

OTONOMİK DİSFONKSİYON

AUTONOMIC DYSFUNCTION

Serdar KESKEN
Yaşar ZORLU

SUMMARY

The term autonomic dysfunction (or autonomic failure) includes disorders of the autonomic nervous system that appear in the progression of some diseases and causing in various conditions.

Diagnosis has been delayed frequently because of the unknown mechanisms between clinical symptoms and pathophysiology.

In this paper the causes and procedures of autonomic nervous system dysfunction are reviewed.

(Key Words: Autonomic failure)

ÖZET

Otonomik disfonksiyon ya da otonomik yetmezlik kavramları, otonom sinir sisteminin çeşitli nedenlerle ve bazı hastalıkların seyrinde ortaya çıkan bozukluklarını tanımlar.

Semptomların çeşitliliği ve otonom sinir sistemi fizyopatolojisinin yeterince bilinmemesi sıklıkla tanıda gecikmelere neden olur.

Bu yazıda otonomik disfonksiyon nedenleri ve tanı yöntemleri kısaca gözden geçirilmiştir.

(Anahtar Sözcükler: Otonom yetmezlik)

Nöroloji Kliniği

SSK Tepecik Hastanesi 35120-İZMİR

(Uz. Dr. Y Zorlu Şef Yard., Uz. Dr. S Kesken)

Yazışma : Uz. Dr. S. Kesken

Otonom sinir sistemi, sinir sisteminin önemli bir bölümüdür. Fonksiyonlarının önemi ve çeşitliliği nedeniyle sinir sistemi hastalıkları ile uğraşan Nörologları ve viseral bozukluklar nedeniyle de İç Hastalıkları Hekimlerini yakından ilgilendirir. Bu sistem, kompleks santral bağlantıları ve yaygın periferik dağılımı ile canlılığımızın devamını, sürekli değişen iç ve dış çevre koşullarına uyumumuzu sağlar (1,2). Otonomik disfonksiyon ya da otonomik yetmezlik, otonomi sinir sisteminin çeşitli nedenlerle ve bazı hastalıkların seyrinde ortaya çıkan bozukluklarını tanımlar (Tablo:2) (3). Ancak pratikte otonom sinir sistemi üzerinde yeterince durulmadığı da bir gerçektir.

Sinir sisteminin bu önemli bölümü ile ilgili çalışmalar, Galen'e (M.S.2. yüzyıl) kadar uzanır. Günümüze dek bir çok araştırmacı; sistemin anatomisi, işleyişi ve işlevleri konusunda çok sayıda bilgiler sunmuşlardır (4). Auerbach ve Meissner (1864), Henle (1868), Bouchardat ve Pavy (1885), Gaskell (1886); otonomik fonksiyon bozukluklarına değinen ilk araştırmacılar. Daha sonra Bradburg ve Eggleston (1925) idiopatik (postural) hipotansiyon tanımını ortaya atmışlardır (5). Rundles (1945) ve Lamb (1960); savaş pilotlarında ve uzay yolculukları sırasında astronotlarda, yerçekimsizlik nedeniyle gelişen kardiovasküler problemlere yönelik araştırmaları sırasında otonomik yetmezlik kavramını sıkça kullanmışlardır (4,5,6).

Bu inceleme yazısında, otonomik disfonksiyon'a ilişkin bilgiler, klinik ve nedenlere yönelik sınıflama ile test yöntemleri, kısaca tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

