

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI ERKEN SABAH OFF
PERİYODUNDA NONMOTOR SEMPTOMLARIN SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeliz Kıyak Keçeli

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Ayşe Bora Tokçaer

ANKARA

Şubat 2020

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALIĞI ERKEN SABAH OFF
PERİYODUNDA NONMOTOR SEMPTOMLARIN SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yeliz Kıyak Keçeli

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Ayşe Bora Tokçaeer

ANKARA

Şubat 2020



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	YELİZ KIYAK KEÇELİ
Baba Adı	AHMET
Doğum Yeri/Tarihi	ADANA/14.10.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	30/06/2014-6479
Mezun Olduğu Fakülte	ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GAZİ ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ A.D
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay:6
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Parkinson Hastalığı Erken Sabah Off Periyodunda
Nonmotor Sıklığı

JÜRİ KARARI:

Dr. Yeliz Kiyak Keçeli Uzmanlık Tez Sınavında başarılı bulunmuştur.
27.02.2020

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

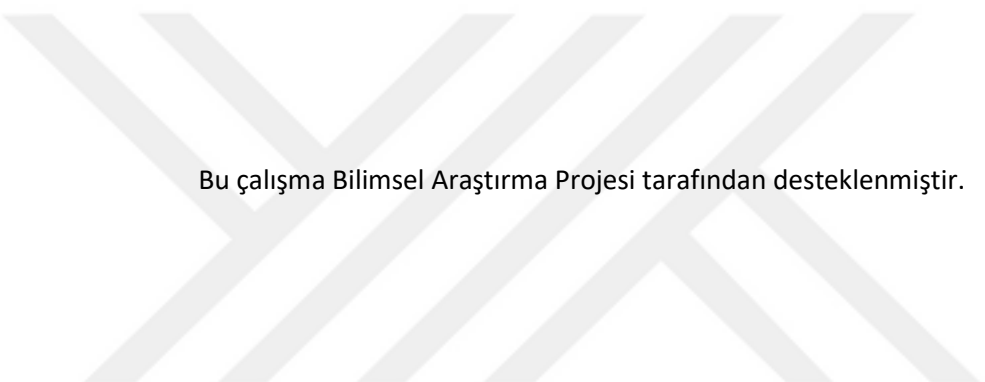
Prof. Dr. H. Ayşe TOKÇAER BORA

ÜYE

Prof. Dr. Tuğba TUNÇ

ÜYE

Prof. Dr. M. Cenk AKROSTANCI



Bu çalışma Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleriyle eğitimime önemli katkısı bulunan, uzmanlık tezimi yürütürken desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer'e,

Eğitim sürem boyunca, klinik bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. H. Reha Kuruoğlu, Prof. Dr. Erhan Bilir, Prof. Dr. Yahya Karaman, Prof. Dr. Hayrünnisa Bolay Belen, Prof. Dr. Bijen Nazlıel, Prof. Dr. Tuğba Tunç, Prof. Dr. Bülent Cengiz, Prof. Dr. E. Belgin Koçer, Doç. Dr. İrem Yıldırım, Doç. Dr. Hale Zeynep Batur Çağlayan, Öğr. Gör. Dr. N. Esra Erkoç Ataoğlu, Öğr. Gör. Dr. H. Evren Boran ve Öğr. Gör. Dr. Aslı Akyol Gürses'e, Asistanlık süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgisi ve desteğini her zaman hissettiğim annem ve babama,

Anlayışı, desteği, sevgisi ve saygısı ile her zaman destekçim olan sevgili eşim Ozan Keçeli'ye,

Sonsuz sevgisini hissettiğim sevgili kızım Nil'e çok teşekkür ederim.

Dr. Yeliz Kıyak Keçeli

ÖZET

Bu çalışmada ESO periyodu yaşayan 90 idiyopatik Parkinson hastasını, bu periyotta karşılaştıkları NMS sıklığı açısından değerlendirdik. Çalışmamızda NMS sıklığını etkileyen; hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç şekli, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık evresi, kullandıkları antiparkinsonyen ilaçların toplam LED değeri, kognitif durumu, depresyon varlığı ve derecesi ile gün içindeki aşırı uyku hali sorgulandı. Her hastaya NMS sıklığı için NMSÖ-TR versiyonu ve yaşam kalitesini değerlendirmek için PHA-39 uygulandı. Hastalarda NMS ve yaşam kalitesi ilişkisi de incelendi.

Çalışmamızın sonucunda ESO periyodu yaşayan Parkinson hastalarında en az üç olmak üzere ortalama on dört NMS görülmüştür. Hastalarda en fazla uyku problemleri izlenmiş olup, bunu gastrointestinal sistem problemleri, ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terlemeyi içeren diğer problemler ve duygudurum problemleri takip etmektedir. Çalışmamızda hastalarda algı problemleri daha az izlenmiştir. Çalışmamızda NMSÖ-TR versiyonuna göre gastrointestinal semptom ve toplam NMS şiddeti ile Modifiye Hoehn Yahr evresi lineer ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda ESO periyodunda izlenen gastrointestinal, dikkat/bellek, duygudurum, ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terlemeyi içeren diğer problemler ve toplam NMS sayısı ile PHA-39 arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup NMSÖ-TR ile PHA-39 arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Çalışmamızda motor semptomları değerlendiren ve motor muayeneye dayanan HBD-BPHDÖ bölüm III ile Ham-D skorları arasında korelasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak erken evreden ileri evre hastalığa kadar PH'nın çeşitli evrelerinde ESO periyodunda NMS ortaya çıkmaktadır ve hastalığın ilerlemesiyle kuvvetli korelasyon gösterir. Ayrıca NMS yükü ne kadar fazlaysa sağlıkla ilgili yaşam kalitesi o kadar kötüdür.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, erken sabah off periyodu, nonmotor semptom, yaşam kalitesi

SUMMARY

In this study, we evaluated 90 idiopathic Parkinson patients who experienced ESO period in terms of the frequency of NMS which they encountered in this period. In our study, affecting the frequency of NMS; the patient disease age, gender, disease onset, disease duration, disease onset age, disease stage, total LED value of the antiparkinsonian drugs, cognitive status, presence and degree of depression, and excessive sleepiness during the day were questioned. NMSÖ-TR version for the frequency of NMS and PHA-39 for quality of life was applied to each patient. The relationship between NMS and quality of life was investigated in patients.

As a result of our study, an average of 14 NMS, at least three, were seen in Parkinson diseases patients who experienced ESO period. Most sleep problems were observed in patients, followed by gastrointestinal system problems, pain, weight loss, limb edema, double vision and sweating, and mood problems. In our study, perception problems were observed less in patients. In our study, linear relationship between gastrointestinal symptom - total NMS severity and Modified Hoehn Yahr stage was found to be statistically significant.

In our study, a positive statistically significant relationship was found between the total number of NMS including gastrointestinal, attention / memory, mood pain, weight loss, edema in the legs, double vision and sweating and PHA-39. A strong correlation was observed between NMS and PHA-39. In our study, correlation was found between MDS-UPDRS episode III, which evaluates motor symptoms and motor examination, and Ham-D scores.

As a result, NMS during the ESO period can occur in various stages of PH from early stage to advanced disease and is strongly correlated with the progression of the disease. Also, the higher the NMS, the worse the quality of life related to health.

Key words: Parkinson's disease, early morning off period, nonmotor symptom, quality of life

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Parkinsonizm Tanımı ve Sınıflandırılması.....	5
2.3. Epidemiyoloji	7
2.4. Etyolojisi ve Risk Faktörleri.....	9
2.5. Patofizyolojisi.....	12
2.6. Parkinson Hastalığı Mekanizması	16
2.7. Parkinson Hastalığında Klinik Bulgular.....	20
2.7.1. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Bulgular	24
2.7.2. Parkinson Hastalığında Görülen Nonmotor Bulgular	29
2.8. Parkinson Hastalığı Tedavisi.....	42
2.8.1. Erken ve Orta Evre Parkinson Hastalığı Tedavisi.....	42
2.8.2. İleri Evre Parkinson Hastalığı Tedavisi	54
2.8.3. Nonmotor Semptomların Tedavisi.....	59
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	64
3.1. Hastalar.....	64
3.2. Gereç ve yöntemler	64
3.3. Kullanılan ölçekler:	65
3.3.1. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ).....	65
3.3.2. Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi	67
3.3.3. Epworth Uykululuk Skalası	68

3.3.4.	Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu (NMSÖ-TR)	69
3.3.5.	Mini Mental Durum Testi	69
3.3.6.	Parkinson Hastalığı Anketi- 39 (PHA-39)	70
3.3.7.	Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	71
3.4.	İstatistiksel yöntemler.....	71
4.	BULGULAR.....	73
4.1.	Tanımlayıcı bulgular	73
4.1.1.	Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	73
4.1.2.	Uygulanan ölçeklere göre hastaların dağılımı.....	76
4.2.	Karşılaştırmalı İstatistikler	81
4.2.1.	Hastalık başlangıç şekline göre demografik verilerin dağılımı.....	81
4.2.2.	Hastalık başlangıç şekline göre uygulanan anketlerin minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı	83
4.2.3.	Hastalık evresine göre NMSÖ-TR alt boyut puanlarının dağılımı	86
4.2.4.	Nonmotor semptom ile PHA-39 korelasyonu.....	93
4.2.5.	Epworth Uyku Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile HBD-BPHDÖ-III korelasyonu	94
5.	TARTIŞMA	96
6.	SONUÇ	103
7.	KAYNAKLAR	105
8.	EKLER.....	125
9.	ÖZGEÇMİŞ	138

KISALTMALAR

AGU	: Aşırı gündüz uykululuğu
BG	: Bazal gangliyon
BPHDÖ	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
COMT	: Katekol-O- metiltransferaz
DA	: Dopamin agonistleri
DAT	: Presinaptik dopamin taşıyıcısı
DDS	: Dopamin disregülasyon sendromu
DJ-1	: Daisuki Junko 1 geni
DSK	: Doz sonu kötüleşmesi
EKT	: Elektrokonvulzif tedavi
ESO	: Erken sabah off periyodu
ET	: Esansiyel tremor
GABA	: Gama-amino bütirik asit
GPe	: Globus pallidus eksternus
GPi	: Globus pallidus internus
HBS	: Huzursuz bacak sendromu
KBD	: Kortikobazal Dejenerasyon
LC	: Lewy cisimcikleri
LCD	: Lewy Cisimcikli Demans
LRRK 2	: Lösinden zengin tekrarlayan kinaz 2
MAO	: Monoamin oksidaz
MMT	: Minimental Test
MPTP	: Metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin
MSA	: Multipl Sistem Atrofi
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NMS	: Nonmotor semptomlar
NMSÖ	: Nonmotor semptom ölçeği
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PH	: Parkinson hastalığı
PHA-39	: Parkinson Hastalığı Anketi-39

