

Parkinsonizm temelinde ortostatik hipotansiyona güncel bakış

Current overview of orthostatic hypotension on the basis of parkinsonism

Dilek Işcan¹, Selim Selçuk Çomoğlu²

¹Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Ortostatik hipotansiyon (OH) ortostazdan sonraki 3 dk içinde veya tilt masası testinde baş 60° yukarı kaldırıldığında sistolik kan basıncının en az 20 mmHg veya diyastolik kan basıncının 10 mmHg azalması olarak tanımlanır. Ortostatik hipertansiyonun nörojenik ve non-nörojenik nedenleri vardır. Artan yaşlı nüfus ve nörodejeneratif hastalıklarla birlikte OH'nin de görülme sıklığı artmaktadır. Bu nedenlerle en sık ikinci nörodejeneratif hastalık olan Parkinson hastalığı ve parkinsonizmde OH ile ilgili yenilikleri sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Ortostatik hipotansiyon, Parkinson hastalığı, parkinsonizm, sinükleopati.

ABSTRACT

Orthostatic hypotension (OH) is defined as a decrease of at least 20 mmHg in systolic blood pressure or 10 mmHg in diastolic blood pressure within 3 min after orthostasis or when the head is raised to 60° in the tilt table test. Orthostatic hypotension has neurogenic and non-neurogenic causes. The incidence of OH increases with increasing elderly population and neurodegenerative diseases. For these reasons, we aimed to present the new developments related to OH in Parkinson disease, the second most common neurodegenerative disease, and parkinsonism.

Key Words: Orthostatic hypotension, Parkinson disease, parkinsonism, synucleopathy.

Tıp alanındaki gelişmelerin sonucu olarak artan yaşlı nüfusla birlikte başta Alzheimer hastalığı ve ardından Parkinson hastalığı (PH) olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar artış göstermiştir. Parkinson hastalığının hem kendi klinik seyri sırasında hem de kullanılan

ilaçlar nedeniyle ortostatik hipotansiyon (OH) gelişebilmektedir. Ayrıca, idiopatik PH ve Parkinson plus sendromlarının ayırıcı tanısında OH önemli bir klinik bulgudur. Ortostatik hipotansiyonun morbidite ve mortalite ile ilişkili oluşu son zamanlarda

İletişim adresi / Correspondence: Dr. Dilek Işcan. Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 51000 Niğde, Türkiye.
E-posta (e-mail): dilekiscann@gmail.com

Geliş tarihi / Received: 13 Kasım 2024 Kabul tarihi / Accepted: 18 Haziran 2025 Online yayın tarihi / Published online: 13 Ağustos 2025

Atır:

Işcan D, Çomoğlu SS. Parkinsonizm temelinde ortostatik hipotansiyona güncel bakış. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2024;27(1):1-13.
doi: 10.5606/phhb.dergisi.2024.26.

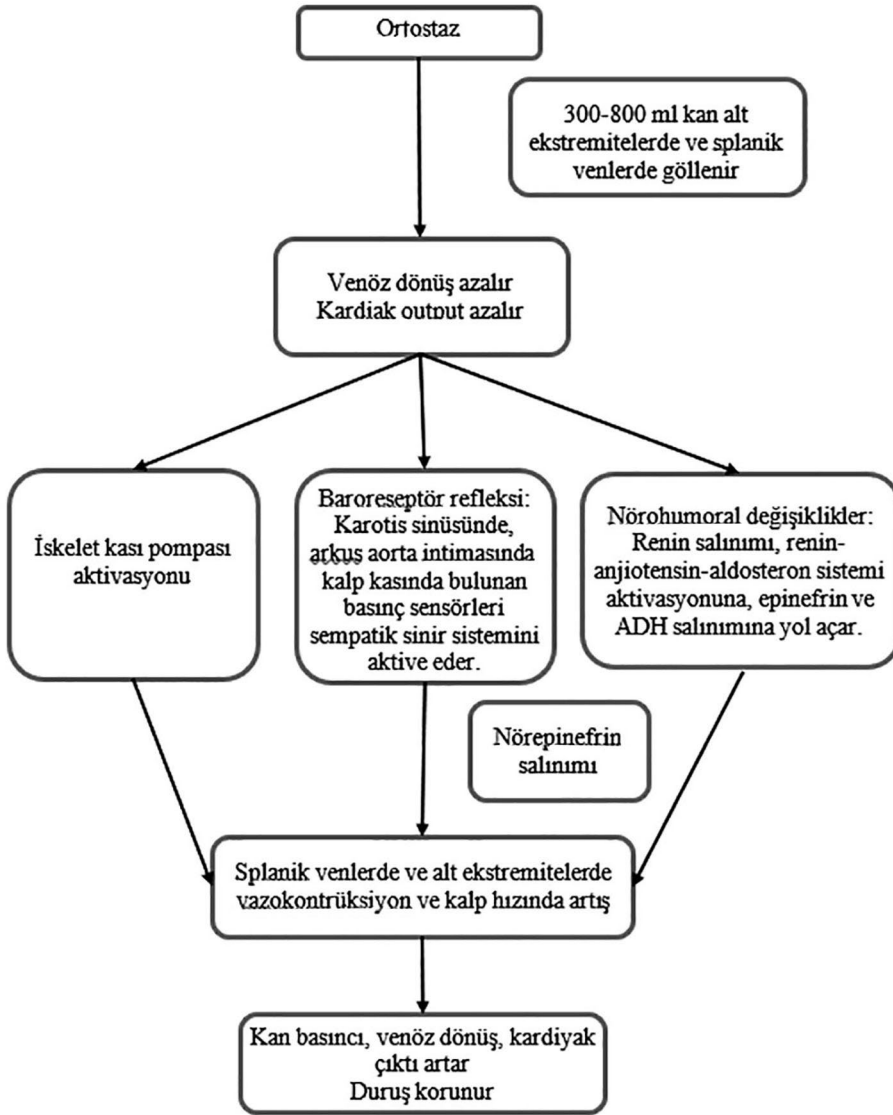
bu konuya olan ilgiyi artırmıştır. Ortostatik hipotansiyon gün geçtikçe daha sık karşılaşılan ve yaşam kalitesi ile ilişkili önemli bir bulgu olması nedeniyle bu derlemenin yazılmasına gerek duyulmuştur.

