

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALIĞINDA SEMPTOMLARIN
BAŞLANGIÇ TARAFININ OTONOM BULGULARA ETKİSİ

Dr. Çiğdem ÇELİK SUSUZ

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PARKİNSON HASTALIĞINDA SEMPTOMLARIN
BAŞLANGIÇ TARAFININ OTONOM BULGULARA ETKİSİ

Dr. Çiğdem ÇELİK SUSUZ

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Serhat ÖZKAN

ESKİŞEHİR
2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Çiğdem ÇELİK SUSUZ'a ait "Parkinson hastalığında semptomların başlangıç tarafının otonom bulgulara etkisi" isimli çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı	Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Serhat ÖZKAN Nöroloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. A. Özcan ÖZDEMİR Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Serhat ÖZKAN'a, tez çalışmama destek veren Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. O. Oğuz ERDİNÇ'e, Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Gazi ÖZDEMİR, Prof. Dr. Nevzat UZUNER, Prof. Dr. B. Demet ÖZBABALIK ADAPINAR, Doç. Dr. Ceyhan KUTLU, Doç. Dr. A. Özcan ÖZDEMİR ve Yrd. Doç. Dr. Gülnur UZUNER'e; ayrıca tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Arş. Gör. Ahmet MUSMUL' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çelik Susuz, Ç. Parkinson Hastalığının Başlangıç Tarafının Otonom Bulgulara Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Parkinson hastalığı sinsi başlangıçlı ve yavaş progresif seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Parkinson hastalığı semptomatolojisinde, tipik motor belirtiler kadar, motor olmayan semptomlar da bulunmaktadır. İlk semptom tipik olarak tek ekstremitede unilateral olarak başlar. Bu çalışmadaki birincil amacımız; Parkinson hastalarında semptomların başlangıç tarafının, otonom bulgulara etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. İkincil amaçlarımız ise SCOPA-AUT skorlamasının otonomik bozuklukları değerlendirmede yeterli olup olmayacağını kullanılacak olan EKG yöntemleri ışığında ortaya koymak, Parkinson hastalığının UPDRS ve modifiye Hoehn Yahr evrelemesine göre otonom bulguların değişimini saptamak, hastalığın süresi ile otonomik bozuklukların ortaya çıkış zamanı ilişkisini göstermektir. Londra Beyin Bankası kriterlerine göre idiyopatik Parkinson hastalığı tanısı alan 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllüden oluşan gruplara, SCOPA AUT skorlaması ve derin nefes alıp vermekle ve aniden ayağa kalkmakla kalp hızı değişkenlikleri değerlendirildi. Parkinson hastalığı olan grubun, semptomların başlangıç tarafları, hastalığın süresi, UPDRS ve modifiye Hoehn Yahr evreleri kaydedildi. 25 hastanın semptomların başlangıç tarafı sol, diğer 25 hastanın ise sağ idi. Parkinson hastaları ve sağlıklı gönüllülerin sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca semptomların başlangıç tarafının otonom bulgulara etkisi araştırıldı. Parkinson hastalarında, otonom disfonksiyon bulgularını değerlendiren SCOPA AUT ölçeğinde ve kardiyovasküler otonomik testlerde bozukluklar kontrollere göre daha sık olarak görülmektedir. Semptomların başlangıç tarafı sol olan hasta grubunda UPDRS değerleri daha yüksek olmasına karşın, SCOPA AUT ile derin nefes almaya ve aniden ayağa kalkmaya kalp hızı değişkenliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Semptomların başlangıç tarafının otonom bulgulara etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, otonom bulgu, başlangıç tarafı

ABSTRACT

Çelik Susuz, Ç. The Effect of Starting Side of Parkinson Disease on Autonomic Signs. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology Thesis of Specialization on Medical, Eskisehir, 2011. Parkinson disease is a neurodegenerative disease with insidious onset and slow progressive. There are non-motor symptoms in the symptomatology of Parkinson disease as well as typical motor signs. Initial symptom typically starts on single extremity unilaterally. In this study, our primary aim was to investigate whether starting side of symptoms has any effect on autonomic signs in Parkinson patients. Secondary aims were to determine whether SCOPA-AUT scoring is sufficient for assessment of autonomic disorders using ECG methods, to detect the change of autonomic signs according to UPDRS and modified Hoehn Yahr staging and to show a relation between disease duration and the occurrence time of autonomic disorders. The heart rate variability was assessed during deep breathing and suddenly standing up with SCOPA AUT autonomous test in the groups consisted of 50 patients diagnosed as idiopathic Parkinson disease according to London brain bank criteria and 50 healthy voluntaries. The starting side of symptoms, disease duration, UPDRS and modified Hoehn Yahr stages were recorded in group with Parkinson disease. The starting side of symptoms was left in 25 patients and right in 25 patients. Results of Parkinson patients and healthy voluntaries were compared. Also, the effects of starting side of symptoms on autonomous signs were investigated. In patients with Parkinson disease, defects on SCOPA AUT scale which assesses the autonomous dysfunction findings and cardiovascular autonomic tests are more commonly seen compared to the controls. Although UPDRS values were higher in a patient group whose starting side of symptoms is left, no statistically significant difference was found on hearth rate variability between deep breathing and suddenly standing up by SCOPA AUT. No effect of starting side of symptoms was found on autonomous findings.

Key Words: Parkinson disease, autonomous finding, starting side

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri	2
2.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanı	5
2.3. Epidemiyoloji	6
2.4. Nöroanatomik Mekanizmalar	6
2.5. Patogenez	7
2.6. Motor Olmayan Belirtiler	9
2.7. Otonom Sinir Sistemi	11
2.8. Parkinson Hastalığı ve Otonomik Bulgular	16
2.8.1. Ortostatik Hipotansiyon	18
2.8.2. Siyalore	22
2.8.3. Terleme Bozukluğu	23
2.8.4. Disfaji	23
2.8.5. Gastrointestinal Disfonksiyon	23
2.8.6. Üriner Disfonksiyon	24
2.8.7. Cinsel İşlev Bozukluğu	26
2.8.8. Pupiller Değişiklikler	27
2.9. Otonom Bozuklukların Araştırılması	27
2.10. Parkinson Hastalığı ve Asimetri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35

	Sayfa
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR	47
EKLER	
Ek 1- Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Derecelendirme Skalası (UPDRS)	
Ek 2- Parkinson Hastalığında Seyir Ölçeği-Otonomik Bölüm (SCOPA AUT)	

SİMGELER VE KISALTMALAR

D1	Dopamin 1
D2	Dopamin 2
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
GABA	Gama Amino Butirik Asid
GİS	Gastrointestinal sistem
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus interna
H&Y	Hoehn-Yahr
Hz	Hertz
L-dopa	Levodopa
LC	Lokus sereleus
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridin
MSA	Multiple sistem atrofi
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NTS	Nucleus tractus solitari
İPH	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
PH	Parkinson Hastalığı
PSP	Progresif supranükleer palsi
REM	Rapid eye movement
SCOPA-AUT	Scales for outcomes in parkinson's disease autonomic
SNr	Sustansiya nigra pars retikulata
SPSS	Statistica package for the social sciences
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
VIP	Vazoaktif intestinal peptid

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Sağ ve sol taraf başlangıçlı hastaların aniden ayağa kalkmaya ve derin nefes almaya kalp hızı değişkenliği karşılaştırma grafiği	37
4.2. Sağ ve sol taraf başlangıçlı hastaların otonom disfonksiyon karşılaştırma grafiği	38
4.3. Hasta ve kontrol grubunun otonom disfonksiyon karşılaştırma grafiği	39
4.4. Hasta ve kontrol grubunun aniden ayağa kalkmaya ve derin nefes almaya kalp hızı değişkenliği karşılaştırma grafiği	40

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. PH tanı kriterleri (Londra Beyin Bankası tanı kriterleri)	4
2.2. Parkinsonizm nedenleri	5
2.3. İdiyopatik Parkinson hastalığının nonmotor bulguları	11
2.4. Ortostatik hipotansiyonun nörojenik olmayan nedenleri	22
4.1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	35
4.2. Parkinson hastalığının başlangıç tarafına göre derin nefes almaya kalp hızı yanıtı	36
4.3. Parkinson hastalığının başlangıç tarafına göre aniden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı	36

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) başta substansia nigra olmak üzere bazal ganglionları ve diğer beyin sapı çekirdekleri ile birlikte sinir sisteminin birçok bölgesini etkileyen ilerleyici dejeneratif bir süreçtir. İlk defa 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanan PH'nın esas olarak motor bulguları nigrostriyatal dopaminerjik nöronların harabiyeti sonucu gelişmektedir. Başlıca klinik belirtileri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilitedir. Prevalans çalışmaları 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'inin bu hastalığa tutulduğunu göstermektedir (1). İdiyopatik PH (İPH) tüm parkinsonizm vakalarının %80'ini oluşturur. Başlangıçta bulguların asimetric ve L-dopa tedavisine yanıtın iyi olması diğer parkinsonizm nedenlerinden ayırmada önemlidir (2).

Parkinson hastalığında nöron harabiyetinden farklı mekanizmalar sorumludur. Bununla birlikte etyolojik nedenlerin hastalığa yol açma mekanizmaları benzerdir. Parkinson hastalığının ailesel ortaya çıkma şansı %5'e varabilir. Sporadik PH'de, kesin kanıtlar olmamakla birlikte, çevresel toksinler (Metil-fenil tetrahidropiridin, pestisidler, ağır metaller, manganez, hayvansal yağ alımı artmış diyet alışkanlığı), enfeksiyöz ajanlar (postensefalitik parkinsonizm), travma, yaşlanma ve genetik yatkınlık hastalıktan sorumlu tutulmaktadır (3).

2. GENEL BİLGİLER

2. 1.Parkinson Hastalığının Klinik Özellikleri

Parkinson hastalığında bradikinezi, istirahat tremoru, postural instabilite ve rijidite temel özelliklerdir. İlk semptomlar yavaş geliştikleri ve sıklıkla yaşlılığın doğal seyri zannedildikleri için fark edilemeyebilirler. Hafif bir eklem sertliği, hareketlerde yavaşlama ya da yürürken bir kolda salınımın azalması gözden kaçabilir. Göz kırpmada azalma (5-8/dk), hipersebore, uzun süreli kabızlık gibi erken bulgular uyarıcı olabilir.

Hipomimi: Yüzün küçük kaslarındaki hareketlerde azalma ifadesiz ‘maske’ yüze neden olur.

Bradikinezi: Harekete hem başlanması hem de sürdürülmesinde zorluk vardır. Londra Beyin Bankası Parkinson Hastalığı tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (4). Kliniğe erken dönemde yutma sıklığının azalması, çiğnemenin yavaşlaması, yürürken kol sallamama gibi bulgularla yansiyabilir. El yazısı küçülür (mikrografi), ince beceri isteyen işlerin yapılması zorlaşır, ses yumuşar, monotonlaşır, kısık bir ses çıkar ve konuşma mırıldanma şeklindedir. Konuşma bozukluğu ‘hipokinetik dizartri’ olarak tanımlanmıştır. Yutmanın normal sıklıkta olamamasına bağlı salya akması görülür.

Bradikinezi göz hareketlerine de yansiyabilir, bir tarafa bakarken bakışın başlatılması gecikir, konjuge hareketler yavaşlar. Hastalık ilerledikçe azalmış hareketliliğe bağlı yatakta dönme güçlüğü ortaya çıkar (1).

Bradikinezinin nedeni globus pallidusdaki inhibitör dopaminerjik uyarılardaki azalma sonucu talamusun ventrolateral nükleusundaki nöronların inhibisyonunda artış ve sonucunda motor korteksdeki nöronların uyarımının azalmasıdır (5).

Tremor: Baş parmak ya da parmakları etkileyen, saniyede 4-5 Hz’lik, kaba tremor karakteristiktir. İstemli hareket sırasında görülmez, istirahatte ortaya çıkar ancak postural de izlenebilir. En sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta olabilir. Genellikle bir üst ekstremiteden başlar ve zaman içinde aynı taraf alt ekstremiteye ve daha sonra karşı vücut yarısına yayılır. Kural olarak genellikle İPH’da baş tremoru görülmez. Tremorun şiddeti yürüme ve heyecanla artar ancak frekansı sabit kalır (6).

Rijidite: Hem fleksör hem de ekstansör kasların koordinasyonun bozulması ile tonus artışına bağlı gelişen eklem sertliği ve pasif hareketlere dirençtir. Hekim, ekstremitayı pasif olarak hareket ettirdiğinde, başlama anından itibaren direnç ortaya çıkar, ekstansör ve fleksör kaslarda birlikte devam eder. Dişli çark özelliği hastanın diğer ekstremitesiyle havada daireler çizmek ya da havada her parmakla baş parmağa dokunmak gibi konsantrasyon gerektiren motor görevlerde belirginleşir (Froment manevrası) (7). Gövde kaslarındaki postural hipertonus ise, hastada zamanla oluşan karakteristik fleksiyon postürünü verir.

Postural instabilite: Hastalarda normal postural reflemlerin kaybı ile oluşan denge bozuklukları ve düşmeleri ifade eder. Hastanın omuzlarından tutulup arkaya doğru çekilmesiyle dengeyi sağlamak için en az iki adım atması ya da düşmesi şeklinde çekme testi ile değerlendirilir (8). İPH'nin geç dönemlerinde ortaya çıkar ve klinik bulguların başladığı ilk 2 yıl içinde izlenmez. Hasta dengesini kaybeder ve yürürken düşmemek için kısa adımlarla dengesini sağlamaya çalışır (festinasyon). Dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur.

Postür kontrolünde serebral korteks, serebellar çekirdekler, bazal ganglia, pontomedüller, retikülospinal nöronlar önemli rol oynar. Substantia nigradan bulboPontin retiküler formasyona, özellikle pedünkülopontin nükleusa projeksiyon olduğu gösterilmiştir. İleri evre hastalarda postür kontrolünün bozulması ve denge bozukluğunun ortaya çıkmasının, özellikle de pedünkülopontin nükleusun hipofonksiyonu ve nörodejenerasyonuna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (9).

Parkinson hastalarında baskılanamayan nazopalpebral refleks, artmış somurtma refleksi, pozitif palmomenta refleksi gibi canlı yüz refleksleri de görülebilir (10).