PINK1	: PTEN tarafından indüklenen kinaz 1
PPN	: Pedinkulopontin nukleus
PSP	: Progresif Supranükleer Palsi
REM	: Hızlı gözküresi hareketi
RUDB	: REM uykusu davranış bozukluğu
SN	: Substansiya nigra
SNCA	: Alfa sinüklein
SNk	: Substansiya nigra pars kompakta
SNr	: substansiya nigra retiküler parçası
SSRI	: Serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
STN	: Subtalamik nukleus
TCA	: Trisiklik antidepresan
UCHL	: Ubikutin-c-terminal-hidrolaz- L1
VA	: Ventral anterior
VİM	: Ventrointermediyal
VL	: Ventral lateral
VPSG	: Video polisomnografik
YAB	: Yaygın anksiyete bozukluğu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Parkinsonizm ile giden tabloların sınıflandırılması	6
Tablo 2. Ülkelere göre Parkinson hastalığı prevalans oranları	8
Tablo 3. Parkinson hastalığı(PH) riskini artıran ve azaltan faktörler	10
Tablo 4. Braak Modeli	13
Tablo 5. Parkinson hastalarında genetik formlar ve nöron ölümüne neden olan intrasellüler mekanizmalar	15
Tablo 6. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri	21
Tablo 7. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri ..	22
Tablo 8. Parkinson hastalığında görülen çeşitli nonmotor semptomlar	31
Tablo 9. HBD-BPHDÖ'nün bölümleri	66
Tablo 10. Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi	68
Tablo 11. PHA-39 Ölçeği Puanlaması	71
Tablo 12. Araştırmaya katılan hastaların demografik özelliklerinin dağılımı, Ankara, 2019.....	74
Tablo 13. Araştırmaya katılan hastaların Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) bölümleri ve Mini Mental Durum Testi puan dağılımı, Ankara, 2019.	76
Tablo 14. Araştırmaya katılan hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Epworth Uyku Ölçeği puanlarının minimum, maksimum ve ortalama değerleri, Ankara, 2019.....	77
Tablo 15. Araştırmaya katılan hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Epworth Uyku Ölçeği puanlarının dağılımı, Ankara, 2019.....	77
Tablo 16. Araştırmaya katılan hastaların Parkinson Hastalık Ölçeği-39 Faktörleri puanlarının minimum, maksimum ve ortalama değerleri, Ankara, 2019.	78
Tablo 17. Araştırmaya katılan hastaların Nonmotor Semptom Ölçeği ve alt boyutlarının ortalama değerleri, Ankara, 2019.	79
Tablo 18. Araştırmaya katılan hastaların Nonmotor Semptom Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu göre dağılımı, Ankara, 2019.	80

Tablo 19. Araştırmaya katılan hastaların Nonmotor Semptom Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu alt boyutları puanlarının hasta sayısına göre dağılımı, Ankara, 2019.....	80
Tablo 20. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre cinsiyet dağılımı, Ankara, 2019.....	81
Tablo 21. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre ailede Parkinson hastalığı öyküsü dağılımı, Ankara, 2019.	81
Tablo 22. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre yaş grupları dağılımı, Ankara, 2019.....	82
Tablo 23. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre hastalık süresi dağılımı, Ankara, 2019.	83
Tablo 24. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre NMSÖ-TR minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.	84
Tablo 25. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre HBD-BPHDÖ bölümleri minimum, maksimum ve ortalama değerlerinin dağılımı, Ankara, 2019.....	84
Tablo 26. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre PHA-39 minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.	85
Tablo 27. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre HAM-D minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.	85
Tablo 28. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre Epworth Uyku Ölçeği minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019..	86
Tablo 29. Araştırmaya katılan hastaların Modifiye Hoehn –Yahr göre NMSÖ –TR alt boyut dağılımı, Ankara, 2019.....	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bazal gangliyon devreleri	17
Şekil 2. Bazal gangliyonlardaki direkt, indirekt ve hiperdirekyol	18
Şekil 3. Parkinson Hastalığının Medikal Tedavisinde Genel İlkeler ve Hastalık Progresyonu Arasındaki İlişki (Çakmur R. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi.).....	45
Şekil 4. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekli dağılımı, Ankara, 2019.....	75
Şekil 5. Araştırmaya katılan hastaların Modifiye Hoehn-Yahr evresine göre dağılımı, Ankara, 2019.	75
Şekil 6. Hastaların NMSÖ-TR Alt Boyutları Ortalama Puanları, Ankara, 2019.....	91
Şekil 7. Modifiye Hoehn-Yahr Evresine Göre Hastaların NMSÖ-TR Alt Boyutları Ortalama Puanları, Ankara, 2019. (Gastro: Gastroenteroloji)	91
Şekil 8. Nonmotor semptomlar ile PHA-39 skorları arasındaki korelasyon grafiği..	93
Şekil 9. HBD-BPHDÖ bölüm III ile Ham-D skorları arasındaki korelasyon grafiği	94
Şekil 10. HBD-BPHDÖ bölüm III ile Epworth Uyku Ölçeği skorları arasındaki korelasyon grafiği (Grafikte x ekseni HBD-BPHDÖ bölüm III, y ekseni ise Epworth Uyku Ölçeği skorlarını göstermektedir.).....	95

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı (PH), başta substansiya nigra pars kompakta (SNk) olmak üzere bazal gangliyonlar ve beyin sapındaki diğer pigmentli dopaminerjik nöronların erken, belirgin ölümü ile oluşan nörodejeneratif bir hastalıktır. Başlıca klinik belirtileri istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postüral refleks bozukluğudur. Kronik levodopa tedavisi alan hastalarda on-off dönemi olarak adlandırılan on döneminde çevikliğin arttığı, off döneminde ise hareketlerin yavaşlayıp donmaların olduğu klinik durum söz konusudur (1).

Parkinson hastalığı klasik olarak hareket bozukluğu olarak tanımlansa da, kognitif, duygudurum, otonomik ve uyku bozukluklarını içeren nonmotor semptomlar (NMS), hastalığın hem premotor evresinde hem de bütün seyri boyunca görülmektedir (2). PH'nın motor semptomları iyi tanımlanmış olsa da, çok sık görüldüğü halde NMS hakkında az şey bilinmekte; dolayısıyla yetersiz derecede tedavi edilmektedir. NMS ve tedavisi PH'de karşılanmamış önemli bir gereklilik olarak tanınmıştır (2).

Nonmotor semptomlar sık olmasına rağmen klinik pratikte kolayca fark edilememektedir. Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'nde yapılan bir çalışma, nörologlar tarafından yapılan muayenelerde Parkinson hastalarındaki depresyon, anksiyete ve yorgunluğun %50, uyku bozukluğunun %40 ve üzerinde olguda fark edilmediğini göstermiştir (3).

Nonmotor semptomlardan konstipasyon, uyku bozuklukları, depresyon tedavi edilebilse de, demans, denge kaybı ve otonomik yetmezlik levodopa tedavisine dirençlidir. Dopaminerjik tedaviye bazı NMS'lerin cevapsızlığı ve hatta kötüleşmesi kritik patofizyolojik sürecin nigrostriatal yolağın dışında olduğunu göstermektedir (4,5). Bazı NMS'ler PH 'nın dopaminerjik tedavisiyle ortaya çıkabilmektedir. En sık rastlanan örnekler dopamin disregülasyon sendromu (DDS), ilaca bağlı halüsinasyonlar veya psikoz ve postural hipotansiyondur (3). Bazı NMS'ler ise santral dopaminerjik stimülasyon düzeyi düştüğünde, hasta doz sonu kötüleşmesi (DSK) veya 'off' periyodunda olduğunda gelişir (3). Birçok NMS tedavi edilebilir, eğer edilmez ise yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozabilir ve hastane yatışı gerektirebilir (2).

Erken sabah off (ESO) periyodu, PH'nın herhangi bir evresinde görülebilen, önemli bir morbidite nedenidir. Ayrıca ESO periyodu ile NMS'ler arasındaki ilişki hakkında yeterli veri literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle ESO periyodunda, NMS 'nin erken tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi yaşam kalitesi açısından çok önemlidir. Ülkemizde ise ESO periyodunda NMS sıklığı ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. ESO periyodunda NMS'lerin erken tanınması ve tedavisi açısından farkındalığı artırarak, PH'de önemli klinik sorunlarından birini yönetmek çalışmamızın hedefidir.

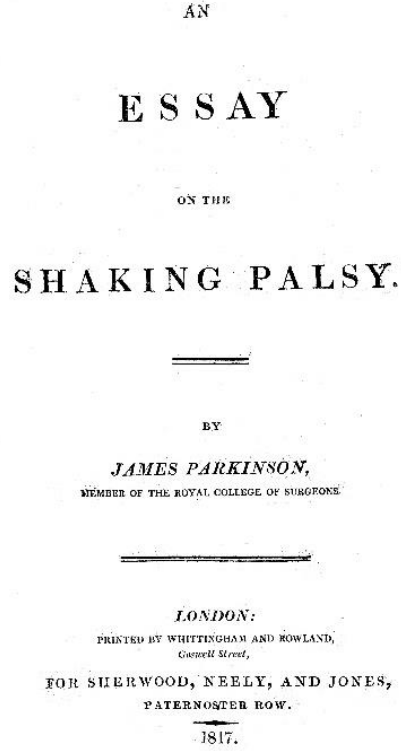
Çalışmamızda PH ESO periyodunda izlenen NMS'lerin sıklığı ortaya konarak klinisyenler ve hastaların farkındalığının artırılması amaçlanmıştır. NMS sıklığının bu dönemde artmış olduğu düşünülmektedir. Bu açıdan hastalara erken tedavi şansı oluşturularak yaşam kalitelerinin olumlu etkileneceği öngörülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Parkinson Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi

Parkinson hastalığı (PH), yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Beyinde dopaminerjik nöronların %40-60 'ında dejenerasyon sonucunda motor semptomlar ortaya çıkmakta ve klinik tanı konmaktadır (5-8). PH tanısını belirleyen motor semptomlar; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve zamanla ortaya çıkan postural denge bozukluğudur. Bu klinik motor belirtilerden yıllar önce (premotor evre) hastaların çoğunda NMS görülür. Bu semptomlar nedeniyle hastaların sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla pratisyen ve uzman hekime başvurduğu bildirilmiştir (9). Premotor evrede ortaya çıkan nonmotor bulgular arasında hiposmi, REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), aşırı gündüz uykululuğu (AGU), kabızlık ve depresyon sayılabilir. Hastalara bu evrede hekimler tarafından sıklıkla duygulanım bozukluğu, fibromiyalji, omuz-boyun ve kol ağrısı tanısı konmaktadır (10).