Postural hipotansiyon olarak da adlandırılan OH, ayağa kalkınca kan basıncı (KB)'nda fazla düşüş olması olarak tanımlanmaktadır. Daha detaylı olarak, OH ortostazdan sonraki üç dakika içinde veya tilt masası testinde baş 60° yukarı kaldırıldığında sistolik kan basıncı (SKB)'nın en az 20 mmHg veya diyastolik kan basıncı (DKB)'nın 10 mmHg azalması olarak tanımlanabilir.^[1,2] Kan basıncı düşüşünün üç dakikadan fazla ayakta durmanın ardından meydana geldiği durum gecikmiş OH olarak adlandırılır. Sistolik kan basıncında en az 40 mmHg veya DKB'de en az 20 mmHg olan daha belirgin bir KB düşüşünün, ayağa kalktıktan hemen sonra (15 saniye içinde) gözlemlendiği duruma başlangıç OH adı verilir; bu OH tipinde, KB değerleri hızla (<40 saniye içinde) düzelir.^[3] Ortostatik hipotansiyonun klasik semptomları ise sersemlik, baş dönmesi, göz kararması, bulantı, bayılma hissi ve senkopdur.^[4] Ortostatik semptomlar hasta yatar pozisyonundan oturur pozisyona geçtiğinde ya da ayağa kalktığında ortaya çıkar, yatar pozisyona geçtiğinde ise beyin ve diğer organların kan akımı sağlandığı için kaybolur.^[4] Semptomlar yetersiz fizyolojik kompanzasyon ve organ hipoperfüzyonundan kaynaklanır. Otonom sinir iletimi (OSS)'ni etkileyen bozukluklarla ve yaşla birlikte sıklığı artar ve orta yaşlı nüfusta %5-10 iken 60 yaşın üzerindeki kişilerde %20'nin üzerine çıkar.^[5] Açıklanamayan senkop ve şiddetli ortostatik intoleransla gelen hastaların dörtte biri kadarında OH vardır.^[6] İlk tedavi, altta yatan nedene ve potansiyel olarak neden olan ilaçların ayarlanmasına odaklanır. Farmakolojik olmayan stratejiler arasında diyet değişiklikleri, kompresyon giysileri, fiziksel manevralar ve semptomları şiddetlendiren ortamlardan kaçınma yer alır. Birkaç büyük meta-analizde, Ortostatik hipotansiyonun tüm nedenlere bağlı mortalitenin göreceli riskinde %50'ye kadar artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[7,8]

ORTOSTATİK HİPOTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Supin pozisyonundan dik pozisyona geçildiğinde, yer çekimine bağlı olarak 300-800 mL kan alt ekstremiteler ve splanik venlerde birikir ve venöz dönüşte geçici azalma meydana gelir. Atım hacmi ve kardiyak debi %40'a varan oranda azalır, son olarak da KB düşer.^[3,9] Sonuç olarak, Şekil 1'de gösterildiği gibi karotis sinüsünde ve arkus aortada bulunan baroreseptörlerden yükselen KB düzenleyici reflekslerin aktivasyonu, sempatik sistemin uyarılmasına ve kalp hızı (KH)'nın, venöz dönüşün, kardiyak kontraktilitenin artmasına ve vasküler tonusu artıran parasempatik sistemin aktivitesinin azalmasına neden olur. Böylece KB seviyeleri düzelir. Periferik vasküler dirençteki artış, KB restorasyonuna ana katkıda bulunan etkidir, kalp hızındaki artış ise tamamlayıcı etki gösterebilir. Ayakta durmaya normal yanıt SKB'de 5-10 mmHg'lık düşme, DKB'de 5-10 mmHg'lık yükselme ve kalp hızında 10-25 atım/dakikalık artıştır. Uzun süreli ayakta durmada ise Renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur ve vazopressin salgılanır, kan hacmini ve KB'yi yükseltir.^[9,10]

Ayakta KB'nin korunması OSS'nin görevidir. Tablo 1'de de gösterildiği gibi OH nedenleri üçe ayrılır: İlaçlar, intravasküler hacim kaybı ve nörojenik OH. Yaşlılarda birden çok neden bir arada olabilir.^[3] Tüm antihipertansifler, antidepresanlar ve antiparkinson ilaçları OH yapabilir.^[11,12] Otonom sinir iletimi normal çalışsa da intravasküler hacmin azalması OH'ye neden olabilir.^[3] Otonom sinir iletimi korunmadığı durumda ise nörojenik OH gelişir. Asıl neden sempatik sinirlerden norepinefrin salınımının azalmasıdır, diğer nedenlerde KH 15 atımdan fazla artarken nörojenik OH'de KH <10-15 atım artar.^[3] Kalp hızı/SKB oranı <0.5 ise nörojenik OH'yi gösterir.^[13] Nörojenik olmayan OH, birincil otonomik bozukluk olmaksızın azalmış kardiyak çıktı ve/veya bozulmuş vazokonstriksiyondan kaynaklanır.^[14] Primer nörojenik OH olan hastalıklar: Parkinson hastalığı, multi sistem atrofi (MSA), Lewy cisimcikli demans



Şekil 1. Ortostazda kan basıncı düzenlenmesi^[11]

(LCD), pür otonomik yetmezlik (POY) gibi sinükleopatilerle seyreden nörodejeneratif hastalıklardır.^[15]

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA ORTOSTATİK HİPOTANSİYON

Parkinson hastalığı motor ve non-motor semptomlarla karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Ortostatik hipotansiyon PH'de sık görülen non-motor semptomlardan biridir, ancak genel olarak hastalığın ileri evresinde görüldüğü düşünülse de,^[16] son zamanlarda prodromal belirti olabileceğine dair çalışmalar da vardır.^[17] Henüz fikir birliği bulunmamakla

birlikte, POY'lerin prospektif olarak izlendiği bir çalışmada, 74 hastanın 19'unda (%25.6) dört yıl içinde PH veya LCD, altısında (%8) ise MSA geliştiği bildirilmiştir. Bu bulgular, OH'nin, parkinsonizmin prodromal bir belirtisi olabileceğini düşündürmektedir.^[18] Bazı çalışmalarda da OH olanlarda PH riskinin arttığı bildirilmiştir.^[19,20] Bunun aksini belirten bir çalışmada genel yaşlı nüfusta OH'nin PH riskinin artmasıyla ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür.^[21] Nörojenik OH'li bireylerde PH ve diğer otonom sinükleinopatiler (LCD ve MSA) geliştirme riskini tahmin edebilen biyobelirteçlerin tanımlanması, halen aktif bir

Tablo 1. Ortostatik hipotansiyon nedenler^[15]

İlaç ilişkili	İntravasküler hacimde nörojenik azalma	Nörojenik	
		Primer	Sekonder
Antihipertansifler (alfa blokörler, alfa-2 agonistler, vazodilatörler, diüretikler, beta blokörler)	Kanama		
Diğer vazoaaktif ilaçlar (fosfodiesteraz 5 inhibitörleri)	Dehidratasyon	Parkinson hastalığı	Diyabetes mellitus
Antidepresanlar (trisiklikler)	Diare	Pür otonomik yetmezlik	Kronik böbrek yetmezliği
Parkinson ilaçları (dopaminerjik ajanlar, antikolinerjikler)	Kusma	Multi sistem atrofi	Esansiyel hipertansiyon
Narkotikler ve sedatifler	Kalp yetmezliği	Lewy cisimcikli demans	Amiloidoz
Bromokriptin	Venöz göllenme	Familiyal disotonomi	Otoimmün hastalıklar
		Guillain-Barre sendromu	Paraneoplastik sendrom
			Alkolizm
			Endokrin bozukluklar
			Multipl miyelom
			Serebrovasküler hastalıklar
			HIV enfeksiyonu
			İnce lif nöropatisi (B12 eksikliği, Hepatit C, Chagas hastalığı toksinler)

araştırma alanıdır. Sonuç ise, izole nörojenik OH'lı hastaların sıkça takip edilmesi gerektiğidir.