KLİNİK VE SINIFLAMA

Otonomik disfonksiyonun neden olduğu çeşitli yakınmalar, hastaların sürekli hekimlere başvurmasına ve hekim değiştirmesine neden olmaktadır. Çoğunlukla kardiovasküler otonomik disfonksiyonun sonucu olarak ortaya çıkan postural (ortostatik) hipotansiyona bağlı; başdönmesi, göz kararması, den-

gesizlik, düşme atakları, çarpıntı gibi yakınmalarla karşılaşmaktadır. İnsanda alt ekstremitelerde, periferde ve visserlerde kanın toplanmasını engelleyen etkin bir kardiovasküler refleks kontrol mevcuttur. Bu mekanizma her türlü iç ve dış etkiye karşı hızlı yanıt verecek durumda olmalıdır. Otonomik yetmezlik başgösterdiğinde, bu denge bozulur ve intravasküler volüm hızlı yer değişimini sağlayamaz (7,8). Postural, kardiovasküler yakınmalar sık olmakla birlikte, gastrointestinal, genitouriner, seksüel ve sekretuar işlevler de bozulabilmektedir. Sistemlere ilişkin yakınmalar (Tablo:1) de sunulmuştur.

TABLO 1: Otonomik Disfonksiyon Yakınma ve Bulguları

-
1. Postural:
Başdönmesi, göz kararması, dengesizlik, düşme atakları, çarpıntı, uçlarda soğukluk.
 2. Sekretuar:
Dış sekresyon, salivasyon ve terleme bozuklukları; ağız kuruluğu, hipersalivasyon, göz kuruması, terleme artışı veya azalması, seборе.
 3. Gastrointestinal:
Yutma güçlüğü, aerofaji, karında gerginlik hissi, hazımsızlık, konstipasyon, kronik diyare ve gece diyareleri.
 4. Ürogenital:
Miksiyon güçlüğü, idrar kaçırma, empotans (ereksiyon ve/veya ejakülasyon bozukluğu).
-

Diabetes mellitus, kronik azotemi, kronik alkolizm, toksik ve nutrisyonel olaylarla, Parkinson Hastalığı gibi primer hastalıklar; ilerleyici bir süreç içinde otonomik işlevleri bozarak bu gibi yakınmalara neden olurlar (9,10,11).

Otonomik disfonksiyonun eşlik ettiği primer hastalık ve sendromlar geniş bir yelpaze oluştururlar. Bu konuyla ilgili otoritelerce birçok sınıflamalar ortaya atılmıştır (3,12). Ancak günümüzde çoğunlukla McLeod (1987)'in periferik ve santral etkilenme temeline dayanan sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo:2) (3).

TABLO 2: Otonomik Disfonksiyonun Sınıflaması
(McLeod, 1987)

1. SANTRAL

- A. Progressif otonomik yetmezlik
 - a. İdiopatik postural hipotansiyon
 - b. Parkinsonien progressif otonomik yetmezlik
 - c. Shy-Drager Sendromunda progressif otonomik yetmezlik
- B. Parkinson Hastalığı
- C. Medulla spinalis lezyonları
- D. Wernicke ansefalopatisi
- E. Diğerleri: Serebrovasküler hastalıklar, multipl skleroz, tabes dorsalis, beyin sapı tümörleri.

2. PERİFERİK

- A. Saf otonomik nöropati:
(Akut ve subakut)
Pandisotonomi, kolinerjik disotonomi, botulismus.
- B. Periferik nöropati ile birlikte otonomik nöropati. (Mikst nöropati)
 - a. Çarpıcı otonomik disfonksiyon: Diabetes mellitus, amiloidoz, akut enflamatuar nöropati, akut intermitten porfiri, Riley-Day Sendromu.
 - b. İlimli otonomik disfonksiyon: Alkolik nöropati, toksik nöropati, vit. B-12 yetmezliği, sistemik lupus eritematosus mikst bağ dokusu hastalığı, kronik enflamatuar nöropati, Fabry Hastalığı.

TABLO 3: Otonomik Disfonksiyon Testleri

- 1. Kardiovasküler
- 2. Farmakolojik
- 3. Terleme ve ısı regülasyonu
- 4. Dış salgı bezleri
- 5. Gastrointestinal
- 6. Ürogenital
- 7. Elektrofizyolojik (deri potansiyelleri)

ANATOMOPATOLOJİ

Otonom yetmezlikte, otonom sinir sisteminin santral ve periferik bölümlerinde histopatolojik, dejeneratif, nörokimyasal (nörotransmittör) değişiklikler olduğu bilinmektedir (2,13,14,15,16).