Tablo 2.1. PH tanı kriterleri (Londra Beyin Bankası tanı kriterleri) (11)

<p>Birinci Adım: Parkinsonizm tanısı:</p> <p>Bradikinezi ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rijidite • 4-6 Hz istirahat tremoru • Primer görsel, vestibüler, serebellar veya propriyoseptif bozukluğa bağlı olmayan postüral instabilite
<p>İkinci Adım: Parkinsonizm nedeni olarak Parkinson hastalığını dışlayabilecek özellikler:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parkinsoniyan bulguların adimsal kötüleşmesi ile birlikte tekrarlayan inme öyküsü • Tekrarlayan kafa travması öyküsü • Kesin ensefalit öyküsü • Okülojirik krizler • Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanımı • Birden fazla aile bireyinde benzer hastalık • Süregiden remisyon • 3 yıldan sonra sadece unilateral tutuluşun varlığı • Supranükleer bakış paralizisi • Serebellar bulgular • Erken şiddetli otonomik tutuluş • Bellek, lisan ve praksiyi etkileyen erken şiddetli demans • Babinski bulgusu • Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya hidrosefalinin varlığı • Yüksek doz L-dopa tedavisine yanıt yokluğu (malabsorbsiyon dışlandığında) • 1-metil-4-fenil-1,2,3,6 tetrahidropiridin'e (MPTP) maruz kalma
<p>Üçüncü Adım: PH tanısını destekleyen bulgular (Kesin PH için aşağıdakilerden en az 3 veya daha fazlası gereklidir):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral başlangıç • İstirahat tremorunun varlığı • İlerleyici hastalık • Başlangıçta tutulan tarafta sebat eden asimetri • L-dopaya mükemmel (%70-100) yanıt • L-dopaya bağlı şiddetli kore • L-dopaya yanıtın 5 yıl sürmesi • On yıllık klinik seyir

2.2. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanı

İPH tüm parkinsonizm tablolarının %80'ini oluşturur. Parkinsonizm yapan durumlar tablo2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Parkinsonizm nedenleri (12)

Parkinsonizm Nedenleri
<ul style="list-style-type: none"> • İdiyopatik parkinsonizm (Parkinson Hastalığı)
<ul style="list-style-type: none"> • Sekonder (semptomatik) parkinsonizm <ul style="list-style-type: none"> ○ İyatrojenik (dopamin reseptör blokerleri, presinaptik dopamin-boşaltıcı ajanlar) ○ Toksine bağlı (MPTP, manganez, karbon monoksit, hipoksi) ○ Metabolik bozukluklar (örn., Wilson Hastalığı) ○ Vasküler parkinsonizm ○ Postensefalitik ○ Posttravmatik
<ul style="list-style-type: none"> • Nörodejeneratif hastalıklar <ul style="list-style-type: none"> ○ Progresif supranükleer palsi ○ Multi sistem atrofi ○ Kortikal-bazal gangliyonik dejenerasyon ○ Diffüz Lewy cisimcik hastalığı ○ Guam'ın Amyotrofik lateral skleroz / parkinsonizm-demans kompleksi ○ Ekstrapiramidal bulgulu Alzheimer hastalığı ○ Huntington hastalığının rijid varyantı ○ Hallervorden-Spatz hastalığı
<ul style="list-style-type: none"> • Diğer <ul style="list-style-type: none"> ○ Normal basınçlı hidrosefali ○ Psikojenik parkinsonizm

2.3. Epidemiyoloji

Hastalık 40-70 yaşları arasında, sıklıkla 60 yaş üzerinde başlar. Altmış beş yaş sonrası her yüz kişiden birinde görülür. Parkinson hastalarının %5-10'unda hastalık semptomlarının başlangıcı 20-40 yaşları arasında olup, bu olgular juvenil PH grubunu oluştururlar. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla biraz daha fazladır. PH prevalansı yaklaşık olarak 100 000'de 100-300 arasında değişmektedir. Yıllık PH insidansı ise 20/100000'dir. Prevalans ve insidans yaş ile artış gösterir. Uzun yıllar travma, duygusal çöküntü, aşırı çalışma, soğuğa maruz kalma, 'katı kişilik' ve benzer nedenlerin hastalığı kolaylaştırdığı düşünülmüştür, ancak bunlardan herhangi birini destekleyecek anlamlı kanıt yoktur. Tekrarlayan serebral travma ve boksörlerde beyin konküzyonuna bağlı hareket koordinasyonunda bozulma (dementia pugilistica) ilişkisi şüpheli bulunmuştur (2).

İdiyopatik Parkinson hastalığı Afrikalı Amerikalılarda insidansı beyazların dörtte biridir. Asyalılarda insidansı beyazların üçte biri ile yarısı arasındadır. Hastalık Kuzey Amerikalılarda siktir. Tüm Avrupa ülkelerinde insidansı benzerdir (1).

2.4. Nöroanatomik Mekanizmalar

Bazal ganglionlar kaudat nükleus ve lentiform nükleustan (putamen ve globus pallidus) oluşmaktadır. Subtalamik nükleus ve substansiya nigra da bazal ganglionun parçaları olarak kabul edilirler. İnternal kapsül lifleri tarafından kaudat nükleus ve putamen birbirinden ayrılmışlardır. Putamen; globus pallidusun lateralinde, eksternal kapsülün medialinde bulunmaktadır. Globus pallidus; putamen ve internal kapsula arasında lokalizedir. Striatumun (kaudat nükleus ve putamen) afferent projeksiyonları serebral korteks, beyin sapı ve talamustan gelir.

Frontal ve subkortikal yapılar arasında motor, okulomotor, dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve anterior singulat olmak üzere beş devre bulunmaktadır. Bütün devreler frontal korteksten köken alır. Serebral korteksten striatuma giden projeksiyonlar hem direkt hem indirektir. Kortikostriat projeksiyonların eksitator nörotransmitteri glutamattır. Mezensefalostriat projeksiyonlar, substansia nigra pars kompaktanın dopamin içeren hücrelerinden kaynaklanır.

Striatumun efferent direkt projeksiyonu; Globus pallidus interna (GPi) ve mezensefalonda yer alan Substansiya nigra pars retikülata (SNr) 'yadır. Efferent sinyallerinin çok büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nükleusa giderler. Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt yolun aktivasyonu motor davranışta artışa neden olur. İndirekt yol aktivitesinin artması ise hipokineziden sorumludur. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller bazal ganglion içindeki diğeri yollara uğramadan doğrudan Gpi ve SNr' ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten gelen sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra Gpi/SNR'ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. Subtalamik nükleustan çıkan yol glutaminerjiktir. GPi ve SNr' dan talamusa gelen yolun nörotransmitteri GABA'dır.

Direkt yol hücre gövdelerinde bulunan D1 reseptörleri GPi ve SNr' ye projeksiyon yapan nöronlar tarafından sunulur, dopamin D1 reseptörlere bağlandığında net eksitatör etkilidir. İndirekt yolda bulunan D2 reseptörleri ise globus pallidusun eksternal segmentine projeksiyon yapan nöronlarca sunulur, dopamin D2 reseptörlere bağlandığında inhibitör etki yapar.

Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda arttırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. İdiyopatik PH'nda dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur. Bu, parkinsoniyen belirtilerin çoğunun oluşmasından sorumludur (13,14).

2.5. Patogenez

Substansiya nigra pars kompaktadaki melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak 'ubiquitin' denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı tanımlayıcı sayılır.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın patolojik belirleyicisi olan Lewy cisimciği, ilk kez 1912 yılında F. H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, substansia nigranın nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde periferik haleli eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır. Parkinson hastasında substansia nigraya çıplak gözle bakıldığında soluktur, mikroskopik olarak pigmente çekirdeklerde belirgin hücre kaybı ve gliosis saptanır (1). Lewy cisimciği, hipotalamus, sempatik sistem (sempatik ganglion ve torasik kordun intermediolateral nükleusu) ve parasempatik sistemde (dorsal vagal ve sakral parasempatik nükleus) yaygın olarak dağılmıştır. Ayrıca, Lewy cisimciği, enterik sinir sisteminde, kardiyak pleksusta, pelvik pleksus ve adrenal medullada da bulundu. Bu bulgular, santral ve periferik otonom sinir sisteminin Parkinson hastalığı sürecine dahil olduğunu göstermektedir (15). Dopamin eksikliği hastalığın motor semptomlarına yol açar. Bununla birlikte belirgin semptomlar ancak substansia nigradaki dopaminerjik hücrelerin yaklaşık %70-80 kaybindan sonra ortaya çıkar (16).

İdiyopatik Parkinson hastalığının patolojik evrelemesinde presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nükleusta sınırlıdır. Evre 3-4'te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar, idiyopatik Parkinson hastalığının klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5-6'da neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir (17).

Alfa sinüklein, ağırlıklı olarak presinaptik yerleşimli, nörotransmitter salınımı, geri alınımı ve hücre içi veziküler transportta rolü olan proteindir. Alfa sinüklein Parkinson hastalığındaki Lewy cisimciklerinin temel bileşenidir. Alfa sinüklein agregatları proteozomu engellemekle birlikte çözünebilir alfa sinüklein oligomerleri de proteozomun proteolitik özelliklerini bozabilir ve nöronu diğer hatalı proteinlerin hasarlayıcı etkilerine karşı duyarlı kılmaktadır (18).

Alfa sinüklein geninin bir kopyasının duplikasyonu, alfa sinüklein nokta mutasyonu ya da sinükleinin proteozomlar tarafından uzaklaştırılmasını engelleyen parkin ve UCHL1 mutasyonlarına bağlı olarak artar. Aşırı sinüklein polimerize olarak protofibrilleri oluşturur, bu işlem ısı şok proteinleri defektleri ya da sinükleine bağlanan dopaminin kendi etkisine bağlıdır. Bu da Lewy cisimciklerinin oluşmasına

neden olur (1).

Mayo klinikte yapılan bir otopsi çalışmasında, ortostatik hipotansiyonu olan 5 Parkinson hastasında rostral ventrolateral medullada tirozin hidroksilaz içeren nöron sayısı, nörolojik hastalık öyküsü olmayan 10 kontrol hastasından anlamlı farklılık göstermiyordu, ancak nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP) içeren nöron sayısı daha azdı. Altı multisistem atrofi hastasında ventrolateral medulla nöron kaybı çok daha belirgindi (19).

2.6. Motor Olmayan Belirtiler

Parkinson hastalığındaki motor olmayan belirtiler sıklıkla gözden kaçıyor olabilir. Bu belirtileri; hastaların Parkinson hastalığı ile ilişkilendirememelerinden veya motor belirtiler kadar önemsememelerinden ya da hekimin yeterince sorgulamamasından kaynaklanıyor olabilir. Oysa motor olmayan belirtilerin morbiditeye neden olduğu ve yaşam kalitesinde anlamlı bozulmaya yol açtığı bilinmektedir. Üstelik motor olmayan belirtilerin önemli bir kısmında başarılı olan semptomatik tedavi yaşam kalitesini artıracaktır. Bu nedenle, PH'de motor olmayan belirtilerin erken tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi çok önemlidir (20). Hareket edemeyen omuza steroid enjeksiyonu veya karpal tünel sendromu için cerrahi girişim gibi yanlış teşhis ve tedavilerin, hastaların yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etkisi olacaktır, ek olarak sağlıkta maliyetleri de arttıracaktır. Londra beyin bankası arşivinden 433 Parkinson hastasının klinik vaka notlarında yapılan bir incelemede, hastaların başvuru nedenlerinin %21 (91/433) nonmotor semptomlar olduğu görülmüştür. En sık %15 oranında ağrı, %3.9 üriner disfonksiyon, %2.5 anksiyete veya depresyon saptanmış. Akinezinin baskın olduğu Parkinson hastalarında ağrının brakinezi ve rijid kol ile ilişkili olabileceği, otonomik disfonksiyonun ilk başvurusunda nonmotor semptomları olan hastalarda, motor şikayetlerle başvuran hastalara göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada koku ya da uyku bozukluğu varlığı veya yokluğu ile ilgili hemen hemen hiçbir sorgulama bulunmamaktadır (21).

Motor olmayan belirtilerin Parkinson hastalığının patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkili olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus

(LC), beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik pleksusunu içermektedir (20). Braak ve arkadaşları midenin enterik pleksusunda Lewy cisimcik patolojisini göstermişlerdir. Bir premotor belirti olan kabızlığın gelişmesinin de periferik otonomik sinir sistemindeki Lewy cisimcikleri ve miyenterik pleksustaki kolonik sempatik denervasyon ile ilişkili olduğu görülmektedir (17). Patolojik ve radyolojik tahminlere göre premotor fazın süresinin, substansiya nigra nöronlarındaki kaybın başlangıcından önce 5 ila 7 yıl arasında olduğu ileri sürülmektedir (22).

Hiposmi de başka bir öncül belirteçtir. İdiyopatik hiposminin 2 yıllık izleminde %10 Parkinson hastalığı varlığı, hastalığın gelişiminde hiposminin belirleyici olduğunu düşündürmektedir (23). Motor belirtiler gelişmeden önce olfaktör ve otonomik sistemde patolojik değişiklikler başlar, bu yüzden tanı belirteci olarak kabul edilir (24). Koku bozukluğu, Parkinson hastalarının %80-90'ında gözlenen bir bulgudur. Oniki tanıdık kokunun değerlendirildiği bir çalışmada, koku tanımlama skorları, demansı olmayan idiyopatik Parkinson hastası 40 kişide, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olarak bildirilmiştir (25). Tüm bu veriler hiposminin PH'da önemli erken belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Hiposminin yanında otonomik (örnek: gastrointestinal disfonksiyon, üriner ve seksüel disfonksiyon ve hiperhidroz), uyku (örnek: uykuya dalma güçlüğü ve sık uyanma, REM (rapid eye movement) uyku davranış bozukluğu, duyuşal (örnek: ağrı, görme bozuklukları) ve nöropsikiyatrik sorunlar (örnek: depresyon, anksiyete ve panik ataklar) da PH'nın motor bulguları oluşmadan önce çok uzun süre önce bulunabilen motor dışı bulgular içinde yer almaktadır. Bu durum hastalığın bazal gangliyonlara lokalize olmayıp, bir çok otonomik ve duyuşal sinir sistemi bölgesini de erken dönemden itibaren etkilediğinin bir göstergesidir (26).

REM uyku davranış bozukluğu gibi uyku bozuklukları ise, Parkinson hastalarının %38'inde klasik parkinsoniyen semptomların ortaya çıkmasından önce görülmektedir. REM uyku davranış bozukluğu ile klasik parkinsonizm gelişimi arasında yaklaşık 10 yıllık bir süre olduğu bildirilmektedir (27). Parkinson hastalarında, gündüz aşırı uykululuk halinde ise 3 kat risk artışı gösterilmiştir (28).

Uyku bozukluğunun tanısı uyku alışkanlığını, uyku hijyenini ve subjektif uyku şikayetlerinin ayrıntılı öyküsünü almakla başlar. Yeterli öykü elde etmek için, özellikle uyku sırasında ortaya çıkan olaylarla ilgili olarak, yatak partneriyle görüşme tavsiye edilir.

İdiyopatik Parkinson Hastalığı'nın nonmotor semptomları tablo 2.3'de gösterilmiştir (29).

Tablo 2.3. İdiyopatik Parkinson hastalığının nonmotor bulguları

- Kognitif (Demans, bradifireni, vizyospasyal defisitler)
- Psikiyatrik (Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları)
- Kraniofasial (Maske yüz, göz kırpmanın azalması, akomodasyonun bozulması, olfaktör bozukluklar, dizartri, palilali, disfaji, siyalore)
- Otonomik (Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, anormal termoregülasyon, üriner problemler, cinsel işlev bozukluğu, meteorizm)
- Duysal (kramp, parestezi, ağrı)
- Kas-iskelet sistemi (Skolyoz, bilek ve ayak distonisi)
- Deri (Sebore)
- Diğer (Mikrografi, kilo kaybı...)

2.7. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi, sinir sisteminin kalp, akciğer, düz kas lifleri içeren organlar ve salgı bezleri gibi isteğimiz dışında çalışan organları innerve eden bölümüdür. Otonomik sinir sistemi, iç dengeyi koruyan hayati fonksiyonları ayarlar. Otonom sinir sistemi 1898 yılında Langley tarafından sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölüme ayrıldı ve bunların her birinin de afferent ve efferent lifleri bulunur (30).