Parkinson hastalığında OH prevalansını araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur. Baschieri ve ark.nın^[22] erken evre PH'lerde yaptığı çalışmada %8'inde nörojenik OH saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise PH hastalarının %30-50'sinde OH bildirilmiştir, PH hastası olanlarda, olmayanlara kıyasla anlamlı olarak artış saptanmıştır.^[23] Baschieri ve ark.^[22] gecikmiş OH'ye dikkat çekmiş, bazı hastalarda >3 dk'dan daha uzun süre ortostazda OH gelişmiş ve gecikmiş OH'lere de bakıldığında prevalansın artabileceğini belirtmişlerdir. Ortostatik hipotansiyon hastalık süresi ve yaşla sıklığı artmaktadır. Ancak çoğu durumda asemptomatiktir ve PH hastalarının yalnızca %15-20'sinde semptomatik nörojenik OH bulunmaktadır.^[23] Ortostatik hipotansiyon görülen Parkinson hastalarının yaklaşık üçte birinde organ hipoperfüzyonu sonucu semptomatik OH

görülür.^[23] Ayrıca gecikmiş OH artmış mortalite ile ilişkilidir.^[24]

Usnich ve ark.nın^[25] çalışmasına göre glukoserebroidaz (GBA) genindeki varyantları taşıyan PH hastaları (GBA-PH), idiyopatik PH hastalarına kıyasla daha sık ortostatik semptomlardan muzdariptir.

Parkinson hastalığında OH çoğunlukla nörojeniktir ama ilaç ilişkili non-nörojenik nedenlerle de ortaya çıkabilir. Nörojenik OH, ayağa kalktıktan sonra sempatik postganglionik nöronlardan yetersiz norepinefrin salınımı nedeniyle meydana gelir ve PH de kardiyovasküler otonom disfonksiyonun birincil yansımasıdır.^[26] Ortostatik hipotansiyona azalmış bir KH yanıtı, nörojenik etiolojinin önemli bir belirteçidir.^[27] Sistemik periferik direncin adaptasyonunun sempatik sinir dejenerasyonu nedeniyle düzensiz olduğu ve böylece OH'yi teşvik ettiği ortaya çıkmıştır.^[28] Ek olarak, parasempatik sinir liflerinin dejenerasyona uğradığı ve böylece OH'ye katkıda bulunduğu

bildirilmiştir.^[29] Ancak hipovolemi, KB düşürücü etkiye sahip ilaçlar ve kalp yetmezliği de nörojenik olmayan OH'ye neden olabilir.

Ortostatik hipotansiyon, PH'de de ayağa kalkıldığında gelişen ve uzanarak iyileşen senkop, açıklanamayan düşmeler, baş dönmesi, bilişsel bozukluk, bulanık görme, dispne, yorgunluk, omuz, boyun veya bel ağrısı ile kendini gösterir. Bazı hastalarda, OH hem ayağa kalkıldığında KB'nin ne kadar düştüğüne hem de bireysel adaptif serebral otoregülasyon mekanizmalarına bağlı olarak asemptomatik kalabilir.^[23] Şiddetli olduğunda, nörojenik OH senkop ve düşmelerle ilişkili akut morbidite ve hastaneye yatışlara neden olabilir.^[30]

Ortostatik hipotansiyon zemin hazırlayan nedenler arasında yemek yeme, sıcağa maruz kalma, ateş yüksekliği, anemi, uzun süreli yatak istirahati, hiperventilasyon, alkol alımı ve fiziksel egzersiz bulunur. Bu durumda, KB egzersiz yaparken düşmeye başlar, ancak hastalar genellikle egzersizin kesilmesinden kısa bir süre sonra senkop veya presenkop yaşarlar.^[31]

Nörojenik OH'li hastaların yaklaşık %50'sinde, baroreflaks disfonksiyonu ve bugüne kadar tam olarak anlaşılamamış diğer mekanizmalar, supin hipertansiyona (SH) neden olabilir; bu hipertansiyon şiddetli olabilir ve gece uykusu sırasında birkaç saat sürebilir.^[32] Supin hipertansiyonu olan hastalarda OH varlığı için SKB'deki düşüş en az 30 mmHg olmalıdır.^[33] Supin hipertansiyon genellikle asemptomatik olsa da, uzun vadede hedef organ hasarına (örneğin böbrek ve kalp yetmezliği, serebral beyaz cevher hiperintensiteleri ve demans) neden olabilir; bu durum diğer hipertansiyon türlerinden farklı değildir.^[34] Yatmadan önce alkol tüketmek nokturnal nörojenik SH'yi azaltmaya yardımcı olabilir. Bununla birlikte, alkollü içecekler viseral damarları genişletip kan basıncını düşürebilse de alkol tüketiminin SH için bir tedavi olarak önerilmediğini belirtmek önemlidir.^[31]

Parkinson hastalığı tedavisinin başlıca ilacı levodopa da OH'ye neden olabilir,

hipotansiyonu kötüleştirebilir.^[35] Ancak tedavi edilmemiş motor semptomlar ayrıca hareketsizliğe ve fiziksel kondüsyon bozukluğuna yol açabilir, bu da OH'nin şiddetini daha da kötüleştirebilir.^[36] Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Parkinson hastalığında OH'nin varlığı daha hızlı hastalık ilerlemesi, daha kısa sağkalım süresi ve düşmelerle ilişkilidir.^[30] Ortostatik hipotansiyonu olan ve olmayan PH hastalarının uzunlmasına takibi de OH ile bilişsel bozukluk ve demans arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[37] Bu ilişkinin tekrarlayan serebral hipoperfüzyona ikincil olduğu tahmin edilmektedir.^[38]

