



T. C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA UYKU BOZUKLUĞU VE DEPRESYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA ŞEN

DÜZCE – 2014



T. C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA UYKU BOZUKLUĞU VE DEPRESYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA ŞEN

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç.Dr. SÜBER DİKİCİ

DÜZCE – 2014

ÖNSÖZ

Nöroloji Uzmanlık eğitimim sırasında kendilerinden her konuda deneyimlerinden istifade ettiğim, uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan asistanlığım boyunca gösterdikleri bilgi, sabır ve desteğini esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Ayhan Öztürk Prof.Dr. Hulusi Keçeci, tezimin hazırlanmasında büyük yardımlarını gördüğüm tez danışman hocam Doç. Dr. Süber Dikici ile Yrd.Doç.Dr.Yıldız Değirmenci'ye ayrıca çok değerli olan aileme, çalıştığım asistan arkadaşlarıma hemşire, sekreter ve personelimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Mustafa ŞEN

Düzce Şubat 2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
ÖNSÖZ	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdyopatik Parkinson Hastalığı	3
2.2. Etiyoloji	6
2.2.1. Risk faktörleri	6
2.3. Klinik Özellikleri	9
2.3.1. Bradikinezi	10
2.3.2. Tremor	10
2.3.3. Rijidite	11
2.3.4. Postural insitabilite	11
2.3.5. Diğer motor semptomlar	12
2.3.6. Motor dışı semptomlar	13
2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı	16
2.5. Nöropatoloji	17
2.6. Parkinson Hastalığının Patogenezi	19
2.7. Parkinson Hastalığının Tedavisi	20
2.7.1 Parkinson Hastalığının Medikal Tedavisi	20
2.7.2. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavi	23
2.8. Parkinson Hastalığı ve Uyku	23
2.9. Parkinson Hastalığı ve Depresyon	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması	25
3.1.2. Çalışmaya dahil edilme kriterleri	26
3.1.3. Çalışmaya alınmama kriterleri	26
3.2. İstatistiksel Analiz	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	48

ÖZET

PARKİNSON HASTALIĞI'NDA UYKU BOZUKLUĞU VE DEPRESYON ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: İdyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir bozukluktur. İPH'nda hastalığın şiddeti arttıkça uyku bozuklukları, gündüz aşırı uyku hali gibi ek sorunlar karşımıza çıkmaktadır. İPH da günlük yaşamı zorlayan etkilerin yanında psikolojik sorunları da beraberinde getirmektedir. Parkinson hastalarında depresyon varlığı hastaların yaşam kalitesini kötü etkilemektedir. Çalışmamızda İPH semptomlarının sıklıkları, prezentasyonları, ilişkili risk faktörlerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini İPH' nın değişik evrelerinde uyku bozuklukları ile gündüz uykululuk hali ve bunun depresyonla ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İPH tanısı alan 42 hasta ve 48 sağlıklı birey alındı. İPH grubunda Hoehn&Yahr (H&Y) değerlendirme skalaları ile hastalık derecelendirildi. Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D) ile depresyon değerlendirmesi yapıldı. İPH ve kontrol grubuna, gece uykusu ve gündüz uyuklamalarının değerlendirildiği Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği (PHUÖ), gündüz uykululuğunun değerlendirildiği Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) uygulandı. Veriler yaş, cinsiyet, medeni durum değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan İPH'ın EUÖ skoru arttıkça, PHUÖ skorunda anlamlı düzeyde azalma gerçekleşmektedir ve bu artışın derecesi güçlü bir düzeydedir($r=-0,615;p=0,000$). EUÖ arttıkça HAM-D skorunda anlamlı düzeyde artış gerçekleşmektedir ve bu artışın derecesi orta düzeydedir ($r=0,388;p=0,000$). PHUÖ değeri arttıkça, Hamilton ve Hoehn-Yahr değerinde anlamlı bir düzeyde azalma gösterdiği belirlenmiştir ve bu ilişkinin dereceleri güçlüdür.(Hamilton için $r=-0,569 p=0,000$; Hoehn-Yahr için $r=-0,63 p=0,000$). H&Y değeri arttıkça HAM-D skorunda anlamlı artış gözlemlendi ($r=0,422;p=0,005$).

Tartışma: İPH'da hastalık süresi ve özürüllük derecesindeki artış ile paralel olarak belirgin kötüleşme gösteren uyku bozuklukları ve gün içinde gündüzleri belirgin uyuklamalar gözükmemektedir. Bu bozuklukların tanısı hastaların ve hasta yakınlarının ayrıntılı sorgulanması ile mümkün olabilmektedir. Hastalığın genel değerlendirmesi ve tedaviye yaklaşımda uyku bozukluğu önemli bir parametre olabilir. Depresyon varlığı tanısız karışıklıklar yaratmakta,

hastalık şiddetini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenlerden ötürü Parkinson hastalarında depresyon, aktif olarak sorgulanmalı ve saptandığında mutlaka tedavi edilmelidir. Parkinson belirtileri nedeniyle bozulmuş olan yaşam kalitesinin daha fazla olumsuz etkilenmesinin önüne geçilebilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı; depresyon; uyku bozuklukları;

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DISORDERS AND DEPRESSION IN PARKINSON'S DISEASE

Aim: Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) is a progressive disease which characteristically consists of static tremor, cogwheel rigidity, bradikinesia and postural instability. As the disease progresses, additional issues like sleep disorders or excessive sleepiness in daytime may be seen in IPD. Besides, IPD brings psychological problems along with its daily life hardening effects. Depression affects life quality negatively in patients with Parkinson's Disease. In our study, we aim to show the frequency and presentation types of symptoms, concerned risk factors and their relations to each other, sleep disorders and daytime sleepiness in various stages of IPD and its relation to depression.

Method: We collected 42 diagnosed IPD patients and 48 healthy individuals. In IPD group the disease has been staged according to the Hoehn&Yahr (H&Y) scale. Depression evaluation has been carried out with Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). The Parkinson Disease Sleep Scale and Epworth Sleepiness Scale, both of which evaluate sleep and daytime sleepiness in IPD patients, were applied to IPD and control groups. Collected data and age, gender, marital status were assessed and compared with the control group.

Results: As the ESS score increases, a meaningful strong decrease in the PDSS score occurs ($r=-0,615;p=0,000$). As the ESS score increases, a meaningful moderate increase in HAM-D score occurs ($r=0,388;p=0,000$). As the PDSS score increases, a meaningful strong decrease in HAM-D and Hoehn-Yahr scores occurs. ($r=-0,569 p=0,000$ for HAM-D; $r=-0,63 p=0,000$ for Hoehn-Yahr). As the H&Y value increases, HAM-D score decreases meaningfully ($r=0,422;p=0,005$).

Conclusion: Sleep disorders and daytime sleepiness may be seen in IPD patients when the disease progresses and the disability score rises. Diagnosis of these disorders may be possible by taking detailed anamnesis from the patients and their relatives. Sleep disorders may be an important indicator concerned about disease stage assesment and medical treatment approach. Existence of depression creates diagnostic controversies and affects disease severity negatively. Due to these reasons, depression should be questioned and treated properly in IPD patients. So, further detoriation in life quality may be avoided.

Key words: Idiopathic Parkinson's Disease (IPD), depression, sleep disorders

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AH	Alzheimer hastalığı
BPHDÖ	Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği
DKB	Dürtü kontrol bozukluğu
ET	Esansiyel tremor
EUÖ	Epworth uykululuk ölçeği
GGPH	Genetik geçişli Parkinson hastalığı
H&Y	Hoehn-Yahr Skalası
HAM-D	Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği
İPH	İdyopatik Parkinson Hastalığı
IL	İnterlökin
LC	Lewy cisimcikleri
LN	Lewy nöritleri
MG/L	Miligram/Litre
MPTP	1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin
NO	Nitrik oksit
PET	Pozitron emisyon tomografi
PH	Parkinson Hastalığı
PHUÖ	Parkinson hastalığı uyku ölçeği
PLMS	Uykuda periyodik hareket bozukluğu
RDB	REM uyku davranış bozukluğu
REM	Rapid eye movements

RLS	Huzursuz bacak sendromu
SN	Substansia nigra
UCH-L1	Ubiquitin C-terminal hidrolaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir bozukluktur. Bu dört majör bulguya ilaveten otonom, motor, duyu ve kognisyon ile ilgili şikayetler de görülebilir.

İlk olarak 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından “shaking palsy” (titrek felç) olarak tanımlanmıştır (1). PH, 65 yaş üstü populasyonun yaklaşık % 1-2’lik kısmını etkilemektedir (2).

Dejeneratif hastalıklar, enfeksiyon veya travma gibi ortak etyolojileri olan diğer nörolojik hastalık gruplarının tersine, sıklıkla klinikopatolojik özellikleri ile bir araya toplanmışlardır. Merkezi sinir sisteminde nöron ve sinaps kaybıyla dejenerasyona yol açmaları, seçici olarak bir veya daha çok fonksiyonel sistemi etkimleri ve ilerleyici seyirli olmaları temel özellikleridir. (3, 4, 5).

Klinik olarak tanımlanmasından bu yana neredeyse iki yüzyıl kadar zaman geçmiş olmasına rağmen PH’nın etiyolojisi halen net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Patolojik olarak en fazla substansiya nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp varlığı ile karakterizedir. Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir (6). Hastalık, beyin substantia nigra tabakası pars kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybı ve Lewy cisimcikleri (LC) adı verilen protein agregatlarının varlığı ile karakterizedir. Dopaminerjik nöronların yaklaşık % 60-65’ inin kaybı sonucu dopamin seviyesinde meydana gelen %80-85’lik azalma motor fonksiyonlarda bozukluklara yol açar. Bu bozukluklar istirahat tremoru, bradikinezi, kaslarda sertlik (rijidite) ve duruş bozukluğu gibi semptomların ortaya çıkmasına sebep olur (7, 8).

Uyku bozukluğu PH’nda son yıllarda ilgi odağı olmaya başlamıştır (9,10). Gerek hastalığın patofizyolojik etkisi ile primer, gerekse tedavide kullanılan ilaçların etkisi ile uyku üzerinde etkilenimleri ortayan çıktığı bildirilmektedir (9,11,12).

Parkinson Hastalığı’nda sadece fiziksel bozukluklar yaşam şeklini etkilemez. Örneğin uyku bozuklukları ve depresyon gibi non-motor belirtiler yaygın ve önemli ölçüde günlük yaşam kalitesini etkilerler. Hastalığın bu yönleri için tedavi

planlanması gerekmektedir.

Uyku bozukluğu Parkinson hastalarında son derece yaygın olup Parkinson hastalarının %88'ı kadarında uyku bozukluğu mevcuttur (13). Uyku bozuklukları Parkinson hastalarında yaşam kalitesinde önemli bir belirleyicidir. Aslında çoğu raporlar uyku bozukluğu ve depresyonun yaşam kalitesinde önemli bir belirleyeci olduğunu göstermektedir. Ayrıca uyku bozuklukları ve gündüz uykuluk hali, gündelik hayat ve enerjiyi kötü yönde etkilemektedir (14).

PH da uyku bozuklukları uykuya dalmaktan veya uykuyu sürdürmekte zorlukla karakterize insomni; uykuda anormal motor aktiviteyle karakterize uykuda hareket bozuklukları veya REM uykusu davranış bozukluğu (RDB); uykuda solunum bozuklukları veya gündüz uykululuk ve/veya karşı konulmaz uyku ataklarıyla karakterize hipersomni şeklinde tanımlanabilir. İnsomni PH'na spesifik, noktürnal immobilite, diskinezi veya noktürniye bağlı olabileceği gibi sıklıkla PH'na eşlik eden huzursuz bacak sendromu (RLS), uykuda periyodik hareket bozukluğu (PLMS) veya uykuda solunum bozukluklarının bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. RDB, REM uykusu sırasında ortaya çıkan, rüya içeriğiyle uyumlu kompleks şiddet içeren zarar verici hareketlerle karakterize bir parasomni olup PH'na sıklıkla eşlik eder (15).

Depresyon uykusuzluk için yaygın nedenlerinden biridir ve depresyon PH'da çok yaygındır (16). Depresyonla, uyku ve yorgunluk arasındaki ilişki karmaşıktır ve pek anlaşılmalı değildir. Uykusuzluk depresyonun doğrudan bir sonucu olabilir veya depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlara ikincil olabilir. Yorgunluk ve uykusuzluk aşırı gündüz uykusuna neden olur ayrıca depresyon da yorgunluğa sebep olabilir.