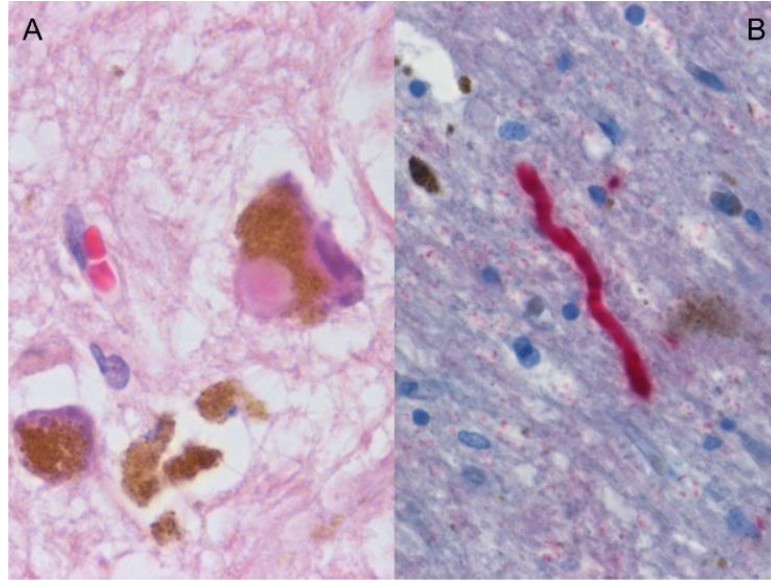
İlk olarak James Parkinson tarafından 1817'de yayınlanan 'An essay on the shaking palsy' başlıklı makalede istirahat tremoru, gövdede öne eğik postür, gittikçe hızlanan yürüyüş, dizatri, disfaji ve konstipasyon semptomlarından bazılarının mevcut olduğu 6 vakadan söz edilmiştir (11). James Parkinson; 6 vakanın 3 'ünü muayene etmiş, diğer 3'ünü de Londra sokaklarında gözlemlemiş (12) ve hastalık için 'Titrek Felç' ifadesini kullanmıştır. Charcot, 19. yüzyılda hastalığa "maladie de Parkinson" ismini vererek James Parkinson'u refere etmiştir. Charcot, PH'de kas gücünün genellikle korunduğunu ve titremeli olmayan PH formlarını farketmiş. Bu nedenle 'Titrek Felç' ifadesinin yanıltıcı olabileceğini daha sonraki yıllarda dile getirmiştir (12).



Resim 1. ‘An essay on the shaking palsy’ başlıklı makalenin kapak görüntüsü (11)

Yaklaşık 100 yıl sonra hastalıkta substansiya nigra hücre kaybı olduğu ve 140 yıl sonra ise İsveç’te Carlsson ve arkadaşları tarafından eksik olan nörotransmitterin dopamin olduğu keşfedilmiştir (12-14). Parkinson hastalarında dopamin konsantrasyonlarının striatuma belirgin olarak azaldığı, Ehringer and Hornykiewicz tarafından 1960 yılında gösterilmiştir. Bu gelişmeler sonrasında hastalara levodopa enjeksiyonları ile çalışmalar yapılmış olup yaklaşık 10 yıl sonra oral levodopa preparatı geliştirilmiştir (12,15-18). Dopamin çalışmaları sayesinde Carlsson ve arkadaşları 2000 yılında Nobel Tıp Ödülü kazanmışlardır (19).

Parkinson hastalığı tanısı klinik inceleme ile konulur. Kesin tanı yöntemi ise post-mortem patolojik inceleme ile SNk’da dejenerasyon ve Lewy patolojisinin gösterilmesi ile olmaktadır. Lewy patolojisi, alfa sinüklein proteininin anormal agregat olarak birikmesi ile oluşan Lewy cisimcikleri (LC) ve Lewy nöritleri ile meydana gelmektedir (20).



Resim 2. Parkinson hastalığında substansiya nigranın patolojik görüntü örneği (20)

- A. Lewy cisimciği, Ekstrasellüler alanda nöromelanin ve pigment yüklü makrofajlı SNk nöronu. Hematoksilin/ Eosin ile boyanmış, 500 x
- B. Alfa sinüklein pozitif Lewy nöriti, 400 x

2.2.Parkinsonizm Tanımı ve Sınıflandırılması

Parkinsonizm tanısının dört majör karakteristik özelliği : **Tremor, Rijidite, Akinezi ve Postural instabilitedir (TRAP)**. Bu nedenle parkinsonizm, genel anlamı ile bu dört majör karakteristik özelliğin değişik kombinasyonlarda bulunduğu klinik sendroma verilen isimdir. Parkinsonizme yol açan çok sayıda klinik tablo mevcuttur. Çoğu zaman klinik bilgi ve muayene, parkinsonizm tabloların ayırıcı tanısı için yeterlidir (21).

Parkinson hastalığı, parkinsonizm sendromunun en sık varyantı olup, hareket bozukluğu grubu hastalıklar arasında esansiyel tremordan (ET) sonra en sık görülen tablodur. Asimetrik klinik tablo, istirahat tremorunun olması, atipik özellikler göstermemesi, levodopaya belirgin ve sürekli yanıt vermesi tanının PH olma olasılığı çok yüksektir. Çok değişik tablolar PH'yi taklit edebilir ve tanıda zorluklara yol açabilir. Ayırıcı tanıda en çok düşünülmesi gereken grup, 'Parkinson-plus Sendromlar' ya da 'Atipik Parkinsonyen Hastalıklar' adı altında incelenen hastalıklardır. Bu grupta Multipl Sistem Atrofi (MSA), Progresif Supranükleer Palsi (PSP), Kortikobazal Dejenerasyon (KBD) ve Lewy Cisimcikli Demans (LCD) sık görülmektedir. Ayrıca vasküler, metabolik, toksik ve ilaç gibi nedenlere bağlı ikincil parkinsonizmler bulunmaktadır(21).

Tablo 1. Parkinsonizm ile giden tabloların sınıflandırılması (21)

A- Primer Parkinsonizm İdiyopatik Parkinson Hastalığı (PH) Parkinson Hastalığının Genetik Formları
B- Atipik Parkinsonyen Hastalıklar ('Parkinson-Plus') Progresif supranükleer paralizi (PSP) Kortikobazal dejenerasyon (KBD) Multisistem Atrofiler (MSA) • MSA-P (Striatonigral dejenerasyon) • MSA-C (Sporadik olivopontoserebellar atrofi) Lewy Cisimcikli Demans (LCD) Guam'ın parkinsonizm-demans-Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) kompleksi [Lytico-Bodig hastalığı] Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon Pallidopiramidal hastalık
C- Diğer Heredodejeneratif Parkinsonizm Nedenleri Dopa yanıtı distoni Huntington Hastalığı Wilson Hastalığı Alzheimer Hastalığı Beyinde demir birikimli dejenerasyon (NBIA) Herediter seruloplazmin yetmezliği Olivopontoserebellar ve spinoserebellar atrofi (Machado – Joseph hastalığı) Frontotemporal demans ve parkinsonizm (FTDP-17) Gerstmann- Straussler- Scheinker hastalığı • Familial progresif subkortikal gliosis • Lubag (X'e bağlı distoni-parkinsonizm) • Familial bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı) • Striatal nekrozla giden mitokondrial sitopatiler • Seroid-lipofuksinoz • Periferik nöropatili ailesel parkinsonizm • Nöroakantositozis • Hereditör hemokromatozis • Nöroferritinopati • Aseruloplazminemi
D. Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm 1- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa metil dopa, lityum, flunarizin, sinnarizin 2- Enfeksiyöz: Postensefalitik, kazanılmış immünyetmezlik, Creutzfeldt- Jakob hastalığı (CJD), subakut sklerozan panensefalit(SSPE) 3- Toksinler: MPTP (1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), karbon monoksit (CO), mangan(Mn), Cıva(Hg), metanol, etanol 4- Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger hastalığı 5- Tekrarlayan kafa travmaları: Boksör ensefalopatisi hastalığı 6- Diğer: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon, beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezencefal, hemiparkinsonizm-hemiatrofi parkinsonizm, periferik indüklenmiş tremor ve parkinsonizm, psikojenik.

2.3.Epidemiyoloji

Parkinson hastalığında klinik olarak doğru tanı epidemiyolojik çalışma için büyük önem taşımaktadır. PH'nın kesin tanısını koymamızı sağlayan bir biyobelirteç olmadığından deneyimli merkezlerde bile doğru tanı oranı %90'lara ancak çıkabilmektedir (22). Epidemiyolojik çalışmalarda klinik tanının bu konuda uzmanlaşmış hekimler tarafından konulması büyük önem taşımaktadır. Epidemiyolojik çalışmalardan en değerlisi hastaların doğrudan kapı kapı dolaşarak taranmasıdır (23).

Mevcut çalışmalar incelendiğinde PH insidans oranları 100.000 kişide 4,5-26 arasında değişmektedir. Ancak benzer metodolojili çalışmalar kıyaslandığında ve rakamlar referans topluma uyarlandığında insidans rakamları arasındaki fark daralmaktadır. Bu durumda insidans 100000 kişide 10-15 arasında değişmektedir (24).

Parkinson hastalığı insidansının en önemli belirleyicisi yaştır. Hemen tüm çalışmalarda 50 yaş altında PH oldukça nadirdir. Hastalığın insidansı 6'ncı ve 8'inci dekatlar arasında giderek artar (25). Birkaç çalışmada 8'inci dekat sonrası hastalığın azaldığı bildirilmiştir (26). Özellikle 80 yaş sonrası bireylerde eşlik eden hastalıklar ve çalışmaya katılım oranının az olması nedeniyle PH tanısını güçleştirdiği düşünülebilir (26).

Parkinson hastalığı insidansı çoğu toplumda erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Van Den Eden ve arkadaşlarının 2003 yılında Kaliforniya'da yaptığı geniş bir çalışmada PH insidansı erkeklerde %91 daha yüksek (erkeklerde 19/100 000; kadınlarda 9.9/100 000) bulunmuştur. Erkek/kadın oranı 3/2'dir (27). Hastalıkta erkek cinsiyetin baskın olmasının nedeni bilinmemekte, seks hormonları veya X kromozomu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (28). Ayrıca erkeklerin toksik maddelere maruziyet gibi risk faktörlerine daha fazla maruz kalması da diğer bir olasılık olabilir (28). Kuopio ve arkadaşlarının 1999 yılında Finlandiya'da yaptığı çalışmada, kırsal bölgede yaşayan erkeklerin PH insidansındaki artış bu hipotezi desteklemektedir (29).

Hastalığın prevalansı ile ilgili çalışmalardaki oranlar 14,6/100000 ile 780/100000 arasında değişmektedir (30). Yaşa uyumlu hale getirilen prevalans oranları çalışmalar arasından farklılıklar göstermekte olup Avrupa'da de Rijk ve

arkadaşlarının yayınladığı 65 yaş üzeri PH prevalans oranlarının %1,5-2 arasında olduğu bilinmektedir (31).

Ülkemizde Mersin bölgesinde PH prevalansını değerlendiren kapsamlı bir çalışmanın sonucuna göre prevalans oranı 100000’de 310,4 olarak belirtilmiştir (23). Bu oran gelişmiş ülkelerdeki orana benzemektedir (26).

Tablo 2’de şimdiye kadar yapılmış bazı çalışmalardaki PH prevalans oranları verilmektedir. PH’nın coğrafi dağılımı konusundaki bilgiler kısıtlıdır. Ancak tabloya bakıldığında en düşük prevalans oranının Çin’de olduğu, en yüksek ise yoğun tarım yapılan Arjantin ve Avustralya olduğu dikkati çekmektedir (23, 32-41).