MULTİ SİSTEM ATROFİDE ORTOSTATİK HİPOTANSİYON

Multi sistem atrofi, levodopaya zayıf yanıt veren parkinsonizm, ataksi, piramidal belirtiler ve şiddetli otonomik yetmezlik ile karakterize nadir bir nörodejeneratif hastalıktır. Ortostatik hipotansiyon, MSA'daki merkezi vasküler otonomik yetmezliğin ana özelliğidir.^[39] Substantia nigra striatum, serebellum, pons ve inferior olive ile otonomik fonksiyonda rol oynayan beyin sapı ve omuriliği etkileyen nadir bir nörodejeneratif hastalıktır.^[40] Motor fenotipe göre MSA iki alt tipe ayrılır; MSA-P (MSA-Parkinsonizm) ve MSA-C (MSA-Serebellar). Prodromal evrelerde izole otonomik şikayetler nedeniyle MSA'lı hastalar öncelikle kardiyolog veya ürolog gibi diğer uzmanlara başvurabilirler.^[41] Multi sistem atrofi hastalarının %5 ile %30'u, başka herhangi bir motor semptom gelişmeden birkaç yıl önce ürogenital ve kardiyovasküler otonomik semptomlar gösterebilir.^[42] Multi sistem atrofili hastaların yaklaşık %50'sinde OH semptomları erken bir aşamada gelişir.^[43] Pür otonomik yetmezlik hastalarının prospektif incelemesi sonrasında MSA ve PH tanısı konulan bir çalışmada OH erken yaşta başlayanların MSA tanısı aldığı görülmüştür.^[18] Multi sistem atrofili hastaların %70-80'inde OH görülür.^[44] Multi sistem atrofide gecikmiş OH varlığını araştırmak için ayakta 10. dakikada KB'ye bakılması nörojenik OH duyarlılığını %18 artırır.^[44] Parkinson hastalığında OH'nin

ana mekanizmaları beyin sapının lezyonları, sempatik denervasyon ve postganglionik etkilenme iken, MSA'da bu durumdan yalnızca merkezi sinir sistemi hasarları sorumludur.^[45] Kardiyovasküler refleks testi, eğik masa testi ve Valsalva manevrası, MSA-P'den PH'yi ayırmaya yardımcı olabilir.^[46] Otonomik yetmezliğin erken başlangıcı, MSA'yı, otonomik yetmezliğin tipik olarak daha ileri hastalık evrelerinde geliştiği PH'den^[47] ve varsa daha hafif otonomik yetmezlik formları gösteren edinilmiş veya kalıtsal serebellar ataksi nedenlerinden ayırır.^[48] Ortostatik hipotansiyondan muzdarip MSA'lı hastaların bir yıllık takipte bilişsel bozulma riskinin önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür.^[49]

PROGRESİF SUPRANÜKLEER PALSI (PSP)'DE ORTOSTATİK HIPOTANSİYON

Progresif supranükleer palsy, merkezi sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde dört tekrar dizisine sahip tau izoformunun (4R-tauopati) birikmesiyle karakterize sporadik bir tauopatidir.^[50] Önce MSA klinik tanısı almış olan patoloji ile PSP tanısı alan 14 hastanın ikisinin tıbbi kayıtlarında OH kaydedilmiştir.^[51] Başka bir çalışmada da PSP'de şiddetli OH'nin yaygınlığı %15 oranında bulunmuştur.^[52] Liu ve ark.nın^[53] çalışmasında ise hiçbir PSP hastasında OH bildirilmemiştir. Van Gerpen ve ark.,^[54] adrenerjik sistemin PSP'de nispeten korunduğu sonucuna varmış, buna karşın kardiyovagal fonksiyon indekslerinin diğer Parkinson plus sendromlarına (MSA, LCP) benzer şekilde anormal olduğu belirtilmiştir. Bunlar göz önünde bulundurulduğunda OH'nin PSP patolojisinin öngörücü bir özelliği olmadığı, PSP'de ön planda OH beklenmediği sonucuna varılmıştır.^[55]

LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS'DA ORTOSTATİK HIPOTANSİYON

Alzheimer hastalığından sonra en sık demans nedeni olan LCD'de parkinsonizm, dalgalanan biliş, bunama, görsel halüsinasyonlar, REM uyku davranış bozukluğu (RUDB) ve otonomik disfonksiyon dahil olmak üzere klinik belirtiler çeşitlidir.^[56,57] Erken evre demanstan itibaren

otonomik tutulum görülmeye başlar.^[58] Ortostatik hipotansiyon LCD'de hastalık yükünü artırır. Ortostatik hipotansiyonun demansla ilişkisi diğer parkinsonizmlere göre LCD'de daha belirgindir.^[56] Multi sistem atrofi sadece sempatik preganglionik lezyon içerirken, PH, LCD hem sempatik preganglionik lezyon, hem postganglionik nöroadrenerjik lezyon içerir.^[59] Işık ve ark.nın^[57] metaanaliz çalışmasında 662 hastanın %50.8'inde OH olduğu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sekiz kat fazla olduğu görülmüştür.^[57] Lewy cisimcikli demans tanılı kadınlar OH'den daha az etkilenmişlerdir. Bu durumun LCD'nin erkeklerde daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.^[60] Demans tanısının OH riskini artırmasıyla^[61] paralel olarak LCD tanısı da OH riskini artırmaktadır.^[62] Bunun tersi olan OH olanlarda bilişsel bozukluk riskinin artması da diğer sinükleopatilerdeki gibi geçerlidir.^[63]

ORTOSTATİK HIPOTANSİYONDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

Ortostatik hipotansiyon tanısı koymak ve OH'yi tedavi etmek önemlidir, çünkü günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar, düşmelere neden olur, yaşam kalitesini etkiler.

Ortostatik hipotansiyon tanısı konulduğunda, dehidratasyon, anemi veya enfeksiyonlar gibi nörojenik olmayan nedenler ve alevlendirici faktörler ekarte edilmelidir. İlaç programı, yakın zamanda kullanıma başlanan veya dozu artırılmış olabilecek antihipertansif ilaçlar ve dopaminergik ilaçlar, trisiklikler, opioidler, nöroleptikler veya α -blokerler gözden geçirilmelidir.^[30] Bu nedenlerden herhangi biri bulunamadıysa nörojenik OH tedavisine başlanmalıdır.

Farmakolojik olmayan müdahaleler, nörojenik OH yönetiminin temel taşıdır. Farmakolojik tedaviler baroreflaks fonksiyonunu normalleştirmede başarısızdır. Bunun yerine, farmakolojik müdahaleler, pozisyondan bağımsız olarak KB'yi artırır ve sıklıkla SH'yi tetikler veya kötüleştirir. Bu nedenle, yaşam tarzı önlemleri, SH'yi

tetiklemeden ortostatik intoleransı iyileştirebildikleri için tedavinin ilk basamağını oluşturur. Non-farmakolojik tedaviler kişiye özgü ve kombine olmalıdır.^[64]