PH hastalarında uyku ve depresyon etkileri dikkatle çalışılmamış olsa da, anketlerde klinik olarak belirgin olduğu doğrulanmıştır. PH ve depresyonlu hastalarda uyku bozuklukları daha fazla olmuştur (17). Bu nedenle, uykuyu etkileyecek olan depresyonun tedavisinin optimize edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada; İPH'nda hastalığın şiddeti arttıkça uyku bozuklukları, gündüz aşırı uyku hali gibi ek sorunlar karşımıza çıkmaktadır. Parkinson hastalarında depresyon varlığı hastaların yaşam kalitesini kötü etkilemektedir. Çalışmamızda İPH semptomlarının sıklıkları, prezantasyonları, ilişkili risk faktörlerini ve birbirleriyle olan ilişkilerini İPH'nın değişik evrelerinde uyku bozuklukları ile gündüz uykululuk hali

ve bunun depresyonla ilişkisini göstermeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. İdyopatik Parkinson Hastalığı

İPH, klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir bozukluktur. Patolojik olarak en fazla substansiya nigradaki pigmentli nöronlarda kayıp ve buna eşlik eden tipik eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimlerin (Lewy intranöral inklüzyon cisimleri) varlığı ile karakterizedir. İPH, 1817 yılında İngiliz hekim James Parkinson tarafından ‘‘shaking palsy’’ (titrek felç) adı altında tanımlanmıştır (18). İPH, diğer tüm dejeneratif ve semptomatik parkinsonizm içinde en sık görülenidir (19). Diğer parkinsonizm tabloları değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tablo 1) (20). Parkinsonizm, tek bir etyolojiden daha çok klinik bir antitedir, belli bir hastalıktan çok bir dizi belirtilerle giden bir tabloyu adlandırmak amacı ile kullanılır. İPH'nın klinik olarak parkinsonizmin diğer nedenlerinden, özellikle Parkinson plus sendromlarından ayırt edilmesi, bunlarda tedaviye yanıtın kötü olması ve progresyonun daha hızlı olması nedeniyle önemlidir.

Tablo 1. Parkinsonizm Sınıflaması

<p><i>I- Primer (İdyopatik) Parkinsonizm</i></p> <ul style="list-style-type: none">- Parkinson Hastalığı- Juvenil Parkinsonizm <p><i>II- Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm</i></p> <ul style="list-style-type: none">- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, CS₂, metanol, etanol- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı- Travma: Boksör ensefalopatisi- Hipoksi

- Metabolik: Paratiroid hastalıkları, Hipotiroidi, Hepatoserebral dejenerasyon
- Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
- Diğer: Beyin tümörleri, Normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

III- Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Pantotenat kinaza eşlik eden nörodejenerasyon (Haller Vorden- Spatz Hastalığı)
- Familial Olivopontoserebellar atrofi
- Familial Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)
- Seroid-lipofuksinoz
- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Machodo-Joseph Hastalığı
- Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm
- Nöroakantositozis
- Lubag (Filipino X'e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)
- Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

IV- Parkinson Plus Sendromlar

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

İPH, klinikopatolojik bir tanımdır. Bununla beraber bazı hastalıklar, İPH' nın klinik semptomlarını taklit edebilir. Levodopaya yanıtı parkinsonizmin tipik özellikleri olan fakat histopatolojik bulguları LC barındırmayan AH ile uyumlu hastalar bildirilmiştir. Bunun yanında İPH'nın tipik nöropatolojik özellikleri olan substansiya nigra (SN) hücre kaybı ve LC'ni barındıran bir kısım primer demanslı vakalar da tanımlanmıştır (18, 21). Bu nedenle İPH' nın klinik ve patolojik teşhisi için tam bir altın standart yoktur. Halen, İPH tanısı alan bir hasta için kabul edilebilir klasik nigral hücre kaybı ve Lewy Body inklüzyonlarından başka beyin sapı ve diğer beyin alanlarında ilave patolojinin ne tipte ve ne kadar olduğu açıkça tanımlanmamıştır. Bu İPH'da mental disfonksiyon ve demansla ilgili literatürdeki karışıklığı kısmen de olsa açıklayabilir (18).

İPH, hareket bozukluğu grubunda olan hastalıklar içerisinde esansiyel tremordan sonra en sık görülen tablodur. İPH' nın tüm dünyada, tüm ırklar ve tüm etnik gruplarda görüldüğü bilinmektedir. İPH, tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progresif olarak ilerlemektedir (22, 23).

İPH, nadiren genç yaşlarda da başlayabilir, tüm hastaların %5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir ve "erken başlangıçlı Parkinson hastalığı" olarak tanımlanmaktadır (23, 24). İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselir. Erkeklerde biraz daha sıktır. 65 yaş üstü populasyonun %1'ini etkiler. Nörodejeneratif hastalıkların en sık görülenlerinden biridir ve 65 yaş üstü populasyonun %1'ini etkiler (25). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100 000 arasında değiştiği bilinmektedir (22, 23). Hastalık prevalans değerleri değişiklik göstermektedir. Prevalans 80,6-187/100 000'dir (26). Eskişehir'de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100 000 olarak bildirilmiştir (27). İPH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalarda, yanılının ana kaynağı tanısal belirsizliktir. Bazılarının yöntem farklılıklarından kaynaklanabilmesinin yanı sıra, PH'nın etyolojisi ile ilgili faktörlerin populasyonlardaki değişik dağılımları, coğrafi farklılıklara da bağlı olabilir. Bu faktörler, hastalığa yatkın kişilerin genetik farklılıklarından ve değişik türde hastalık yapan ya da koruyucu etkenlerin varlığından oluşmaktadır (28).

2.2. Etyoloji

İPH'nın etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yapılan birçok klinik araştırmalar, çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (29). Hastalık genetik yatkınlık taşıyan insanlarda henüz çok iyi anlaşılamayan değişik çevre faktörlerinin etkisi sonucu ortaya çıkmaktadır. Son zamanlarda bulunan genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin İPH'nın patogenezinde sorumlu ana mekanizma olduğu düşünölmektedir (30).

2.2.1. Risk Faktörleri

2.2.1.1. Yaş

Yaşlılarda görölen yeti yitimi nedenlerinden biri olarak tespiti ile hastalığın yaşlanmanın hızlanmış bir şekli olabileceği ve yaşla ilişkili yavaş nigral hücre yıpranmasının, sıklığı altmış yaşın üzerindekielerde giderek artan semptomların başlamasına ve ilerlemesine neden olduğu görüşleri ortaya atılmıştır (4, 7, 31, 32). İPH, 40 yaşından önce enderdir, ilerleyen yaşla insidansında artma görülür. Nöronal zayıflamanın yaşla ilgisine bağlı bir etyolojik mekanizmanın varlığı öne sürölmüştür (19). 40 yaşın altında başlayan olgular erken başlangıçlı İPH, 20 yaşından önce başlayan olgular jüvenil Parkinson hastalığı olarak tanımlanır. Jüvenil parkinsonizmde farklı bir nigral dejenerasyon örüntüsü vardır ve genellikle kalıtsaldır (33).

2.2.1.2. Cinsiyet

Aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda erkeklerde İPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir (19,34). PH insidansı çoğu toplumda erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Kaliforniyada yapılan bir çalışmada insidans erkeklerde %91 daha yüksek (19/100.000 kadınlarda) bulunmuştur (35).

2.2.1.3. Çevresel risk faktörleri

Genç narkotik bağımlılarında, MPTP (1-metil-4-fenil 1,2,3,6 tetrahidropiridin) içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda eksojen ajanlara maruz kalmanın, İPH'ya yol açabileceğini düşündürmüştür. MPTP'ye bağlı parkinsonizmin çarpıcı özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen İPH'nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir (36). Diğer eksojen nörotoksinler, eser elementler, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksit, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksittir. Hastalığa yol açabilecek çevresel faktörler, kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması olarak sıralanmaktadır. Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi toksinler dopamin hücre ölümüne yol açarak hastalığa neden olabilirler (19).

2.2.1.4. Travma

Diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak şiddetli kafa travmasının Parkinsonian sendroma neden olabileceği belirtilmektedir (37). Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir (38-40). Prospektif yolla toplanan bilgiler böyle bir ilişki göstermedikçe, travmanın İPH'da risk artışına yol açtığı kabul edilmemelidir.

2.2.1.5. Genetik faktörler

PH ile ilgili ilk ailesel çalışma Gowers tarafından 1888 yılında yapılmıştır (41). Gowers'dan beri hastalığın patolojisinde genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmüş ve çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Genetik Geçişli Parkinson Hastalığı'nda (GGPH) yapılan çalışmalar sonucunda mutasyonu halinde doğrudan hastalığa yol açan ondan fazla genetik lokus saptanmıştır. Bunlar 4. kromozom üzerinde alfa-sinnüklein (otozomal dominant) ve UCH-L1 (Ubiquitin C-terminal hidrolaz) (otozomal dominant) genleri, 6. Kromozom üzerindeki parkin geni (otozomal resesif), 1. kromozom üzerindeki DJ-1 geni (otozomal resesif) ve 1,2,4,12

kromozomlar üzerinde yeri saptanan ancak henüz tam olarak tanımlanmayan gen lokuslarıdır (42).

Parkinson hastalarının %15'inde, en az bir, birinci derecede akrabada İPH vardır. Postmortem incelemeler, LC saptanma prevalansının klinik olarak ortaya çıkan İPH'dan 10 kez daha sık olduğunu göstermiştir. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında İPH görüldüğü bildirilmiştir. Pozitron Emisyon Tomografileri (PET) çalışmalarında, İPH olanların ikizlerinde subklinik İPH insidansının yüksek olduğu gösterilmiştir (43). İlk defa 1996 yılında İtalyan kökenli geniş bir ailedeki ODPH olgularının incelenmesiyle tanımlanan alfa-sinüklein'e ait A53T mutasyonu genetik geçişli PH'da bulunan ilk mutasyondur. Alfa-sinüklein içeren protein agregatları yıkılması gerektiği halde yıkılmadığı için hücrede toksik bir etki yaratmaktadır (44). İkinci mutasyon olan A30P mutasyonu ise Alman bir ailede tanımlanmıştır (8). A30P mutasyonunun klinik tablosunun sporadik PH'ye benzediği bulunmuştur (45). Bulunan son mutasyon ise E36K mutasyonudur ve bu mutasyona sahip bireylerin klinik tablosunda demans ön plana çıkmaktadır (44).

1998 yılında Japonya'da juvenil başlangıçlı otozomal resesif geçiş gösteren ailesel PH olgularında bağlantı analizi ve pozisyonel klonlama yöntemleri ile bulunan parkin geni yaklaşık 500 kilobazlık bir bölgeyi kaplayan ve 12 kodlayıcı ekzonu bulunan bir gendir. Şimdiye kadar bu gende 39 nokta mutasyonu ve 29 farklı, ekzon içi değişiklik (delesyonlar, duplikasyonlar ve triplikasyonlar) tanımlanmıştır.

Kontrol bireyleri ile kıyaslandığında PH olan bireylerde pozitif aile öyküsü tutarlı bir şekilde daha sık bildirilmektedir. Ailelerin paylaştıkları ortama ilişkin çevresel risk faktörü ya da faktörlerinin rolü olabileceğidir. İkiz çalışmaları bu anlamda iyi bir model oluşturur. Birçok ikiz çalışması monozigotik ikizlerin dizotlara göre PH için risk artışını göstermemiştir (46,47).

2.2.1.6. Esansiyel tremor

Esansiyel tremor (ET) hastalarının zamanla Parkinsonizm geliştirebildiği bilinmektedir (48). İlk kez 2008 yılında epidemiyolojik olarak ET' nin PH riskini 4 kat artırdığını gösteren bir çalışma yapılmıştır (49).

2.3. Klinik Özellikleri

PH' nin semptomatik dönemi genel olarak istirahat tremoru veya bradikineziyle, daha ender olarak distoniyle başlar (Tablo 2) (53,54).

Tablo 2. Klinik Belirtiler

Primer motor belirtiler	Psikiyatrik belirtiler
Bradikinezi	Depresyon
Tremor	Anksiyete
Rijidite	Panik atak
Postural dengesizlik	İlaca bağlı halüsinasyonlar
Yürüme Bozukluğu	
Diğer motor belirtiler	Diğer otonom belirtiler
Hipokinetik konuşma	Termoregülasyon bozukluğu
Maske yüz	Ortostatik hipotansiyon
Mimiklerde azalma	Empotans
Bacak distonisi	Kabızlık Hipersalivasyon
Mesane disfonksiyonu Mikrograf	Seboreik dermatit
Kognitif belirtiler	Duysal belirtiler
Demans	Ağrı
Bradifreni	Uyuşma veya karıncalanma
	Olfaktör defisit
	Akatizi

2.3.1. Bradikinezi

Bradikinezi, İPH'da bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomudur. Altın standart olarak kabul edilen "UK Brain Bank" tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (55). Hastalarda istemli hareketlerin başlamasında gecikme, bir hareketten diğerine geçmede zorlanma ve hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Önceleri distal kaslar, daha sonra tüm kas grupları etkilenir. Hastalık ilerledikçe bradikineziden dolayı, hastalar en basit günlük yaşam aktivitelerini yerine getiremezler, tüm istemli hareketlerle birlikte konuşma ve yürüme de yavaşlar. Zaman içinde ileri derecede özürü konuma gelmeleri sonucunda başkasının yardımına gereksinim duyarlar (53, 54, 56).