Tablo 2. Ülkelere göre Parkinson hastalığı prevalans oranları (10)

ÜLKE	Taranan yaş grubu	Prevalans/1000 00 kişi	Kaynak
Çin	>50 yaş	44	Li ve ark., 1985 (32)
Nijerya	>39 yaş	58,6	Schoenberg ve ark., 1988 (33)
Tayvan	>50 yaş	170	Wang ve ark., 1994 (34)
Grönland	>50 yaş	187,5	Wermuth ve ark., 2002 (35)
Sicilya	>12 yaş	257,2	Morgante ve ark., 1992 (36)
Türkiye	>40 yaş	310,4	Doğu ve ark., 2010 (23)
Hindistan	Tüm yaşlar	328,3	Bharucha ve ark., 1988 (37)
ABD	>60 yaş	329,3	Strickland ve Bertoni,2004 (38)
ABD	>39 yaş	347	Schoenberg ve ark.,1985 (39)
Arjantin	>40 yaş	656,8	Melcon ve ark., 1997 (40)
Avustralya	>55 yaş	776	Chan ve ark., 2005 (41)

Van Den Eden ve arkadaşlarının 2003 yılında Kaliforniya’da yaptığı geniş bir çalışmada PH insidansının ırklar veya etnik gruplar arasında farklı olduğu dikkati çekmektedir. PH insidansı Hispaniklerde (16.6/100 000) Hispanik olmayan beyazlara göre (13.2/100 000) ve Asyalılara göre (11.3/100 000) daha yüksek bulunmuş, en düşük rakam ise siyahlarda saptanmıştır (10.2/100 000). Ancak bu bulgular

tartışmalıdır. Ayrıca önemli genetik gelişmelerden biri olan LÖSİNDEN zengin tekrarlayan kinaz 2 (LRRK 2) mutasyonları Avrupa ve Amerika'daki PH ile %1-2 oranında ilişkili iken Askenazi Yahudilerinde ve Kuzey Afrika araplarında bu oran %30-40 'lara çıkmaktadır (42).

Parkinson hastaları özellikle ileri evrelerde görülen komplikasyonlar sonucu mortaliteye neden olacak pek çok problem yaşarlar. Motor disfonksiyon nedeniyle aspirasyon ve düşmeler meydana gelirken, uzun süreli yatağa bağımlı olan hastalarda enfeksiyonlar ve dolaşım problemleri izlenmektedir (43). PH mortaliteyi arttıran önemli risk faktörlerinden biri de demansın varlığıdır (44). Levodopanın tedavide kullanılmaya başlanması ile mortalite oranı azalmıştır (45).

2.4.Etyolojisi ve Risk Faktörleri

Parkinson hastalığı, Alzheimer Hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın etyolojisi, James Parkinson'un hastalığı tanımlamasının üzerinden yaklaşık 200 yıl geçmesine rağmen hala sırrını korumaktadır. Etyolojiyi anlamaya yönelik yapılan genetik, çevresel ve moleküler biyolojik araştırmalar sonucunda farklı moleküler bozuklukların hastalığın kliniğine yol açtığı gösterilmiştir (46).

Sanayi devrimi sonrası çevresel faktörlerle hastalığın ortaya çıktığı öne sürülmesine rağmen, yaklaşık 4500 yıl kadar önce "kampavata" (titreme: kampa ve kas hareketinin eksikliği:vata) ismiyle bir hastalık olduğu ve "Mucuna pruriens" bitkisi ile tedavi edildiğine dair bazı kanıtlar eski Hint tıbbi sistemi olan Ayurveda'da mevcuttur (47-48). PH'nın çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülürken, araştırmalar hastalığın genetik ve çevrenin karmaşık bir etkileşimi sonucu geliştiğini açıklamaktadır (20).

Son yıllarda özellikle genetik formların ve patojenik mutasyonların belirlenmesi ile PH'nın etyopatogeneze ilişkin bilgilerimiz artış göstermiş olup epidemiyolojik çalışmalar PH'nın sıklığını ve risk faktörlerini belirlemekte yardımcı olmuştur (23).

Yapılan çalışmalarda PH için birden fazla risk faktörü bildirilmiştir (30). Hastalığın riskini artıran ve azaltan faktörler Tablo 3’ de verilmekte olup bu risk faktörlerinin çoğu çalışmalarının hepsinde tutarlılık göstermemektedir.

Tablo 3. Parkinson hastalığı(PH) riskini artıran ve azaltan faktörler (30)

Riski artıran faktörler	Riski azaltan faktörler
Artmış yaş	Sigara içme/ tütün
Aile öyküsü	Kafein
Kuyu suyu içimi	Non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı
Kırsal kesimde yaşama	Antihipertansif kullanımı
Tarım ilaçları	Alkol
Çiftçilik	Fazla fiziksel aktivite
Erkek cinsiyet	
Kafa travması	
Beyaz ırk	
Diyet: Hayvansal yağlar, süt, demir	
Obesite	
Histerektomi ve/veya östrojen verilmesi	
Fiziksel ve emosyonel stres	
Meslek: Öğretmen, sağlık personeli, inşaat işçiliği	
Metallere maruziyet	

Parkinson hastalarının %10-20’sinde aile öyküsü mevcuttur (49). Özellikle aile öyküsü alırken aynı davranış şekli ve aynı çevrede yaşama göz önünde bulundurulmalıdır. Tanner ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda 50 yaşından sonra genetik etyolojinin önem taşımadığı gösterilmiştir (50). Genetik alanındaki gelişmelerden sonra parkinsonizme neden olan bir dizi genin haritalanması ve klonlanması (PARK1 ‘den PARK 18’e kadar) ile PH ‘nın heterojen bir hastalık grubu olduğu üzerinde durulmuştur (51). Bahsedilen mutasyonlarda parkinsonizm ön planda olup çeşitli klinik semptomlar eşlik etmektedir. Aynı çalışmada alfa

sinüklein (SNCA), ubikutin-c-terminal-hidrolaz- L1 (UCHL) ve LRRK2 genlerinin otozomal dominant PH; parkin, PTEN tarafından indüklenen kinaz 1(PINK1), Daisuki Junko 1 geni (DJ-1) ve ATP13A2 genleri ise otozomal resesif PH ile ilişkilendirilmiştir. Parkinson hastalarında %5-6 oranında patolojik mutasyon saptamak mümkünken bazı toplumlarda (Askenazi Yahudileri) bu oran yüksek olabilir (51-52).

Parkinson hastalığında ailevi formlar halen PARK 1-18 olarak isimlendirilen; yeni tanımlanmış ve doğrulanmış 9 (PARK 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 14, 15); geni tanımlanan ama sonradan etken olarak şüpheli bulunan 3 (PARK 5, 11,13), sadece lokusu bilinen 6 (PARK3, 10, 12, 16, 17, 18) toplam 18 formdan oluşmaktadır. PARK1, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 16 ve beta glukoserebrozidaz genine ait varyasyonlar sporadik PH için genetik yatkınlık faktörleri olarak tanımlanmaktadırlar. Tüm bu monogenik formlara etkilenen proteinlerin hüresel ve çeşitli transgenik modellerde gösterilen moleküler özelliklerine dayanarak, hücre içinde farklı ancak birbiriyle keşisen belli patogenetik yolaklar tanımlanmıştır (53).

Kaliforniya’da bir grup parkinsonizm tablosu ile başvuran gencin yasadışı bir uyυřturucu madde olan 1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) kullanımı öyküsü olması, PH ‘de çevresel faktörlerin rol aldığını d ş nd rm ştir (54). Tablo 3’ de belirtildiği gibi kırsal bölgede yaşama, tarım ilaçları, çiftçilik ve kuyu suyu kullanımının birçok çalışmada PH gelişme riskini artırdığı belirtilmiştir (55).

Metallerden özellikle demir ve manganezin diyetle yüksek miktarda alınması PH riskini artırdığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (56). Kafa travması sonrası beyindeki inflamatuvar olayların tetiklenmesi ve kan beyin bariyerinin bozulması ile toksik maddelere maruziyet kolaylaşabilir. Bu durum hastalık riskini artırabilir (57).

Hayvansal yağların PH riskini artırdığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (58). Bu durumun hayvansal yağların beyindeki oksidatif stresi artırması ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (58).

Bazı meslek gruplarının çevresel toksinlere ve enfeksiyonlara daha yatkın olması nedeniyle hastalık riskinin arttığına dair çalışmalar yayınlanmıştır (30). Sağlık  alışanları, marangozlar, temizlik iler, tarım işçileri ve öğretmenler bu meslek grupları arasında sayılabilir.

Sigara içimi, kahve tüketimi, nonsteroid antiinflamatuvar ve antihipertansif kullanımı, fazla fiziksel aktivite ve alkol kullanımının PH için koruyucu faktörler olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (59-61).

2.5.Patofizyolojisi

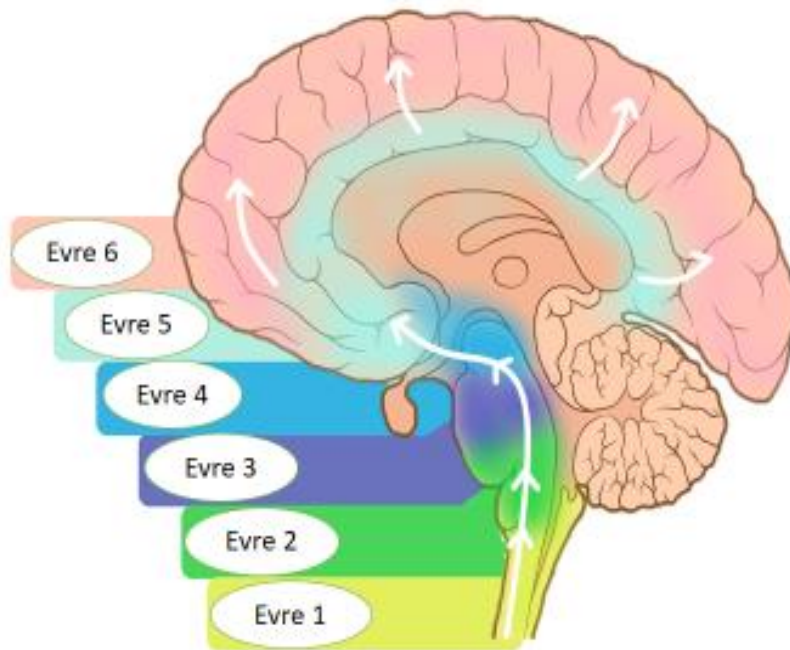
Parkinson hastalığı klasik olarak SNk bölümündeki dopaminerjik nöronların progressif biçimde kaybıyla giden nörodejeneratif bir hastalıktır. SNk 'de nöromelanin içeren dopaminerjik nöronların yaklaşık %60'ının kaybı sonrası ilk motor bulgular ortaya çıkmaktadır. PH patolojisinde, substansiya nigra (SN) nöronal kaybın ve gliozisin çevresindeki nöronlarda eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar olan LC ile aksonal Lewy nöritleri izlenmektedir (20).