Farmakolojik tedavilerden önce yaşam şekli değişiklikleri önerilir. Bunun için de hastaya verilen eğitim çok önemlidir, önce hipotansiyon semptomlarını tanıması, günlük KB değişimlerini algılaması ve önerileri uygulamaya motive olması önemlidir. Uzun süre supin pozisyonda kaldıktan sonra yavaşça kalkmak, kalkmadan önce oturmak, ayakta durmaktansa oturmayı tercih etmek, yanında katlanabilir sandalye taşımak önerilmelidir. Isıya maruz kalmaktan, uzun süre ayakta durmaktan, alkolden, karbonhidrat açısından zengin öğünlerden ve idrar yapma veya dışkılama sırasında valsalva benzeri manevralardan kaçınmak önerilmelidir.^[65,66] Az az sık sık yemenin yanında, yemekten önce bir şeyler içmek, gastrik dilatasyonu teşvik eder, gastrik vasküler refleksi uyarır ve sempatik sinirleri aktive eder.^[12] Sandalyede düş almak, erkeklerin oturarak işemesi, baş dönmesi durumunda bulunduğu yere oturma veya uzanma, oturamayacak durumdaysa bacakları çaprazlama, gluteal ve karın kaslarını germe, öne eğilme veya yumrukları sıkma gibi KB yükseltme manevraları yapması anlatılmalıdır. Gece boyunca antidiüretik hormon üretimini uyarmak ve basınç natriürezisini azaltmak için 10-20° tüm vücut baş yukarı eğik pozisyonda uyuması önerilmelidir.^[65,66] Günde 2.5 litreye kadar su içmek, 6-10 gram tuz kullanmak OH riskini azaltır.^[67] Karın korseleri ayrıca splanknik venöz havuzlanmayı azaltarak OH'yi

iyileştirir.^[68] Kompresyon çoraplarının etkili olmadığı kanıtlanmıştır.^[67] Fiziksel egzersiz yaşam kalitesini iyileştirebilir, haftada en az 150 dakika egzersiz yapılmalıdır. Yürüme, bisiklete binme ve yüzme gibi aerobik aktiviteler, ağırlıklar ve direnç bantlarını içeren kuvvet antrenmanlarının yanı sıra yoga ve tai chi gibi denge egzersizleri de dahil olmak üzere egzersiz rutinlerini çeşitlendirmek de faydalıdır.^[69]

Geleneksel Çin tıbbında yer alan akupunktur, plazma norepinefrin ve epinefrin konsantrasyonlarını artırır, serebral kan akış hızındaki azalmayı engeller ve OH semptomlarını iyileştirir. Bu, akupunkturun kardiyak fonksiyonu geliştirdiğini, periferik sempatik sinir sistemini aktive ettiğini ve serebral kan akışındaki azalmayı önleyerek nörojenik OH semptomlarını hafiflettiğini göstermektedir.^[70] Tablo 2'de non-farmakolojik tedaviler özetlenmiştir.

Farmakolojik tedavi, yan etkileri en aza indirirken ve SH iatrojenik alevlenmesini azaltırken duruş semptomlarını iyileştirmeyi amaçlar. Ortostatik hipotansiyon ile en sık ilişkilendirilen enfeksiyöz olmayan komorbiditelerden biri hipertansiyondur. Ortostatik hipotansiyonlu hastaların yaklaşık %8.9'unda esansiyel hipertansiyon tanısı vardır^[71] ve tedavide ciddi zorluk oluşturur.^[11] Tedavinin hedefleri iki yönlüdür, ortostazdaki KB'deki düşüşü durdurmak ve SH'ye neden olmamaktır. İdeal bir tedavi stratejisi ortostatik presör seçiciliğine sahip olursa, supin KB'ye minimal etkiye sahipken ortostazda KB'yi artırır. Böyle bir farmakodinamik etkiyi mümkün kılmak için, hızlı etki başlangıcı ve

Tablo 2. Ortostatik hipotansiyonun non-farmakolojik tedavisi^[11]

- Sıvı miktarının korunması
- Su alımını 2 litrenin üzerine çıkarmak
- Yemeklere 1 g/öğün NaCl eklemek
- Uyurken baş ucu yastığını yüksek tutmak
- Periferik vasküler direncin artırılması
- >470 mL su bolus alımı
- Çömelme, bacakları çaprazlama, kasları germe gibi basınç manevraları
- Egzersiz terapisi
- Karın korseleri

Tablo 3. Ortostatik hipotansiyonun medikal tedavisi^[11]

İntravasküler hacim artırıcı	Fludrokortizon (50-400 mcg) sentetik mineralokortikoid, sodyum ve su reabsorbsiyonunu artırır.
Basınç artırıcılar	Midodrin (2.5-10 mg 3x1) vasküler tonusu artırmak için alfa 1-adrenerjik reseptörler üzerinde çalışan desglimidodrine'e dönüştürülen bir ön ilaç Pridostigmin (30 mg 2x1-60 mg 1x1 mg) sinaptik aralıkta asetilkolinin parçalanmasını azaltan bir antikolinesteraz Atomoksetin (18 mg) seçici bir norepinefrin geri alım inhibitörü, sinapsta norepinefrinin kullanılabilirliğini artırır Droxidopa (100-600 mg 3x1) beyinde metabolize edilen ve norepinefrinin alfa-adrenerjik reseptörler üzerinde vazokonstriksiyona ve beta-adrenerjik reseptörler üzerinde kalp kasılmasını uyaran ve atardamarları genişleten etki göstermesine olanak tanıyan bir norepinefrin öncüsüdür Yohimbin (2-5.4 mg 3x1) presinaptik alfa 2-adrenerjik reseptör antagonisti, norepinefrin salınımının artmasına yol açabilir
Diğer	Sodyum klorid tablet (6-9 g/gün)
Postprandial hipotansiyon	Octreotid (25-125 µg 3x1, subkutan) Akarboz (100 mg, yemekten önce)

nispeten kısa etki süresi ajanlar kullanmak gerekir.^[11] Tablo 3'te OH'de kullanılan farmakolojik ajanlar özetlenmiştir.

Midodrin doğrudan bir α1-adrenoseptör agonistidir, oysa droksidopa dopa-dekarboksilaz tarafından noradrenaline dönüştürülen bir noradrenalin öncüsüdür.^[72] Her iki sempatomimetik ajan da günde üç kez en düşük dozda başlatılır ve OH semptomlarının şiddetine bağlı olarak kademeli olarak artırılır. Bilinen kalp hastalığı, böbrek yetmezliği veya idrar retansiyonu olan hastalar sempatomimetik ajanlar almamalıdır.^[30] Vazokonstriksiyonla toplam periferik direnci artırır.^[73]

Fludrokortizon, sodyum ve su tutulumunu indükleyerek plazma hacmini artıran sentetik bir mineralokortikoiddir, aldosteron gibi çalışır. Monoterapide veya midodrin ile kombinasyon halinde kullanılır, ancak henüz hiçbir çalışma uzun vadede tekli ve kombine ilaç rejimlerinin etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmamıştır. Fludrokortizon yavaş etkilidir ve fayda göstermesi yaklaşık 1-2 hafta sürer. Düşük sıvı hacmi olan durumlarda en iyi şekilde işe yarıyor gibi görünmektedir. Artan dolaşım hacmi kalp ve böbrek yetmezliğini

şiddetlendirebilir; aldosteron benzeri etki ile hipokalemiye neden olabilir ve özellikle SH ve yaşlı hastalarda hipertansiyonun önemli ölçüde kötüleşmesine yol açabilir.^[74]