2.3.2. Tremor

İstirahat tremoru, İPH'nın en iyi tanımlanan ve en spesifik kardinal bulgusudur. Olguların %50-75'inde ilk motor semptom olarak tremor ortaya çıkar (57). Klinik izlem boyunca hafiften belirgin kadar değişen ölçülerde tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır. Ancak %15 oranında hastada hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez (58). PH'da klasik 4-6 Hz istirahat tremoru yanında olguların %40-60'ında daha hızlı frekanslı (5-8Hz) postural-kinetik tremor tabloya eşlik eder.

İPH'nın ilk bulgusu esansiyel tremora benzer şekilde postural tremor olabilir. İPH'da postural tremorun ayırt edici özelliği kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (59). İPH'da tremor en sık ellerde, bazen de ayaklar dil, çene ya da dudakta olabilir. İPH'da ses ve baş tremoru görülmez. Ancak yakın geçmişte baş tremoru bulunan beş Parkinson hastası bildirilmiştir (60). Tremor stres ile mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlevi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (61).

2.3.3. Rijidite

Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı tonusun artmasıdır (61). Rijidite el bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi alınır (62). İPH'da rijidite görülme sıklığı açık bir biçimde yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar % 89-99 arasında değişmektedir (62). Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. Rijidite, tremora göre daha az değişken bir bulgu olup, hastanın fonksiyonel dizabilitesini daha iyi yansıtır.

Hafif olgularda rijiditeyi ortaya çıkarmak, ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırmakla mümkün olabilir. Rijidite sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir. Bazen rijiditeye bağlı rahatsızlık ve gerçek ağrı hastanın geliş yakınması olabilir. Rijiditeye bağlı omuza yanlışlıkla artrit, bursit ya da rotator cuff tanısı konulabilir. Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte (63). Rijidite birbirinden çok farklı hareket bozukluklarının önde gelen özelliklerinden biridir ve İPH'ya özgü değildir. Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilaterale başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir.

2.3.4. Postural instabilite

Postural instabilite, İPH'nın en az spesifik, ancak en fazla özür lülük yaratan kardinal bulgusudur (64). Propulsiyon ya da retropulsiyon ile bağlantılı denge kaybı şeklindedir ve sıklıkla hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkar. Postural reflekslerin kaybına bağlı olarak gelişen bu bulgu, İPH'daki düşmelerin en sık nedenlerinden biridir. Örneğin iskemleden kalkmada, yürürken dönüşler sırasında veya hafif darbelerde dahi dengelerini koruyamazlar, sendelerler ve bir yere tutunamazlarsa öne, geriye ve yanlara doğru düşerler. Düşmeler baş ve vücutta yaralanmalara ve/veya kırıklara neden olabilir. Bu durumdaki hastalar sonunda tekerlekli sandalyeye bağımlı duruma gelebilirler (54, 65- 67)

Postural instabilitenin derecesini değerlendirmek için ‘‘ çekme (pull) testi’’ kullanılır. Bu test ile hastanın omuzlarına uygulanan ani bir çekme hareketine verdiği (67) postural yanıt değerlendirilir. Postural instabilitesi olan olgularda, özellikle

gövdede fleksiyon postürü varlığında, “festination” şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar. Bu arada hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde yürür ve durmakta güçlük çeker (61). Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (20).

2.3.5. Diğer motor semptomlar

2.3.5.1. Yürüme bozukluğu

Hastalığın erken dönemlerinde hafiftir, nispeten yaşlı hastalarda ise öne eğik postürün eşlik ettiği ilk belirti olabilir. PH’ da yürümeyi başlatma, dönüş yapma ve bazen de durabilme zorluğu vardır. Hasta ilk adımları atmakta zorlanabilir, başlattıktan sonra küçük adımlarla, ayakları yerde sürüyerek yürüme ve eşlik eden otomatik kol sallama hareketlerinin azalması ya da yokluğu söz konusudur (68).

Diğer bir yürüme bozukluğu olan ve hastalığın ileri evrelerinde akinezi nedeni ile ortaya çıkan “donma” veya “kilitlenme” şeklinde tanımlanan durumda hasta düzgün biçimde yürürken aniden ayakları yere yapışmış gibi kalır. Kilitlenme bazı hastaların kollarında ve göz kapaklarında da gözlenebilir. Beş-on saniye içinde aniden çözülür. Kilitlenme daha çok ağır rijiditenin, bradikinezinin, postürü sürdürmemenin ve uzun hastalık süresinin varlığında ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %47’si kilitlenme olayını yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Hastalar emir üzerine yürümeyi başlatma, yerinde sayma, yerdeki bir cismin üzerinden bacağını atarak yürüme, müzik ya da metronomun temposuna uyarak yürüme, vücut ağırlığını sırayla bir bacağa kaydırma gibi bazı manevralar kullanarak kilitlenmenin üstesinden gelebilirler.

2.3.5.2. Konuşma bozukluğu

Ses tonun da azalma genellikle ilk değişikliktir. Diğer bir değişiklik “monoton konuşma” adı verilen konuşmanın doğal müzikalitesinin, yani inici çıkıcı ses tonlarının kaybıdır. Ender görülen bir durumda “palilali” adı verilen ve belli bir hecenin kelimenin tam ortasında ya da sonunda birçok kez tekrar edilmesi eğilimidir.

Konuşurken yüz ifadesini veren hareketlerin ve yardımcı açıklayıcı el hareketlerinin ve jestlerin yapılamaması da iletişimi zorlaştırır (69).

2.3.5.3. Disfaji

Orofasyal-larenjeal bradikinezi ve rijiditeye bağlı olarak yutma ve çiğnemenin yavaşlamış olmasına, yutma refleksinin başlatılamaması ve yutma işlevinin larenks ve özofagusta yavaşlamasına bağlı olarak yemek ağzın gerisinde ve boğazda birikir. Sıvı ve katılar aynı zorlukla yutulur ancak yumuşak gıdaların mideye daha çabuk indiği bilinir. Hastaların ağızında tükürük birikir, miktarı artınca dudak kenarından akabilir (siyalore).

2.3.5.4. Distoni

Nispeten genç yaştaki hastalarda ilk semptom, istem dışı olarak bir ayağın içe dönmesi şeklinde ortaya çıkan distoni olabilir, sıklıkla ağrılı olur, yürüyünce kötüleşir. “Kapalı dönem” diskinezileri genellikle distoniktir, ayakları etkiler ve ağrılı olabilir. Ayak ve parmaklarda kasılma ve kramplar tipik olarak ilaç plazma konsantrasyonu en düşük olduğu zaman, sabah erken saatlerde veya hasta uykudan uyandığında olur (erken sabah distonisi) (70). Öte yandan levodopanın yan etkilerinden birisinin distoni olması nedeni ile anamnez alırken tedaviyle ilişkisi sorgulanmalıdır (53).

2.3.5.5. Okülomotor işlev bozukluğu

Göz kırpmının azalması, göz yüzeyinde irritasyon, gözyaşı azalması, befarospazm, azalmış konverjans ve yukarı bakış kısıtlılığı, hastalık ilerledikçe gözlerin yavaş takip hareketlerinde anormallikler, göz kapağı açma apraksisi ve okülojir krizler ortaya çıkabilir(71).

2.3.6. Motor dışı semptomlar

2.3.6.1. Duysal semptomlar

PH bağlı duysal semptomlardan birincisi ağrıdır. Ağrılar sıklıkla dopaminerjik ilaçlarla düzelir. Levodopa kullanan ve doz sonu kötüleşmesi gelişmiş

olan hastalarda, “kapalı” dönemlerde ağırlaşmış motor semptomların yanı sıra, vücutta yaygın ve bazen çok şiddetli ağrılar olabilmektedir. Nitekim bu hastalarda levodopa verildiğinde diğer PH belirtilerinin düzelmesiyle birlikte ağrılar olabilmektedir. Nitekim bu hastalarda levodopa verildiğinde diğer PH belirtilerinin düzelmesiyle birlikte ağrılarda ortadan kalkar (54,72). İkinci sırada duysal semptom olarak pareteziler gelir. Parkinson hastalarında, hastalığın herhangi bir döneminde, motor defisitlerin şiddeti ile ilişkisiz olarak uyuşma, yanma veya karıncalanma hissi şeklinde pareteziilere sıkça rastlanır. Bazı hastalar eller ve/veya ayaklarında üşüme hissinden yakınır. Bu yakınmalar uygun dozlardaki Parkinson ilaçları ile genellikle düzelir.

2.3.6.2. Otonom semptomlar

İleri evre PH’da nörodejeneratif süreç kalp ve kan damarların çalışmasını düzenleyen otonom sinirleri de etkilediğinde, hastalar uzun süre yattıktan sonra hızla ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesi ve sersemlik hissini eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar. Hastalar yatar durumdayken ölçülen sistolik kan basıncı değerinin, ayakta 3 dakika durduktan sonraki ölçümde 20 mm Hg ve daha fazla düşmesi anlamlıdır. Ayrıca Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan dopaminerjik ilaçlar da ortostatik hipotansiyona yol açabilir (53, 70, 73).

Konstipasyon, erken evrelerde ve presemptomatik dönemde gözlenebilen sık semptomlardandır. Özellikle günlük sıvı tüketiminin yetersiz olduğu ve lifli gıdaları az tüketen bazı hastalarda megakolona yol açacak derecede ağır kabızlık söz konusu olabilir (53, 70).

Üriner inkontinans, özellikle ileri evrelerde noktüri, pollaküri ve yetişememe tarzında inkontinans görülebilir. Nadir de olsa mesane kaslarında tutukluk hali olabilir ve idrar yapma sık ve az çıkma şeklinde olabilir.

2.3.6.3. Nöropsikiyatrik semptomlar

Depresyon; parkinson hastalarının % 40-60’ında hastalığın herhangi bir döneminde depresyon görülür (53). Sıklıkla anhedoni, inisiyatif kaybı, anksiyete veya panik ataklarla birlikte. Depresyon gelişimde dejeneratif sürecin serotonin,

noradrenalin ve asetilkolin salgılayan nöronları da etkilemesinin rolü olduğu düşünülmektedir(70).

PH tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar özellikle yaşlı ve kognitif yıkımı olan hastalarda halüsinasyonlara yol açabilir. PH'da psikozun dejeneratif süreç ve kullanılan ilaçların yanı sıra, genetik faktörler ve hastanın premorbid kişiliği ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Erken evrelerde mental durum bozuklukları izlenmez. Hastalığın ileri evrelerinde ve özellikle ileri yaşlarda ve akinetik-rijid formda daha sık olmak üzere tüm hastaların yaklaşık %30-40'ında kognitif işlevlerde bozulma ortaya çıkar(74-75).

Dürtü Kontrol Bozukluğu (DKB); başta dopamin agonistleri olmak üzere, PH tedavisinde kullanılan ilaçlar oldukça seyrek olarak, hastaların sosyal ve meslek yaşamlarını olumsuz yönde etkileyen bazı davranışlarına yol açabilir. DKB, özellikle genç yaşlardaki erkek hastalarda daha sık ortaya çıkar. Bu davranış bozukluklarının semptomları, amaçsız stereotipik davranışlar (punding), agresif hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, kumar oynama ve kompulsif ilaç kullanma şeklindedir (76,77,78).

Tablo 3: İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın sekonder bulguları

- Kognitif (Demans, bradifireni, viziyo-spasyal defisitler)
- Psikiyatrik (Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları)
- Kraniofasial (Maske yüz, göz kırpmasının azalması, akomodasyonun bozulmasına bağlı bulanık görme, olfaktor bozukluklar, dizartri, pallilali, disfaji, siyalore)
- Otonomik (Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, anormal termoregülasyon, üriner problemler, meteorizm)
- Duysal (kramp, parestezi, ağrı)
- Kas-iskelet sistemi (Skolyoz, bilek ve ayak distonisi)
- Deri (Sebore)
- Diğer (Mikrografi, kilo kaybı...)

2.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

İPH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bunlar arasında en sık kullanılanlardan biri Hughes ve arkadaşlarının 1992 yılında yayınladıkları tanı kriterleridir. Bu kriterlere göre tanı 3 basamaktan oluşmaktadır (Tablo 4) (55,79).