Santral otonom sinir sisteminde, insular korteksin, kan basıncı, kalp hızı,

solunum, gastrointestinal motilite, sekresyon, tükürük üretimi, piloereksiyon, pupil dilatasyonunda önemi vardır. Ventromediyal prefrontal korteks ve anterior singulat girus, motivasyonda rol oynar, amigdala ile bağlantıları nedeniyle duygusal tepkileri düzenler. Hipotalamusun periaquaduktal gri cevher ve diğer otonomik beyin yapılarıyla bağlantıları, otonomik, endokrin fonksiyonu sağlar. Hipotalamik suprakiazmatik nükleusun, sirkadiyan ritme ve endokrin fonksiyona etkisi vardır. Mediyal preoptik nükleus, paraventriküler nükleus ve arkuat nükleus düzenleyici hormonlar yoluyla ön hipofizi kontrol eder. Vazopressin ve oksitosin, supraoptik ve paraventriküler nükleustaki magnosellüler hücreler tarafından üretilir. Hipotalamustaki mediyal preoptik nükleus, termoregulasyon ve osmoregulasyon ile ilgilidir. İştah ve cinsel üreme fonksiyonları hipotalamusun ventromediyal ve arkuat nükleuslar tarafından düzenlenir. Gıda alımı, uyku uyanıklık, motive davranış, lateral hipotalamusta düzenlenir. Uyku ve uyanıklık arasındaki değişim, posterior lateral hipotalamustan hipokretin/ oreksin sekresyonuyla ilişkilidir. Paraventriküler nükleus, hipotalamik otonomik *output* için önemli bir alandır. Tüm otonom merkezlerin innervasyonu nedeniyle paraventriküler nükleus, otonom sinir sistemindeki ana denetleyici olarak kabul edilmiştir. Beyin sapında bulunan santral otonomik alanlar, orta beyinde periaquaduktal gri cevheri içerir, motor, antinosiseptif ve otonom stres yanıtlarını düzenler ve amigdala, preoptik alan ve spinal kordun dorsal hornuyla ilişkilidir. Ponstaki parabrakiyal nükleus, hipotalamus, amigdala ve talamus ile ilişkilidir. Parabrakiyal nükleus, tat alma ve tükürük üretimi de dahil olmak üzere gastrointestinal aktivite gibi kardiyovasküler, respiratuvar, osmoregulatuvar ve termoregulatuvar aktivitelere katılır. Dorsal ponsta, miksiyon merkezi (Barrington nükleusu) de bulunmaktadır. Sakral preganglionik nöronlar yoluyla mesane ve bağırsak, Onuf nükleusu ile eksternal sfinkter ve pelvik taban kasları innerve edilir. Nükleus traktus solitari (NTS), dorsomediyal medulla oblangatadadır. Nükleus traktus solitari tat alma, gastrointestinal, solunum ve kardiyovasküler afferentler için önemli role sahiptir. Ventrolateral medulla, vasomotor, kardiyak ve solunum kontrolüne katılır. Solunum ritmi, inspiratuvar ve ekspiratuvar nöronları içeren ventrolateral medullanın ventral bölgelerinde oluşturulur. Medullanın ventral yüzeyi, serebrospinal sıvının pH'sının azalması veya hiperkapniyle aktive olan kemosenitif nöronlar içerir. Rostral ventrolateral medulla,

kaudal rafe nükleusuyla birlikte, kan basıncı kontrolü için önemlidir (31).

Hipotalamus bütün periferik otonomik sinir sisteminin yüksek kontrol ve düzenleme merkezine karşılık gelir. Hipotalamusun rostral kısmının uyarılmasıyla yoğun bir parasempatik aktivite oluşur, hipotalamusun kaudal kısmının uyarılmasıyla sempatik aktivite artar. Hipotalamus her iki sistemin kontrol ve ayarlamasını, inen 3 traktus ile gerçekleştirir: medial önbeyin demeti, mamilotegmental trakt ve dorsal longitudinal fasikül (Schütz demeti). Bu üç yolak hipotalamusu, mezensefalunun inen retiküler sistemi ile birleştirir ve parasempatik ve sempatik sistemlerin değişik bölümlerine santral kökenli uyarıları iletir. Hipotalamus her iki sistemi hipofiz üzerinden hormonal olarak da etkiler. Preganglionik ve postganglionik olarak çıkan periferik sinirler bütün organların düz kaslarını, kalp kaslarını ve bütün bezleri innerve ederler (32).

Otonom sinir sisteminin sempatik bölümü, vücudu ani tehlikelere karşı hazırlar. Kalbin hızını artırır, deri ve bağırsaklardaki arteriollerini daraltır. İskelet kaslarındaki arteriollerini beta reseptörler genişletir, alfa reseptörler daraltır. Damarların daralması sonucunda da kan basıncı yükselir. Az kanla dahi canlılığını koruyan deri ve bağırsak gibi yapıların damarlarını daraltarak, kana daha fazla ihtiyacı olan beyin, kalp ve iskelet kaslarına gönderir. Pozitif inotrop ve kronotropik etki sağlanır. Pupillayı genişletir, mesane duvarını, bağırsak ve solunum yollarındaki düz kas liflerini gevşetir ve sfinkterlere kontraksiyon yaptırır. Deri kıllarını dikleştirir ve bazı ter bezlerine salgı yaptırır. Pineal glanddan melatonin sentezi artar, kahverengi yağ dokusunda daha fazla ısı üretilir ve kolinerjik ter bezi sekresyonu uyarılır. Adrenal medulladan daha fazla katekolamin sekresyonu olur.

Otonom sinir sisteminin parasempatik bölümü vücutta enerji depolanmasını sağlar, spesifik organlara etki yapar ve etkileri kısa sürelidir. Kalbi yavaşlatır, negatif inotropik etki, bronşları daraltır, pupillayı daraltır, göz akomodasyonu, göz yaşı ve bol seröz tükürük sekresyonu, barsak peristaltizmini artırır, sfinkterleri gevşetir, mesane kaslarına kontraksiyon, mesane sfinkter relaksasyonu, safra kesesi kontraksiyonu, gastrointestinal kas tonusunun artışı, mottilite ve sekresyon artışı, gastrointestinal sfinkter relaksasyonu, pankreatik ekzokrin sekresyonu yaptırır. Tüm ter bezlerinin salgı yapmasını sağlar.

Sempatik sistemin periferik bölümü, medulla spinalisin tüm torakal ve ilk 2

lumbal segmentleri ile beyinle bağlantı kurar. Superior servikal gangliondaki nöronlar baştaki yapıları innerve ederler (karotis ile birlikte seyreder). Servikal ve üst torasik gangliondaki nöronlar kraniyal damarlar ter bezleri ve kıl folliküllerini ve baş ve göğüsteki viseral organların (gözyaşı ve tükürük bezleri, kalp, akciğerler ve kan damarları) innervasyonunu sağlarlar. Alt torasik ve lumbal paravertebral ganglionlarda bulunan nöronlar periferik kan damarları, ter bezleri ve pilomotor düz kasları innerve ederler.

Bazı sempatik preganglionik nöronlar ise ganglionlardan sinaps yapmadan geçerler ve prevertebral ganglionlara (çölyak, süperior ve inferior mezenterik ganglionlar) ulaşırlar. Buralardan çıkan post ganglionik nöronlar GİS (gastrointestinal sistem) organları ve pankreas, karaciğer, böbrekler ve genital organları innerve ederler.

Bir başka preganlionik nöron grubu ise torasik splanik sinir içinde karın boşluğuna gider ve adrenal medullayı innerve eder. Adrenal medulla nöronları gelişimsel ve fonksiyonel olarak sempatik postganglionik nöronlardır.

Parasempatik sistemin periferik bölümü bazı kranial sinirler (n. okulomotorius, n. fasialis, n. glossofaringealis ve n. vagus) aracılığıyla beyinle, 2., 3. ve 4. sakral spinal sinirler aracılığıyla medulla spinalis ile bağlantı sağlar. Beyin sapındaki nükleuslar; Edinger-Westphal (3. kranial sinir), süperior ve inferior salivator nükleus (7. ve 9. kranial sinirler), dorsal vagal nükleus ve nükleus ambiguus (10. kranial sinir)'dur. 3, 7, 9. kranial sinirler; siliar, pterigopalatin, submandibular ve otik ganglionlara gider. Silyer kas, beyin sapındaki 3. kafa çiftinin çekirdeğinden göze iletilen parasempatik sinir sinyalleriyle denetlenir. Parasempatik sinirlerin uyarılması, silyer kasın kasılmasına, lens bağlarının gevşemesiyle lensin kırma gücünün artmasına yol açar. Fasial sinir (7. kranial sinir) lifleri, süperior salivator nükleus kökenlidir, submandibular ve sublingual bezlere postganglionik lifler gönderirler. Diğer preganglionik fasial sinir lifleri, pterigopalatin (sfenopalatin) ganglionuna ulaşır, palatal, nazal mukoza ve lakrimal beze postganglionik lifler gönderir. Glossofaringeal sinir (9. kranial sinir) motor, duyu ve parasempatik lifler içerir. Glossofaringeal sinirin preganglionik parasempatik lifleri, inferior salivator nükleustan kaynaklanır, pleksus timpanikus yoluyla otik ganglionuna ulaşır. Aurikulotemporal sinir yoluyla parotis bezi postganglionik lifler innerve eder.

Vagusun dorsal motor nükleusu, medullada göğüs ve abdomende tüm organlara preganglionik lif gönderir. Vagusun dorsal motor nöronları, sekretomotor fonksiyona sahiptir ve yumuşak damak, farinks, larinks ve özafagusu innerve eder. Nükleus ambiguus ile birlikte kalp hızı ve kontraktilitenin azalmasına aracılık eder. Sol vagus siniri, atriyoventriküler nodu, karnın anterior ve superior bölümlerini, sağ vagus siniri sinüs düğümü, pankreas adacık hücreleri gibi karnın posterior ve inferior bölümlerini uyarır. Ventrolateral nükleus ambiguus nöronları kardiak ganglionun temel parasempatik innervasyonunu sağlarlar ve kalp, özefagus ve solunum sistemine ulaşırlar (33).

Trunkus sempatikus ganglionu, omur gövdelerinin her iki yanında ve medulla spinalisin yakınında, bir kısmı da organların yakınında bulunur. Parasempatik sistemin ganglionları organların yakınında veya içi boş organların duvarlarındadır, parasempatik postganglioner lifler bu nedenle kısa olurlar. Sempatik ve parasempatik sistemler, merkezden aldığı uyarıları, ganglionlarda nöron değiştirerek, organlara veya bez, damar gibi yapılara götürürler (34).

Göğüs ve abdominal organlardan gelen liflerin bir kısmı vagus sinirinin bir parçası olarak merkeze doğru ilerlerler. Visseral reseptörler, göğüs ve abdominal organların yanı sıra kan damarlarının duvarlarında yer alırlar. Bunlar, örneğin içi boş olan organların ne kadar dolduğunu ve maruz kaldıkları basıncı ölçer ve ağırlı uyarıları iletirler. Bu refleks döngüleri periferden gelen visseromotor aktiviteyi düzenler (32).

Enterik sinir sistemi, gastrointestinal traktusun fonksiyonunu kontrol eder. Bağırsak motilitesi, sekresyonu ve absorpsiyonunu düzenler. Lokal duyu nöronu, internöronlar ile motor nöronları kapsar. Plexus myenterikus Aurbachi, eksternal longitudinal kas ve sirküler kas arasındadır. Plexus submukozus eksternus Schabadaschi ve Plexus submukozus internus Meisneri, iç sirküler kas ve submukoza arasındadır, peristaltik hareket, intestinal epitel hücreler arasında iyon su transportunu düzenler ve büyük ölçüde santral kontrolden bağımsız olarak da enterik sistem normal fonksiyonunu sağlayabilir. Hem sempatik (para ve prevertebral ganglionlardan) hem de parasempatik (vagus, pelvik, splanknik) sistemden girdiler almalarına rağmen göreceli olarak merkez sinir sisteminden bağımsız çalışır. Asetilkolin ve substans P gibi transmitterler, bağırsak hareketini aktive eder.

Norepinefrin, nitrik oksit, VIP (vazoaktif intestinal peptid) gibi transmitterlerin, bağırsak motilitesi üzerinde inhibitör etkisi vardır (35,36).

Parkinson hastalığı, multisistem atrofi, multiple skleroz, Guillain Barré Sendromu gibi bazı primer nörolojik hastalıklar otonom fonksiyonlarda bozuklukla seyredebilir veya diyabet, alkolizm, spinal kordun yaralanmaları gibi nedenler otonomik disfonksiyona yol açabilirler.

Parkinson Hastalığı'nda otonom disfonksiyon, 1817 senesinde James Parkinson tarafından orijinal tanımı yapıldığından beri bilinmektedir. Parkinson hastalığı hem santral hem periferik otonom sinir sistemini etkileyebilir. Lewy cisimleri; hipotalamus, sempatik (torasik kordun intermediolateral nükleusu - sempatik ganglion) ve parasempatik sistem (dorsal, vagal ve sakral parasempatik çekirdekler) de dahil olmak üzere otonom düzenleyici bölgelerde; ayrıca adrenal medulla, bağırsak, kalp ve pelvisi innerve eden nöral pleksi içinde bulunabilir (37).

2.8. Parkinson Hastalığı ve Otonomik Bulgular

Parkinson hastalarında bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabiliteye, ortostatik hipotansiyon, hipersebore, hipersalivasyon, konstipasyon, terleme değişikliği, mesane ve erektil disfonksiyon ile termoregulator disfonksiyon gibi otonomik bulgular da eşlik edebilir.

Parkinson hastalarında hipotalamus, beyin sapı ve sempatik ganglion gibi otonomik regülasyon merkezlerinde patolojik değişiklikler sonucu, otonom bozukluklar sık görülür. Awerbuch ve ark. yaptığı bir çalışmada, erken evre ilaç kullanmayan 20 parkinson hastasının yatakbaşı kardiyovasküler refleksi incelendiğinde %80'inde bozukluk saptanmıştır (38). Başka bir çalışmada Parkinson hastalarının %64'ünde terleme, %44'ünde flushing, %44'ünde ağız kuruluğu ve %40'ında konstipasyon bulunmuştur (39). Bazı çalışmalar otonomik disfonksiyonun ileri düzey Parkinson hastalığı ve günlük yüksek doz levodopa ile ilgili olduğunu bildirirken (39,40), başka çalışmalarda ise otonomik semptomların hastalığın evresiyle ilgili olmadığı, Parkinson hastalığının tüm evrelerinde disotonomik semptomların gelişebileceği gösterilmektedirler (41,42). Siddiqui ve ark. tarafından yapılan, 44 Parkinson hastası ve 24 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada,

hastalarda otonom disfonksiyonun şiddeti ve sıklığının daha fazla olduğu, hastalığın süresi veya şiddeti ile otonomik semptomların prevalansının ilişkili olmadığı saptanmıştır (43).

Goetz CG ve ark. yaptığı bir çalışmada, uzun süredir ilaç tedavisi alan 31 Parkinson hastasında otonom disfonksiyon, ilaç dozundan önce (hasta off durumunda) ve sonra (hasta on durumunda) değerlendirilmiş ve ilacını almadan önce hastaların, istirahat kalp hızı daha yüksek, kan basıncında ortostatik düşüş daha fazla, valsalva manevrasına cevap daha az olarak bildirilmiştir. Bu da otonomik bulgulardan, medikasyondan bağımsız bir patolojik sürecin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (44).

Hastalarda sıklıkla postural dizziness, mesane ve barsak disfonksiyonu ve terleme dengesizlikleri olur, fakat birçok çalışmanın verileri ve sonuçları tutarsızdır. PH'nda otonomik sistemi inceleyen bazı çalışmalar belirgin anormallikler saptarken, bazıları ise sadece minör anormallikler rapor etmişlerdir. Elde edilen sonuçlardaki farklılıklar hastaların otonomik disfonksiyonları, hastalık süreleri ve yaşları gibi çeşitli faktörlerin farklılığındandır. Farklı ekstrapiramidal bozukluklardaki otonomik sistem tutulumları sıklıkla tartışılmıştır. Otonomik yetmezliğin multisistem atrofi (MSA)'nin erken dönemlerinde belirgin şekilde, progresif süpranükleer palsi (PSP) ve PH'nda genellikle hafif şekilde görüldüğü belirlenmiştir. Otonomik tutulum ölçülebilir sempatik ve parasempatik disfonksiyon olarak tanımlanmalı ve elektrofizyolojik ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirilmelidir (45).

Diğer yayınların aksine, Van Dijk JG ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada istirahatte derin nefes alma sırasında, ayakta ve valsalva manevrası sırasında kalp hızı değişkenliği ölçüldüğünde, 67 idiyopatik Parkinson hastası ile 31 yaşları uyumlu sağlıklı kontrol arasında belirgin fark gözlenmemiştir. Parkinson hastalarında ileri yaş ve Hoehn Yahr ileri evrede olanlar, kötü otonomik yanıtla ilişkili bulunmuştur. Hastalık süresi kısa olan, erken evrede, ilaç kullanmayan 33 Parkinson hastasında otonomik disfonksiyon bulgularına rastlanmamıştır (46).

Kallio M ve ark. 50 tedavi almayan idiyopatik Parkinson hastası ve 55 sağlıklı kontrol grubunda, kalp hızı değişkenliği bakılarak yapılan bir çalışmada, kontrol grubuyla kıyaslandığında derin soluk alıp vermeye ve aniden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, hastalarda anlamlı olarak daha düşük bildirilmiştir.