Pridostigmin, otonomik gangliyonlar düzeyinde kolinerjik nörotransmisyonu kolaylaştıran bir kolinesteraz inhibitörüdür. Hem sempatik hem de parasempatik gangliyonlarda presinaptik olarak etki eder. Daha çok ayakta KB yükseltir, SH'ye neden olması beklenmez. Ama ortostazda KB'yi 4 mmHg yükseltmesi beklenir, etkisi sınırlıdır.^[75] Yan etkiler karın krampları, ishal, gözyaşı, hipersalivasyon, mide bulantısı ve kusma gibi hiperkolinerjik bir tabloya neden olabilir. Pridostigmin idrar yolu veya bağırsak tıkanıklığı olan hastalarda kontrendikedir.^[11]

Atomoksetin, norepinefrin transporterini inhibe ederek norepinefrin geri alım inhibitörü olarak etki eder ve böylece sinaptik aralıktaki norepinefrin konsantrasyonunu artırır. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite tedavisinde endikedir. Ortostazda KB'nin kontrolünden sorumlu olan rezidüel sempatik aktivite üzerinden etkilidir.^[76] Atomoksetinin plaseboya göre OH'ye fayda gösterdiği çalışma^[77] olsa da atomoksetinin tek başına ortostazda KB'yi artırmadığını,

ancak yohimbin veya piridostigmin gibi α -2 antagonistleriyle kombinasyon halinde kullanıldığında etkili olduğunu belirten çalışmalar vardır.^[76,78,79] Multi sistem atrofi hastalarında, gangliyon sonrası sinirlerin sağlam olduğu ve istirahat norepinefrin seviyelerinin daha yüksek olduğu, POY ve PH kohortlarında ise istirahat norepinefrin seviyelerinin daha düşük olduğu durumlarda anlamlı derecede daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.^[80]

Norepinefrin ön ilacı olan Droxidopa, 2014 yılında FDA tarafından semptomatik nörojenik OH için kısa süreli kullanım için onaylanmıştır.^[74] Bir meta-analizde, droksidopa ile midodrin ile karşılaştırıldığında ayakta SKB'de sırasıyla ortalama 6.2 mmHg ve 17 mmHg artış ve SH için göreceli riskin azaldığını göstermiştir.^[81] Kardiyovasküler yan etkiler açısından güvenilir.^[82]

Yohimbin, klonidinin farmakolojik karşıtı olan bir α -2 reseptör antagonistidir, norepinefrin salınımını güçlendirerek merkezi ve periferik sinirlerdeki sempatik etkiyi artırır. Ortostatik hipotansiyonda pridostigmin ile sinerjik etki göstermiştir.^[78] Uykusuzluk, terleme, intihar düşünceleri ve SH dahil olmak üzere birçok yan etkiye yol açabilir. İlaç hala araştırma aşamasındadır.^[11]

POSTPRANDİYAL HİPOTANSİYON TEDAVİSİ

Oktreotid, postprandiyal hipotansiyona fayda sağladığı varsayılan bir somatostatin analogudur. Bazıları vazodilatör özelliklere sahip olan gastrointestinal peptitlerin salınımını inhibe ederek etki eder. Ancak yüksek dozlar safra kesesi taşına yol açabilir.^[83]

Önceki yıllarda Diyabetes mellitus tedavisinde kullanılmış olan akarbozun plaseboyla karşılaştırıldığında postprandiyal hipotansiyona faydasını gösteren çalışma vardır. Bağırsak glikoz emilimini geciktirerek ve bunun sonucunda karbonhidratların parçalanmasını azaltarak etki ettiği düşünülmektedir.^[82]

Ortostatik hipotansiyon, yaşlıları, nörodejeneratif hastalığı olanları, çoklu

hastalıkları olup ve çoklu ilaç kullananları daha çok etkilemektedir. Neden değişken olduğu için çözüm de zor olabilir. Nedene yönelik kişiye özel tedavi planı yapmak OH tedavisinde çok önemlidir.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Bu makaleye tüm yazarlar eşit katkıda bulunmuştur.

Çıkar çatışması beyanı: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res 2011;21:69-72. doi: 10.1007/s10286-011-0119-5.
- Kim MJ, Farrell J. Orthostatic hypotension: A practical approach. Am Fam Physician 2022;105:39-49.
- Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. Eur Heart J 2018;39:e43-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehy071.
- Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2018;72:1294-309. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.079.
- Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The prevalence of orthostatic hypotension: A systematic review and meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2020;75:117-22. doi: 10.1093/gerona/gly188.
- Torabi P, Ricci F, Hamrefors V, Sutton R, Fedorowski A. Classical and delayed orthostatic hypotension in patients with unexplained syncope and severe orthostatic intolerance. Front Cardiovasc Med 2020;7:21. doi: 10.3389/fcvm.2020.00021.
- Ricci F, Fedorowski A, Radico F, Romanello M, Tatasciore A, Di Nicola M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: A meta-analysis of prospective observational studies. Eur Heart J 2015;36:1609-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehv093.

8. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, Frimat L, Gautier S, Weryha G, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and falls as well as overall mortality: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014;32:1562-71. doi: 10.1097/HJH.0000000000000235.
9. Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, prognosis, and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:848-60. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
10. Kanjwal K, George A, Figueredo VM, Grubb BP. Orthostatic hypotension: Definition, diagnosis and management. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2015;16:75-81. doi: 10.2459/01.JCM.0000446386.01100.35.
11. Kulkarni S, Jenkins D, Dhar A, Mir F. Treating lows: Management of orthostatic hypotension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2024;84:303-15. doi: 10.1097/FJC.0000000000001597.
12. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol* 2017;264:1567-82. doi: 10.1007/s00415-016-8375-x.
13. Goh YY, Saunders E, Pavey S, Rushton E, Quinn N, Houlden H, et al. Multiple system atrophy. *Pract Neurol* 2023;23:208-21. doi: 10.1136/pn-2020-002797.
14. Keating GM. Droxidopa: A review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Drugs* 2015;75:197-206. doi: 10.1007/s40265-014-0342-1.
15. Idiaquez JF, Idiaquez J, Casar JC, Biaggioni I. Neurogenic orthostatic hypotension. Lessons from synucleinopathies. *Am J Hypertens* 2021;34:125-33. doi: 10.1093/ajh/hpaa131.
16. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet* 2015;386:896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3.
17. Heinzel S, Berg D, Gasser T, Chen H, Yao C, Postuma RB, et al. Update of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:1464-70. doi: 10.1002/mds.27802.
18. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann Neurol* 2017;81:287-97. doi: 10.1002/ana.24877.
19. Mahlknecht P, Gasperi A, Djamshidian A, Kiechl S, Stockner H, Willeit P, et al. Performance of the Movement Disorders Society criteria for prodromal Parkinson's disease: A population-based 10-year study. *Mov Disord* 2018;33:405-13. doi: 10.1002/mds.27281.
20. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol* 2015;14:57-64. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
21. Dommershuijsen LJ, Heshmatollah A, Mattace Raso FUS, Koudstaal PJ, Ikram MA, Ikram MK. Orthostatic hypotension: A prodromal marker of Parkinson's disease? *Mov Disord* 2021;36:164-70. doi: 10.1002/mds.28303.
22. Baschieri F, Sambati L, Guaraldi P, Barletta G, Cortelli P, Calandra-Buonaura G. Neurogenic orthostatic hypotension in early stage Parkinson's disease: New insights from the first 105 patients of the BoProPark study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;93:12-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.11.002.
23. Palma JA, Gomez-Esteban JC, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Tijero B, Berganzo K, et al. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: How much you fall or how low you go? *Mov Disord* 2015;30:639-45. doi: 10.1002/mds.26079.
24. Gibbons CH, Freeman R. Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study. *Neurology* 2015;85:1362-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002030.
25. Usnich T, Hanssen H, Lohmann K, Lohse C, Klein C, Kasten M, et al. Pronounced orthostatic hypotension in GBA-related Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2022;12:1539-44. doi: 10.3233/JPD-223197.
26. Coon EA. Autonomic dysfunction in the synucleinopathies. *Semin Neurol* 2020;40:492-501. doi: 10.1055/s-0040-1713844.
27. Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H, Palma JA, Shibao CA, Biaggioni I, Peltier AC, et al. Orthostatic heart rate changes in patients with autonomic failure caused by neurodegenerative synucleinopathies. *Ann Neurol* 2018;83:522-31. doi: 10.1002/ana.25170.
28. Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Mizutani Y, Suzuki J, Watanabe H, et al. Role of cardiac sympathetic nerves in preventing orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:409-14. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.003.

29. Shibata M, Morita Y, Shimizu T, Takahashi K, Suzuki N. Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2009;276:79-83. doi: 10.1016/j.jns.2008.09.005.
30. Fanciulli A, Campese N, Goebel G, Ndayisaba JP, Eschlboeck S, Kaindlstorfer C, et al. Association of transient orthostatic hypotension with falls and syncope in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2020;95:e2854-65. doi: 10.1212/WNL.0000000000010749.
31. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2020;10:S57-64. doi: 10.3233/JPD-202036. PMC7592655.
32. Fanciulli A, Göbel G, Ndayisaba JP, Granata R, Duerr S, Strano S, et al. Supine hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 2016;26:97-105. doi: 10.1007/s10286-015-0336-4.
33. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res* 2018;28:355-62. doi: 10.1007/s10286-018-0529-8.
34. Palma JA, Redel-Traub G, Porciuncula A, Samaniego-Toro D, Millar Vernetti P, Lui YW, et al. The impact of supine hypertension on target organ damage and survival in patients with synucleinopathies and neurogenic orthostatic hypotension. *Parkinsonism Relat Disord* 2020;75:97-104. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.011.
35. Cani I, Guaraldi P, Giannini G, Sambati L, Barletta G, Cortelli P, et al. Levodopa-induced orthostatic hypotension in parkinsonism: A red flag of autonomic failure. *Eur J Neurol* 2024;31:e16061. doi: 10.1111/ene.16061.
36. Lamotte G, Lenka A. Orthostatic hypotension in Parkinson disease: What is new? *Neurol Clin Pract* 2022;12:e112-5. doi: 10.1212/CPJ.00000000000200068.
37. Longardner K, Bayram E, Litvan I. Orthostatic hypotension is associated with cognitive decline in Parkinson disease. *Front Neurol* 2020;11:897. doi: 10.3389/fneur.2020.00897.
38. McDonald C, Newton JL, Burn DJ. Orthostatic hypotension and cognitive impairment in Parkinson's disease: Causation or association? *Mov Disord* 2016;31:937-46. doi: 10.1002/mds.26632.
39. Jiang Q, Zhang L, Lin J, Wei Q, Li C, Hou Y, et al. Orthostatic hypotension in multiple system atrophy: Related factors and disease prognosis. *J Parkinsons Dis* 2023;13:1313-20. doi: 10.3233/JPD-230095.
40. Poewe W, Stankovic I, Halliday G, Meissner WG, Wenning GK, Pellicchia MT, et al. Multiple system atrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2022;8:56. doi: 10.1038/s41572-022-00382-6.
41. Stankovic I, Fanciulli A, Sidoroff V, Wenning GK. A review on the clinical diagnosis of multiple system atrophy. *Cerebellum* 2023;22:825-39. doi: 10.1007/s12311-022-01453-w.
42. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Vidailhet M, Payan C, Leigh PN, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: The NNIPPS study. *Brain* 2009;132:156-71. doi: 10.1093/brain/awn291.
43. Frongillo D, Stocchi F, Buccolini P, Steconi P, Viselli F, Ruggieri S, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and cardiovascular function tests in multiple system atrophy. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:187-96. doi: 10.1111/j.1472-8206.1995.tb00280.x.
44. Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lloret S, Calandra-Buonaura G, Cochen-De Cock V, Colosimo C, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: A European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:554-61. doi: 10.1136/jnnp-2014-309999.
45. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003;42:136-42. doi: 10.1161/01.HYP.0000081216.11623.C3.
46. Baschieri F, Calandra-Buonaura G, Doria A, Mastrolilli F, Palareti A, Barletta G, et al. Cardiovascular autonomic testing performed with a new integrated instrumental approach is useful in differentiating MSA-P from PD at an early stage. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:477-82. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.02.011.
47. Fanciulli A, Goebel G, Lazzeri G, Scherfler C, Gizewski ER, Granata R, et al. Early distinction of Parkinson-variant multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2019;34:440-1. doi: 10.1002/mds.27635.