Tablo 4: İdyopatik Parkinson Hastalığı'nın Tanısı

1- Parkinsonien sendromun tanısı:

- Bradikinezi
- Aşağıdakilerden en az birinin bulunması
 - 4-6 Hz istirahat tremoru
 - Vizüel, vestibuler, serebellar veya proprioseptif fonksiyon bozukluğunun neden olmadığı postural instabilite

2- İPH için dışlama kriterleri

- Parkinsonizme yol açabilecek inme, kafa travması, ensefalit, nöroleptik ilaç kullanımı, hidrosefali veya beyin tümörü gibi belli bir neden saptanması
- Okülojirik kriz
- Supranükleer bakış paralizileri
- Serebellar bulgular
- Erken şiddetli otonomik yetmezlik
- Erken şiddetli demans
- Yüksek doz levodopaya kötü yanıt

3- İPH için destekleyici kriterler

- Aşağıdakilerden en az üçünün bulunması
 - Unilateral başlangıç
 - Progresif seyirli olması
 - Hastalığın başladığı tarafta bulguların asimetric olarak daha belirgin devam etmesi
 - Levodopaya çok iyi (%70-100) yanıt olması
 - En az 5 sene veya daha fazla levodopaya yanıtın devam etmesi
 - Levodopaya bağlı diskinezilerin ağır olması
 - Klinik seyirin 10 yıl ya da daha fazla devam etmesi

Genellikle ileri dönemlerinde ortaya çıkabilen otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemleri), demans ve hastalığın her döneminde görülebilen depresyon gibi bulgular klinik tabloya eklenebilir (80).

2.5. Nöropatoloji

İPH için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması, klinik özelliklerin ya da bunların kombinasyonlarının tanısal yararını değerlendirmede nöropatolojik doğrulamayı zorunlu kılmaktadır (32,81). SN melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve kalan hücrelerin içinde de LC olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "ubiquitin" denen bir protein içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı İPH için tanımlayıcı sayılır (7,31, 32, 82-85).

PH' nın iki özgün patolojik özelliği nöron gövdesinde bulunan soluk cisimler ve LC ve nöron uzantılarında ip ya da iğ şeklinde agregatlar olan Lewy nöritleridir (LN) (86). İPH' nın patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F.H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN'nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır (81).

LC'nin ana komponenti alfa-sinnüklein proteindir. Fizyolojik rolü çok iyi bilinmeyen bu proteinin presinaptik terminallerde yoğun olarak bulunduğu ve nörotransmitter vesikül fonksiyonunu modüle ettiği düşünülmektedir (87). LC'lerinde bu protein, %90 ın üzerinde bir oranda, 129. Serin aminoasidinden fosforile olmuş ve ubiquitin bağlanmış durumdadır (88). Bu fosforilizasyon alfa-sinnüklein'in çözünmez fibriler yapıda olmasını kolaylaştırır. LC oluşumunda önce fibriler özellikte alfa-sinnüklein monomerlerin, takiben oligomerik protofibrillerin ve bunların bileşimi ile de fibrillerin oluşarak LC içinde birikimler oluşturduğu düşünülmektedir(89).

PH patolojisi bölgesel bir dağılım paterni göstermektedir. İPH beyinde tanımlanmış dopaminerjik yolakların en büyüğü olan nigrostriatal yolakta oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak SN'nin pars kompakta bölgesindeki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Korpus striatumdaki uçları beyindeki total dopaminin

yaklaşık %75'ini içerir. Yolaktaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilmemesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir (82,90-91).

Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözleendiği hastalarda tanı nettir. Bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve SN'de nöron kaybı bulunmasına karşın, LC yoktur. Tersine, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın LC bulunur. Nitekim ilerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansı artmakta, bu da LC'nin presemptomatik İPH göstergesi mi, yoksa normal yaşlanma ile ilgili bir özellik mi olduğu sorusunu doğurmaktadır (83,92).

Ayrıca LC patogeneizde rolü tam olarak bilinmemektedir. LC'lerin nöron ölümüne yol açtığı düşüncelerinin yanı sıra tam tersi hipotezlerde mevcuttur. Bu hipotezler LC'lerin içindeki diğer proteinler tarafından agregasyon ve yıkımı sağlanarak hücrenin bu proteinlerin zararlı etkilerine maruziyetinin sınırlandırıldığını öne sürmektedir.(93) LC'lerin limbik ve neokortikal yayılımı PH'da görülen kognitif bozuklukla ilişkilendirilmiştir (94). LC, AH, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjeftazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı bulunan bireylerin % 10-40'ında görülmekte, bu da LC'nin altta yatan özgül fizyopatolojik mekanizmayı temsil etmeyebileceğini düşündürmektedir. LC'nin dağılımının da önemi iyi anlaşılammıştır (92,95).

İPH tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır. Tablo 5'de sunulan ölçütler, yayınlanmış klinik-patolojik serilerde kullanılan tipik ölçütlere uygundur (96).

Tablo 5. İPH'nın histopatolojik doğrulaması için önerilen ölçütler

1. Substansiya nigrada önemli boyutlarda sinir hücresi kaybı ve buna eşlik eden gliozis
2. Substansiya nigra ya da lokus seruleusta en az bir Lewy cisimciği
3. Parkinsonizme yol açan diğer hastalıklara ilişkin patolojik bulgu olmaması (Örn; Progresif supranükleer paralizi, multisistem atrofi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon vb.)

Dopaminerjik nöronların nihai ölüm şekli ve aşamaları çok açık olmamakla beraber, bu süreçleri tetikleyen ve belirleyen moleküler mekanizmaları gösteren biyokimyasal deliller öteden beri bilinmektedir. İdyopatik PH ile ilgili olarak gerek postmortem dokularda gerekse MPTP modeli gibi deneysel modellerdeki verilere dayanan biyokimyasal mekanizmalar, mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres, eksitoksisite, nitrik oksit (NO)/peroksinitrit toksisitesi, nörotrofik faktör deprivasyonu ve glial kökenli inflamasyon ana başlıkları altında ele alınırlar (97-102).

2.6. Parkinson Hastalığının Patogenezi

Önceden de belirtildiği gibi PH, nörodejeneratif hastalıklar içerisinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta yer almasıyla ve ayrıca yaşam süresinin artmasına paralel olarak sıklığının yükselmesiyle toplum sağlığı açısından giderek önem kazanmaktadır. Hastalığın yavaş fakat beklenen progresyonu, nöral ölüme yol açan patogenetik mekanizmaların aydınlatılmasını gerekli kılar. Nispeten nadir olsa da yakın zamanda bulunan monogenik PH formlarına yol açan gen mutasyonları bu amaca doğrudan ulaşmaya imkan tanımıştır. Bu konuda sporadik PH beyinlerinden elde edilen biyokimyasal verilere dayalı önceki bildiklerimizi yeni bilgiler katarak da desteklemiştir. Buna göre, patolojik α -sinüklein agregasyonu ve protein yıkım yollarındaki bozukluklar, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon patogenetik mekanizmaların temelini oluşturur. Bu mekanizmalar ile birlikte daha az bilinen bozulmuş kinaz aktivitesi gibi mekanizmalar, büyük olasılıkla belli noktalarda kesişen intraselüler yolları oluşturarak devreye giren nöroinflamatuvar süreçlerin de etkisi ile sonunda apoptozis ve muhtemelen otofaji ile gerçekleştirilen hücre ölümüne yol açmaktadır. Tüm bu bilgiler doğrultusunda beklentiler, gelecekte daha etkin moleküler temelli tedavi protokollerinin gelişmesidir (103).

Sinir sistemi oldukça kompleks biyokimyasal, fizyolojik ve anatomik özelliklere sahiptir. Sinir sisteminin en küçük birimleri olan nöronlar arası iletişim elektriksel veya kimyasal haberci moleküller tarafından sağlanmaktadır. Bu iletişimin düzenli bir şekilde sürdürülebilmesi için beyinde enerji ihtiyacının karşılanması gereklidir (104).

Beyin bu enerji ihtiyacını yalnızca oksidatif metabolizmadan elde eder ve vücuttaki oksijenin büyük bölümünü kullanır. Enerji ihtiyacının karşılandığı oksidatif fosforilasyon esnasında mitokondrilerdeki elektron transport zincirinden yüksek enerjili elektronların kaçışı serbest radikallerin oluşumunu sağlar. Beyin dokusu, total vücut ağırlığının %2'sini oluşturmasına rağmen total vücut oksijeninin %20'sini kullanır. Bununla birlikte peroksidasyon reaksiyonlarında serbest radikallerin basilica substratları olan doymamış yağ asitleri beyin hücre zarlarında büyük oranda bulunmaktadır. Hemen hemen hiç katalaz enzimi içermemesi, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri ile glutatyon ve E vitaminin de sınırlı olması sebebiyle beyinin savunma mekanizması oldukça zayıftır, hasara uğramaya uygundur. Aynı zamanda bazı serbest radikallerin oluşmasını sağlayan metaller (örneğin demir) beyinin spesifik bölgelerinde birikebilir. Aksonlar boyunca bu hasarın onarımı ancak sınırlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Böylelikle serbest radikal oluşumu çok daha yüksek iken onarım diğer dokulara göre daha azdır (105-107).

2.7. Parkinson Hastalığının Tedavisi

PH'nda substansiya nigra pars kompakta dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır.

Tedavi ilkeleri (108)

- 1- Parkinson hastalığında tedavide amaç hastayı mümkün olan en uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir halde tutmak,
- 2- Hastayı aktif ve mobil kalması için cesaretlendirmek,
- 3- Tedaviyi bireyselleştirmek,
- 4- Koruyucu olduğu kanıtlanmış her türlü tedaviye öncelik vermek.

Parkinson hastalığında fiziksel tedavi ve sağlık eğitimi, medikal ve cerrahi tedavi olanakları mevcuttur.

2.7.1. Parkinson Hastalığında Medikal Tedavi

Dopamin kan-beyin bariyerini geçemediğinden dolayı tedavide prekürsörü olan levodopa kullanılır. Özellikle bradikinezi ve rijidite üzerine etkili olup tremora

etkisi her hastada farklı olan levodopa, nötral bir aminoasit olduğu için yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

Levodopa Parkinson hastalığının tedavisinde semptomatik etkisi en kuvvetli ilaçtır (105). PH'nda levodopa ile ilk 3-5 yıldaki tedavi, semptomlarda belirgin düzelme sağlamaktadır. Bu dönem, "balayı periyodu" olarak adlandırılmaktadır. Fakat 5 yıl sonrasında %30- %80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler ve on-off, wearing off), kognitif, uyku bozuklukları (hızlı göz hareketi davranış bozuklukları, huzursuz bacak), otonomik bozukluklar (postural hipotansiyon), psikiyatrik (halüsinasyonlar) bozukluklar, depresyon, panik bozukluk gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (109).

Diskinezi gelişimi için risk faktörleri genç yaş, uzun hastalık süresi ve uzun süre levodopa kullanımınıdır (110). Motor cevapta dalgalanma ve diskinezilerin mekanizması tam anlaşılammıştır. Levodopanin yarılanma ömrünün 90-120 dakika gibi kısa olması nedenlerden biri olabilir (111).

Levodopa, periferik dopa dekarboksilaz inhibitörü olan karbidopa ve benserazid ile birlikte kullanılır. Böylece area postrema (kusma merkezi) etkilenmesi sonucu ortaya çıkan bulantı-kusma yan etkisi engellenmiş olur.

Levodopa, katekol-O-metiltransferaz inhibitörü (KOMT) ile birlikte kombine edilebilir. Levodopayı mide barsak sisteminde parçalayan KOMT enzimini baskılar beyne daha fazla levodopa geçmesini sağlar. Tolkapon veya entakapon eklendiğinde levodopanin plazma yarı ömrünü uzatır. Ancak tolkapon karaciğere toksik etkili olabilir, diare yapabilir. Önemli yan etkileri olmamasına rağmen bazı hastalarda idrar renginin koyulaşmasına neden olabilir (108).

Antikolinergikler; kolinerjik sistemin dopamin üzerindeki inhibitör etkiyi azaltmak için verilirler. Daha çok istirahat tremoru ve rijidite üzerinde etkilidir. 55-60 yaş üzerindeki hastalarda unutkanlık ve mental fonksiyonlarda azalmaya neden olacağından, tremoru ön planda olan genç Parkinson hastalarının tedavisinde tercih edilmektedir. Göz tansiyonu, idrar zorluğu, ağız kuruluğu ve kabızlık sorunu olan hastalara verilmemelidir (108).