Lewy cisimcikleri, hiperfosforile nörofilament proteinleri, lipidler, demir, ubikuitin ve alfa sinüklein içerir. Braak ve arkadaşlarının yaptığı patolojik çalışmalarda, LC ve karakteristik dejeneratif değişikliklerin sadece SNk'de değil santral sinir sisteminin (SSS) birçok bölgesinde de olduğu gösterilmiştir (62). Braak ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmalarda alfa sinükleinin immunboyaması ile Lewy patolojisinin zamansal ve mekansal ilerlemesi gösterilmektedir. Braak modeli adını alan bu evreleme Tablo 4'de belirtilmiştir. Çalışmalar sonucunda alfa sinüklein birikimi ile karakterize patolojik sürecin, SNk'den önce olfaktor bulbus ve beyinsapının diğer pigmentli nükleuslarında (loqus seruleus ve vagusun dorsal motor nükleusu gibi) , hatta periferik otonom sistemde (kardiyak ve gastrointestinal) başladığı gösterilmiştir (62-64). Patolojik sürece bakıldığında lokus seruleus, median rafe ve nükleus bazalisteki noradrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik nöronların da etkilendiği, ilerleyen dönemde kortikal tutulumun olduğu belirtilmiştir (62). Hastalığın premotor ve motor klinik süreci ile patolojisi arasında da belirgin bir paralellik olduğunu açıklamak mümkün görünmektedir (65). Anosmi, konstipasyon, RUDB ve depresyon gibi bulguların motor belirtiler başlamadan yıllar öncesinde ortaya çıkması patolojik verileri desteklemektedir (65).

Tablo 4. Braak Modeli (62)

Braak Modeli	
Evre 1	Periferik sinir sistemi (otonomik nöronlar), olfaktör sistem (olfaktör bulbus, anterior olfaktör nükleus), medulla (vagusun ve glossofarengeal sinirlerin dorsal motor nükleusu)
Evre 2	Pons (loqus seruleus, retiküler formasyonun magnoselüler parçası, posterior raphe nükleusu), spinal kord gri madde
Evre 3	Pons (pedünlöpontin nükleus), mesensefalon (substansiya nigra pars kompakta), bazal ön beyin (Meynert'in bazal nükleusunu içeren magnoselüler nükleus), limbik sistem (amigdalanın santral subnükleusu)
Evre 4	Limbik sistem (amigdalanın aksesuar kortikal ve bazolateral nükleusu, stria terminalisin intertisyel nükleusu, ventral klastrum), talamus (intralaminar nükleusu), temporal korteks (anteromedial temporal mezokorteks, hipokampüsün CA2 alanı)
Evre 5-6	Multipl kortikal alanlar (insular korteks, kortikal asosiyasyon alanları, primer kortikal alanlar)

Resim 3. Braak evrelemesi (62)



Parkinson hastalığında nöron ölümüne yol açan intrasellüler mekanizmalar; oksidatif stress ve eksitotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon, protein kalite kontrolü ve yıkım yollarında bozulma, bozulmuş kinaz işlevi, alfa sinüklein ve patolojik protein agregasyonu şeklinde sayılabilir. Pek çok olası mekanizma arasında iki majör yolağın (patolojik alfa sinüklein agregasyonu ve mitokondriyal disfonksiyon) temel belirleyici olduğu söylenebilir (66).

Parkinson hastalığında nöron ölümüne yol açan hücre içi mekanizmalara ilişkin bilgiler monogenik PH formlarından sorumlu mutant proteinlerden elde edilen kanıtlara dayanmaktadır. PARK1 ve PARK4 alfa sinüklein mutasyonu ve multiplikasyonları ile protein agregasyon; PARK2, PARK6, PARK7 ve PARK13 mitokondriyal disfonksiyon; PARK7 oksidatif stress ve antioksidatif disfonksiyon; PARK 8 bozulmuş kinaz aktivitesi; PARK9 ve beta glukoserebrosidaz lizozomal disfonksiyon; PARK2 ve PARK5 ubiquitin-proteozom sistem disfonksiyonu ile bozulmuş protein yıkımı yaparak PH'de nöron ölümüne yol açan hücre içi mekanizmaları kullanırlar (67). Tablo 5'de Parkinson hastalarının genetik formları ve nöron ölümüne yol açan hücre içi mekanizmalar özetlenmiştir.

Tablo 5. Parkinson hastalarında genetik formlar ve nöron ölümüne neden olan intrasellüler mekanizmalar (67)

Park Lokus	Gen	Hücre içi mekanizmalar	Kalıtım şekli	Parkinsonizm tipi
İyi bilinen genler				
PARK1/4	SNCA	Alfa sinüklein mutasyonu ve multiplikasyonları ile protein agregasyonu	OD	Erken
PARK2	Parkin	-Ubikutin-proteozom sistem disfonksiyonu ile bozulmuş protein yıkımı -Mitokondriyal disfonksiyon	OR	Juvenil ve erken
PARK6	PINK1	Mitokondriyal disfonksiyon	OR	Erken
PARK7	DJ-1	-Mitokondriyal disfonksiyon -Oksidatif stress ve antioksidatif disfonksiyon	OR	Erken
PARK8	LRRK2	Bozulmuş kinaz aktivitesi	OD (düşük penetrans)	Geç başlangıç
PARK9	ATP13A2	Lizozomal disfonksiyon	OR	Kufor-Rakeb sendromu
Putatik gen/ lokuslar				
PARK3	Bilinmiyor	?	OD	Geç başlangıç
PARK5	UCHL1	Ubikutin-proteozom sistem disfonksiyonu ile bozulmuş protein yıkımı	OD	Geç başlangıç
PARK10	Bilinmiyor	?	?	Geç başlangıç
PARK11	GIGYF2	?	OD (düşük penetrans)	Geç başlangıç
PARK12	Bilinmiyor	?	?	?
PARK13	Omi/HTRA1	Mitokondriyal disfonksiyon	?	?
PARK14	PLA2G6	?	OR	Erken başlangıçlı distoni parkinsonizm
PARK15	FBXO7	?	OR	Erken başlangıç parkinsonian piramidal sendrom
PARK16	Bilinmiyor	?	?	Geç başlangıç
PARK17	Bilinmiyor	?	?	Geç başlangıç
PARK18	Bilinmiyor	?	?	Geç başlangıç

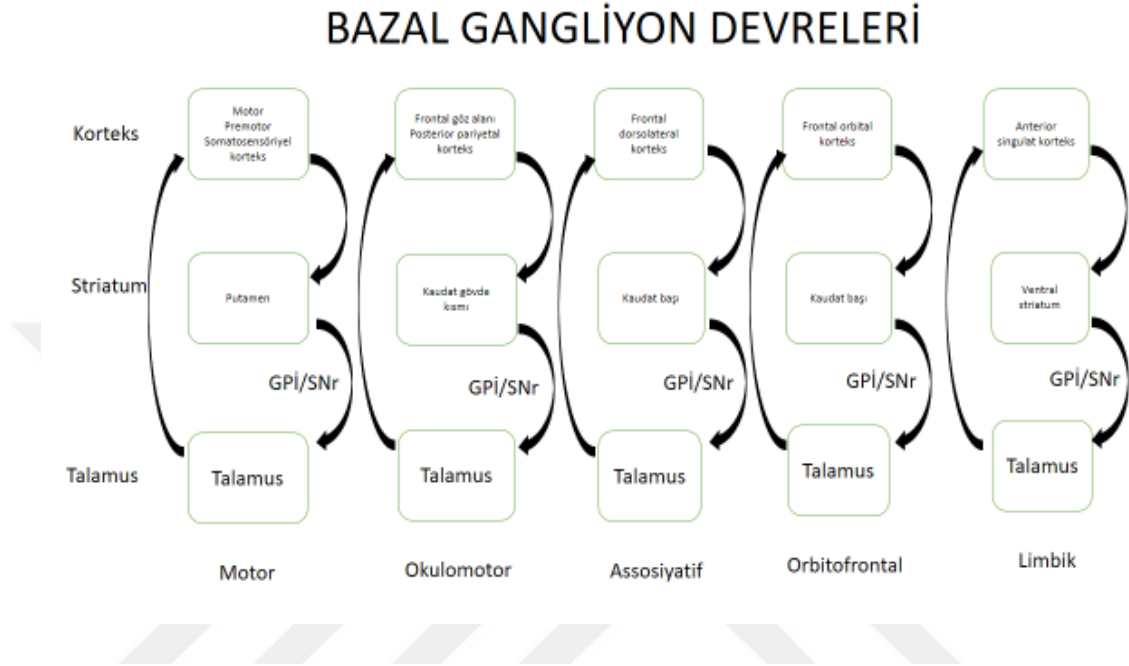
(Kısaltmalar ATP13A2: ATPaz tip 13A2 geni; DJ-1: Daisuko-Junko-1 geni; FBXO7: F-box 7 protein geni; GIGYF2: GRB ilişkili GYF protein 2 geni; LRRK2: Lösinden zengin tekrarlayan kinaz 2 geni; OD: Otomozal dominant kalıtım; Omi/HTRA2: HTRA serin peptidaz 2 geni; OR: Otozomal resesif kalıtım; PLA2G6: Fosfolipaz A2 geni; PINK1: PTEN tarafından indüklenen kinaz 1 geni; SNCA: Alfa sinüklein geni; UCHL-1: ubikutin-c-terminal-hidrolaz- L1 geni)