48. Indelicato E, Fanciulli A, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Ndayisaba JP, et al. Cardiovascular autonomic testing in the work-up of cerebellar ataxia: Insight from an observational single center study. *J Neurol* 2020;267:1097-102. doi: 10.1007/s00415-019-09684-4.
49. Cuoco S, Carotenuto I, Cappiello A, Scannapieco S, Russillo MC, Andreozzi V, et al. Relationship between orthostatic hypotension and cognitive functions in multiple system atrophy: A longitudinal study. *Front Neurol* 2021;12:711358. doi: 10.3389/fneur.2021.711358.
50. Baschieri F, Vitiello M, Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Morgante F. Autonomic dysfunction in progressive supranuclear palsy. *J Neurol* 2023;270:109-29. doi: 10.1007/s00415-022-11347-w.
51. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: An autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015;85:404-12. doi: 10.1212/WNL.0000000000001807.
52. Miki Y, Foti SC, Asi YT, Tsushima E, Quinn N, Ling H, et al. Improving diagnostic accuracy of multiple system atrophy: A clinicopathological study. *Brain* 2019;142:2813-27. doi: 10.1093/brain/awz189.
53. Liu P, Chen Y, Wang B, Wu S, Zeng L, Cen Z, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction is associated with executive dysfunction and poorer quality of life in progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome. *J Clin Neurosci* 2022;96:147-53. doi: 10.1016/j.jocn.2021.11.003.
54. van Gerpen JA, Al-Shaikh RH, Tipton PW, Wszolek ZK, Uitti RJ, Ferman TJ, et al. Progressive supranuclear palsy is not associated with neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 2019;93:e1339-47. doi: 10.1212/WNL.0000000000008197.
55. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord* 2017;32:995-1005. doi: 10.1002/mds.27034.
56. Isik AT, Kocyigit SE, Kaya D, Dost Gunay FS, Erken N, Dokuzlar O, et al. The relationship between the most common subtypes of dementia and orthostatic hypotension in older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2020;49:628-35. doi: 10.1159/000513978.
57. Isik AT, Dost FS, Yavuz I, Ontan MS, Ates Bulut E, Kaya D. Orthostatic hypotension in dementia with Lewy bodies: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Auton Res* 2023;33:133-41. doi: 10.1007/s10286-023-00933-1.
58. Allan L, McKeith I, Ballard C, Kenny RA. The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:230-7. doi: 10.1159/000094971.
59. Goldstein DS, Isonaka R, Lamotte G, Kaufmann H. Different phenoconversion pathways in pure autonomic failure with versus without Lewy bodies. *Clin Auton Res* 2021;31:677-84. doi: 10.1007/s10286-021-00829-y.
60. Kane JPM, Surendranathan A, Bentley A, Barker SAH, Taylor JP, Thomas AJ, et al. Clinical prevalence of Lewy body dementia. *Alzheimers Res Ther* 2018;10:19. doi: 10.1186/s13195-018-0350-6.
61. Isik AT, Erken N, Yavuz I, Kaya D, Ontan MS, Ates Bulut E, et al. Orthostatic hypotension in patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis of prospective studies. *Neurol Sci* 2022;43:999-1006. doi: 10.1007/s10072-021-05450-5.
62. Isik AT, Kocyigit SE, Smith L, Aydin AE, Soysal P. A comparison of the prevalence of orthostatic hypotension between older patients with Alzheimer's Disease, Lewy body dementia, and without dementia. *Exp Gerontol* 2019;124:110628. doi: 10.1016/j.exger.2019.06.001.
63. Pilotto A, Romagnolo A, Tuazon JA, Vizcarra JA, Marsili L, Zibetti M, et al. Orthostatic hypotension and REM sleep behaviour disorder: Impact on clinical outcomes in α -synucleinopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1257-63. doi: 10.1136/jnnp-2019-320846.
64. Palma JA, Thijs RD. Non-pharmacological treatment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *J Parkinsons Dis* 2024;14:S81-92. doi: 10.3233/JPD-230173.
65. Wieling W, van Dijk N, Thijs RD, de Lange FJ, Krediet CT, Halliwill JR. Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance. *J Intern Med* 2015;277:69-82. doi: 10.1111/joim.12249.
66. Ten Harkel AD, Van Lieshout JJ, Wieling W. Treatment of orthostatic hypotension with sleeping in the head-up tilt position, alone and in combination with fludrocortisone. *J Intern Med* 1992;232:139-45. doi: 10.1111/j.1365-2796.1992.tb00563.x.
67. Eschlböck S, Wenning G, Fanciulli A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124:1567-605. doi: 10.1007/s00702-017-1791-y.

68. Okamoto LE, Diedrich A, Baudenbacher FJ, Harder R, Whitfield JS, Iqbal F, et al. Efficacy of servo-controlled splanchnic venous compression in the treatment of orthostatic hypotension: A randomized comparison with midodrine. *Hypertension* 2016;68:418-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07199.
69. Su J, Huang P, Qin M, Lu Q, Sang X, Cai Y, et al. Reduction of HIP2 expression causes motor function impairment and increased vulnerability to dopaminergic degeneration in Parkinson's disease models. *Cell Death Dis* 2018;9:1020. doi: 10.1038/s41419-018-1066-z.
70. Sun J, Sang H, Yang C, Dong H, Lei C, Lu Y, et al. Electroacupuncture improves orthostatic tolerance in healthy individuals via improving cardiac function and activating the sympathetic system. *Europace* 2013;15:127-34. doi: 10.1093/europace/eus220.
71. Shibao C, Grijalva CG, Raj SR, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. *Am J Med* 2007;120:975-80. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.05.009.
72. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord* 2015;30:646-54. doi: 10.1002/mds.26086.
73. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M, Catalano HN, Guyatt G. Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: A systematic review. *Neurology* 2014;83:1170-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000815.
74. Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: Pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J* 2017;47:370-9. doi: 10.1111/imj.13171.
75. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Suarez GA, Klein CM, Hines S, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 2006;63:513-8. doi: 10.1001/archneur.63.4.noc50340.
76. Ramirez CE, Okamoto LE, Arnold AC, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for the treatment of orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2014;64:1235-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04225.
77. Byun JI, Kim DY, Moon J, Shin HR, Sunwoo JS, Lee WJ, et al. Efficacy of atomoxetine versus midodrine for neurogenic orthostatic hypotension. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:112-20. doi: 10.1002/acn3.50968.
78. Okamoto LE, Shibao C, Gamboa A, Choi L, Diedrich A, Raj SR, et al. Synergistic effect of norepinephrine transporter blockade and α -2 antagonism on blood pressure in autonomic failure. *Hypertension* 2012;59:650-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.184812.
79. Okamoto LE, Shibao CA, Gamboa A, Diedrich A, Raj SR, Black BK, et al. Synergistic pressor effect of atomoxetine and pyridostigmine in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Hypertension* 2019;73:235-41. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11790.
80. Shibao C, Raj SR, Gamboa A, Diedrich A, Choi L, Black BK, et al. Norepinephrine transporter blockade with atomoxetine induces hypertension in patients with impaired autonomic function. *Hypertension* 2007;50:47-53. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089961.
81. Chen JJ, Han Y, Tang J, Portillo I, Hauser RA, Dashtipour K. Standing and supine blood pressure outcomes associated with droxidopa and midodrine in patients with neurogenic orthostatic hypotension: A bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials. *Ann Pharmacother* 2018;52:1182-94. doi: 10.1177/1060028018786954.
82. White WB, Hauser RA, Rowse GJ, Ziemann A, Hewitt LA. Cardiovascular safety of droxidopa in patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Am J Cardiol* 2017;119:1111-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.11.066.
83. Armstrong E, Mathias CJ. The effects of the somatostatin analogue, octreotide, on postural hypotension, before and after food ingestion, in primary autonomic failure. *Clin Auton Res* 1991;1:135-40. doi: 10.1007/BF01826210.