Amantadin; antiviral bir ilaç, dopamin yapımını ve salgılanmasını arttırdığı düşünülmektedir. Tüm antiparkinson ilaçları içinde bulunan en zayıf etkili ilaçtır. Erken evredeki Parkinson hastalarına her türlü belirtiyeye yönelik olarak

verilebilir. İleri evredeki hastalarda anti-gutamaterjik etkisi levodopaya bağı gelişen diskinezileri (sallanma ve kıvrılma şeklindeki istemsiz hareketler) baskılama amacıyla verilebilir. Kolinerjik etkileri olduğundan ileri yaşlar hayal görme, ayaklarda ödem ve ciltte mermer görünümü gibi yan etkiler görülebilir (108).

Dopamin agonistleri postsinaptik dopamine reseptörlerini uyararak etkilerini gösterirler. Parkinson Hastalığı' nın tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastaların erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda levodopa tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastaların daha ileri dönemlerinde levodopa ile birlikte verildiğinde ise, levodopanin yol açtığı motor yan etkileri azaltmaktadır. Dopamin reseptör agonistleri 2 majör alt gruba ayrılmaktadır:

1-Ergolinler (Bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin).

2-Nonergolinler (Piripetil, pramipeksol, ropinirol, apomorfın, rotigotin).

Ergolin deriveleri ergot alkaloidleridir ve nonergolinlerin kullanımdan daha uzun zamandır antiparkinson tedavisinde kullanılmaktadırlar. Nonergolin gerek yan etki profilinin azlığı, gerekse klinik yararlarının daha fazla olmasıyla ergo derivelerin daha üstün tutulmaktadır (112).

Levodopa ile kıyaslandığında tüm dopamin agonistlerinin diskineziye yol açma olasılığı düşüktür (113). Monoterapide veya levodopaya kombine edilerek kullanılabilir.

MAO-B (Mono-Amino-Oksidaz-B) inhibitörü; levodopanin MAO-B enzimi ile yıkımını önleyerek dopamin etkinliğini artırır. Erken evre PH'nda kullanımı levodopa ihtiyacını 6 ay-1 yıl arasında geciktirir (114). Tek başına ya da levodopa ile birlikte verilir. Selejilin, rasajilin ve lazabemid olarak 3 formu mevcuttur. Rasajilin, selejilin gibi amfetamin veya metamphetamine metabolize olmaz. Bu nedenle aynı gruptaki iki ilacın yan etkileri birbirinden farklıdır. Rasajilin yan etki açısından plaseboya yakın bulunmuştur (115). ADAGİO çalışmasına göre, tedaviye rasajilin ile başlanan hastalar, plasebo verilip 9 ay sonar rasajilin tedavisine geçilen hastalara göre 18 ay sonunda daha iyi BPHDÖ puanlarına sahipti. Bu sonuç, rasajilin hastalık modifiye edici etkisinin göstergesi olarak kabul edildi (116).

2.7.2. Parkinson Hastalığında Cerrahi Tedavi

PH'nda cerrahi tedaviler 20. Yüzyılın başından itibaren uygulanmaktadır. PH'nda cerrahi, demansı olmayan, tıbbi tedaviden fayda görmüş ancak yan etkileri nedeniyle tolere edememiş hastalarda faydalı olduğu bilinmektedir. Cerrahi aday hastalar Parkinson hastası olmalı ve "on-off" dönemlerini tanımlayabilmelidirler (117).

Levodopanın kullanıma girmesinde önce Parkinson hastalığının tedavisi için talamotominin fonksiyonları belirgin engelleyici ve tremorun kontrol edilmesinde en etkili metod olduğu düşünülüyordu. 1950-1960'lı yıllarda anterior pallidotomi yapıldı ve tremorda beklenen tatmin edici yanıtların alınamaması terk edildi (118). Posterior pallidotomi 1990'larda yapılmaya başlanmış ve cerrahi tedavide yaygın bir yöntem olmaya başlamıştı. Pallidotominin en kuvvetli etkisi levodopaya bağlı diskinezinin iyileşmesidir (117). Parkinson hastalarında son dönemde en sık olarak yapılan ameliyat subtalamik nükleusalarda yapılan derin beyin stimulatörü takılmasıdır. Etki mekanizması tamamen bilinmemektedir. Sadece tremora değil, diğer semptomlar üzerinde de etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Levodopaya bağlı komplikasyonları, diskineziyi düzelttiği ve 'of' distonilerini azalttığı, 'on' dönemini uzattığı gösterilmiştir (119-120).

2.8. Parkinson Hastalığı ve Uyku

İdiyopatik Parkinson hastalığında uyku bozuklukları kompleks etiyolojik nedenlerle ortaya çıkmakta ve %70-96 oranında görülmektedir. Önbeyin, talamus ve mezensefalon dopamin reseptörleri gibi santral uyku regülatör merkezlerindeki nörokimyasal ve nörodejeneratif değişikliklerin bir kombinasyonu ile oluşur. Hedef organlardaki dopaminerjik değişiklikler ve dopaminerjik uyarıya azalmış yanıt en önemli fizyopatolojik faktörlerdir (121).

Uykuya başlama ve devam ettirebilme zorluğu, gece uykunun sık bölünmesi, kramp ve ağrılar, REM uykusu davranış bozuklukları, huzursuz bacak sendromu (HBS), gece kabusları ve gündüz ani uyku atakları ve uyuklamaları en sık karşılaşılan semptomlardır. Parkinson hastalığının genelde görülme yaşı olan özellikle 65 yaş civarında sirkadiyen ritim bifazik olma eğilimi göstermektedir.

Uyanıklık halinin uyku döneminden ayrılmada yetersizlik vardır ve ikisi birbirine karışmıştır (122).

Parkinson hastalığı ileri yaşlarda başlaması, hastalık süresinin ve tedavinin uzun olması uykuyu olumsuz yönde etkilemektedir. Hareket kısıtlılığı ve nöropsikiyatrik semptomlar da PH'ndaki uyku bozukluklarının oluşmasında oldukça etkilidir. Uyku bozuklukları hasta ile birlikte bakıcısının da günlük yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir (121-123).

İPH' da uyku bozukluğuna neden olan başlıca 6 faktör vardır.

1. Uykuyu düzenleyen nöronal sistemin dejenerasyonu,
2. Bradikinezi ve rijidite nedeni ile normal vücut hareketlerinin azalması,
3. Periyodik bacak hareketleri ya da tedaviye bağlı oluşan hareketler,
4. Üst solunum yollarındaki düzensiz motor aktivite,
5. Hastalık süreci veya tedavi,
6. Dopamin agonistleri ve antikolinergiklerin kullanımı (122-125).

Parkinson Hastalığı'nda gözlemlenen intrinsek patoloji muhtemelen uyku bozukluğundaki ana etkenlerden birini oluşturmaktadır (124,125). Nitekim Parkinson hastalarının uykusu hastalığın progresyonu ile kötüleşme göstermektedir ve genellikle gündüz motor yakınmalarının (hareket kısıtlılığı) tedavi edilmesi ile kontrol altına alınması, İPH' nın patolojik bir belirteci olan nigrostriyatal dopamin kaybı ile patofizyolojik olarak yakın ilişkili oldukları tartışmasını daha fazla desteklemektedir. PH'nda bazal gangliyonlardaki nörotransmitter dengesini tekrar kuran cerrahi müdahaleler sonucu parkinsonizm bulgularının düzelmesi sonucu da uykuyu düzenler (126,127).

Deneyisel bulguların çoğunda Parkinson Hastalığı'nda olan noktürn timer motor bozuklukların temelinde serotonerjik, noradrenerjik veya kolinerjik patolojilerin yer almadığını öne sürmektedir. Parkinson Hastalığı'nda olan bazı uyku bozuklukları, özellikle motor dalgalanmaları olan PH'nda gece içindeki dopaminerjik uyarıların eksikliğiyle ilişkili gözükmektedir, nitekim noktürn timer akinezi ve erken sabah distonileri uzun etkili dopaminerjik tedaviler ve sürekli subtalamik uyarım ile ortadan kalkmaktadır. Uzun etkili dopamin agonistlerinin, subkutan veya transdermal yolla verilen dopamin agonistleri ile sağlanan sürekli dopaminerjik uyarımın da eşit etkinlik sağlaması muhtemeldir.

2.9. Parkinson Hastalığı ve Depresyon

Parkinson Hastalığı temel olarak bir hareket bozukluğu olmakla birlikte, sıklıkla affektif, bilişsel ve psikotik bozuklukların eşlik etmesi nedeniyle bir “nöropsikiyatrik hastalık” olarak tanımlanmaktadır (128). Parkinson Hastalığı’nda depresyon yaygınlığının görece yüksek olması dikkat çekicidir. Yapılan çalışmalarda Parkinson Hastalığı’nda depresyon sıklığı %4-75 arasında bir dağılım göstermektedir (129). Bu dağılımın geniş olması, Parkinson Hastalığı’nın çekirdek belirtilerinden olan “bilişsel işlevlerde bozulma, apati, anerji ve psikomotor retardasyon” gibi belirtilerin depresyon belirtileriyle örtüşmesiyle ayırıcı tanı güçlükleriyle açıklanmaktadır (130-131).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması

Mart 2012 ve Temmuz 2013 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD Hareket Bozuklukları Polikliniği’ ne başvuran, İPH tanısı almış ve test kooperasyonu olan 42 hasta ve yaş dağılımı uyumlu 48 kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılardan araştırmaya katılım için bilgilendirilmiş imzalı onam formu alındı. PH grubunda Hoehn&Yahr (H&Y) değerlendirme skalası ile hastalık derecelendirildi.

Kontrol grubu olarak benzer yaş grubunda nörodejeneratif hastalığı, solunum problemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve kalp yetmezliği gibi sağlık sorunları yaşamayan bireyler çalışmaya dahil edildi.

Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D) ile depresyon skorları yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna, gece uykusunun değerlendirilmesi için Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği (PHUÖ) ve gündüz uyuklamalarının değerlendirilebilmesi için Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) ölçekleri uygulandı. PHUÖ, hastanın yanıtlayacağı 15 sorudan oluşmaktadır. Bununla gece boyunca uykunun bir bütün olarak kalitesi (soru 1), uykuya başlama ve devam ettirebilme zorluğu (soru 2-3), gece HBS benzeri semptomların varlığı (soru 4-5), noktürnal psikoz (soru 6-7), noktüri (soru 8-9), noktürnal motor semptomlar (soru 10-13), uykunun

dinlendiriciliği (soru 14) ve gün içindeki uyuklamalar (soru 15) değerlendirilebilmektedir. Test her bir soru için 0 (şikayetlerin çok şiddetli olması) ile 10 (şikayet olmaması) arasında puan verilerek yapılır. Toplam skor puanı 150'dir (uyku ile ilgili hiçbir şikayetin olmaması). EUÖ, her birinin 0 ile 3 arasında bir puan verilerek değerlendirildiği 8 sorudan oluşmaktadır. Toplam 10 veya daha fazla alınan puan, artmış gündüz aşırı uykululuk ve 15 üzerindeki puanlar da patolojik uykululuk halini varlığını düşündürmektedir. Yapılan değerlendirmeler için aynı doktor tarafından ve aynı derecelendirme puanları kullanıldı. Veriler yaş, cinsiyet, medeni durum, bakımı yapan kişi ile değerlendirildi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

3.1.2 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Parkinson hastalığı tanılı ya da yeni almış hastalar

3.1.3 Çalışmadan dışlanma kriterleri

- Majör kardiyak hastalık varlığı
- Konjestif kalp yetersizliği
- Koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü, akut-kronik koroner sendromlar (yakın veya uzak geçmiş), bilinen AF' si olanlar
- Hipertansiyon ya da hipertansiyon nedeniyle ilaç kullanıyor olmak
- Diyabetes mellitus

3.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkilerinde ki-kare analizi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının, erkek ve kadınların, yaşı 65 üstü ve altı olan grupların ilgili sayısal değişkenler bakımından karşılaştırmalarında independent t testi kullanıldı. Yaş, tanı zamanı, PHUÖ, (EUÖ), HAM-D sayısal değişkenleri birbirleriyle ilişkileri pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve hesaplamalarda SPSS (ver. 11.5) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyetlerin dağılımı:

		Cinsiyet		Toplam
		<i>Erkek</i>	<i>Kadın</i>	
Hasta	Sayı	25	17	42
	%	59,5%	40,5%	100,0%
Kontrol	Sayı	16	32	48
	%	33,3%	66,7%	100,0%
Toplam	Sayı	41	49	90
	%	45,6%	54,4%	100,0%

Hasta olanların %59,5'i erkek (25 kişi), %40,5'i (17 kişi) kadındır.