2.6.Parkinson Hastalığı Mekanizması

Parkinson hastalığı, bir ekstrapiramidal sistem hastalığıdır. Motor işlevlerin yürütülmesinde piramidal sistem dışında ikinci bir sistemin varolduğu düşüncesi ile ekstrapiramidal sistem tanımlanmıştır. Ekstrapiramidal sistemin ana oluşumu ise bazal gangliyonlardır (BG). Bazal gangliyonlar beynin derinliklerinde simetrik olarak yerleşmiş çekirdek gruplarıdır. Kontrol edici, yönlendirici, modülatör bir işlevi olan BG kaudat nukleus, putamen ve nukleus akkumbensin oluşturduğu striatum, globus pallidus internus ve eksternus (GPi ve GPe), subtalamik nukleus (STN) ve substansiya nigra retiküler ve kompakt parçasından (SNr ve SNk) oluşmaktadır. Putamen ve nukleus kaudatusa birlikte neostriatum denilmektedir. İstemli bir hareketin başarıyla gerçekleştirilebilmesi için sensorimotor bilginin doğru işlenmesi gerekir. Bu; korteks, BG ve talamusu içeren karmaşık bir iletişim sistemi ile sağlanır. Neokorteksin çoğundan girdiler alan BG bu bilgileri işler ve işlenen bilgi talamusun özgün çekirdekleri aracılığı ile tekrar kortekse iletilir. BG'nun esas motor işlevi de öğrenilmiş hareket paternlerinin korteks tarafından başlatılmasını ve sürdürülmesini düzenlemektir. BG'ü oluşturan yapıların içinde fonksiyonel olarak birbirinden farklı ve birbirinden bağımsız olarak organize olmuş beş ana devre tanımlanmıştır. Bunlar motor, okülomotor, asosiyatif, orbitofrontal ve limbik devrelerdir (68). Her bir devre serebral korteksin farklı bölgelerinden bilgi alıp BG içinde farklı bağlantı yolları izledikten sonra talamus üzerinden köken aldıkları korteks bölgesine tekrar bilgi gönderirler. Bu devrelere kortikosubkortikal devreler adı verilmiştir (Şekil 1). Motor devre motor, premotor, ek motor alan ve parietal somatosensoriel korteksten gelen bilgilerin putamene ulaşmasıyla; okülomotor devre frontal göz alanı ve posterior parietal korteksten gelen bilgilerin kaudat nukleusun gövde kısmına ulaşmasıyla; asosiyatif devre frontal dorsolateralden ve orbitofrontal devre frontal orbital korteksten gelen bilgilerin kaudat nukleusun baş kısmına ulaşmasıyla ve son olarak limbik devre singulat korteksten gelen bilgilerin ventral striatuma (ventromedial kaudat, ventral putamen, nukleus akkumbens ve olfaktör tüberkülden oluşur) ulaşmasıyla başlar. Sonuçta BG; motor işlevleri yanında dikkat, öğrenme, ödül ile ilişkili davranışlar ve duygular gibi birçok farklı fonksiyonlarda rol alır. Bu sebepten dopaminerjik bozukluğun yürütücü işlevlerde bozulma, motivasyonda azalma, depresyon gibi motor olmayan etkilerinin de olması beklenen

bir durumdur. Bununla birlikte motor devre en çok araştırılmış ve en iyi bilinen devredir (69).

Şekil 1. Bazal gangliyon devreleri



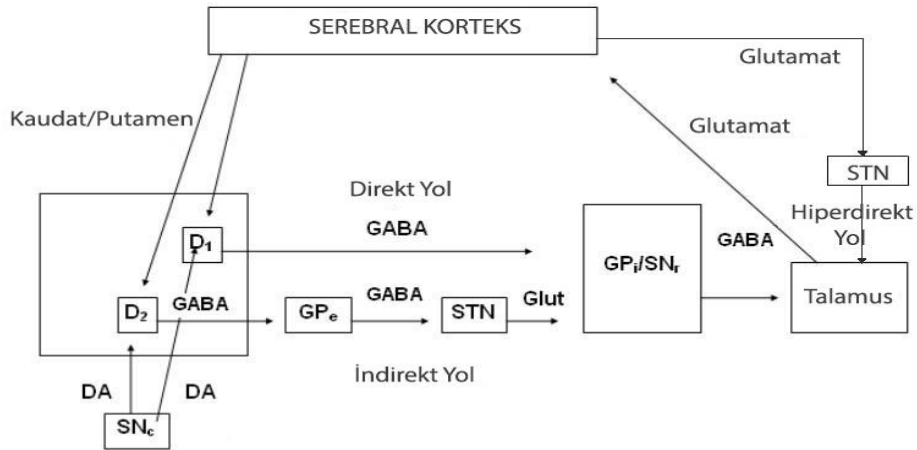
(Bu şekil ‘Annual Review of Neuroscience’ dergisinde 1986 yılında Garret Alexander ve arkadaşları tarafından yazılan ‘Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex’ isimli makaleden uyarlanmıştır. Kısaltmalar GPi: Globus pallidus internus; SNr: Substantia nigra retiküler parçası.)

Bazal gangliyonların işlevlerini devre modeli, merkez-çevre modeli ve anormal ateşleme modeli ile açıklamak mümkündür. Standart model; antagonist denge modeli, devreler ve kutu-ok modeli olarak adlandırılabilir. Bu modele göre motor devredeki afferent sinyallerin büyük kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, supramantr motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) bir kısmı da pariyetal korteksten gelmektedir. Serebral korteksten BG’ya gelen afferent sinyallerin giriş yaptığı ana yapı striatumdur. BG’de işlem gören bilgilerin BG’dan çıkış kapısı ise GPi ve SNr’dir. BG’dan çıkan sinyallerin büyük bir kısmı talamusa küçük bir kısmı da beyinsapındaki pedinkulopontin nukleusa (PPN) gider. BG’dan kortekse doğrudan giden bir yol bulunmamaktadır. Bunun için bilgiler ya direkt yol ile GPi/SNr üzerinden talamusa ve oradan kortekse ya da daha karmaşık olan ve polisinyaptik bir seyir izleyen indirekt

yol ile GPe üzerinden STN'ye ve buradan GPi/SNr'ye, sonrasında da talamusa ve kortekse ulaşırlar

(Şekil 2). Direkt ve indirekt yollar, striatumdaki farklı nöronlardan kaynaklanır. Bu yollarda görev yapan nörotransmitterler ve reseptörler de farklıdır. Direkt yol, dopamin reseptörü 1 (D1) bulunan nöronlardan köken alır. Bu nöronlar esas olarak GABAerjik (gama-amino bütirik asit) olmakla birlikte dinorfin ve substans P de içerir. İndirekt yol, dopamin reseptörü 2 (D2) bulunan nöronlardan köken alır. Bu nöronlar ise nörotransmitter olarak GABA ve enkefalin içerir. Dopamin, D1 reseptörlerini uyararak direkt yolu kolaylaştırırken, D2 reseptörlerini inhibe ederek indirekt yolu baskılar. Bu iki yola ek olarak korteksten STN'ye doğrudan gelen, hiperdirekt yol olarak adlandırılan glutamaterjik bir yol da bulunmaktadır (70). Bu yol, korteksten gelen uyarıcı sinyalleri GPi/SNr'e direkt ve indirekt yoldan daha hızlı iletirler. BG çıkış nükleusları GPi ve SNr GABA'erjik nöronlarla talamusun ventral anterior (VA) ve ventral lateral (VL) nükleusları, beyin sapındaki PPN'yi uyarır. GABA'erjik etki nedeniyle bu bölgeler tonik inhibisyon yapar (71).

Şekil 2. Bazal gangliyonlardaki direkt, indirekt ve hiperdirekt yol



(Bu şekil 'Parkinsonism & Related Disorders' dergisinde 2007 yılında Boris ve arkadaşları tarafından yazılan 'Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical networks.' isimli makaleden uyarlanmıştır. Kısaltmalar D1D2: Dopamin reseptörleri; DA: Dopamin; GABA: Gama-amino bütirik asit; GPe: Globus pallidus eksternus; GPi: Globus pallidus internus; SNc: Subtansiya nigra kompakt parçası; SNr: Substanite nigra retiküler parçası; STN: Subtalamik nükleus)

BG çekirdeklerinden STN'un nörotransmitteri glutamat, diğer nukleusların nörotransmitteri GABA'dır. Kortikostriatal ve talamokortikal bağlantılar glutamat aracılığıyla eksitator etki gösterir. Standart model bradikinezinin nasıl oluştuğunu açıklarken, tremor konusunda yetersizdir (72).

Merkez- çevre modelinde istenen harekete odaklanma veya hareketin özgünlüğünde artma söz konusudur. Bu modele göre BG direkt yolağın aktivasyonu ile harekete izin verilirken indirekt yolun aktivasyonu ile hareket yavaşlar ve durur. Direkt yoldan inhibitör girdi alan GPi merkezde yer almakta olup eksitator merkezi oluşturmaktadır. İstenen motor hareketi kesintiye uğratabilecek yarışan motor programları baskılamak indirekt yolağın oluşturduğu inhibitör çevre ile olmaktadır. Çevresel inhibisyonun zamanında gerçekleşmesi kortikal girdinin GPi'ye ulaşmasını sağlayan hiperdirekt yol sayesinde olmaktadır. Eğer bu yol olmasaydı indirekt yolun direkt yoldan daha yavaş çalışması nedeniyle çevresel inhibisyon zamanında gerçekleşemeyecekti (71). Bu modelde ayrıca putamenden GPi'ye gelen afferentlerin özel nöronlar ile sinaps yaparken STN'den GPi'ye gelen afferentlerin birçok nöronla sinaps yaptığına değinilmiştir. GPi çıktısının çoğu inhibitör olup sadece küçük bir kısmı aktivitelerini azaltarak istenen hareketin oluşmasına izin vermektedir (71). Merkez- çevre modeline göre PH'nda STN'de aşırı aktivasyon sonucu tüm hareketlerin yoğun inhibisyonu ile bradikinezi/akinezi oluşmaktadır. Bunun aksine STN aktivitesi azalırsa inhibisyon azalacağı için hemiballismus ortaya çıkmaktadır (71).

Son olarak anormal ateşlenme modelinden bahsedilecektir. Kapalı bir devre olan bazal gangliyon-talamo- kortikal döngü içinde ortalama bir değerden düzenli periyodik sapmalar yani osilasyonlar oluşur, yayılır ve devam ederler. Osilasyonların nasıl oluştuğuna dair bilgi kısıtlıdır. Normal koşullarda striatumun çıkış nöronları olan orta çaplı dikenli nöronlar (ODN) sessizdir. GABAerjik uzantıları ile etkin inhibitör erkileri sayesinde kortikal girdileri süzüp kendi girdi-çıkış ilişkilerini şekillendirirler. Yani BG'daki senkronize aktivitenin kaynağı striatum olarak görünmemektedir. STN ise kortikal eksitabilitiyi okuyarak uygun boşalımmlarla GPe, GPi ve SNr'yı etkiler. Hastalıklarda bu düzen bozulmaktadır.

Korteksten yoğun bir glutamaterjik girdi alan striatumun bazı bölümlerinde lokal alan potansiyelleri izlenmiştir. Ventral striatumda kortikal aktivite ile uyumlu delta ve teta band osilasyonları, dorsal striatumda beta bandı osilasyonları gözlenmiştir.

Lokal alan potansiyellerinin frekansı 8 Hertz (Hz)'in altında, 8-30 Hz ve 60 Hz'in üzerinde şeklinde sınıflandırılmıştır. Sekiz-otuz Hz aktivitesi 8-13 Hz ve beta aktivitesi denilen 14-30 Hz şeklinde iki ayrı gruba ayrılmıştır. Beta bandı davranışla ilgili görev öncesi en güçlü, istirahatde daha az belirgin ve uykuda çok hafiftir. Motor sistemde en yaygın olan osilasyon frekansı beta bandı uyanıklık düzeyi ilişkilidir. Tedavi almayan Parkinson hastasında beta aktivitesi STN ve GPi'de baskındır. Dopaminerjik tedavi ile beta bandındaki lokal alan potansiyelleri baskılanır, 60 Hz ve üzerinde senkron osilasyonlar oluşur ve klinik iyileşme olur (71). Aşırı osilasyonlar sistemde gürültü oluşturarak hareket bozukluğuna neden olmaktadır (71).