Hastalığın ilk belirtisi hipokinezi veya rijidite olanlarda (14 kişi), başlangıç bulgusu tremor olanlara (35 kişi) göre kardiyovasküler otonomik disfonksiyon riski yüksek bulunmuştur (47).

Braune ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, Parkinson hastalarında sempatik deri cevabı bozukluğunu değerlendirmek için, 50 Parkinson hastası ve sağlıklı kontrol grubuna, bilateral el ve ayaklarında elektrikle uyarılmış sempatik deri cevabı bakmış, hastalarda sempatik deri cevabı latansının uzaması ve amplitüdün düşmesinin, yaş ve hastalık süresi ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Sempatik deri cevabı üzerinde, hastaların cinsiyeti ve kullandığı ilaçların istatistiksel olarak anlamlı etkisi tespit edilmemiştir (48).

Christiane ve ark. 141 Parkinson hastası ve 50 sağlıklı kontrolün, bir anket formu kullanılarak, otonom yetmezlik bulguları ve günlük yaşama etkilerini sorgulanmışlardır. Hastalarda ortostatik hipotansiyon, mesane disfoksiyonu, erektil disfonksiyon ve hiperhidroz anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. 141 Parkinson hastasının %56'sı iki ya da daha fazla otonom bozukluk semptomu rapor etmiştir. Ortostatik hipotansiyonun neden olduğu günlük yaşamda bozulmaya 'şiddetli' ve 'çok şiddetli' şeklinde yanıt veren hastalar %53 oranındayken, kontrol grubunda hiç kimsenin 'şiddetli' ve 'çok şiddetli' yanıtını vermediği gözlenmiştir. Ayrıca, hastalığın şiddeti ve süresiyle, otonom semptomların yaygınlığı arasında korelasyon tespit edilmemiştir (49).

Görüldüğü gibi; Parkinson hastalarında otonom yetmezliğin klinik olarak anlamlı, yaygın bir sorun olup, hastalığın her aşamasında hastanın günlük yaşam aktivitelerini etkilemektedir.

2.8.1. Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon en sık görülen otonom disfonksiyondur. Supin pozisyondan ayağa kaldırılan kişide 3 dakika içinde, sistolik tansiyonda 20 mm/Hg'dan, diastolik tansiyonda 10 mm/Hg'den daha fazla düşme olması ile tanı konulur. Özellikle yaşlı kişilerde baroreseptör refleks yanıtların yavaşlaması ile ortaya çıkar. Ortostatik hipotansiyon olan kişilerde göz kararması veya görme kaybı, sersemlik, kulaklarda uğultu, solukluk, güçsüzlük gibi yakınmalar ortaya çıkabilir, serebral perfüzyonun bozulmasına bağlı olarak senkop gelişebilir. Baroreseptör

disfonksiyonuna bağılı olarak yatar pozisyonda hipertansiyon, postüral değişikliklerle kalp atım hızlarının düzenlenememesi, postprandiyal hipotansiyon gibi yakınmalar da ortaya çıkabilir (50). Ortostatik hipotansiyon, yaşlılarda düşme ve kırıklara sebep olabilir. Özellikle yaşlı bireyler düşme açısından yüksek riskli bir grup olduğu için ortostatik hipotansiyonun bu bireylerde oluşması tehlikelidir. Ortostatik hipotansiyondan kaynaklanan düşmeler, kırıklara, beyin sarsıntılarına, serebral kanamalara veya diğer ciddi yaralanmalara neden olabilir (51).

Ortostatik hipotansiyonun, Parkinson hastalarının %20-50'sinde oluştuğu bildirilmiştir. Hastalığın süresine ve aldığı levodopa tedavisine bakılmaksızın ortostatik hipotansiyonu olan Parkinson hastalarında, barorefleks kardiyovagal fonksiyonun bozulduğu ve sol ventrikül myokard sempatik innervasyonun kaybı gösterilmiştir (52). Ortostatik hipotansiyonu olmayan çoğu Parkinson hastasında ise, ayakta plazma norepinefrin konsantrasyonunda %60 veya daha fazla artış varken, neredeyse tüm ortostatik hipotansiyonu olan Parkinson hastalarında az artış gözlenmesi, yetersiz barorefleks sempatonöral işleviyle uyumludur. Bu bulgularla Parkinson hastalarında ortostatik hipotansiyonun tedavinin değil, hastalık sürecinin sonucu olduğu vurgulanmıştır (52). Ortostatik hipotansiyonu olmayan Parkinson hastalarında kardiyovagal fonksiyon normalden düşüktür, fakat ortostatik hipotansiyonu olan Parkinson hastalarında barorefleks kardiyovagal disfonksiyonu son derece düşüktür. Vücutta sempatik denervasyonu değerlendirmenin başka bir yolu da plazma norepinefrin düzeyleridir. Ortostatik hipotansiyonu olan Parkinson hastalarında, ortostatik hipotansiyonu olmayanlara göre norepinefrin konsantrasyonları daha düşük tespit edilmiştir (53).

Ayakta dururken kan basıncındaki düşmeler her zaman belirtilere yol açmaz. Bir çalışmada ortostatik hipotansiyonun Parkinson hastalığı olan olguların yalnızca %20'sinde semptomatik olduğu saptanmıştır (54). Sempatik noradrenerjik yetmezlik, düşme ve travmaya yatkınlığa neden olabilen ortostatik hipotansiyona neden olur. Ortostatik hipotansiyon tedavi edilebilir bir durumdur ve hareket bozuklukları için uygulanan ilaçlar ortostatik toleransı kötüleştirebilir ve hasta ayaktaiken hastanın kan basıncını düşürebilir. PH'li hastaların yaklaşık %40'ında ortostatik hipotansiyon oluşur ve bu semptom hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilir. Parkinsonizmlili hastalarda ortostatik hipotansiyonun levodopa tedavisinin bir yan etkisi olduğu

düşünülse de, aslında ortostatik hipotansiyon levodopa tedavisinden bağımsız olarak oluşur (55).

Başka bir çalışmada ise levodopa alan hastaların %55'inde, dopamin agonisti alan hastaların %28.5'unda ortostatik hipotansiyon gözlenmiş, ortostatik hipotansiyonu olan ve olmayan Parkinson hastalarında hastalık süresi ve şiddeti açısından fark olmadığı bildirilmiştir. Parkinson hastaları hastalık sırasında herhangi bir evrede ortostatik hipotansiyon yaşayabilirler, fakat genellikle daha ileri evrelerde ortaya çıkması olasıdır. Ortostatik hipotansiyon Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyona, hastalık sürecinin kendisi yol açar; ancak dopaminerjik ilaçlar da doğrudan veya dolaylı olarak vazodilatasyon yaparak, ortostatik toleransın bozulmasına ve ayakta kan basıncı azalmasına yol açabilir (56).

Thomaides ve ark. yaptıkları bir çalışmada multisistem atrofi ve saf otonom yetmezlik hastalarında, idiyopatik Parkinson hastalarına göre postprandial, supin pozisyonda ve head up tilt testinde kan basıncı daha fazla düşüş olduğunu göstermişlerdir. Tilt testi sırasında plazma norepinefrin düzeyi idiyopatik Parkinson hastalarında yükselirken, multisistem atrofi ve pür otonom yetmezlik hastalarında değişmediği bildirilmiştir (57).

Allcock ve ark. yaptığı çalışmada ortostatik hipotansiyonu olan 42 Parkinson hastasının kullanmakta olduğu Parkinson ilaçlarının etkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmıştır (41). Diğer nörolojik semptomlar olmadan ortostatik hipotansiyon görülebilir ve antihipertansif veya diüretikler gibi çeşitli ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Bu olgularda ortostatik hipotansiyon altta yatan hastalığın semptomlarına eşlik edebilir, örneğin antihipertansif ilaç alan hastalarda elektrokardiyogram değişiklikleri ya da fundus hipertonusu gibi retinal değişiklikler görülebilirken, diüretik ilaç kullanan hastalarda elektrolit dengesizliği ortaya çıkabilir, beta blokör kullanan hastalarda ise bradikardi ile karşılaşılabilir (36). Yeni levodopa kullanmaya başlayan Parkinson hastalarıyla, uzun süreli levodopa ile tedavi edilmekte olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta da anormal kardiyovasküler kontrol ve barorefleks duyarlılığı bildirilmiştir (58). Bu da dopaminerjik tedavilerin ortostatik hipotansiyon varlığını etkilemediğini, altta yatan patolojinin ilerleyici otonomik disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir.

Ortostatik hipotansiyonu, pozisyonel değişiklik hızı, günün saati (sabahları daha kötü), uzun süreli yatak istirahati, sıcak ortam, intratorasik basıncı artıran miksiyon, defekasyon veya öksürme, yemek yemek veya alkol alımı, öne eğilme, çömelme gibi fizik aktiviteler, vazoaaktif özellikli ilaçlar gibi faktörler etkileyebilir. Su alımı ise kan basıncını arttırır (59). Öğle yemeğinden 30-50 dk sonra ciddi postprandiyal ortostatik hipotansiyon görülebilir. Ayrıca Parkinson hastalarında egzersiz sonrası gevşeme döneminde, tipik poststres ortostatik hipotansiyon görülebilir (60). Bu nedenle hastaların klinik muayeneleri bu faktörler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Kardiyovasküler otonom disfonksiyonda en sık ve en rahatsız edici semptom ortostatik hipotansiyondur. Ortostatik hipotansiyon kardiyovasküler hedef organların sempatik noradrenerjik innervasyon disfonksiyonu sonucudur (61). Ortostatik hipotansiyonun nörolojik olmayan olası en sık nedenleri kan volümünün kaybı veya yetersizliğidir (tablo 2.4). Kusma, ishal veya kan kaybı ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Sıklıkla bu hastalar susuzluktan yakınır ve taşikardi, oligüri, solukluk, güçsüzlük ve dizziness görülür.

Tablo 2.4. Ortostatik hipotansiyonun nörojenik olmayan nedenleri (59).

Düşük intravasküler volüm	
1. Kan / plazma kaybı	⇒ Hemoraji, yanık, hemodializ
2. Sıvı / elektrolit eksikliği	
Azalmış alım	⇒ Anoreksiya nervosa
Bağırsaktan kayıp	⇒ Kusma, iliostomiden kayıplar, daire
Böbrekten kayıp	⇒ Tuz kaybettiren nefropati, diüretikler
Endokrin yetersizlik	⇒ Adrenal yetmezlik (Addison hastalığı)
Kardiyak yetmezlik	
1. Myokardiyal	⇒ Myokarditis
2. Bozulmuş ventriküler dolum	⇒ Atriyal miksoma, konstriktif perikardit
3. Bozulmuş çıkış	⇒ Aort stenozu
Vazodilatasyon	
1. Endojen	⇒ Hiperpreksi, hiperbradikinin, sistemik mastositoz, variköz venler
2. Eksojen	⇒ Gliseril trinitrat gibi ilaçlar, alkol, aşırı ısı

2.8.2. Siyalore

Nörodejeneratif hastalıklarda aşırı tükürük ve salya akması yaygın bir şikayettir. Parkinson hastalarının %70-80' inde siyalore görülür. Siyalore yutmanın yeterli miktarda ve sayıda olmamasından kaynaklanır, üretim artışı olmaz. İlk önce sadece gece yastığa salya akışı ile başlar ancak yıllar içinde sürekli mendil taşımaya gerektirecek kadar ağır bir hal alabilir. Hipersalivasyon tedavisinde antikolinergik ve antihistaminik ilaçlar kullanılmıştır. Ayrıca %1'lik atropin içeren oftalmik solüsyonların günde 2 kez sublingual damlatılması, sistemik yan etkileri olmadan

tükrük sekresyonunu azaltan bir yöntemdir. Diğer yöntem parotis bezine ve diğer sublingual bezlere yapılan botulinum toksin tip A ve B enjeksiyonlarıdır (62). Siyalore, hastalığın geç döneminde çok yaygın görülür. Disfaji ile siyalorenin beraberliği, aspirasyona neden olarak ölüm riskini artırabilir (63).

2.8.3. Terleme Bozukluğu

Hipotalamus, normal vücut ısısının korunmasında önemli rol oynar. Serebral korteks, talamus, beyin sapı ve spinal kord da vücut ısısının düzenlenmesinde önemlidir. Periferik ter bezleri fonksiyonu sempatik sinir sistemi tarafından düzenlenir. Aşırı sebum atılımı ise, otonom sinir sisteminin parasempatik komponentinin hiperaktivitesine bağlanmaktadır (64).

Parkinson hastalarında terlemenin otonomik kontrolünde de disfonksiyon görülebilir. Parkinson hastalığının şiddetiyle terleme artışı arasında anlamlı korelasyon vardır (65). Parkinson hastalarında terleme bozukluğu, hastalığın progresyonuyla kötüleşen otonomik bozukluklardan biridir ve yetersiz dopaminerjik stimülasyonla ilgilidir. Parkinson hastaları sıklıkla yüz, boyun, kol ve sırtlarındaki terleme artışı ve yüz ve baş bölgelerinde seboreden yakınır. En fazla sebum atılımı, androjenin rolü nedeniyle erkek hastalarda gözlenmektedir (66).

Jeneralize hiperhidroza, infeksiyon, malignoma, nöroendokrin bozukluk, hipoglisemi, anksiyete, pilokarpin veya prostigmin gibi kolinerjik maddeler de neden olabilir. Lokalize hiperhidroz ise, strok hastalarında veya spinal kord lezyonu olan hastalarda da görülebilir (36).

2.8.4. Disfaji

Gastrointestinal otonomik nöropati nedeniyle gelişen özafagial atoni, sıklıkla disfajiye yol açabilir. Parkinson hastalığının genellikle ileri evrelerinde gözlenmektedir ve tedaviye dirençlidir (67).

2.8.5. Gastrointestinal Disfonksiyon

Parkinson hastalarında bulantı, antiparkinson ilaçlara bağlı ortaya çıkabilir, fakat tedavi almayan olgularda da bildirilmiştir. Parkinson hastalarında ortalama gastrik boşalma zamanının uzadığı saptanmıştır. Bu durum levodopanin gastrik

mukoza kaynaklı dopa dekarboksilaz enzimiyle yıkımına ve dopamine dönüşmesine yol açar, dopamin ise jejunumdan emilemez, bu nedenle levodopaya hiç yanıt alınmayabilir. Midede açığa çıkan dopamin gastrik motiliteyi daha da azaltır. Tedavi olarak domperidon gibi motiliteyi artırıcı ajanlar kullanılabilir (68).

En sık görülen GİS otonomik disfonksiyonu ise konstipasyondur ve hastaların %70-80'inde ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalığı için herhangi bir farmakolojik tedavi almadan uzun süre önce Parkinson hastaları konstipasyon tarif etmektedirler. Çalışmalar hiçbir ilaç tedavisi almayanlarda da kolon geçişinde gecikme göstermiştir. Hastalarda vagal innervasyon anormalliklerine bağlı olarak kolon motilitesi azalmıştır, kolon geçiş süresi 80-90 saati bulabilmektedir. Konstipasyonun diğer nedeni pelvik kasların dissinerjisidir. Özellikle puborektal kasların ve anal eksternal sfinkterin relaksasyonunda yetersizlik, ya da tam tersi kontraksiyonun olması ve defekasyonla birlikte çalışan kasların koordinasyonunun bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır (69).

Bazı çalışmalarda hastalığın süresi ve şiddetiyle gastrointestinal semptomların yakın korelasyonu gösterilmiştir, oysa diğer çalışmalar konstipasyonun hastalığın her aşamasında ortaya çıktığını bildirmişlerdir (70).

Parkinson motor bulgular henüz başlamadan önceki evrede, GİS parasempatik innervasyonunu sağlayan vagusun dorsal nükleusunda dejenerasyon olduğu gösterilmiştir Periferik olarak ise mezenterik pleksusda Lewy cisimcikleri gösterilmiştir, bu sistemin dejenerasyonu kolonun sempatik denervasyonuna yol açmaktadır, gastrik duvardaki Auerbach ve Meissner pleksuslarında dejenerasyon ve Lewy cisimcikleri gösterilmiştir (17).