Kontrol grubunun %33,3'ü (16 kişi) erkek, %66,7'si (32 kişi) kadındır.

Hasta ve kontrol gruplarında medeni durum arasındaki ilişkinine ait tablo:

		Medeni durum		Toplam
		<i>Evli</i>	<i>Bekar</i>	
Hasta	Sayı	32	10	42
	%	76,2%	23,8%	100,0%
Kontrol	Sayı	48	0	48
	%	100,0%	0,0%	100,0%
Toplam	Sayı	80	10	90
	%	88,9%	11,1%	100,0%

Hastaların %76,2'si (32 kişi) evli, %23,8'si (10 kişi) bekadır. Kontrollerin %100'ü (48 kişi) evlidir.

Hastaların ile bakım yapanların arasındaki ilişkinin incelenmesine ait tablo:

Yakınlık derecesi	N	%
KOMŞU	1	2,4
EŞİ	13	31,0
GELİNİ	5	11,9
KARDEŞİ	1	2,4
KENDİ	13	31,0
KIZI	5	11,9
OĞLU	4	9,5
Total	42	100,0

Hastaların %2,4'üne komşusu, %31'ine (13 kişi) eşlerinin baktığı görülmektedir.

Parkinson hastaların Hoehn&Yahr değerinin incelenmesine ait tablo:

Hoehn&Yahr DEĞER	N	%
1,00	13	31,0
1,50	7	16,7
2,00	9	21,4
2,50	4	9,5
3,00	5	11,9
4,00	4	9,5
Total	42	100,0

Hastaların %31'inin Hoehn&Yahr değerinin 1, %9,5'inin Hoehn&Yahr değerinin ise 4 olduğu görülmektedir.

Tablo: Hasta ve kontrol gruplarının ilgili sayısal değişkenler bakımından tanımlayıcı istatistikleri:

		N	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p
YAS	<i>Hasta</i>	42	69,38	10,331	47	85	
	<i>Kontrol</i>	48	66,46	11,570	40	89	,212
PHUÖ	<i>Hasta</i>	42	111,69	22,733	53	141	
	<i>Kontrol</i>	48	139,94	6,019	130	150	<0,001
EUÖ	<i>Hasta</i>	42	6,17	3,123	2	15	
	<i>Kontrol</i>	48	2,69	2,135	0	8	<0,001
HAM-D	<i>Hasta</i>	42	10,43	4,467	4	24	
	<i>Kontrol</i>	48	6,48	2,790	2	14	<0,001
Tanı Zamanı (Yıl)	<i>Hasta</i>	42	5,64	4,355	1	18	

Hasta ve kontrol gruplarının ilgili sayısal değişkenler bakımından tanımlayıcı istatistikleri yukarıdaki tabloda verilmiştir.

Yukarıdaki tabloda 2 farklı grup için (hasta ve kontrol) 9 değişken bakımından tanımlayıcı istatistikleri ve bu gruplar arasında ilgili değişkenler bakımından farkın anlamlılığını test etmede yararlanılan p değeri verilmiştir.

Tablo incelendiğinde, incelenen hastaların en küçüğü 47, en büyüğü 85 yaşındadır. Yaş ortalaması 69,38 ve ortalamalar $\pm 10,331$ aralığında değişmektedir. Aynı incelemeler kontrol grubunda, kontrollerin en küçüğü 40, en büyüğü 89 yaşındadır. Kontrollerin yaş ortalaması 66,46 ve ortalamalar $\pm 11,570$ aralığında değişmektedir.

Hastaların PHUÖ, EUÖ ve Hamilton değerleri ortalaması kontrol grubunun PHUÖ, EUÖ ve Hamilton değerleri ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (hepsinde $p < 0,001$ olduğundan).

Yaş bakımından PHUÖ değişkenine ait tanımlayıcı istatistikler tablosu;

	YAŞ	N	Ortalama	Standart sapma	Minimum	maksimum	P
PHUÖ	65 ALTI	33	131,42	21,970	70	150	0,116
	65 ÜSTÜ	57	124,05	20,781	53	146	

Yukarıdaki tabloda yaşı 65 altı ve üstü olan grupların PHUÖ değişkeni bakımından tanımlayıcı istatistikleri ve bu gruplar arasında PHUÖ değişkeni bakımından farkın anlamlılığını test etmede yararlanılan p değeri verilmiştir.

Tablo incelendiğinde, yaşı 65 altında olanların PHUÖ değerleri ortalaması 131,42; minimum değeri 70, maksimum değer ise 150 olduğu görülmektedir. Benzer şekilde yaşı 65 üstü olanların PHUÖ ortalamaları 124,05; standart sapmaları 20,781; minimum değeri 53, maksimum değeri ise 146 bulunmuştur.

Tablo: Yaş, tanı zamanı, Epworth, Hamilton, H&Y sayısal değişkenlerinin birbirleriyle ilişkilerinin incelenmesine ait tablo:

		Tanı zamanı	EUÖ	HM-D	H&Y	PHUÖ
Yaş	r	,170	0,389	0,090	0,086	-0,214
	p	,282	<0,0001	0,399	0,587	0,043
	N	42	90	90	42	90
Tanı zamanı	r		0,139	0,318	0,518	-0,476
	p		0,380	0,040	<0,0001	0,001
	N		42	42	42	42
EUÖ	r			0,388	0,250	-0,615
	p			<0,0001	0,111	<0,0001
	N			90	42	90
HAM-D	r				0,422	-0,569
	p				0,005	<0,0001
	N				42	90
H&Y	R					-,630
	P					<0,0001
	N					42

Tablo incelendiğinde yaş arttıkça Epworth skorunda anlamlı düzeyde artış gösterdiği ($r=0,389$; $p<0,0001$), benzer şekilde yaş artıkça PHUÖ skorunda anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir ($r=-0,214$; $p=0,043$).

Tanı zamanı arttıkça Hamilton ve Hoehn&Yahr skorlarında anlamlı düzeyde artış gösterdiği görülmektedir (HAM-D için $r=0,318$ $p=0,040$; Hoehn&Yahr için $r=0,518$ $p<0,0001$).

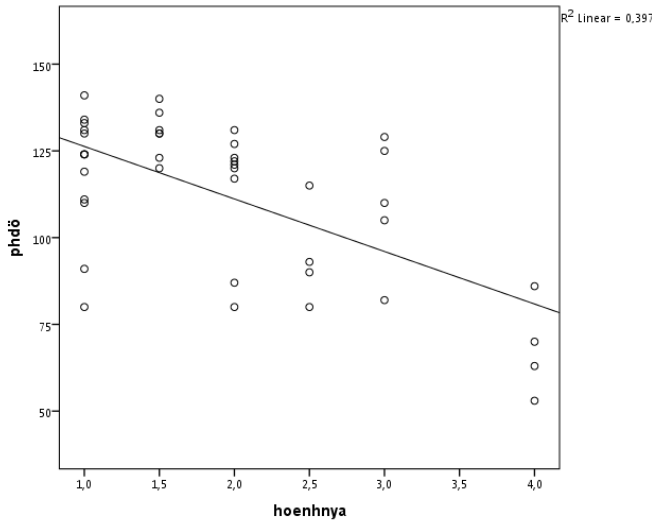
Tanı zamanı arttıkça PHUÖ skorunda anlamlı düzeyde azalma gösterdiği gözlenmiştir ($r=-0,476$; $p=0,001$).

Epworth Uykululuk skoru arttıkça HAM-D skorunda anlamlı düzeyde artış gerçekleşmektedir ve bu artışın derecesi orta düzeydedir ($r=0,388$; $p<0,0001$).

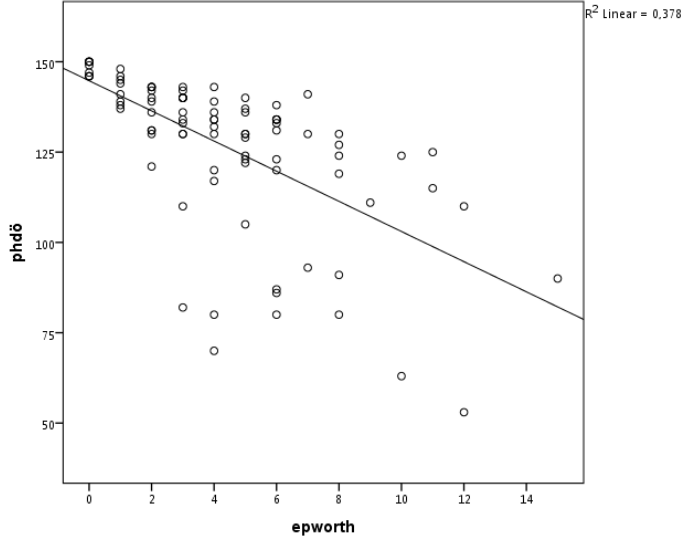
Epworth Uykululuk skoru arttıkça PHUÖ skorunda anlamlı düzeyde azalma gerçekleşmektedir ve bu artışın derecesi güçlü bir düzeydedir ($r=-0,615$; $p<0,0001$).

PHUÖ değeri arttıkça, Hamilton ve Hoehn&Yahr değerinde anlamlı bir düzeyde azalma gösterdiği belirlenmiştir ve bu ilişkinin dereceleri güçlüdür (HAM-D için $r=-0,569$ $p<0,0001$; H&Y için $r=-0,630$ $p<0,0001$). H&Y değeri arttıkça HAM-D skorunda anlamlı düzeyde artış göstermektedir ($r=0,422$; $p=0,005$).

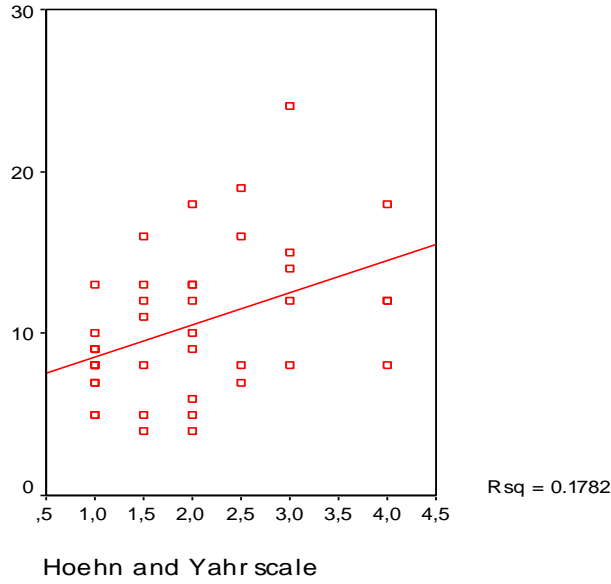
Hoehn&Yahr ile PHUÖ arasında ilişkiye ait grafik;



EUÖ ile PHUÖ arasında ilişkiye ait grafik;



H&Y Skalası ile HAM-D arasında ilişkiye ait Scatter grafiği;



5.TARTIŞMA

Parkinson Hastalığı genelde orta ve ileri yaşların hastalığı olup ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, progresif ilerleyici bir hastalıktır. Parkinson hastalarında uyku bozukluğu uzun zamandır tanımlanmıştır ancak patofizyolojik temelleri kesinlik kazanmamıştır. İleri yaşla uyku sağlığını bozacak hastalıkların eklenebilmesine ek olarak PH kendi semptomları da uyku bozukluğuna yol açabilmektedir.

Parkinson Hastalığı'nda polisomnografik çalışmalarda sıklıkla REM uykusu ve derin uyku oranında düşme, uyku kalitesinde azalma olduğu gösterilmiştir. Özellikle gece boyu devam eden hareket kısıtlılığı, düzensiz solunum, noktüri gibi tekrarlayan parkinson semptomları veya depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar uyku değişikliklerine neden olmaktadır (122).

Parkinson Hastalığı'nda uyku bozuklukları hastalığın oluşturduğu semptomlara bağlı olabileceği gibi primer santral mekanizmalarla da ortaya çıkabilmektedir (10).

Uyku bozukluğu PH'da son derece yaygın olup Parkinson hastalarının %88 i kadarında uyku bozukluğu mevcuttur (13). Bizim çalışmamızda da %84 u kadarında uyku bozukluğu mevcuttu. Bu anlamda literatür ile uyumluydu. Uyku bozukluğu Parkinson hastalarında yaşam kalitesinde önemli bir belirleyicidir. Aslında çoğu raporlar uyku bozukluğunun yaşam kalitesinde önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Ayrıca uyku bozuklukları ve gündüz uykuluk hali, gündelik hayatı kötü yönde etkilemektedir (14). Gündüz uykululuğunun önemli bir göstergesi olan EUÖ ortalama değeri 6.17 bulunmuştur. Bu da bizim olgularımızın %3 kadarının gündüz yoğun bir şekilde uyku probleminin olduğunu göstermekte idi. PHUÖ ile EUÖ'nin de birbirini tamamlar şekilde uyumlu olması olguların uykululuk hallerini kanıksadığını düşündürmektedir. İlginç şekilde olgular nadiren uyku ile ilgili şikayetlerini dile getirmişlerdir. Daha çoklukla motor şikayetleri öncelikli olmuştur. Bu bilgi biz klinisyenleri özellikle PH'nda uykuya yönelik sorgulamalarımıza daha öncelik vermemiz gerektiğini göstermektedir.

