağımlıdır.

EK-2: SCOPA-AUT (Scales for Outcomes in Parkinson's disease for Autonomic Symptoms):

SCOPA-AUT

Tüm sorular için seçenekleri: *hiçbir zaman, bazen, genellikle, sıkça* şeklinde cevaplandırınız. Bazı alanlara ayrıca cevap seçenekleri eklenmiştir. Soru tedavi ile ilgili ise *hayır* ve *evet* şeklinde cevaplandırınız.

1- Geçen aylarda yutma güçlüğüünüz ya da tıkanmanız oldu mu?

2- Geçen aylarda ağızınızdan salya akması oldu mu?

3- Geçen aylarda hiç yemeklerin boğazınıza takıldığı oldu mu?

4- Geçen aylarda hiç bir yemek sırasında çok hızlı olduğunuzu hissettiniz mi?

5- Geçen aylarda kabızlıkla ilgili bir problem yaşadınız mı? (haftada 2 ya da daha az)

6- Geçen aylarda büyük abdestinizi yapmakta zorlandınız mı?

7- Geçen aylarda istemsiz büyük abdestinizi kaçırdınız mı?

8- Geçen aylarda idrar tutmakta zorlandınız mı? (ek: katater kullanımı)

9- Geçen aylarda istemsiz idrar kaçırdığınız oldu mu? (ek: katater kullanımı)

10- Geçen aylarda idrarınızı yaptıktan sonra mesanenizin tam boşalmadığını hissettiniz mi? (ek: katater kullanımı)

11- Geçen aylarda idrar akışınızda zayıflama oldu mu? (ek: katater kullanımı)

12- Geçen aylarda önceki idrardan sonra 2 saat içinde tekrar idrara çıktınız mı? (ek: katater kullanımı)

13- Geçen aylarda geceleri idrara kalktınız mı? (ek: katater kullanımı)

14- Geçen aylarda ayağa kalktığınızda başınızın döndüğünü ya da düzgün bir şekilde göremediğinizi ya da net düşünemediğinizi hissettiniz mi?

15- Geçen aylarda ayakta bir süre kaldıktan sonra baş dönmeniz oldu mu?

16- Geçen 6 ayda bayıldınız mı?

17- Geçen aylarda hiç gün boyunca aşırı terlemeniz oldu mu?

18- Geçen aylarda hiç gece boyunca aşırı terlemeniz oldu mu?

19- Geçen aylarda hiç gözlerinizin parlak ışığa aşırı hassasiyeti oldu mu?

20- Geçen aylarda ne kadar sıklıkla soğuğa tahammül etmekte sıkıntınız oldu?

21- Geçen aylarda ne kadar sıklıkla sıcağa tahammül etmekte sıkıntınız oldu?

Takip eden 3 soru sadece erkekler için:

22- Geçen aylarda iktidarsızlığınız oldu mu? (Ek: Uygulanamaz)

23- Geçen aylarda ne kadar sıklıkla ejakulasyon (boşalma) sorunu yaşadınız? (Ek: Uygulanamaz)

23a- Geçen aylarda ereksiyon bozukluğu için tedavi aldınız mı? (eğer öyleyse ne tedavisi?) (hayır, evet:_____)

Takip eden 2 soru sadece kadınlar için:

24- Geçen aylarda sex sırasında vaginada kuruluk oldu mu? (Ek: Uygulanamaz)

25- Geçen aylarda orgazm olmakta zorlandınız mı? (Ek: Uygulanamaz)

Takip eden soru herkes için:

26- Geçen aylarda bunlar için tedavi aldınız mı:

a. Kabızlık? b. Uriner problemler? c. Kan basıncı? d. Diğer semptomlar? (hayır, evet_____)