Santral otonomik kontrolde, hipotalamus önemli bir role sahiptir. Afferent ve efferent bağlantıları ile; kranial sinir çekirdekleri, limbik sistem ve diğer bazal çekirdeklerle ilişkilidir. Ayrıca korteksde parasempatik ve sempatik işlevlerde rol alan özel alanların varlığı da bilinmektedir (2,12,17,18). Santral nedenli otonomik disfonksiyon, klinikte sıklıkla Parkinson Hastalığında gözlenir (Tablo:2) (6). Parkinson Hastalığında ve Shy-Drager Sendromunda (Serebral multisistem atrofi) post-mortem incelemelerde; hipotalamusta, kranial sinir çekirdeklerinde ve bazal ganglionlarda nöronal kayıplara, hücrelerde hyalinize Levy cisimciklerine rastlanır (3, 6, 19, 20).

Periferik otonomik sistem, fonksiyonel ve anatomik olarak; parasempatik ve sempatik bölümlerden oluşmaktadır. Parasempatikler; 3,7,9 ve 10. kranial sinirlerin otonomik lifleri ile medulla spinalisin 2, 3 ve 4. lomber segmentlerinden çıkan periferik sinirlerin otonomik liflerinden oluşmaktadır. Sempatikler ise; medulla spinalisin servikal 8 ile lomber 3 arasındaki segmentlerinden çıkan periferik sinirlerin otonomik liflerinden oluşmaktadır. Her iki sistemin, çeşitli efektör organlarda çok çeşitli ve birbirine zıt işlevleri vardır (2, 3, 21). Sempatik sistem, organizmanın aktivasyonu sırasında oluşan iç ve dış koşullarla uğraş verirken enerji sarfeder ve yorulur. Parasempatikler bu sırada devreye girer ve organizmanın dinlenmesini enerji toplamasını sağlarlar. Parasempatik ve sempatik lifler çeşitli klinik durumlardan etkilenirler (Tablo : 2) (13,15). Diabetes mellitusta, toksik ve nutrisyonel nöropatilerde, amiloidoz ve kronik alkolizme bağlı nöropatilerin seyrinde hastalık süresi ile artan oranlarda; myelinli liflerde aksonal yıkım, vakuolizasyon ve sekestrasyonlara rastlanır (15,22). Prevertebral sempatik ganglionlarda dendritlerde şişme, mezenterik sinirler ve visseral pleksuslarda preganglionik parasempatik liflerde dejenerasyon bulguları sık görülmektedir (10, 13, 15).

OTONOM FONKSİYON TESTLERİ

Otonom sistemi değerlendirmede kullanılan çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bunların bir bölümü kullanım ve uygulama güçlükleri nedeniyle terk edilmiştir. Halen uygulama alanı bulan otonomik disfonksiyon tanı yöntemleri güvenilir sonuç vermektedir. Ancak ilgili kliniklerin birlikte çalışmasını da gerektirecektir. Seçilmiş, güvenli test yöntemleri dört grupta toplanabilir (1, 12, 28).

1. Kardiovasküler testler

– İstirahat nabızı: Hastanın 15 dakika yatak istirahati sonucu EKG trasesinde sayılan kardiyak vuru sayısı dakikada 100 ve üstünde ise parasempatik tutuluğu destekler.

– Derin solunum testi: 1 dakikada 6 derin solunum sonrası hastanın EKG trasesinde en uzun ve en kısa R-R aralığı saptanır. İki aralık arasında kalb atım hızı 10 vuru/dak. dan küçük ise parasempatik tutuluğu destekler.

– Ayakta durmaya kalb hızı yanıtı: İstirahat halinde iken ayağa kaldırılan hastada EKG trasesinde 30 ile 15. vurunun R-R aralıklarının milisaniye (mS) cinsinden birbirine oranı 1,04 ve bundan küçükse sempatik tutuluğu destekler.