2.7.Parkinson Hastalığında Klinik Bulgular

Parkinson Hastalığı, yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. En sık başlangıç belirtisi olarak bir el veya parmaklarda istirahat tremoru ve aynı ekstremitede yürüyüşe eşlik eden kol salınımı hareketinin genliğinin azalması ile karşılaşılır. Nadiren çene, dil ve ayakta tremor başlayabilir. Tremor olmadan da bradikinezinin başlangıç belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. Bradikinezi, en çok yürüyüşe eşlik eden spontan kol salınımı hareketinde asimmetrik azalma şeklinde olsa da etkilenen elde beceri azalması, yazının küçülmesi (mikrografi), mimiklerin fakirleşmesi (hipomimi), yürürken bir bacakta tutukluk ve ayak sürüme biçiminde de olabilir. Belirtiler genellikle ilk belirlediği ekstremiteye yayıldıktan sonra karşı ekstremitede ortaya çıkmaktadır (22).

Zetuský ve arkadaşları ilk kez 1985 yılında PH'nın tremor ya da postural denge bozukluğu ile birlikte yürüyüş bozukluğunun (PİYB) ön planda olduğu iki klinik fenotipini ayırt etmişlerdir (73). Tremor baskın tipte hastalık yaşının erken olması ve aile öyküsünün daha belirgin oluşu, PİYB baskın tipinde erken dönemde belirgin postural instabilite ve yürüyüş bozukluğu ve işlevsel kaybın daha hızlı olması dikkati çekmiştir (74).

Parkinson hastalığı, klinik belirti ve bulguların asimetrisi sıklıkla mevcutken bu asimetrinin hastalık süreci boyunca korunduğu gösterilmiştir (75). PH evrelemesi için Hoehn ve Yahr tarafından 1967 yılında öne sürülen ölçek kullanılmaktadır (76).

Parkinson hastalığı ile diğer parkinsonizm semptomlarının bulunduğu birçok hastalığın ayırt edilebilmesi için günümüzde en sık kullanılan İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UKBB) klinik tanı kriterleridir. PH'nın kesin tanısına ulaşmada 1992 yılında kliniko-patolojik araştırmalara dayanarak oluşturulan “İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri” ne göre bradikineziye ek olarak, rijidite, istirahat tremoru veya postüral dengesizlikten en az birinin bulunması, hastalığın asimetric başlaması ve levodopa yanıtının olması gereklidir (20,77). Tablo 6 ‘de İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri belirtilmiştir (78).

Tablo 6. İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri (78)

A.Dahil olma kriterleri
Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık) Ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi Rijidite 4–6 Hertz frekansında istirahat tremoru Postural refleks kaybı (görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmamalı)
B.Dışlama Kriterleri
Parkinsonyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı inme anamnezi Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü Kesin ansefalit öyküsü Okülojirik krizler Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü Sürekli remisyon 3 yıldan sonra bulguların hala tek taraflı devam etmesi Supranükleer bakış felci Serebellar bulgular Erken evrede ağır otonomik tutulma Bellek, konuşma ve praksi bozukluklarıyla erken evrede ağır demans Babinski bulgusu Beyin tomografisinde beyin tümörü veya komünikan hidrosetali olması Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt (eğer malabsorpsiyon dışlandıysa) MPTP (1- metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin)‘ ye maruz kalma
C.Destekleyici Kriterler
Parkinson hastalığı tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir. •Tek taraflı başlangıç •İstirahat tremoru varlığı •Progressif seyir •Belirtilerin başladığı tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri •Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100) •Levodopaya bağlı şiddetli diskinezi •Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi •Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

Yakın zamanda Hareket Bozukluğu Cemiyeti (Movement Disorders Society-MDS) Parkinson hastalığı için yeni tanı kriterleri önermiştir (**Tablo 7**). Tanı kriterlerinde ilk önemli kriter parkinsonizm olup bradikinizeye rijidite veya tremordan en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır (79). Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri 'nde yer alan postural instabilitenin ana bulgulardan çıkarıldığı dikkati çekmektedir.

Tablo 7. Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri (79)

Parkinsonizm saptandığında; Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için: Kesin dışlama kriterlerinin olmaması En az iki destekleyici kriterin olması Kırmızı bayrakların olmaması Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için: Kesin dışlama kriterlerinin olmaması Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması -Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir. -Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir. -İkiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun görülmemektedir.
Destekleyici Kriterler 1. Dopaminerjik tedaviye dramatik cevap olması Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi. Eğer başlangıç tedavisine cevap hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik cevap aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir: a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme. Hafif değişiklikler değerlendirilmemektedir. Bu objektif (tedavi ile MDS-UPDRS III'te >%30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümanite bilgi olması) olarak belirtilmelidir. b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmaları olması. 2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması 3. Klinik muayenede ekstremitelerde istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o sıradaki muayenede) 4. Koku duyusunun kaybı ya da MIBG (123 meta-iodobenzyl guanidine) sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi
Kesin Dışlama Kriterleri: Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır: 1. Serebellar yürüyüş, ekstremitte ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi net serebellar bulguların olması 2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakış vertikal sakkadlarda yavaşlama 3. Hastalığın ilk beş senesi içinde konsensüs tanı kriterlerini (Rascovsky K, 2011) dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması 4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsonyen bulguların 3 yıldan uzun sürmesi 5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması 6. İlmimli hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir cevap olmaması 7. Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, primer duyu modaliteleri sağlam olmasına karşın

astereognozi olması), ekstremitelerde belirgin ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
8. Presinaptik dopaminerjik sistemin fonksiyonel nörogörüntülemesinin normal olması
9. Hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan belgelenmiş, başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede PH'den daha başka bir hastalık olduğunu düşünme

Kırmızı Bayraklar

1. Başlangıçtan sonraki ilk 5 yıl içerisinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyacak kadar yürüme bozukluğunun olması
2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde hastalığın motor bulgularının 5 yıl ya da daha uzun süre boyunca ilerleme göstermemesi
3. Erken bulber disfonksiyon: Hastalığın ilk 5 yılı içerisinde ileri disfoni ya da dizartri (zamanın çoğunda konuşmanın anlaşılabilmesi) ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması
4. İnspiratuar solunum disfonksiyonu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması
5. Hastalığın ilk 5 yılında ileri otonomik bozukluk olması.
a) Ortostatik hipotansiyon – dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa sebep olacak başka bir hastalık olmaksızın üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik kan basıncında 30 mmHg ve diastolik kan basıncında 15 mmHg ortostatik düşme olması veya
b) Hastalığın ilk 5 yılında ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması (kadınlardaki uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışında). Erkeklerde üriner retansiyon prostat hastalığı ile ilişkili olmamalı, erektil disfonksiyonla ilişkili olmalıdır.
6. Hastalık başlangıcının ilk 3 yılında denge bozukluğu nedeniyle yılda birden fazla tekrarlayan düşmelerin olması
7. Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis (distonik) ya da ellerde-ayaklarda kontraktür olması
8. Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen non-motor bulguların olmaması.
Bunlar uyku bozukluğu (uykuyu sürdürememe, artmış gündüz uyku hali, REM uykusu davranış bozukluğu), otonom bozukluk (konstipasyon, gün içi üriner sıkıştırma, semptomatik ortostaz), hiposmi veya psikiyatrik bozuklukları (depresyon, anksiyete veya halüsinasyonlar) içermektedir.
9. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar cevap haricinde) gibi piramidal bulguların olması
10. Bilateral simetrik parkinsonizm. Hasta ya da hasta yakınının taraf baskınlığı olmadan bilateral başlangıç fark etmesi ve objektif muayenede taraf baskınlığının saptanmaması.

Kriter Uygulaması:

1-Hastada MDS kriterleri tarafından tanımlanmış parkinsonizm bulguları var mıdır?

Hayır ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı alamaz.

Evet ise:

2. Herhangi bir kesin dışlama kriteri bulunmakta mıdır?

Evet ise, olası ya da klinik kesin Parkinson Hastalığı tanısı alamaz.

Hayır ise:

3. Bulunan kırmızı bayrakların sayısı: _____

4. Bulunan destekleyici kriterlerin sayısı: _____

5. En az 2 destekleyici kriter var ve hiç kırmızı bayrak yok mu?

Evet ise, hasta klinik kesin Parkinson Hastalığı ölçütünü karşılar.

Hayır ise:

6. İki kırmızı bayraktan daha fazla var mı?

Evet ise, olası Parkinson Hastalığı tanısı alamaz.

Hayır ise:

7. Kırmızı bayrakların sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit ya da daha az mı?

Evet ise, hasta olası Parkinson Hastalığı ölçütünü karşılar.

2.7.1. Parkinson Hastalığında Görülen Motor Bulgular

2.7.1.1. Bradikinezi

Bradikinezi, hareketin yavaşlaması anlamına gelmekte olup PH'de bazal ganglion disfonksiyonunu gösteren en karakteristik bulgudur. PH'de bradikinezi, hareketin fakirleşmesi anlamına gelen hipokinezi ve hareketin hiç yapılamaması ile ifade eden akinezi ile aynı anlamda sıklıkla kullanılmaktadır. Bradikinezi hareketin planlanması, başlatılması ve hareketi yürütme ile ardışık ve eşzamanlı görevleri yerine getirmede zorlukları kapsar (80). Bu durum PH'de yürüyüşün yavaşlaması, yürüyüşe eşlik eden kol salınımının kaybı, el becerisi kaybı, mikrografi, hipomimi, monoton ve hipofonik konuşma, yutma işlevinde rol alan kasların bradikinezisi sonucu oluşan siyalore şeklinde kendini göstermektedir (81). Hipomimi sonucu hastanın spontan göz kırpması sıklığı da azalmıştır. Bu durum korneada irritasyona neden olabilir. Ayrıca göz hareketlerinde genlik azalması PH'de gözlenebilir ancak göz küresi takip ve sakkad hareketlerinde bozulma PH ileri evrelerinde görülmektedir. Erken evrelerde gözlenmesi atipik parkinsonizm tanılarını düşündürmelidir.

Başlangıç belirtileri sıklıkla günlük yaşam aktivitelerinde yavaşlama, reaksiyon zamanında ve hareketlerde yavaşlamadır. Düğme ilikleme, alet kullanımı gibi ince motor hareket gerektiren görevleri yerine getirmede zorluk çekerek kendini gösterir (82,83).

İşaret ve başparmağın birbirine tekrarlayarak vurulması, avuç açıp kapama, ön kolun pronasyon supinasyonu, ayak ve ayak tabanının zeminden kaldırıp indirme hareketi ile hasta bradikinezi açısından değerlendirilirken sadece hareketin yavaşlığına değil aynı zamanda hareketin genliğinin azalmasına da bakılır. Hareketin başlangıcında genlik normal olabilir, tekrarlayan hareketle genlik küçülür, hız sabit kalabilir. Hatta bazen hız bu durumda artabilir (10).