Yapılan bir çalışmada 12 yıllık takip sonucunda, Parkinson hastalığı riski bağırsak hareketleri günde 4.1 kat fazla olan kişilerde daha az olduğu, konstipasyonun risk artışına yol açtığı bildirilmiştir (71).

2.8.6. Üriner Disfonksiyon

Parkinson hastalığının şiddeti ve süresi üriner semptomların şiddetiyle koreledir, ancak semptomları güvenli ve etkili olarak tedavi edilebilir (56).

Alt üriner sistemin nöral kontrolü, frontal lob, singulum, hipotalamus ve beyin sapı alanlarını içerir. Sempatik torakolomber sistem ve parasempatik alt sakral

sistem, çizgili pelvik taban ve perine kaslarının faaliyetlerini kontrol eder. Miksiyon için pontin miksiyon merkezi önemli bir alandır. Pons üzerindeki lezyonlar, mesaneyi inhibe eder fakat miksiyon koordinasyonunu sağlayabilir, pons ve infrapontin suprasakral lezyonlar, detrusör aşırı aktivitesi ve detrusör dissinerjisine neden olur. Alt sakral refleks içindeki lezyonlar, genellikle ya detrusör ya da sfinkter hipofonksiyonuna veya her ikisinin hipofonksiyonuna yol açacaktır (50).

Üst motor nöron etkileniminde düşük mesane volümü, spastik mesane ve idrarı başlatmakla ilgili problem varken, mesanenin otonom liflerinin hastalığında (alt motor nöron) veya duysal denervasyonda ise artmış volümlü flask bir mesane, sık idrara çıkma ve taşma tarzında inkontinans tabloya eşlik eder. Mesane volümünün ölçülmesi spastik ve flask mesane ayrımının yapılmasına olanak tanır (50).

Parkinson hastalarında üriner semptomlar genellikle motor semptomlardan yıllar sonra ortaya çıkar ve Parkinson hastalarının %71'inde gözlenir. Bu semptomlar arasında acil idrar ihtiyacı, sık idrara çıkma, noktüri, inkontinans, idrara başlama zorluğu, tam boşaltamama, duraksama, zayıf idrar akışı, taşma inkontinansı sayılabilir. İnkontinans gibi üriner yakınmaların yaygın nedeni, hastanın tuvalete zamanında yetişmesini engelleyen bradikinezi veya dengesizliğe bağlı hareketlilikte azalma da olabilir (67).

Başka bir çalışmada Parkinson hastalarının %37'sinde ürodinamik testlerin normal olduğu bulunmuştur. Eksternal anal sfinkter ve bulbokavernöz kastan kayıtlanan EMG incelemesinde normal bulgular elde edilirken, 32 Multisistem atrofi hastasının 24'ünde nörojenik anormallikleri bildirilmiştir. Bu nedenle, bu iki hastalığı ayırt etmekte EMG (elektromiyografi) otonomik üriner semptomlarında kullanılabilir. Parkinson hastalığında üriner anormallikler, detrusör aktivitesi üzerine inhibisyon eksikliğine bağlı olabilir. Pelvik tabanda yetersiz veya gecikmiş istemli gevşeme (sfinkter bradikinezisi), Parkinson hastalarında görülen bradikinezi için benzer fizyolojik mekanizmalara bağlı olabilir (72).

Bir çalışmada 5 parkinson hastasında subtalamik nükleus stimülasyonunun ürodinamik bulgulara etkisi değerlendirildiğinde, Parkinson hastalarında subtalamik nükleus stimülasyonu ile hem refleks volüm ve mesane kapasitesinde hem de detrusör kontraksiyonlarının amplitüdünde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Bu sonuç

da, Parkinson hastalığında üriner disfonksiyondan ekstrapiramidal patolojinin de sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (73).

2.8.7. Cinsel İşlev Bozukluğu

Cinsel işlev bozukluğu, Parkinson hastalarında yaygın bir otonom belirtidir. Kişisel ilişkilerde zorluklara ve yaşam kalitesinde azalmaya, depresyona yol açabilir. Bu problemin tanınmasında artış, etkili tedaviye ve yaşam kalitesinin artmasına yol açar (56).

Parkinson hastalığında erkeklerin %40'ı, kadınların %70'inde libido değişikliği, erkeklerin %33'ünde, kadınların %80'inde ise hastalığın başlamasından sonra cinsel aktivitede değişiklik yaşadıkları saptanmış ve ilerlemiş hastalık ve tedavi süresinin artışıyla, libido ve cinsel fonksiyonlarda değişiklik eğilimi görülmüştür (74).

Christiane ve ark., Singer ve ark. tarafından bildirilen verilere benzer olarak, erkeklerde en sık görülen semptomun erektil disfonksiyon (%64) olduğunu bulmuşlardır. Erkek kontrol grubunda ise erektil disfonksiyonun %20 olduğu bildirilmiştir (49,75).

Parkinson hastalarında otonomik bozukluğun bir parçası olarak ortaya çıkabilirse de hastalığın motor sorunları ile de ilişkili olabilir. Rijidite, tremor, yatakta immobilite ya da ince parmak hareketleri gibi motor yetmezlikler, değişen dış görünüm, maske yüz, aşırı terleme, salya akması ve yürüyüş bozuklukları da hastaların cinsel işlev bozukluğunda etkili olabilir. İstikle ilgili sorunlar parkinson hastalarında frontal lob disfonksiyonuyla da ilgili olabilir. Ayrıca PH'de depresyon için kullanılan antidepresanlar da bu sorunları başlatabilir. Eretil işlev bozukluğunun ayırıcı tanısında prostat sorunları, depresyon, alkol ve diyabetes mellitus gibi diğer olabilecek nedenler araştırılmalıdır. Tedavide levodopa ve dopamin agonistleri, özellikle motor sorunlarla ilişkili olduğu düşünülüyorsa, önerilebilir. Bazı hastalarda antiparkinsoniyen tedavinin bir yan etkisi olarak hiperseksüalite gelişebilmektedir (76).

Parkinson hastalarında sildenafil sitrat tedavisinin erektil disfonksiyonda etkin olduğu gösterilmiştir. Sildenafil sadece hafif, geçici yan etkilere ve artan yaşam kalitesine yol açar (77). Genç Levodopa kullanan Parkinson hastalarında motor

semptomların kontrolünde kullanılan Pergolidin tedaviye eklenmesinin, cinsel fonksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir, bu etki belki sadece hareketi kolaylaştırıcı etkisi nedeniyledir (78).

2.8.8. Pupiller Değişiklikler

Pupil yanıtı ve büyüklüğü, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bileşenleri tarafından kontrol edilir. Pupil konstrüksiyonu, mezensefalonda Edinger Westphal nükleusundan kaynaklanan 3. kranial sinirin parasempatik lifleri yoluyla ortaya çıkmaktadır. Pupil dilatasyonu, sempatik yol aracılığıyla. Micieli ve ark., Parkinson hastalarında pupilin ışığa yanıtının yavaşladığını bulmuştur. Benzer şekilde, Korczynz ve ark., istirahatte pupil çaplarının normal ancak ışığa yanıtının azaldığını tespit etmişlerdir (37).

2.9. Otonomik Bozuklukların Araştırılması

Otonom sinir sisteminin laboratuvar araştırmaları, hastanın prognozunu belirlemek ve tedavi stratejisini belirlemek için önemlidir.

Uyku esnasında uyku bozukluklarının ve solunum veya kardiyovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesi için altın standart bir gece boyunca polisomnografik çalışma olarak gösterilmektedir. Bu inceleme, elektroensefalografi, elektromyografi, elektrookülogram, elektrokardiyogram, solunum moniorizasyonu, horlama, vücut pozisyonu ve puls oksimetreyle oksijen saturasyonu eş zamanlı kayıtlamalarını içermelidir. Video polisomnografinin eklenmesi, uyku sırasında hareket bozukluklarının tanısında, REM uyku davranış bozukluğu ve diğer çeşitli parasomniler veya gece nöbeti de dahil olmak üzere uykuyla ilişkili davranışların tanısında gerekebilir. Uyku sırasında otonomik disfonksiyon şüphesi olan hastalarda, sürekli kan basıncı monitorizasyonu, pletismogram ve vücut ısısı ölçümü gibi ek parametreler oldukça önemlidir. Otomatik kendi manşonunu şişiren kol sfigmomanometre, manşon şişerken hastayı uyandırdığından pek tercih edilmez. Parmaktan kan basıncı ölçümü (Finapres), kan basıncı değişikliklerinde güvenilir bir ölçüm sağlar.

Nörojenik ortostatik hipotansiyon araştırmak için 60 derecede *Head up tilt testi*, isometrik egzersiz, soğuk veya mental aritmetik gibi uyarılar, derin solunumla,

hiperventilasyonla, ayakta ve *head up tilt testine* kalp hızı ve arteriyel tansiyon yanıtı, karotid sinüs masajı kullanılmıştır (79).

Head up tilt testi, kan basıncı ve kalp hızı ölçümleri için kullanılan en sık postural uyarandır. Bazı olgularda postural hipotansiyon, başlangıçta yemek yemek, fizik egzersiz veya sıcak ortam ile maskelenebilir. Bazal ölçümler, rahat ve sessiz bir odada supin pozisyondayken yapılmalıdır. Postural değişim 65 derece *tilt masa testi* ile veya aniden ayağa kalkarak oluşturulabilir. Head up tilt testi esnasında 10 dakika boyunca kan basıncı ve nabız ölçümü yapılmalıdır.

Valsalva manevrası, ortalama 40 mmHg basınçlı özel olarak hazırlanmış manometreye 10-15 saniye süresince ekspiryum yapılması şeklinde uygulanmalıdır. Kan basıncı ve kalp hızında yaptığı değişikliklere göre 4 evresi vardır. Evre 1’de zorlu ekspirasyon ile intratorasik basınç artar ve kan basıncı aniden yükselir. Evre 2’de intratorasik basınç artışının devam etmesiyle, venöz dönüş engellenmekte, kan basıncı düşmektedir. Kan basıncındaki düşmeye bağlı olarak baroreflekslerden medüller vazomotor merkeze iletilen impuls sayısı azalmakta ve refleks taşikardi ortaya çıkmaktadır. Evre 3’de ekspiryumun sonlanmasıyla intratorasik basınç normale dönmekte, venöz dönüş artmaktadır ve kan basıncı hafifçe bir düşüş göstermektedir. Evre 4’de valsalva manevrasının bitimiyle beraber, kan basıncı test öncesi başlangıç değerinin de üzerine çıkmakta ve nabız basıncı artmaktadır. Kan basıncı artışını, baroreflaks yanıtta artış izlemekte ve sonuçta vagal bradikardi ortaya çıkmaktadır. Valsalva oranı evre 2 ve 4’den türetilmiştir. Ekspiryum sonlandıktan 30 saniye sonra çekilen elektrokardiyografide saptanan en uzun R-R mesafesinin, test sırasındaki en kısa R-R mesafesine oranıdır. Bu değer 1 veya 1’den küçük olması otonom yetmezlik varlığını gösterir.

3- 5 dakika sürdürülen el sıkma şeklinde izometrik egzersiz, 4C° derecenin hemen altında eriyen kar ile 2 dakika temas ve mental aritmetik gibi uyarılar, normalde kan basıncını ve kalp atım sayısını arttırlar. Santral veya efferent sempatik lezyonu olan hastalarda, bu uyarılara tepkiler bozuk veya yoktur. El sıkma şeklindeki izometrik egzersiz sırasında elde edilen sonuçlar, tilt testi ile uyumlu bulunmuştur. Soğuk uyararı ile yapılan test ile sistolik kan basıncı daha güvenilir ölçülmektedir; ancak aynı gün veya 3 gün üst üste test tekrarlandığında, alışkanlık nedeniyle güvenilirlik azalmaktadır. Mental aritmetik için verilen hesaplama

hasta için çok kolay olduğunda, tepki azalabilir veya demansı olan kişide test tam olarak yapılamadığından yine tepki azalacaktır.

Kalp hızı değişkenliği ölçümü ile kardiyak otonomik fonksiyon değerlendirilebilir. Derin nefes almaya ve aniden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, bizim araştırmamızda da kullanılmıştır. Sağlıklı bir kalpte atımlar saat gibi düzenli değildir. Fiziksel ve mental stres, egzersiz, solunum ve metabolik nedenlere bağlı olarak kalp hızında otonomik tonusla ilişkili değişiklikler olmaktadır (80). Solunumla ilişkili kalp hızı değişkenliği, en yaygın kullanılan kardiyak parasempatik sistemi gösteren testtir. Derin nefes almaya kalp hızı yanıtı, yatak başındayken vagal tonusun en büyük olduğu supin pozisyonda bakılır ancak bazı araştırmacılar oturur pozisyonda yapılması gerektiğini savunurlar. Test 10 solunum siklusu önerilmesine rağmen, tipik olarak 6 solunum döngüsünde yapılır (81). Derin nefes almaya kalp hızı yanıtı, solunumun frekansı ve derinliğine bağlı olabilir. Bir dakikada 5- 10 nefes alıp verildiğinde kalp hızı amplitüd artışının çok fazla olduğu ileri sürülmüştür. Daha yavaş veya hızlı nefes alındığında, kalp hızı değişkenliği azalır (81). Hiperventilasyona bağlı hipokapni ve sempatik deşarj artışı, derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtını azaltır. Birçok çalışmada artan yaşla birlikte, derin solunuma kalp hızı cevabının doğrusal düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmalarda sağlıklı kontrol grubunda her 10 yılda, dakikada 3-5 atım kalp hızı yanıtı azalmaktadır. Tüm yaşlar için tek bir normal değerin kullanılması, testin tanısal değerini azaltır, genç hastalarda yanlış negatif ve yaşlı hastalarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (80, 82). Psişik durum da kalp hızı değişkenliğini etkileyebilmektedir. Örneğin heyecanlanma, öfkelenme gibi duygulanımlarda sempatetik etki ile kalp hızı değişkenliğinde azalma olmaktadır. Bu durum fobik anksiyete ve panik bozuklukları olan kalp hastalarında risk artırıcı faktör olabilir (80).

Supin pozisyondan ayağa kalkınca, 300-800 cm.³ kan, santral intravasküler kompartmandan bacaklara, pelvise ve splanknik sirkülasyona geçer. Bu ortostatik stres, homeostazisi korumak için bir dizi kompensatuvar kardiyovasküler yanıt oluşturur. Ayağa kalkınca yaklaşık 3 sn de kalp hızındanda ani artış olurken, 12 sn.'de artış yavaşlar. Kalp hızındaki ilk artış vagal tonusun ani inhibisyonuyla ilgiliyken, daha kademeli ve yavaş artış vagal inhibisyon ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışa bağlıdır. Kalp hızı, yaklaşık 30 sn. sonra yeni bazal değerine

döner. Ayağa kalktıktan sonra yaklaşık 30 sn.'de göreceli bradikardi, 15 sn.'de ise kalp hızında artış olmasıyla 30:15 oranı değerlendirilir. Bu oran, kardiyak vagal fonksiyon ölçümünü sağlar. Kardiyovagal fonksiyon azalmış veya atropin tarafından kaldırılmışsa bradikardi oluşmaz. Ewing 30:15 oranının en uzun R-R aralığında veya 30.atım çevresindeki değer, en kısa R-R aralığında veya 15. atım civarındaki değere bölünmesiyle elde edilmesini önermiştir. En küçük R-R interval, tipik olarak aralık sayısı 15'e yakın ve en büyük R-R interval 30. aralığa yakın gerçekleşir. Bu testin duyarlılığı, aniden ayağa kalkıp ölçüldüğünde artar (81,83)

2.10. Parkinson Hastalığı ve Asimetri

Çoğu hastada hastalığın başlangıcından itibaren, substansiya nigradaki dejenerasyon ve motor semptomlar asimetrik özellik göstermektedir. Bu asimetri hastalığın son dönemlerine kadar devam etmektedir ve motor semptomlar hep başladığı tarafta daha belirgin izlenmektedir. Bu durum motor olmayan (non-motor) semptomlar için de bildirilmektedir. Örneğin ağrı şikayeti genellikle tek taraflı olup, çoğunlukla motor yönden en çok etkilenen ekstremitelerde daha fazla bulunmaktadır (84). Tek taraflı hastalığı olanlarda, ağrı eşiği de çoğunlukla motor yönden daha hafif düzeyde etkilenmiş tafara göre daha düşük olduğu da bildirilmiştir (85). Aynı asimetrik tutulum hastaların yorgunluk (fatigue) skorlarında da gözlenmektedir. Motor yönden daha fazla etkilenen ekstremitelerde yorgunluk skorları daha yüksek olarak bildirilmektedir (86).