Chaudhuri ve arkadaşları Parkinson tanılı hastalarda uyku sorunlarını gösterebilmek için PHUÖ ve EUÖ'ni uygulamışlar ve özellikle orta-ileri evrede daha belirgin olmak üzere kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklılık olduğunu göstermişlerdir (121-133).

Bizim çalışmamızda da Parkinson hastalarında PHUÖ' nın tüm bölümlerinde kontrol grubundan daha kötü puanlar elde edilmiştir. Yaş, hastalık başlangıç yaşı, özürülük derecesi arttıkça (Hoehn&Yahr), hastalık süresi uzadıkça uyku bozukluğunda da ileri derecede kötüleşme olduğu, PHUÖ ve EUÖ puanlarının da bozulduğu tespit edilmiştir.

İPH'nda gün içinde aşırı uyku hali ve ani uyuklama atakları da %10-50 oranında görülmektedir (134). Hastalar okuma, televizyon seyretmek gibi sedanter bir aktivite sırasında uyanıklıklarını sürdürmekte zorlanırlar. Eğer klinik daha şiddetli ise yemek yerken veya araba sürerken de çok tehlikeli olabilecek şekilde ani uyuklamalar olabilir (122).

Biz de çalışmamızda EUÖ ile yapılan değerlendirmede Parkinson hastalarında gündüz uyuklamaları ve ani uyku ataklarının kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha fazla görüldüğünü tespit ettik.

İnsomnia ve sirkadien ritm bozuklukları PH'nda gözlenebilir (126).

Daha şiddetli ve daha düşük kognitif fonksiyonu olan PH'nda uykusuzluk daha sık ortaya çıkmaktadır. Hastalık ilerledikçe uyku problem artmaktadır. Yaşla birlikte uykunun bozulan kalitesi kişilerde depresyona neden olmakta ve kişilerde yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (135).

Bizim çalışmamızda da PH'nın şiddeti artıkça, hastaların yaşı ilerledikçe Parkinson hastalarının PHUÖ ve EÜO kontrol gruplarına göre derecesi değiştikçe depresyonun HAM-D skalasına göre değeri artmıştır.

Depresyon uykusuzluk için yaygın nedenlerinden biridir ve depresyon PH'da çok yaygındır (16). Uykusuzluk depresyonun doğrudan bir sonucu olabilir veya depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlara ikincil olabilir. Yorgunluk, uykusuzluk aşırı gündüz uykusuna neden olur ayrıca depresyon da yorgunluğa sebep olabilir.

Parkinson hastalığında depresyon ve uyku arasındaki klinik ilişkiyi inceleyen çalışmalarda; Hastalığın başlangıç yaşı, cinsiyet dağılımı, motor belirtilerin şiddeti, bilişsel işlevlerde bozulma özellikle değerlendirilmiştir. Hastalığın süresi ve depresyon ilişkisini araştıran çalışmalarda erken başlangıçlı Parkinson Hastalığı'nda depresyon skorlarının geç başlangıçlı olgulara göre daha yüksek olduğu sıklıkla vurgulanmaktadır.

Çalışmamızda da PH'nın evresi ile motor belirtilerin şiddeti, HAM-D puanları

ile anlamlı korelasyonlar göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak PH'da hastalık süresi ve özürllük derecesindeki artış ile paralel olarak belirgin kötüleşme gösteren uyku bozuklukları ve gün içinde sık uyuklamalar görülmektedir. Bu bozuklukların tanısı hasta ve hasta yakınının ayrıntılı sorgulanması ile mümkün olabilmektedir. Hastalığın genel değerlendirmesi ve tedaviye yaklaşımda uyku bozukluğu önemli bir parametre olabilir.

Depresyon varlığı tanısız karışıklıklar yaratmakta, hastalık şiddetini olumsuz etkileyerek tedaviyi güçleştirmektedir. Bu nedenlerden ötürü Parkinson hastalarında depresyon, hekimler tarafından aktif olarak sorgulanması ve saptandığında mutlaka tedavi edilmesi gereken bir ruhsal sorundur. Böylece, zaten Parkinson belirtileri nedeniyle bozulmuş olan yaşam kalitesinin daha fazla olumsuz etkilenmesi engellenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood N.W. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2006;12:11.
2. Maral Mouradian M. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002;58:179–185.
3. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. pp. 725-735, 50th ed. W.B. Saunders Company;1995.
4. Perl DP, Olanow CW, Calne D. Alzheimer's disease and Parkinson's disease: distinct entities or extremes of spectrum of neurodegeneration? *Ann Neurol*. 1998 Sep;44(3 Suppl 1):19-31.
5. Morrison BM, Hof PR, Morrison JH. Determinants of neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol*. 1998 Sep;44(3 Suppl 1):32-44.
6. Le Witt PA Parkinson's disease: Etiologic Considerations In: *Parkinson's disease and movement disorder* edt by Adler CH, Ahlskog JE. Humana Press, New Jersey 2000;91-100.
7. Ozansoy M. Nazlı Başak A. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.* 2004;7(2): 109-120.
8. Lester J, Otero-Siliceo E, Parkinson's Disease and Genetics. *The Neurologist* 2006;12: 240–244.
9. Ünal DI. Parkinson hastalığı ve uyku bozuklukları, *T. Klin Nöroloji*, 2003; 1: 218-221.
10. Abdelgabar A, Sharma J. Sleep disorders in Parkinson's disease; *Int J Clin Pract* 2003; 57:781-787.
11. Homann CN; Karoline Wenzel K, Suppan K. Sleep attacks in patients taking dopamine agonists: review. *Br Med J* 2002;324:1483-1487.
12. Ozekmekçi S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 2005 Jun;107(4):306-9.
13. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1990;5:280–285.

14. Pal PK, et al. Nocturnal sleep disturbances and daytime dysfunction in patients with Parkinson's disease and in their caregivers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Mar;10(3):157–168
15. Lees, A.J., Blackburn, N.A.Campbell, V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease *Clin Neuropharmacol*.1988;11(6)512-9.
16. Lees, A.J.,Blackburn, N.A.Campbell, V.L. The nighttime problems of Parkinson's disease *Clin Neuropharmacol*.1988;11(6)512-9.
17. Ware JC, Morewitz J. Diagnosis and treatment of insomnia and depression. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:55–61.
18. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:259-272.
19. Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
20. Apaydın H. Alfa-Sinüklein hastalıkları. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları dergisi* 1999;2(1):23-30.
21. Daniel SE, Lees AJ. Neuropathological features of Alzheimer's disease in nondemented parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:972-975.
22. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186.
23. Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997:137-152.
24. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11(3):236-246.
25. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult* 1986;4:1-8.
26. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 1983;40:151-154.
27. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(suppl 1):44-45.

28. Bakaç G. Parkinson Hastalığı. Çeviri. Parkinson Hastalığının epidemiyolojisi. Eds. Cedarbarum J, Gancher S. Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, İstanbul 1993:35-42.
29. Payami H, Zarepari S, James D, et al. Familial aggregation of Parkinson's disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. Arch Neurol 2002;59:848-850.
30. Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. INJankovic J, Tolosa E. Eds. Parkinson's disease and movement disorders. Lipincott Williams and Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-159.
31. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. pp. 1067-1078. 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill;1997.
32. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanısı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000.
33. Fahn S. Parkinsonism. In:rowland LP, eds Merrit's Textbook of Neurology. 9th ed. Pp. 713-730, Lipincott Williams and Wilkins. Baltimore, 1995.
34. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. Adv Neurol 1987;45:277-283.
35. Van Den Eeden SK, Tanner CM, et al. Incidence of parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol 2003;157:1015-1022.
36. Przedborski S, Jackson-Lewis V. Mechanisms of MPTP toxicity. Mov Disord. 1998;13(1):35-38.
37. Koller WC, Wong GF, Lang A. Posttraumatic movement disorders: a review. Mov Disord 1989;4:20-36.
38. Stern M, Dulaney E, Gruber S ve ark. Risk factors for Parkinson's disease: a case control study of young and old onset patients. Ann Neurol 1990;28:294-295.
39. Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. Parkinson's disease: a test of multifactorial etiologic hypothesis. Neurology 1993;43:1173-1180.
40. Michele GD, Filla A, Volpe G, ve ark. Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: A case control study in Southern Italy. Mov Disord 1996;11(1):17-23.
41. Spacey SD, Wood NW. The genetics of Parkinson's disease. Curr Opin Neurol. 1999;12:427- 432.

42. Alan E, Guttmacher M, Collins FS. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England J of Med* 2003;348:1356-1364.
43. Burn DJ, Mark MH, Playford ED, ve ark. Parkinson's disease in twins studied with 18 F-dopa and positron emission tomography. *Neurology* 1992;42:1894-1900.
44. Gwinn-Hardy K. Genetics of parkinsonism. *Mov Disord* 2002;17:645– 656.
45. Kruger R, Kuhn W, Muller T, et al. Ala30Pro mutation in the gene coding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet.* 1998;18:106–108.
46. Duvoisin RC, Eldridge R, Williams A, Nutt J, Calne D. Twin study of Parkinson disease. *Neurology* 1981;31:77-80.
47. Wirdefeldt K, Gatz M, Schalling M, Pedersen NL. No evidence for heritability of Parkinson disease in Swedish twins. *Neurology* 2004;63(2):305-311.
48. Shahed J ve Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:67-76.
49. Benito-Leon j, Louis ED, Permejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2008.
50. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A metaanalysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;52:276-284.
51. Fall PA, Fredrikson M, Axelson O, Granérus AK. Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case control study in southeastern Sweden. *Mov Disord* 1999;14(1):28-37.
52. Ross GW, Abbott RD, Petrowich H, White LR, Tanner CM. Relationship between caffeine intake and Parkinson disease *JAMA.* 2000;284(11):1378-1379.
53. Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. Ed: Adler CH, Ahlskog JE, Parkinson's disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment Guidelines for the Practicing Physician. Chap: 4.pp.71-84.Humana Press, Totowa, New Jersey, 2000.
54. Paulson HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's disease. Ed: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice.* Chap:14.pp.233-245. McGraw-Hill, New York, 2nd ed, 2004.

55. 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.
56. Chou KL, Hurting HI. Classical motor features of Parkinson's Disease. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, Parkinson's Disease. Chap: 16. P.171-81. CRC Pres, Boca Raton, 2005.
57. Rajput AH. Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. Ed:Findley LJ, Koller WC, Handbook of tremor Disorders, pp. 275-291, Marcel Dekker Inc, New York, 1995.
58. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, ve ark. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983;23:783-790.
59. Joich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Smtoms and signs. Ed:PahtaR, Lyons KE, Koller WC, Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, pp. 71-107, Marcel Dekker Inc, New York, 2003.
60. Roze E, Coelho- Braga MC, Gayraud D, et al. Head tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:1245-1248.
61. Çakmur R. Parkinson hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye klinikleri Nöroloji Dergisi* 2003:15-17.
62. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-599.
63. Gasser T. Overview of the geneticis of Parkinsonism. *Adv Neurol* 2003;91:143-152.
64. Schweitzer KJ, Hilker R, Walter U ve ark. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predispositiom and slower progression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:94-98.
65. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, et al. "Stops walking when talking" does not predict falls in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;48:268.
66. Rubino FA. Gait disorders: Recognition of classic types. . Ed:Adler CH, Ahlskog JE, editors. Parkinson's disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician. Chap: 33. pp.411-425. Humana Pres,Totowa, New Jersey, 2000.
67. Balash Y, Hausdorff JM, Giladi N. Clinical evaluation and treatment gait disorders in Parkinson's disease. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, Parkinson's Disease. Chap:17. .183-189, CRC Pres, Boca Raton, 2005.

68. Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007;22:953-956.
69. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(4):368-376.
70. Poewe WH, Lees AJ, Stern GM. Dysstonia in Parkinson's disease : clinical and pharmacological features. *Ann Neurol* 1988;23(1):73-78.
71. Rascol O, Clanet M, Montastruc JL, et al. Abnormal ocular movements in Parkinson's disease: evidence for involvement of dopaminergic systems. *Brain* 1989; 112:1193-1214.
72. O'Suilleabhain P. Sensory symptoms and sensorimotor distortion in Parkinson's disease. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, *Parkinson's Disease*. Chap:18, pp. 191-197, CRC Press , Boca Raton, 2005.
73. Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in parkinsons disease and parkinsonian syndromes. Ed: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. *Parkinson's disease*. Chapter:28. pp.295-317 , CRC Pres, Boca Raton, 2005.
74. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237.
75. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-707.
76. Giovannoni G, O'sullivan JD, Turner K, et al. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:423-428.
77. Evans AH, Lees AJ. Dopamin dysregulation syndrome in Parkinson 's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393-398.
78. Stamey W, Jankovic J. Impulse kontrol disorders and pathological gambling in patients with Parkinson disease. *Neurologist* 2008;14:89-99.
79. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, ve ark. What features improves the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease. A clinical pathological study. *Neurology* 1992;42:1142-1146.
80. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America*. 1999;83(2):469-480.

81. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:183-191.
82. Kuzuhara S, Mori H, Izimiyama N, ve ark. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)* 1988;75:345-353.
83. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
84. Burrow JN, Blumbergs PC. Substantia nigra degeneration in motor neurone disease: a quantitative study. *Aust N Z J Med.* 1992 Oct;22(5):469-72.
85. Tarsy D. Diagnostic criteria for Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*. Taylor and Francis Boks. Florida, 2005;569-576.
86. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E, Staging of the brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
87. Abeliovich A, Schmitz Y, Farinas I, et al. Mice lacking alpha-synuclein display functional deficits in the nigrostriatal dopamine system. *Neuron* 2000;25:239-252.
88. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. Alfa synuclein is phosphorylated in synucleopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002;4:160-164.
89. Schulz JB, Falkenburger BH. Neuronal pathology in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res* 2004;318:135-147.
90. Carvey PM. *Drug Action in the Central Nervous System*, pp.224-242, Oxford University Pres, New York, 1998.
91. Thompson FR. *The Brain Introduction to Neuroscience*. Pp. s.117-127 ve 235-237. WH Freeman and Company, New York, 1985.
92. Louis ED, Goldman JE, Powers JM et al. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of difuse Lewy body disease. *Mov Disord.* 1995;10:188-194.
93. Calne DB, Mizuno Y. The neromythology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:319-322.
94. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alfa-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2009;7:730-740.

95. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Parkinson Hastalığında tanı ölçütleri. Nöroloji arşivi. 1999;56:33-39.
96. Mortimer JA, Pirozzolo FJ, Hansch EC, et al. Relationship of motor symptoms to intellectual deficits in Parkinson's disease. Neurology 1982;32:133-137.
97. Shapira AH. Etiology of Parkinson's disease Neurology 2006;66:10-23.
98. Shapira AHV. Mitochondria in etiology of Parkinson's disease. Ed: Koller WC, Melamed E. Handbook of Clinical Neurology Parkinson's disease and related disorders, Vol.83 (1) pp. 481-491. Elsevier, Amsterdam 2007;.
99. Jenner P. Oxidative stress and Parkinson's disease. Ed: Koller WC, Melamed E. Handbook of Clinical Neurology. Parkinson's disease and related disorders, Vol.83(1), pp.507-520, Elsevier, Amsterdam, 2007.
100. Przedborski S. Neuroinflammation and Parkinson's disease. Ed. Koller WC, Melamed E. Editors. Handbook of Clinical Neurology Parkinson's disease and related disorders, Vol.83(1) pp.535-551. Parkinson's disease and related disorders, Amsterdam, Elsevier; 2007.
101. Hendcliffe C, Beal MF. Excitotoxicity. Ed. Koller WC, Melamed E. Editors. Handbook of Clinical Neurology Vol. 83 (1) pp. 553-569. Parkinson's disease and related disorders Amsterdam, Elsevier;2007.
102. Block ML, Zecca L, Hong J-S. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. Nat Rev Neurosci 2007;8:57-68.
103. Elibol B. Parkinson hastalığından patogenezi: Nöron kaybı mekanizmaları. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.2008;1(4):15-22.
104. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? J Neurochem.2006;97(6):1634-1658.
105. Halliwell B, Gutteridge JM. Oxygen radicals and the nervous system. Trends Neurol Sci.1985;1:22-26.
106. Evans PH. Free radicals in brain metabolism and pathology. British Med Bull.1993;49:577-587.
107. Pallone JA. Introduction to Parkinson's Disease, Disease-a-month.2007;53:195-199.
108. Gilroy J. "Movement Disorders" Basic Neurology. USA: The McGraw-Hill Companies;2000.

109. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 2004; 351: 2498–2508.
110. Ka Sing W, Chin-Song L, Din-E S, Chih-Chao Y, Tak Hong T, Vincent M. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopa treated patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 216: 81–87.
111. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society-European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*. 2006; 13(11): 1170-1185.
112. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease. *Annals Neurology*. 1989;25: 633-634.
113. Foley P, Gerlach M, Double KL, Riederer P. Dopamin receptor agonists in the therapy of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 2004; 111: 375-1446.
114. Schrag AE. The safety of ropinirole, a selective nonergoline dopamine agonist, in patients with Parkinson's disease. *Clinical Neuropharmacology*. 1998 May-Jun;21(3):169-75.
115. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20; (3):CD004898.
116. Olanow CW, Hauser RA, Jankovic J, Langston W, Lang A, Poewe W, Tolosa E, Stocchi F, Melamed E, Eyal E, Rascol O. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord*. 2008 Nov 15;23(15):2194-201.
117. Russmann H, Ghika J, Villemure JG. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004;63:1952–1954.
118. Gibb WRG, Lees AJ (1986) The clinical phenomenon of akathisia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 49: 861-866 .

119. Alvarez L, Macias R, Lopez G. Bilateral subthalamotomy in Parkinson's disease: Initial and long-term response. *Brain* 2005; 128:570– 583.
120. Counihan TJ, Shinobu LA, Eskandar EN. Outcomes following staged bilateral pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2001;56:799–802.
121. Chaudhuri KR, Martin PM. Clinical assessment nocturnal disability in Parkinson's Disease. *The Parkinson's Disease SleepScale (Suppl 3)*:17-20.
122. Askenas JJM. Sleep disturbances in parkinsonism. *J Neural Transm* 2003;110:125-150.
123. Stacy M: Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and drugs *Drugs Aging*, 2002;19(10):733-739.
124. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology* 2002;58:1019-24.
125. Kales A, Ansel RD, Markham CH, Scharf MB, Tan TL. Sleep in patients with Parkinson's disease and normal subjects prior to and following levodopa administration. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:397-406.
126. Arnulf I, Merino-Andreu M, Bloch F, Konofal E, Vidailhet M, Cochen V, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in patients with progressive supranuclear palsy. *Sleep* 2005;28:349-54.
127. Kızkım S, Atay T. Parkinson hastalığında uyku. *Parkinson Hast Hareket Boz. Der.* 2000;3(1):61-66
128. Weintraub D, Stern D. Psychiatric complications in Parkinson's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 844-51.
129. Allain H, Schuck S, Mauduit N. Depression in Parkinson's Disease. *Br Med J* 2000
130. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology and treatment of depression in Parkinson's Disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 363-73.
131. Lieberman A. Depression in Parkinson's Disease-a review. *Acta Neurol Scand* 2006; 113: 1-8.
132. Akdemir A, Örsel S, Dağ ve ark. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı, *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996;4: 251-9.

133. Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hogl B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002;73(6):629-635.
134. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermüller U, Wenning G, Poewe W. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a Questionnaire survey. *Mov Disord*, 2003;18(3):319-323.
135. *J Am Soc Geriatr* Ağü 2006; 54 (8) :1184-91.
136. Hoehn M, Yahr M (1967). "Parkinsonizm: Başlangıcı, ilerleme ve ölüm" *Neurology*(5): 427-42

8. EKLER

8.1. Hoehn-Yahr Sklası

Hoehn ve Yahr tarafından 1967 yılında kullanıma sunulmuştur. PH'nin evresini belirlemede en sık kullanılan ölçektir (136). Hastalık, parkinsonizm bulgularının dağılım ve şiddetine göre 5 ayrı evrede değerlendirilir.

Evre 1. PH'nin başlıca özellikleri olan tremor, rijidite ya da bradikinezinin unilateral olması

Evre 2. Yukarıda adı geçen özelliklerin bilateral olması ve muhtemelen konuşma anormallikleri, postürde bozulma ve yürüme anormalliğinin olması ancak dengenin korunmuş olması.

Evre 3. PH'nin bilateral özelliklerinin kötüleşmesi yanı sıra denge bozukluğu vardır. Hasta hala tek başına işlevlerini yerine getirebilir.

Evre 4. Hastalık ciddi şekilde ilerlemiştir. Hasta ayakta durabilir ancak işlevleri için yardıma muhtaçtır.

Evre 5. Hasta tekerlekli iskemle kullanmak zorundadır veya yatağa bağımlıdır.

8.2. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D):

Hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan, değerlendiricinin derecelemesine dayanan, 17 soruluk bir ölçektir. 1960 yılında Max Hamilton tarafından yayınlanmıştır. Depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve iç görü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. Her maddedeki belirtinin hastada bulunup bulunmadığının ve "hafif", "orta", "ağır" gibi şiddet derecesinin, o madde için var olan soruların yöneltmesi ve yanıtlarının esas alınmasıyla uzman tarafından belirlenmesi suretiyle kullanılmaktadır. Yapılan derecelendirmenin toplanmasıyla 0 ile 53 arasında değişen ölçek toplan puanı elde

edilmektedir ve puandaki artış depresyonun şiddetindeki artışa işaret etmektedir. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir. Türkiye için geçerlilik, güvenilirlik çalışması Akdemir ve ark. (1996) tarafından yapılmıştır (132).

8.3. Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği (PHUÖ) :

2001 yılında Chaudhuri ve ark. tarafından oluşturulan Parkinson Hastalığı Uyku Ölçeği (PHUÖ) kullanılmaya başlanmıştır. Bu ölçek hastanın son haftayı göz önüne alarak yanıtlayacağı 15 sorudan oluşmaktadır. Bununla gece boyunca uykunun bir bütün olarak kalitesi (soru 1), uykuya başlama ve devam ettirebilme zorluğu (soru 2-3), gece HBS benzeri huzursuzluk verici semptomların varlığı (soru 4-5), noktürnal psikoz (soru 6-7), noktüri (soru 8-9), noktürnal motor semptomlar (soru 10-13), uykunun dinlendiriciliği (soru 14) ve gün içindeki uyuklamalar (soru 15) değerlendirilebilmektedir. Test her bir soru için 0 (şikayetlerin çok şiddetli olması) ile 10 (şikayet olmaması) arasında puan verilerek yapılır. Toplam puan 150'dir (uyku ile ilgili hiçbir şikayetin olmaması) (133).

8.4. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ):

Gün içindeki aşırı uyku hali ve ani uyuklamaların değerlendirilmesinde ise Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) yaygın olarak kullanılmaktadır. Her birinin 0 ile 3 arasında bir puan verilerek değerlendirildiği 8 sorudan oluşmaktadır. Toplam 10 veya daha fazla puan, artmış gündüz uykululuk halini ve 15 üzerindeki puanlar da patolojik uykululuk halinin varlığını düşündürmektedir (134).

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES
APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ <small>(APPLICATION INFORMATION)</small>	ARAŞTIRMANIN ADI	Parkinson Hastalığı'nda uyku bozukluğu ve depresyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi		
	<i>TITLE OF THE PROJECT</i>	Evaluation of the relationship between sleep disorders and depression in Parkinson's disease		
	SORUMLU ARAŞTIRICI <small>(AUTHORIZED RESEARCHER)</small>	Yrd. Doç. Dr. Süber DİKİCİ		
	DiĞER ARAŞTIRMACILAR <small>(OTHER RESEARCHERS)</small>	Dr. Mustafa ŞEN, Prof.Dr. İsmail Hamdi KARA		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ <small>(RESEARCH CENTER)</small>	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi <small>(DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)</small>		
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)		
KARAR BİLGİLERİ <small>(INFORMATION OF DECISION)</small>	Karar No (Decision Nr) : 2013/427		Tarih (Date:dd.mm.yyyy) : 10/09/2013	
	Yrd. Doç. Dr. Süber DİKİCİ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. <i>(This project was decided to be approved for clinical ethics.)</i>			
Ünvanı/Adı/Soyadı <small>(Members)</small>	Uzmanlık Alanı <small>(Profession)</small>	Kurumu <small>(Institution)</small>	Şerh Açıklaması (Varsa) <small>(Declaratory Clause [if any])</small>	İmza <small>(Signature)</small>
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Prof. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyostatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi		
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi		
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi		
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---		