– Valsalva oranı: Hastaya basitçe Valsalva manevrası yaptırılırken EKG trasesinde 15 saniye içinde geçen en uzun ve en kısa R-R aralıklarının milisaniye (mS) cinsinden birbirine oranı 1,10 ve bundan küçükse parasempatik tutuluğu destekler.

– Postural hipotansiyon aranması: Tam istirahatte ve ayağa kaldırıldıktan 1 dakika sonra ölçülen sistolik arteriel basınç farkı 30 mmHg ve daha fazla düşme eğiliminde ise sempatik tutuluğu destekler.

2. Pupil reaksiyon testleri

– Pilokarpin testi: %0,16 lık pilokarpin hidroklorid solusyonu, normal oda ışığında pupil çapları ölçülüp kaydedildikten sonra her iki göze damlatılır. 10, 30, 45 ve 60. dakikalarda pupil çapları tekrar ölçülür. Normalde beklenen myozis gelişmezse pa-

rasempatik tutuluğu destekler (12, 28).

– Fenilefrin testi: % 0,1 lik fenilefrin hidroklorid solusyonu, her iki göze pilokarpin testinde olduğu gibi uygulanır. Midriazis gelişmesinde defekt sempatik tutuluğu destekler (23, 24, 28).

3. Lakrimal sekresyon testi (Schirmer Testi): Her iki göz dış konjunktiva kesesine özel test kağıtları yerleştirilir. 5 dakikalık basal gözyaşı salgısı kağıt üzerinde 5 mm den az ilerledi ise parasempatik defekt sözkonusudur (23, 25).

4. Deri potansiyel kayıtlaması: Avuç içi ve el sırtı ile ayak tabanı ve ayak sırtına uygulanan yüzeyel elektrodlar EMG cihazına bağlanır. Uyarıcı bipolar elektrod ile üst ekstremitede median, alt ekstremitede peroneal sinirler 0,2 mS süreli 40 mA gücünde elektrik şok ile uyarılarak deri potansiyelleri kaydedilir. Kaydedilen potansiyelin latans (S) ve amplitüd (mV) değerleri, normal değerlerle karşılaştırıldığında latans uzaması, amplitüd düşmesi sempatik tutuluğu lehine değerlendirilir (26, 27).

Literatürde yer alan diğer test yöntemleri de grub başlıkları altında tablo halinde toparlanılmaya çalışılmıştır (Tablo: 3) (1, 12, 28).

YORUM

Otonom sinir sisteminin anatomisi, fizyolojisi ve farmakolojisi yakın zamana kadar iyi bilinmemekteydi. Tıp teknolojisi ve moleküler nörobiyolojide ortaya konulan yenilikler bu konuda bir çok bilinmeyi açıklığa kavuşturmuştur. Araştırmalar çoğunlukla hayvanlar üzerinde yapılmakta, farmakolojik testler ve elektriksel stimülasyon yöntemleri kullanılmaktadır (1, 13, 14). Santral otonom yapılarla, santral kimyasal defektlerin ilişkisi derinlemesine araştırılmaktadır. Özellikle inferior oliver nukleusta, dentat nukleusta ve gama amino butirik asit (GABA) içeren nukleuslarda nöro-ileticilerde azalma olduğu bilinmektedir. Bu gibi yapılarda hücre kayıpları ile paralel oranda glutamat ve as-

partat düzeyinde de azalma olduğu bildirilmektedir. Ayrıca bazı önemli iletim birleşmelerinde de norepinefrin düzeylerinde kayıplar gözlenmektedir (15, 17, 21).

Son araştırmalarda; kardiovasküler ve solunumsal işlevlerin pontin parabrakial nukleusta (PPN) ve nukleus traktus solitariusta (NTS) oluştuğu ve buralardan da rostroventrolateral medullaya (RVLM) projekte olduğu gösterilmiştir. Bu iki yapının baroreseptör ve kemoreseptör reflekslerin merkezi olduğu bilinmektedir (8, 29, 30).