Otonomik fonksiyonlar açısından asimetrinin değerlendirilmesi ise oldukça zordur. Bununla birlikte, erken dönem hastalarda dahi, kontrol grubunda hiç gözlenmemesine karşın, daha fazla etkilenen ekstremitede daha fazla olmak üzere sempatik seri yanıtları asimetrisi daha önce bildirilmiştir (87).

Motor asimetrinin nedeni substansiya nigrada baştan beri olan asimetrik etkilenim olabilir. Ancak bu taraf farklılığının motor bulgular dışında motor olmayan ve otonomik bulgularda da gözleniyor olması, hastalığın doğal patogenezinde bulunan striatum dışı serebral yapılarıdaki (limbik sistem, hipotalamus, beyin sapı nükleusları, vb) dejenerasyonunda asimetrik olabileceğini düşündürmektedir.

Normal şartlarda otonomik fonksiyonların serebral kontrolünde de asimetri

söz konusudur. Özellikle iskemik strok olgularından edinilen veriler, sağ hemisferik strok geçiren hastalarda artmış nokturnal kan basıncı, bozulmuş kalp hızı değişimi cevabı ve artmış norepinefrin düzeylerinin bulunduğunu göstermektedir (88). Kalp hızı değişimi cevabının, sağ insular lezyonu olan strok hastalarında daha çok bozulduğu bildirilmektedir. Bu durum da sağ insulanın kardiyojenik otonomik sistem üzerindeki etkinliğini düşündürmektedir (89). Benzer şekilde migren ve küme baş ağrısı olan hastalarda, ensefalit ya da multiple skleroz hastalarında da bildirilen verilere göre sağ hemisferik lezyonlar daha fazla serebrojenik kardiyak otonomik disfonksiyona neden olmaktadır (90).

Bu çalışmada da, Parkinson hastalarında motor semptomların baskın olduğu tarafın, hastalardaki otonomik bozuklukların oluşmasında etkisinin olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları polikliniğinde takip edilen, İdyopatik Parkinson hastalığı tanı kriterlerine uyan 50 hasta alındı.

Bu iki grupta klinik ve demografik özellikler, Parkinson Hastalığında Seyir Ölçeği- Otonomik Bölüm (SCOPA AUT) sonuçları değerlendirildi ve UPDRS (Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği) ve modifiye Hoehn-Yahr evrelerine göre otonom bulgu değişimi karşılaştırıldı. Çalışmamız hastanemiz etik kurulundan 21,05,2010 tarihinde 43 sayılı karar ile onaylandıktan sonra, tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek onayları alındı.

Londra beyin bankası tanı kriterleri ile Parkinson Hastalığı tanısı almış olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Testlere koopere olamayan hastalar ve idiopatik Parkinson hastalığı dışında test performanslarını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldılar. Çalışmaya alınmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların hepsi İPH'nın klinik özelliklerini taşımaktaydı (kardinal bulguların varlığı, yavaş progresif seyir, unilateral başlangıç, levodopaya belirgin yanıt).

Hastalığın evrelendirmesi modifiye Hoehn-Yahr skalası (H&Y) ile yapıldı, klinik ciddiyet derecesi ise Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ= UPDRS) ile değerlendirildi. UPDRS ile konuşma, yüz ifadesi, istirahat ve ellerde aksiyon ve postural tremor, rijidite, parmak vurma, el hareketleri, ellerde çabuk ardı sıra hareketler, ayak çevikliği, sandalyeden kalkma, postür, yürüyüş, postural kararlılık ve beden bradikinezi değerlendirilir.

Hoehn-Yahr Skalası, hastalığı 5 evrede incelemektedir:

- Evre 1: Tek taraflı hastalık
- Evre 1.5: Tek taraflı + aksiyel tutulum
- Evre 2: Bilateral hastalık, denge bozukluğu yok
- Evre 2.5: Bilateral hastalık, çekme testinde geriye birkaç adımla toparlanıyor
- Evre 3: Bilateral hastalık ve bir miktar postural kararsızlık, fiziksel olarak bağımsız
- Evre 4: Şiddetli özürülük, yardımsız ayakta durabilir ve yürüyebilir

- Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

Hastalarda otonom bulguların ölçümü için SCOPA AUT (Scales for outcomes in parkinson's disease- autonomic; Parkinson hastalığında seyir ölçeği- otonomik bölüm) kullanıldı. SCOPA AUT; 6 farklı alanda 26 soru içerir; gastrointestinal sistem 7 soru, üriner sistem 6 soru, kardiyovasküler sistem 3 soru, termoregülatuar sistem 4 soru, pupillomotor sistem 1 soru, seksüel sistem için kadınlara ve erkeklere ikişer soru soruldu. Sorular son 1 ay baz alınarak cevaplandı. Her bir soru için 0 (hiç problem yok) ile 4 (her zaman problem var) arasında yanıt verildi. Üriner sistem ve seksüel sistem için ek birer cevap seçeneği vardı. Üriner sistem için kateter kullanımı, seksüel sistem için cinsel aktivite olmaması seçenekleri bulunmaktaydı (91).

Tüm hasta ve kontrol gruplarına, kardiyovasküler sistem için iki otonomik test uygulandı; derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı ve birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı kaydedildi.

Derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı: Bu test için hasta yatakta oturur durumda yaklaşık 1 dakika süreyle altı kez derin derin soluk alıp verdi. Bu sırada EKG (elektrokardiyografi) kaydı alındı. Her bir inspirasyon ve ekspirasyon EKG'da belirlendi, inspirasyon sırasındaki en kısa RR aralığı ile ekspirasyondaki en uzun RR aralığı, kalp atışı hızını gösteren cetvel yardımıyla, dakikadaki kalp hızına çevrildi ve farkı bulundu. Bu işlem her bir inspirasyon-ekspirasyon siklusu için yapıldı ve ortalaması alındı ve derin nefes alıp vermeye dakikadaki atım farkı belirtildi. 11'in altındaki değerler patolojik, 11-15 arası değerler sınır, 15'in üstündeki değerler ise normal olarak kabul edildi

Birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı: Bunun için hasta sakin yatarken birden ayağa kaldırıldı. Bu sırada EKG çekilmekteydi. Ayağa kalktıktan sonra EKG ile 30. atım civarındaki en uzun RR aralığının, 15. atım civarındaki en kısa RR aralığına oranı bulundu ve birden ayağa kalmada (30:15) oranı olarak isimlendirildi. 1 ve altındaki değerler patolojik, 1 ile 1.04 arası değerler sınır, 1.04'ün üzerindeki değerler normal olarak kabul edildi (83).

Birincil amaç, Parkinson hastalarında semptomların başlangıç tarafının, otonom bulgulara etkisinin olup olmadığını araştırmaktır. İkincil amaçlar; SCOPA AUT skorlamasının otonomik bozuklukları değerlendirmede yeterli olup

olmayacağını kullanılacak olan EKG yöntemleri ışığında ortaya koymak, Parkinson hastalığının UPDRS ve modifiye Hoehn Yahr evrelemesine göre otonom bulguların değişimini saptamak, hastalığın süresi ile otonomik bozuklukların ortaya çıkış zamanı ilişkisini göstermektir.

İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışma sonrası elde edilen veriler “SPSS (Statistical package for the social sciences) 15.0 for Windows” paket programına girildi. Parkinson hastalığının başlangıç tarafı ile SCOPA AUT ölçeği, kardiyovasküler otonom testler arasındaki bağlantı ve aynı zamanda Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında SCOPA AUT ölçeği, kardiyovasküler otonom testlerin arasındaki bağlantı Pearson Chi-Square korelasyon analiziyle incelendi. Parkinson hastalığı süresi ile ve UPDRS ile, SCOPA AUT ölçeği, derin nefes alıp vermekle ve aniden ayağa kalkmakla kalp hızı yanıtı arasındaki ilişkiyi incelemek için Spearman’s Rho korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ olması anlamlı, $p < 0,005$ olması ileri derece anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

İdiyopatik Parkinson hasta grubu 19 kadın ve 31 erkek hastadan oluşuyordu. Hastalığı sağ tarafından başlayanlar 12 kadın, 13 erkek olmak üzere 25 hasta, hastalığı sol tarafından başlayanlar 7 kadın, 18 erkek olmak üzere 25 hastaydı. İdiyopatik Parkinson Hastalarında hastalığın başlangıç tarafıyla (sağ/sol) cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0.145).

Tablo 4. 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

	CİNSİYET		TOTAL
	KADIN	ERKEK	
HASTA	19 (%38)	31 (%62)	50
Sağ	12	13	
Sol	7	18	
KONTROL	39 (%78)	11 (%22)	50
TOTAL	58 (%58)	42 (%42)	100

Parkinson hastalarının yaş ortalaması 63.3 ± 9.1 ; kontrol grubunda ise 55.5 ± 9.7 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamalarında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001), çalışmaya kontrollere göre daha ileri yaştaki hastalar alınmıştı. Sağ ve sol taraf başlangıçlı hastalar arasında yaş açısından anlamlı farklılık yoktu (p:0.76).

50 idiyopatik Parkinson hastasının hastalık süreleri 1-25 sene aralığında, ortalama $7,22 \pm 4,52$ sene, UPDRS 10-72 değer aralığında, ortalama $40,02 \pm 16,16$ idi. Kadın ve erkek Parkinson hastaları arasında UPDRS puanları açısından fark yoktu (p:0.2) ancak sağ ve sol taraf başlangıçlı hastalar arasında UPDRS puanlarında anlamlı farklılık saptandı (p:0.014), başlangıç tarafı sol olan grupta UPDRS puanları daha yüksekti.

İdiyopatik Parkinson hastalarından 2 kişi modifiye Hoehn Yahr evrelemesine göre evre 1; 5 kişi evre 1,5; 12 kişi evre 2; 15 kişi evre 2,5; 9 kişi evre 3 ve 7 kişi evre 4 idi.

Parkinson hastalığının başlangıç tarafı sağ olan grupta derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı 20 kişide patolojik, 5 kişide sınır değerdeydi, birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı 18 kişide patolojik, 3 kişide sınır değer, 4 kişide ise normaldi, başlangıç tarafı sol olan grupta derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı 22 kişide patolojik, 2 kişide sınır değerde, 1 kişide normaldi, birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı 19 kişide patolojik, 2 kişide sınır, 4 kişide normaldi.

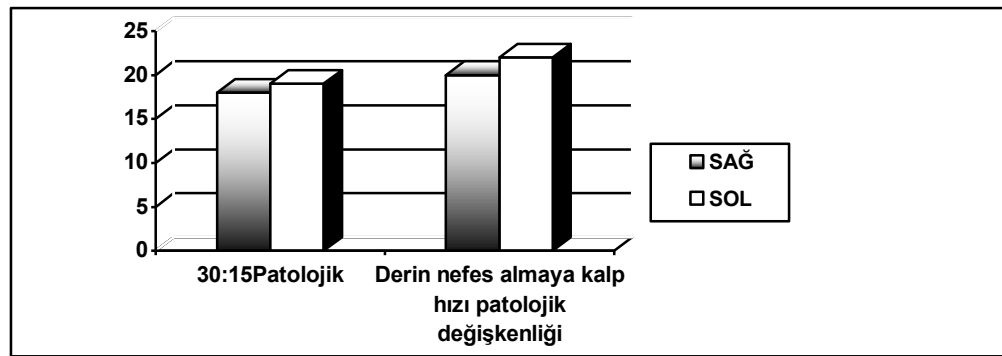
Tablo 4. 2. Parkinson hastalığının başlangıç tarafına göre derin nefes almaya kalp hızı yanıtı

	Derin Nefes Almaya Kalp Hızı Yanıtı			Total
	Patolojik	Sınır değer	Normal	
Sağ	20	5	0	25
Sol	22	2	1	25
Total	42	7	1	50

Tablo 4. 3. Parkinson hastalığının başlangıç tarafına göre aniden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı

	Aniden Ayağa Kalkmaya Kalp Hızı Yanıtı			Total
	Patolojik	Sınır değer	Normal	
Sağ	18	3	4	25
Sol	19	2	4	25
Total	37	5	8	50

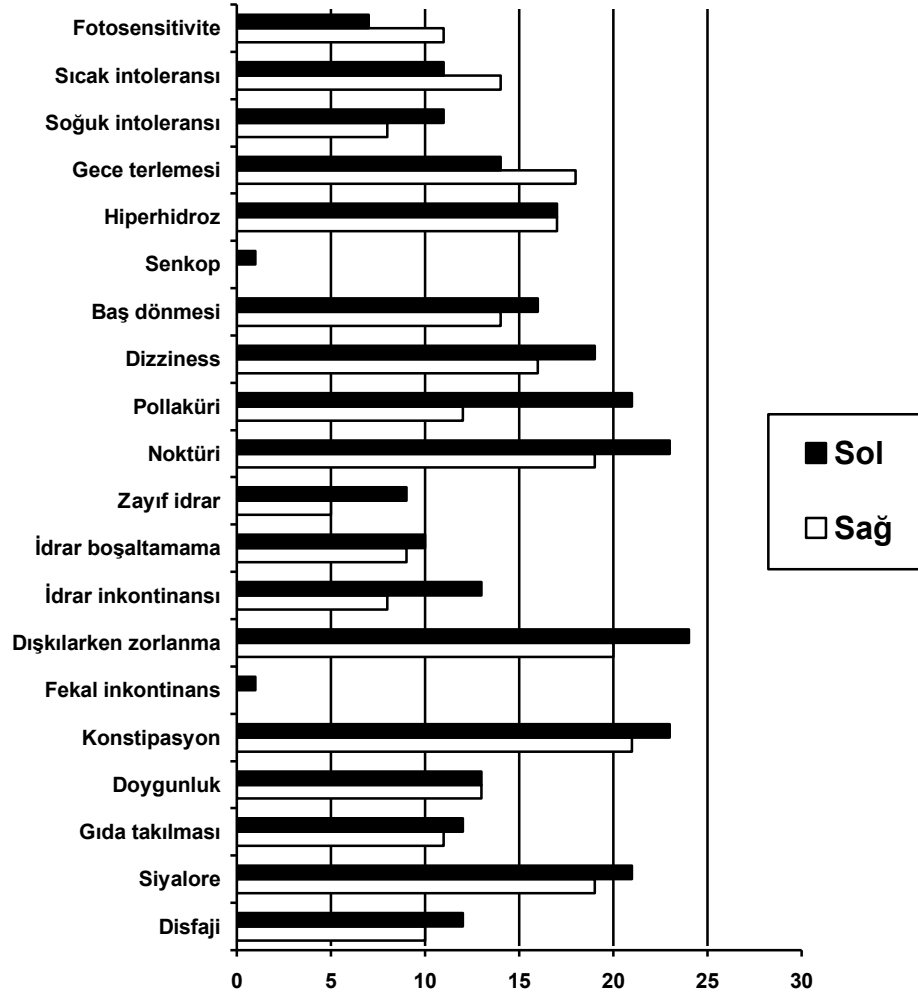
Chi- Square testine göre derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı (p:0.4) ve birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (p:1) arasında, sağ veya sol taraf başlangıç grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (şekil 4.1).