Bir çok sistemik ve nörolojik hastalığın seyrine eşlik eden otonomik disfonksiyon, santral nedenle en çok Parkinson Hastalığında karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanısıra daha çok postural hipotansiyonla seyreden ilerleyici idiopatik otonomik yetmezlik tablosunu da gözardı etmemek gerekmektedir (19, 20, 31, 32, 33).

Periferik nedenli otonomik disfonksiyon ise çoğunlukla Diabetes Mellitusa eşlik eder (10, 11, 31). Alkolik ve toksik nöropatiler, amiloidoz, akut ve kronik enflamatuar süreçler, bazı bağ dokusu hastalıkları ve sistemik lupus eritematosus ile porfiride de periferik etkilenme sonucunda otonomik disfonksiyon ortaya çıkabilmektedir (Tablo: 2).

Klinisyene, primer hastalık tablosu ile ilişizmiş gibi görünen bazı yakınmaların erken çözümünde, seçilmiş test yöntemlerinin uygulanması soruna yardımcı olacaktır, kanaatindeyiz. İlgili kliniklerin yakın işbirliği ile söz konusu testler kolaylıkla uygulanarak, faydalı sonuçlar elde edilebilir.

TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Ortostatik hipotansiyonda fludrokortizon'un günde 0,1 mg ile başlayan ve yavaş yavaş artırılan dozlarının faydalı olduğu ifade edilmektedir. Efedrin ve fenilefrin hidroklorid gibi sempatomimetik ilaçların da kullanıldığı, yanısıra dihidroergotamin'in de venöz damar yatağında vazokonstriktör etkili olduğu bildirilmektedir. Monoaminooksidaz inhibitörleri ile tiramin'in kombine kullanılmasının özellikle postural hi-

potansiyona etkili olduğu saptanmıştır.

Santral iletimde sempatik aktiviteyi bloke eden klonidin, periferik alfa-2 agonist etkisi ile primer venokonstriksiyona yol açarak yine bazı hastalarda yararlı olmaktadır (12, 28, 33).

Prostaglandin inhibitörlerinden indometazin; fludrokortizon ile kombine halde kullanılmaktadır. Pnopropranolol, metaklopramid, kafein, pindolol, prenalterol gibi bazı ilaçlardan da çeşitli etkileri nedeniyle faydalanıldığı bildirilmektedir.

Domperidon ise vagal ve splanknik parasempatik bloker etkisinden yararlanılarak kusma, gastrik regürjitasyon ve özofagus atonilerinde kullanılmaktadır (7).

Tedavide yararlı olduğu söylenen ilaçların çoğu ülkemizde çeşitli isimlerle piyasada bulunmaktadır. Klinisyen, asıl hastalık olgusuna yönelik tedavi yanında; bu ilaçların da faydalı etkilerinden yararlanarak iyi sonuç alabilir.

KAYNAKLAR

1. Appenzeller O. *The Autonomic Nervous System*. 3- Amsterdam, Elsevier: 1982; 524
2. Clark GR. (Çev. Zileli T.) *Manter and gatz's essentials of clinical neuroanatomy and neurophysiology*. Ankara. Hacettepe Üniv Yay. 1979; 123-37.
3. Mc.Leod JG, Tuck RR. *Disorders of the autonomic nervous system, Part 1, Pathophysiology and clinical features*. *Ann Neurol*. 1987; 21: 419-30.
4. White JC, Smithwick RH. *The Autonomic Nervous System*. New York. 1948; 469.
5. Bradbury S, Eggleston C. *Postural hypotension: a report of three cases*. *Am J Heart*. 1925; 1: 73-86.
6. Qrskov L. *Autonomic function in Parkinsonian patients relates to duration of disease*. *Neurology*. 1987; 37: 1173-8.
7. Destee A. *Orthostatic hypotension due to diabetic autonomic neuropathy? Treatment with domperidone*. *Arch Neurol*. 1987; 44: 11-2.
8. Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. *Diabetic autonomic dysfunction, blood pressure and sleep*. *Ann Neurol*. 1985; 18: 670-5.
9. Caird FI, Andrews GD, Kennedy RD. *Effect of posture on blood pressure in the elderly*. *Br Heart J*. 1973; 35: 527-30.