Şekil 4.1. Sağ ve sol taraf başlangıçlı hastaların aniden ayağa kalkmaya ve derin nefes almaya kalp hızı değişkenliği karşılaştırma grafiği

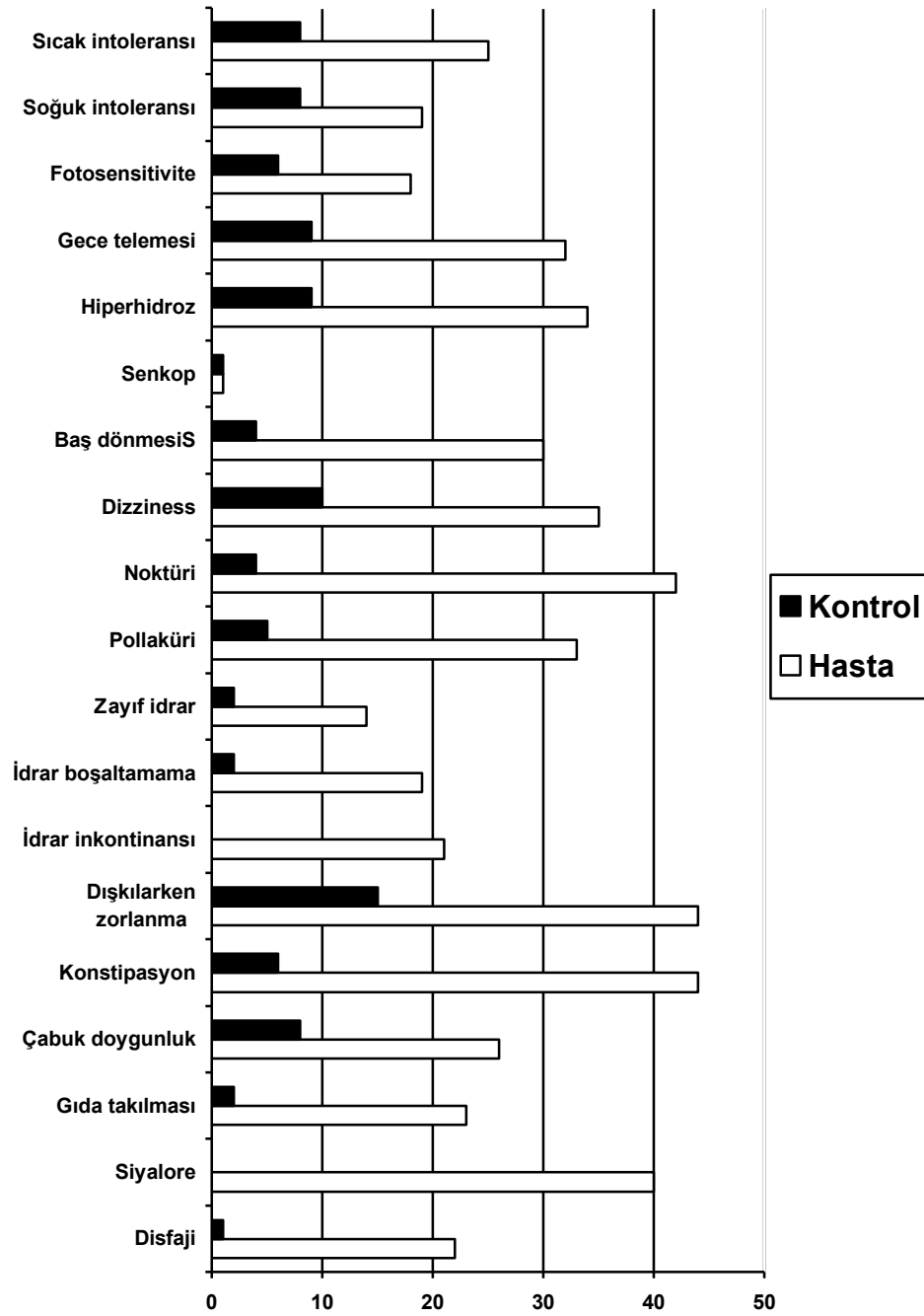
Parkinson hastalığının başlangıç tarafı sağ ve sol olan gruplarının, derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı ve birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı üzerinde uygulanan Shapiro-Wilkis normallik testine göre anlamlılık düzeyi 0.05'den küçük olduğundan her iki grubun da normal dağılıma sahip olduğunu göstermiştir. Mann Whitney Test tablosunun Asymp. Sig. (Anlamlılık) satırındaki değer $>0,05$ olduğu görüldü. Söz konusu değer 0,05'den büyük olduğu için, başlangıç tarafları ile kardiyovasküler otonom testler arasındaki ilişkinin $p >0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir.

Parkinson hastalığının başlangıç taraflarıyla (sağ/sol), pollaküri sıklığı Pearson Chi-Square testiyle değerlendirildiğinde, başlangıç tarafı sol olan hastalarda pollaküri sıklığı anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p: 0.022$). Ancak SCOPA AUT ölçeğinin diğer değişkenleriyle hastalığın başlangıç tarafı arasında anlamlı farklılık yoktu (Şekil 4.2).



Şekil 4. 2. Sağ ve sol taraf başlangıçlı hastaların otonom disfonksiyon karşılaştırma grafiği

Parkinson hastaları ve kontrol grubu Chi-Square testiyle karşılaştırıldığında disfaji, siyalore, boğaza gıda takılması, yemek yerken çok çabuk doğunluk hissi oluşması, konstipasyon, defekasyon esnasında zorlanma, idrar tutma zorluğu, idrar inkontinansı, idrarı tam boşaltamama, zayıf idrar akımı, pollaküri, noktüri, ayağa kalktıktan sonra dizziness ve baş dönmesi, hiperhidroz, gece boyunca aşırı terleme, parlak ışığa gözlerde aşırı duyarlılık, soğuk ve sıcak intoleransı, erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal kuruluk ve orgazm arasında anlamlı düzeyde farklılık vardı, Parkinson hastalarında SCOPA AUT ölçeğinde patolojinin daha sık olduğu şekil 4.3'de gösterilmiştir.

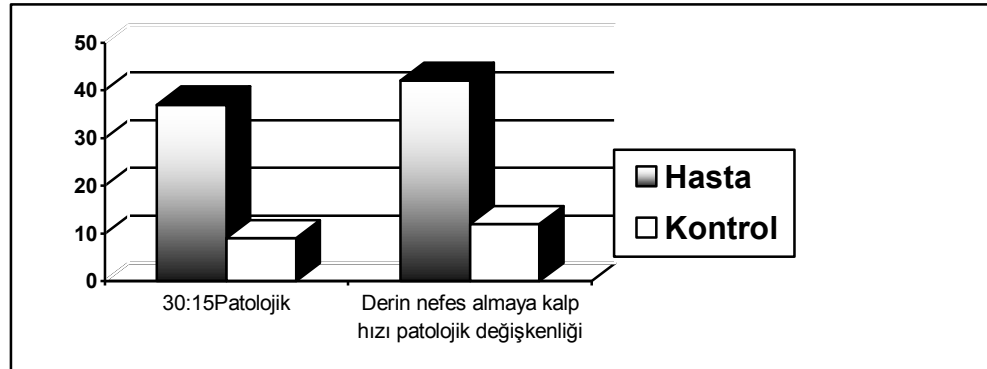


Şekil 4. 3. Hasta ve kontrol grubunun otonom disfonksiyon karşılaştırma grafiği

Fekal inkontinans sorusuna hasta grubundan sadece sol taraf başlangıçlı 1 kişi ‘bazen’ yanıtını verdiği için Chi-Square testine göre hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Son 6 ay içinde senkop olup olmadığı sorusuna hasta ve kontrol gruplarından birer kişi ‘bazen’ yanıtını verdiği için için Chi-Square testine göre hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı

Derin nefes alıp vermeye ve birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtları, Chi-square testine göre hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ($p<0.001$) patolojikti (şekil 4.4).



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunun aniden ayağa kalkmaya ve derin nefes almaya kalp hızı değişkenliği karşılaştırma grafiği

Hasta ve kontrol grupları birlikte incelendiğinde, kadın erkek arasında siyalore ($p:0.004$), konstipasyon ($p:0.002$), idrarı tam boşaltamama ($p<0.001$), zayıf idrar akımı ($p>0.001$), noktüri ($p:0.017$), ayağa kalkınca baş dönmesi ($p:0.023$), sıcak intoleransı ($p<0.001$) arasında anlamlı farklılık bulundu, erkeklerde daha fazlaydı.

Yalnızca hastalarda cinsiyet karşılaştırıldığında zayıf idrar akımı ($p:0.045$) ve sıcak intoleransı ($p:0.001$) erkeklerde, hiperhidroz ($p:0.016$) kadınlarda anlamlı fark göstermekteydi.

Spearman'ın sıralama korelasyon katsayısına göre, hastalığın süresi ile derin nefes alıp vermekle ($p: 0.038$) ve aniden ayağa kalkmakla kalp hızı yanıtı ($p:0.011$), UPDRS ($p<0.001$) ve SCOPA AUT ölçeği ($p: 0.003$) arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastalığın süresi ve hastalığın şiddetini gösteren UPDRS değerleri yükseldikçe, SCOPA AUT ölçeğinde de patolojinin arttığı ($p:0.001$) tespit edilmiştir ancak sol taraf başlangıçlı Parkinson hastalarında UPDRS daha yüksek olmasına karşın, SCOPA AUT ölçeği taraflar arasında farklı değildi.

Mann Whitney testine göre, Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre, SCOPA AUT ölçeğinin gastrointestinal sistem ($p<0.001$), üriner sistem ($p<0.001$), kardiyovasküler sistem ($p<0.001$), termoregülatuar sistem ($p<0.001$), pupillomotor sistem ($p:0.004$), erkek ve kadınlarda seksüel sistem (sırasıyla $p:0.001$ ve $p<0.001$) arasında anlamlı oranda fazla patoloji saptanmıştır. (Bkz.Şekil 4.3)

5. TARTIŞMA

Haaxma CA ve ark'nın 2010 yılında yayınlanan bir makalesinde sağlıklı beyinin sol tarafında sağa göre daha yüksek dopamin seviyesinin bulunduğu ve Parkinson hastalarında motor disfonksiyonu semptomların başlangıç tarafının etkilediği savunulmuştur. Sağlıklı 48 kişi, dopamin eksikliği sağ hemisferik olan 83 kişi, sol hemisferik olan 103 kişinin alındığı çalışmada sağ hemisferik dopamin eksikliği olan Parkinson hastalarında daha fazla motor disfonksiyon olduğu ve sağ striatumun Parkinson hastalarında dopaminerjik denervasyon etkilerine karşı nispeten daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (92). Benzer şekilde Foster ve ark. belirtileri sol taraftan başlayan 20, sağ taraftan başlayan 13 Parkinson hastasının dopaminerjik ilaç alımından önce ve sonra UPDRS (BPHDÖ) puanlarını ölçerek, tedavi sonrasında her iki grup hastanın, UPDRS motor skorunun daha iyi olduğu; ancak sağ başlangıçlı Parkinson hastalarının, sola göre dopaminerjik ilaçlardan sonra motor fonksiyonlarında daha fazla iyileşme yaşadıklarını yayınlamışlardır (93). Biz sağ taraf başlangıçlı Parkinson hastalarının, sola göre anlamlı olarak on dönemdeki UPDRS (BPHDÖ) puanlarının daha düşük, yani daha iyi motor aktivitede olduğunu bulduk. Dopaminerjik ilaç alımı öncesi ve sonrası şeklinde bir ayırım yapmamıştık ancak tüm hastalarımız on dönemindediler. UPDRS puanı sağ tarafta daha düşük olmasına rağmen, sağ veya sol taraf başlangıçlı Parkinson hastaları arasında otonom testlerde fark saptamadık.

Çalışmamızda Parkinson hastalarında semptomların başlangıç tarafının otonom bulgulara etkisinin olmadığı bulunmuştur. Başlangıç tarafı sol olan hastalarda pollaküri sıklığı anlamlı düzeyde daha fazlaydı; ancak SCOPA AUT ölçeğinin diğer değişkenleriyle ve kardiyovasküler testler ile, hastalığın başlangıç tarafı arasında anlamlı farklılık yoktu. Daha önce hiçbir yayında semptomların başlangıç tarafının (sağ/sol), otonom bulgulara etkisi araştırılmamıştı. Yust ve ark. 307 idiyopatik Parkinson hastasının dominant elini kaydetmişler, tremor, bradikinezi ve rijiditeye bakıldığında, 260 hastada (%84.7) asimetri gözlenmiştir. Sağ elini dominant olarak kullanan hastaların %47'sinde ilk belirtiler sağ taraflı, sol elini dominant olarak kullanan hastaların %52'sinde ise ilk belirtiler sol taraflıydı. Sonuç olarak, Parkinson hastalığı belirtilerinin asimetri ile karakterize olduğu, dominant olarak kullanılan el tarafında semptomların başlangıcı yönünde eğilimin varlığı

saptanmıştır (94). Uitti RJ ve ark. 1277 Parkinson hastasının Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDS=UPDRS) motor skalasında sağ ve sol taraf arasındaki farklılığa bakmışlardır, hastaların yaklaşık yarısı (%46) asimetric özellik göstermiştir, sağ veya sol taraflı belirtiler arasında artan farklılığın önemli ölçüde daha kısa hastalık süresi, erken yaşta başlangıç, hastalığın başlangıç tarafı, dominant kullanılan el ve aile öyküsünde pozitiflik olması ile ilgili olduğu bulunmuştur. El hakimiyetinin, asimetric hastalığın başlangıç tarafı ile ilgili olduğu, solak bireylerin vücudun sol tarafında daha şiddetli hastalık eğilimi olduğu öne sürülmüştür (95). Diğer çalışmaların aksine, Jan Stehl ve ark'nın 472 Parkinson hastası ile yaptıkları çalışmada motor semptomların başlangıç tarafının el tercihi ile ilgili olmadığı saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda 50 Parkinson hastasının %50'si sağ, %50'si sol taraf başlangıçlıydı, semptomların başlangıç yönünde fark tespit edilmemiştir.

Bir yayında başlangıç motor semptomu sağ olan 14 hastanın görsel hafızasının ve sol olan 16 hastanın sözel öğrenme testinin daha başarılı olduğu gözlenmiştir (97). Drago ve Foster'in yaptıkları çalışmada da sağ taraf başlangıçlı Parkinson hastalarını, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sözel kelime akıcılığında azalma olduğu fakat başlangıç tarafı sol olan hastalarda böyle olmadığı saptanmıştır (93). Motor semptomların başlangıç tarafının asimetric hafıza ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir.

Sol hemisfer, parasempatik sinir sistemini düzenlemeye katılırken, sağ hemisfer sempatik sinir sistemini düzenler. Parkinson hastalığında motor semptomlar ve nöropatolojinin asimetric başlangıcı göz önüne alındığında, kardiyovasküler fonksiyonlarda da başlangıcı sol veya sağ taraflı olanlar arasında fark beklenebileceği düşünülerek, 31 sol ve 35 sağ taraf başlangıçlı olan 66 Parkinson hastasının dahil edildiği bir çalışmada, semptomları sol taraf başlangıçlı olan grupta, sistolik kan basıncı daha düşük olmasına karşın, istirahat kalp hızı daha yüksek bulunmuştur. Bu ayrımın nedeninin, kalbin (sinoatriyal nod) asimetric vagus sinir kontrolü ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (98). Oysa bizim çalışmamızda derin nefes alıp vermekle ve aniden ayağa kalkmakla kalp hızı değişkenliği açısından, belirtileri sağ veya sol taraf başlangıçlı olanlar arasında fark bulunmadı. Çalışmamızda Parkinson hastalığında otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğunun yaygın bir sorun olduğu doğrulanmıştır. Sağ veya sol hemisferik lezyonlu strok

hastalarında otonom yetmezlik farklı olabilmesine rağmen, başlangıç tarafı sağ veya sol taraf olan Parkinson hastalarında otonom sinir sistemi disfonksiyonu benzer bulunmaktadır (99,100).

Martine Visser ve ark., Parkinson hastalarının toplam SCOPA AUT ve kadınlarda cinsel işlev bozukluğu haricindeki SCOPA AUT bölgesel skorlarında, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterdiğini saptamışlardır (91). 50 Parkinson hastası ve 50 kontrolden oluşan bizim çalışmamızda ise tüm alanlarda (gastrointestinal sistem, üriner sistem, kardiyovasküler sistem, termoregulator sistem, pupillomotor sistem, seksüel sistem olmak üzere 6 bölgede), bölgesel ve toplam skorlar yüksek seyretmekteydi. Bunun diğer çalışmalardan farkı, sadece bazı bölgelerde değil tüm bölgelerde kontrollerden anlamlı olarak farklı bulunmasıydı. Siddiqui ve ark.'nın yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak artan salivasyon ve disfaji sıklığı, konstipasyon ve ortostatik baş dönmesi, Parkinson hastalarında kontrollere göre anlamlı oranda daha yüksekti (43). Singer ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Parkinson hastası erkeklerde, erektil disfonksiyon, idrarını tam boşaltamama hissi, aciliyet hissi, konstipasyon ve ortostatik baş dönmesi prevalansı, sağlıklı ve ileri yaşta olan kontrol grubuna göre daha yüksekti. Parkinson hastalarının %89'unun en az bir otonomik disfonksiyon bulgusu saptanmıştı ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (75). Daha ileri evre Parkinson hastalarında, yine cinsel işlev bozukluğu hariç, daha fazla otonomik disfonksiyon olma ihtimali vardır. Toplam SCOPA AUT skoru ile Hoehn Yahr evrelemesi arasında Spearman korelasyon analizine göre, anlamlılık saptandı. Hastalığın süresi veya Levodopa dozuyla, SCOPA AUT toplam ve bölgesel skorları anlamlı fark bulunmadı. Otonom disfonksiyon semptomları, ilaç yan etkisi veya hastalığın seyri nedeniyle gelişebilir. Ancak Martine Visser ve ark.'nın yaptığı çalışmada L-dopa dozuyla, otonomik disfonksiyon arasında ilişki bulunmamıştır (91). Bizim çalışmamızda hastalığın süresi ile SCOPA AUT toplam skoru anlamlı olarak yükselmekte ve yine kardiyovasküler testler anlamlı olarak bozulmaktaydı. Termoregulator, pupillomotor ve kadınlarda seksüel sistem sorgulamaları, hastalığın süresiyle anlamlı ilişki içinde değildi. UPDRS değerleri arttıkça, paralel olarak SCOPA AUT ölçeğine göre otonom disfonksiyon bulguları (termoregulator ve pupillomotor sistem hariç) ve kardiyovasküler otonom testlerdeki patoloji istatistiksel olarak anlamlı şekilde

artmaktadır. Otonom disfonksiyon, Parkinson hastalığının erken döneminde gelişir ve süre ilerledikçe, otonom disfonksiyon artar.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

50 idiyopatik Parkinson hastasının 25'inin semptomlarının başlangıç tarafı sağ, kalan 25'ininki ise sol taraftı.

Parkinson hastalarında hastalığın başlangıç tarafıyla (sağ/sol) cinsiyet arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmaya kontrollere göre daha ileri yaştaki hastalar alınmakla beraber, semptomların sağ ve sol taraf başlangıçlı olmasına göre hastalar arasında yaş açısından fark gözlenmedi.

Kadın ve erkek Parkinson hastaları arasında UPDRS puanları açısından fark bulunmadı ancak başlangıç tarafı sol olan grupta UPDRS puanları, başlangıç tarafı sağ olanlardan daha yüksekti.

Derin nefes alıp vermeye kalp hızı yanıtı ve birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı arasında, sağ veya sol taraf başlangıç grupları arasında anlamlı farklılık yoktu.

SCOPA AUT ölçeğinin, pollaküri haricindeki değişkenleriyle hastalığın başlangıç tarafı arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre SCOPA AUT ölçeğinde patoloji daha sık saptandı.

Derin nefes alıp vermeye ve birden ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtları, hastalarda kontrol grubuna göre daha patolojikti.

Hasta ve kontrol grupları birlikte incelendiğinde, siyalore, konstipasyon, idrarı tam boşaltamama, zayıf idrar akımı, noktüri, ayağa kalkınca baş dönmesi, sıcak intoleransı erkeklerde daha fazla rastlandı.

Hastalığın süresi ile derin nefes alıp vermekle ve aniden ayağa kalkmakla kalp hızı yanıtı, UPDRS ve SCOPA AUT ölçeği arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı.

Hastalığın süresi ve hastalığın şiddetini gösteren UPDRS değerleri yükseldikçe, SCOPA AUT ölçeğinde de patolojinin arttığı saptandı ancak sol taraf başlangıçlı Parkinson hastalarında UPDRS daha yüksek olmasına karşın, SCOPA AUT ölçeği sağ ve sol taraflar arasında farklı değildi.

Parkinson hastalarında kontrol grubuna göre, SCOPA AUT ölçeğinin gastrointestinal sistem, üriner sistem, kardiyovasküler sistem, termoregülatuar sistem, pupillomotor sistem, erkek ve kadınlarda seksüel sistem arasında anlamlı

oranda fazla patoloji saptandı.

Parkinson hastalarında motor semptomların baskın olduğu tarafın, hastalardaki otonomik bozuklukların oluşmasında etkisinin olmadığı tespit edildi

KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları. In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 8. baskı. New York: McGraw-Hill; 2006. s. 915-925.
2. Fahn S, Przedborski S. Parkinsonism. In: Rowland LP, editor. Merrit's Textbook of Neurology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 828-845.
3. Przedborski S. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 77-92.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:181-184.
5. Gilroy J. Movement disorders. In: Gilroy J. Editor. Basic Neurology, United States of America: The McGraw-Hill; 2000. p. 167-197.
6. Hunker CJ, Abbs JH. Frequency of parkinsonian resting tremor in the lips, jaw, tongue, and index finger. Mov Disord. 1990;5:71-77.
7. Broussolle E, Krack P, Thobois S, et al. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. Mov Disord. 2007;22:909-914.
8. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 1992;94:41-45.
9. Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, et al. The pedunculo-pontine nucleus in Parkinson's disease. Ann Neurol. 1989;26:41-46.
10. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. Medical Clinics of North America. 1999;83(2):469-480.
11. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. Mov Disord 2003;18:468-469.
12. Paulsen HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's Disease. In:

- Watts RL, Koller WC, editors. Movement Disorders Neurologic Principles and Practice. The McGraw-Hill;1997.p.184-185.
13. Ropper AH, Brown RH. Bazal Ganglion Hastalıklarına Bağlı Hareket ve Postür Bozuklukları. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8 th ed. McGraw-Hill;2006:p.55-61.
 14. Zileli T, Baysal AI. Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Ün. Yayınları;1989.s.10-15.
 15. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. Eur Neurol 1997;38(2):2-7.
 16. Agid Y. Parkinson's disease: Pathophysiology. Lancet;1991.p.1321- 1324.
 17. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. Cell Tissue Res 2004;318(1):121-134.
 18. Tofaris GK, Spillantini MG. Physiological and pathological properties of alpha-synuclein. 2007;64(17):2194-2201.
 19. Benarroch EE, Schmeichel AM, Parisi JE. Involvement of the ventrolateral medulla in parkinsonism with autonomic failure. Neurology. 2000;54(4):963-968.
 20. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007.p.67-76.
 21. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA et al. Mov Disord. 2008;23(1):101-106.
 22. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain 1991;114:2283-2301.
 23. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. Ann Neurol 2004;56:173-181.
 24. Kim HJ, Park SY, Cho YJ et al. Nonmotor symptoms in de novo Parkinson disease before and after dopaminergic treatment. J Neurol Sci. 2009;287:200-

- 204.
25. Iijima M, Osawa M, Momose M et al. Cardiac Sympathetic Degeneration Correlates with Olfactor Function in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*.2010; 25(9):1143-1149.
 26. Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm*.2006;70:309-319.
 27. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*.2006;5:572–577.
 28. Abbott RD, Ross GW, White LR et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology*.2005;65:1442–1446.
 29. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N et al. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgraduate Medical Journal*.2003;79:561-565.
 30. Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci*.2002;25:433-469.
 31. Bennaroch EE. Central Autonomic Control. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, editors. *Primer on the autonomic nervous system*. San Diego, London: Elsevier Academic Pres;2004.p.17-19.
 32. Duus P. Periferik Otonomik Sistem. İç: Duus P, editör. *Nörolojik Tanıda Lokalizasyon*. 3. basım. Palme yayıncılık;2001.s.213-222.
 33. Harati Y, Machkhas H. Spinal Cord and Peripheral Nervous System. In: Low PA, editors. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers;1997.p.25-45.
 34. Arıncı K, Elhan A. Otonom Sinir Sistemi. İç: Arıncı K, Elhan A, editör. *Anatomi*. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;1997.s.235-236.
 35. Hamil RW, Shapiro RE. Peripheral Autonomic Nervous System. In: Robertson D, Biaggioni I, Burnstock G, editor. *Primer on the autonomic nervous system*., San Diego, London: Elsevier Academic Pres;2004.p.20-28,

36. Hilz MJ. Autome störungen. In: Kukowski B, editor. Differential diagnose neurologischer Symptome. Tabellen und Übersichten für eine schnelle und sichere Diagnosestellung. Thieme, Stuttgart, New York:1999.p.348-368.
37. Micieli G, Tosi P, Morcheselli S et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003;24:32-34
38. Awerbuch GI. Autonomic functions in the early stages of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*.1999;99(4):245-247.
39. Witjas T, Kaphan E, Azulay JP et al. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*.2002;59:408-413.
40. Finazzi-Agro E, Peppe A, D'Amico A et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003;169:1388-1391.
41. Allcock LM, Ulliyart K, Kenny RA et al. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2004;75:1470-1471.
42. Jost WH, Eckardt VF. Constipation in idiopathic Parkinson's disease. *Scand J Gasterolenterol*.2003;7:681-686.
43. Siddiqui MF, Rast S, Lynn MJ et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism and related Disorders*.2002;8:277-284.
44. Goetz CG, Lütge W, Taner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology*.1986;36(1):73-75.
45. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik B. Parkinsonism and Related Disorders.2003;9(3):179-183.
46. Van Dijk JG, Haan J, Zwinderman K et al. Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1993;56(10):1090-1095.
47. Kallio M, Haapaniemi T, Turkka J et al. Heart rate variability in patients with untreated Parkinson's disease. *Eur J Neurol*.2000;7(6):667-672.

48. Braune HJ, Korchounov AM, Schipper HI. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand.* 1997;95(5):293-297.
49. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005; 15:76-82.
50. Engstrom JW, Martin JB. Disorders of the autonomic nervous system. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 14th ed. New York: Mc Graw-Hill; 1998. p.2372-2377.
51. Pendrak T. Orthostatic hypotension: catching the fall in BP. *LPN,* 2005.1(5):4-7.
52. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. *Lancet Neurol.* 2003;2:669-676.
53. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C et al. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension.* 2003;42:136-142.
54. Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;63:584-589.
55. Goldstein DS. Cardiac denervation in patients with Parkinson disease. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(1):91-94.
56. Dubow JS. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Dis Mon.* 2007;53(5):265-274.
57. Thomaides T, Bleasdale-Barr K, Chaudhuri KR et al. Cardiovascular and hormonal responses to liquid food challenge in idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Int J Neurosci.* 1994;74:9-16.
58. 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.
59. Mathias CJ. Autonomic diseases: clinical features and laboratory evaluation. *J Neurol Neurosurg & Psychiatry.*2003;74: iii31-iii41.
 60. Chaudhuri KR, Ellis C, Love-Jones S et al. Postprandial hypotension and parkinsonian state in Parkinson's disease. *Mov Disord Nov.*1997;12(6):877-884.
 61. Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R et al. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology.*2002;58:1247–1255.
 62. Kütükçü Y. Parkinson Hastalığında Otonomik Bozukluklar. Editör: Emre M. *Parkinson Hastalığı.* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. s.133-145.
 63. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology.*2004;62:37-40.
 64. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S et al. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Sci.*2003;24:32-34
 65. Turkka JT, Myllyla VV. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol.*1987;26:1-7.
 66. Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T et al. Sweat function in Parkinson's disease. *J Neurol.*1994;241(10):573-576. .
 67. Tolosa E, Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.110-145.
 68. Demirkıran M. Parkinson Hastalığında Disotonomi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji.*2003;1(3):195-199.
 69. Edwards L, Quigley EMM, Hoffman R et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease: 18 month follow-up study. *Mov Disord.*1993;8:83-86.
 70. Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F et al. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord.*1997;12:946-951.
 71. Abbott RD, Petrovitch H, White LR et al. Frequency of bowel movements and the risk of Parkinson's disease. *Neurology.*2001;57:456-462.

72. Stocchi F, Carbone A, Inghilleri et al. Urodynamic and neuropsychological evaluation in Parkinson's disease and multiple systems atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1997;62:507-511.
73. Finazzi-Agro E, Peppe A, D'Amico A et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol*.2003;169:1388-1391.
74. Wermuth C, Stenager E. Sexual problems in young patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*.1995;91:453-455.
75. Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur Neurol*.1992;32:134-140.
76. Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH et al. Hypersexuality in antiparkinsonian therapy. *Clinical Neuropharmacology*.1989;12:375-383.
77. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.2001;71:371-374.
78. Dohanka M, Kanovsky P. Pergolide mesylate can improve sexual dysfunction in patients with Parkinson's disease: the results of an open, prospective, 6-month follow-up. *Eur J Neurol*.2004;11(7):483-488.
79. Mathias CJ, Bannister R. Investigation of autonomic disorders. In: *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 4 th Edition. Oxford: Oxford University Press;2002.p.169-195.
80. Kayıkçıoğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Türk Kardiyoloji Dergisi*. 2001;29:238-245.
81. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. *Clinical Neurophysiology*.2006;117:716-730.
82. Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL et al. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve*.1997;20:1561-1568.

83. Ewing DJ, Campbell IW, Murray A et al. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J* 1978;1:145-147.
84. Quinn NP, Koller WC, Lang AE, et al. Painful Parkinson's disease. *Lancet*. 1986;1:1366-1369.
85. Djaldetti R, Shifrin A, Rogowski Z, et al. Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2004;62:2171-2175.
86. Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's disease: a nine-year follow-up. *Mov Disord*. 2001;16:1120-1122.
87. Fusina S, Conte S, Bertolasi L et al. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:358-366.
88. Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV et al. Abnormal heart rate variability as a manifestation of autonomic dysfunction in hemispheric brain infarction. *Stroke* 1996;27:2059-2063.
89. Colivicchi F, Bassi A, Santini M et al. Prognostic implications of right-sided stroke with insular involvement. *Stroke*. 2004;35:2094-2098.
90. Özdemir Ö, Hachinski V. Brain lateralization and sudden death: its role in the neurogenic heart syndrome. *J Neurol Sci*. 2008;268:6-11.
91. Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM et al. Assessment of Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease: The SCOPA-AUT. *Movement Disorders*. 2004;19(11):1306-1312.
92. Haaxma CA, Helmich RC, Borm GF, Kappelle AC et al. Side of symptom onset affects motor dysfunction in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2010;170(4):1282-1285.
93. Foster PS, Drago V, Skidmore F et al. Parkinsonism Relat Disord. 2009;15(1):20-23.
94. Yust Katz S, Tesler D, Treves TA et al. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14:633-635.

95. Uitti RJ, Baba Y, Whaley NR et al. Parkinson disease: handedness predicts asymmetry. *Neurology*. 2005;64(11):1925-1930.
96. Stochl J, Hagtvet KA, Brozova H et al. Handedness does not predict side of onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2009;24(12):1836-1839.
97. Amick MM, Grace J, Chou KL. Body side of motor symptom onset in Parkinson's disease is associated with memory performance. *JINS*. 2006;12(5):736-740.
98. Foster PS, Drago V, David W et al. Influence of left versus right hemibody onset Parkinson's disease on cardiovascular control. *Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2010;16(2):164 -173.
99. Korpelainen JT, Sotaniemi KA. Asymmetric sweating in stroke: a prospective quantitative study of patients with hemispherical brain infarction. *Neurology*. 1993; 43:1211-1214.
100. Naver HK. Dysfunction of the autonomic nervous system after stroke. Academic Dissertation. Göteborg, Sweden: Göteborg University. 1999