10. Jeyarajah R. Autonomic function tests in non-insulin dependent (Type 2) diabetic patients and apparently healthy volunteers. *Chron J Disease*. 1986; 39: 479-84.
11. Krönert K. Reduced intraindividual variability of repeated cardiovascular reflex tests: an additional marker of autonomic neuropathy in insulin dependent (Type 1) diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 1986; 23: 279-89.
12. Bannister R. *A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Oxford. Oxford University Press. 1983: 666.
13. Cowen T, Thrasivoulou Cb Cerebrovascular nerves in old rats show reduced accumulation of 5-hydroxytryptamine an lose of nerve fibres. *Brain Res*. 1990; 513: 237-43.
14. Ewing DJ. Clinical aspects of primary and secondary autonomic failure. *Neurol Neurosurg*. 1991; 4: 539-44
15. Yaghaski S, Sima FAA. Diabetic neuropathy in BB rat. Ultrastructural and morphometric changes in parasympathetic nerves. *Diabetes*. 1986; 35: 733-43.
16. Yasui Y, Cechetto DF, Saper CB. Evidence for a cholinergic projection from the pedunculopontine tegmental nucleus to the rostral ventrolateral medulla in the rat. *Brain Res*. 1990; 517: 19-25.
17. Polinsky JR. Pharmacology of the autonomic nervous system in man. *Neurol Neurosurg*. 1991; 4: 533-8.
18. Talman WT. Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. *Ann Neurol*. 1985; 18: 1-12.
19. Appenzeller O, Goss JE. Autonomic deficits in Parkinson's Syndrome.. *Arch Neurol*. 1974; 24: 50-7
20. Goetz CG, Lutge W, Tanner MC. Autonomic dysfunction in Parkinson' disease. *Neurology*. 1986; 36: 73-5.
21. Senard JM. Decreased high affinity state in platelet α -2 adrenoceptors from diabetic patients with orthostatic hypotension. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71: 311-7.
22. Ryder R, Kennedy RI, Newrick Pg, Wilson RM, Ward JD, Hardisty CA. Autonomic denervation may be prerequisite of diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetic Med*. 1990; 7: 726-30.
23. Kumral K, Selçuki D, Çolakoğlu Z, Yaycıoğlu S. Saf pandizotonomi. *Nörolojik Bilimler Dergisi*. 1990; 7: 48-50.
24. Lowenstein O. Miosis in Argyll-Robertson Syndrome and related pupillary disorders. *Arch Ophthalmol*. 1986; 55: 356-70.
25. Hanson J, Fikentscher R, Roseburg B. Schirmer's test of lacrimation, its clinical importance. *Arch Otolaryngol*. 1985; 101: 293-5.
26. Ertekin C, Ertekin N, Mutlu S, Alnuş S, Akçam A, Skin potentials (SP) recorded from the extremities and genital regions in normal and impotent subjects. *Acta Neurol Scand*. 1987; 76: 28-36.
27. Knezewic W, Bajda S. Peripheral autonomic surface potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 25: 126-33.
28. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system, Part 2, Investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987; 22: 519-29.
29. Kronenberg MW, Forman Mb, Onrot J, Robertson D. Enhanced left ventricular contractility in autonomic failure: Assesment using pressure volume relations. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 40: 1334-42.
30. Spyer KM. Physiology of the autonomic nervous system: CNS control of the cardiovascular system. *Neurol Neurosurg*. 1991; 4: 528-32.
31. Bennet T, Farquar IK, Hosking DJ, Hampton JR. Assesment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patient with diabetes mellitus. *Diabetes*. 1983; 27: 1167-74.
32. Ewing DJ. The clinical features of non-diabetic autonomic failure. *Scot Med J*. 1990; 35: 35-8.
33. Ziegler MG. Postural hypotension. *Prev Med*. 1980; 31: 239-45.