Diğer parkinsonyen bulgularda olduğu gibi hastanın emosyonel durumu ile bradikinezi de değişmektedir. İmmobil bir hastanın ani bir emosyonel tepki ile hızlı hareket edebileceği görülür. Paradoksal hiperkinezi (kinesia paradoxa) adı verilen fenomen, PH motor programların sağlam olduğunu, ancak hastanın dışardan bir tetikleyicinin (yüksek ses, adım atmak için görsel işaret) yardımı olmadan bunlara

erişmekte güçlük çektiğini göstermektedir. Bu teori, pozitron emisyon tomografisinde (PET) striatum ve akumbens-kaudat kompleksinde 18F-fluorodopa tutulumunda azalma ile bradikinezinin derecesinin aynı oranda bulunması ile desteklenmiştir (84).

Ekstremiteler hareketlerinin yavaşlaması ve genliğin giderek azalması konuşma, yazma ve yürüme için de söz konusudur. Konuşma monoton, düşük genlikli ve yavaş (hipokinetik) ya da gittikçe hızlanan özellikte olabilir. İleri evrede kelimeler arasındaki mesafe kısalır, konuşma anlaşılabilir hal alır. Konuşmanın donması ve hece ya da kelimelerin tekrar edilmesi (palilali) PH'de görülen konuşma bozukluklarından biridir (85).

Hem bradikinezi hem de otonom sinir sistemi ile ilişkili olan disfaji, PH erken evrede subklinik olarak görülmesinin yanında ileri evrede aspirasyon pnömönisi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Hastanın yemek ve ilaç alımı sonrası öksürüğü mutlaka sorgulanmalı, şüphelenildiğinde muayene sırasında bir bardak suyu içmesi ve katı gıdayı çiğneyip yutması izlenmelidir. Aspirasyon riski mevcut ise erken dönemde hasta ve hasta yakınları gastrostomi veya jejunostomi konusunda bilgilendirilmelidir (10).

2.7.1.2.Tremor

Parkinson hastalığının en iyi tanınan bulgusudur. Hastaların yarısından fazlasında ilk motor semptom olarak karşımıza tremor çıkmaktadır. Hastalık boyunca hafiften belirgine yaklaşık %85 olguda tremor gözlenirken %15-23 olguda hiçbir evrede tremor gözlenmez (78).

İstirahatte gözlenen tremor PH'ye özgü olandır. Bu tremor 4-6 Hz frekansındadır. En sık ellerde görülmekle birlikte, kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde gözlenebilir. PH'de ses tremoru görülmez ve baş tremoru enderdir. Tremor stres, mental aktivite (örneğin bir aritmetik işlemi yaparken), yürürken ve diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve hızlı gözküresi hareketi (REM) uykusu sırasında tremor kaybolur. İstirahat tremoru eller kucaktayken muayene edilmelidir. Erken evrelerde tremor baskılanabileceği için bu esnada hastanın dikkatinin odaklanmasını sağlayan mental aktivite, karşı ekstremitede ardışık hareketi veya yürüyüş, istirahat tremorunun açığa çıkmasına yardımcı olabilir. Başlangıçta hemen her zaman tek taraflıdır. Ön kolda

pronasyon supinasyon ya da elde işaret ve başparmakta ekstansiyon fleksiyon şeklinde elde istirahat tremoru görülmektedir. Ayrıca ayakta da pedala basma hareketi şeklinde fleksiyon ekstansiyon tremoru da gözlenmektedir. İstirahat tremorunun yanı sıra olguların %40- 60'ında daha hızlı frekanslı postüral ve aksiyon tremoru da gözlenir. İstirahat ve postural tremor birlikte görülebilir. ET'den ayırt edici özelliği, re-emergent (tekrar beliren) tremor olarak bilinen kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (12).

2.7.1.3.Rijidite

Rijidite, bir ekstremitenin her yöne pasif hareketi sırasında algılanan direnç artışıdır (11). Parkinson hastalığının tanı koydurucu bulgularından biri olan rijiditede agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artması söz konusudur. Spastisiteden farklı olarak hareketin genliği ve hızı ile karşılaşılan direnç değişmez. Spastisitede dar açılı ve yavaş pasif hareketlerde direnç düşük iken geniş açılı ve hızlı hareketlerde direnç belirgin olarak artar. Ayrıca spastisitede 'sustalı çakı' fenomeni olarak bilinen, pasif hareketin başlangıcında hissedilen direncin hareketin geri kalanında azalması dikkati çekmektedir. Rijidite de hipertonisite altta yatan tremor ile birlikte olursa "dişli çark" fenomeni tanımı kullanılır (86).

Rijidite muayenesi sırasında hasta tam istirahat durumunda olmalıdır. Hastanın tam istirahat durumuna geçememesi halinde değerlendirmek zorlaşmaktadır. Sıklıkla el bileğinde pasif rotasyon hareketleri ve dirsekte fleksiyon-ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Bilişsel etkilenmenin mevcut olduğu hastalar önceden uyarılmasına rağmen muayene sırasında ekstremitelerini hareket ettirirler. Hastanın hareketi kendi yapıp yapmadığını anlamak için pasif hareket sırasında aniden muayeneyi keserek ekstremitenin hareketi gözlemlenebilir. Gegenhalten veya paratonia olarak isimlendirilen bu bulgu, hastanın istemli hareketinin pasif hareket yönünde veya karşısında olmasına göre hipertoni ve hipotoni algısı oluşturmaktadır (87). Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bileği) yerleşimli olabilir (88). Hafif rijidite olan olguları tespit etmek için karşı ekstremiteye istemli olarak tekrarlayıcı hareket yaptırılması sonucunda rijidite farkedilir hale gelebilir. Kullanılan pekiştirme manevrasına "Froment manevrası" denmektedir (89).

Rijidite ağrı ile ilişkili olabilir, özellikle ağrılı omuz PH'nın sık görülen başlangıç semptomudur ve genellikle artrit, bursit veya rotator kaf yırtığı ile karıştırılabilir (10).

2.7.1.4.Postural Denge Kaybı

Parkinson hastalığının en az spesifik, ancak en fazla özürlülük yaratan belirtilerden birisidir (8). Hastalığın geç evrelerinde ortaya çıkmaktadır. Postural reflekslerin bozulması, propulsiyon ya da retropulsiyon ile bağlantılı denge kaybı olmaktadır. PH'de düşmelerin en sık nedenlerinden biridir. Günlük pratikte postüral instabilitenin derecesini değerlendirmek için “çekme (pull) testi” kullanılır. Pull testi, hastanın geriye veya ileriye düşme eğiliminin derecelendirmek için omuzlardan arkaya çekilerek yapılır. Geriye ikiden fazla adım atma veya dengeyi koruyamama anormal postural yanıtı gösterir (90).

Postural refleks kaybının hastalığın erken evresinde başlaması atipik parkinsonizm sendromlarından birini düşündürmelidir.

Parkinson hastaları genellikle öne (%45), daha az oranda da yana (%20) düşme eğilimi göstermektedir (91). Hastalarda gövdenin ağırlık merkezinin öne kaymasına yol açan antefleksiyon postürünün geriye düşmeye olanak vermediği ileri sürülmüştür (90). Postural instabilitesi olan hastalarda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varsa hasta adeta düşmemek için ağırlık merkezini yakalamaya çalışır şekilde hızla yürür ve durmakta güçlük çeker. Buna “festinasyon” adı verilmektedir (92).

Postural refleks kaybına, yaş ile ilişkili duyuşal değışiklikler, propioseptif duyu, görsel ve vestibüler nedenler, ortostatik hipotansiyon, diğerk parkinsonyen belirtiler ve düşme korkusu da yol açabilir (90,93).

2.7.1.5.Hastalığa bağı postural deformiteler

Parkinson hastalarında genellikle rijidite ve distoniye bağı olarak ekstremite ve gövde deformiteleri ortaya çıkar. Distoni, erken yaşta başlayan özellikle genetik geçişli PH'de ilk bulgu olabilir. Bu hastalarda distoni ayaklarda inversiyon veya el-ayakta fleksiyon şeklindedir. Ancak distoni özellikle hastalığın orta- ileri evrelerinde dopaminerjik ilaç tedavisinin azaldığı veya kaybolduğı sabah saatlerinde ve levodopa tedavisinin komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır (94).

Parkinson hastalığında baş ve vücut öne doğru eğilerek dirsek ve dizlerde abartılı fleksiyon postürü gelişebilir. Antefleksiyon postürü olarak isimlendirilen bu postür ileri evrelerde gövdede ve belde aşırı fleksiyon ile karakterize distonik postüre (kamptokormi) dönüşebilir. Kamptokormi yürüme sırasında artar, yatar pozisyonda ve bazen duyusal hile (örneğin sırt üstü yatarak, sırtını düz zemine dayama gibi) ile kaybolur (95).

Ekstremitte deformitesi olarak nadiren “striatal el” (ulnar deviasyon, elin metakarpofalangeal eklemlerinde fleksiyon, interfalangeal eklemlerinde ekstansiyon ve başparmağın işaret parmağına oppozisyonu ile karakterize) ve “striatal ayak” (ayak başparmağın ekstansiyonu ve diğer ayak parmaklarında çekiç parmak benzeri fleksiyon ile karakterize) deformiteleri görülebilir (96).

Boyun ve gövde (trunkal) rijiditesi (aksiyal rijidite) görülebilir ve anormal aksiyal postürle (anterokollis, skolyozis) sonuçlanabilir (97).

Striatal deformiteler erken başlangıçlı genç Parkinson hastalarında daha sık görülme eğilimindedir (97).

2.7.1.6.Yürüme bozukluğu

Tanner ve arkadaşları tarafından PH’de görülen yürüme bozukluğu süreğen ve epizodik olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Hastalığın erken ve orta dönemlerinde süreğen bozukluklar, ileri evrelerinde ise epizodik yürüme bozukluklar görülmektedir. Süreğen bozukluklar hemen hemen her adımda farkedilen yürüyüş biçimindeki değişiklikler şeklinde iken epizodik bozukluklar yürüyüşte istem dışı öne doğru hızlanma (festinasyon), yürüyüşe başlamada tereddüt ile yürüyüşte donmayı (freezing) içermektedir. Donma, hastalık seyrinde erken çıkarsa veya baskın olursa atipik parkinsonizm tanıları akla gelmelidir. Yürüyüş başlangıcında (başlama tereddüdü), dönüş sırasında, dar yerlerden geçerken (kapı veya asansör gibi), yoğun trafikte karşıdan karşıya geçerken veya bir hedefe ulaşırken (hedef tereddütü) tetiklenebilir. Çok küçük adımlarla yürüme, yürümeyi başlatırken bacaklarda titreme, donmanın en sık görülen şekilleridir. Donmanın üstesinden gelebilmek için klinik pratikte yapılan bazı hileler mevcuttur. Bilinçli olarak uzun adım atma veya sanki bir engelden atlıyormuş gibi adım atma bu hileler arasında sayılabilir (98).

2.7.2. Parkinson Hastalığında Görülen Nonmotor Bulgular

Parkinson hastalığının (PH) hareket bozukluğu dışındaki belirtileri olan NMS'ler, hastalar için önemli bir klinik sorundur. Bu semptomlar sık olsalar da klinik pratikte kolayca fark edilmezler. Motor semptomlar tarafından gölgelenebilir ve tedavi eden uzmanın gözünden kaçabilirler (2). NMS'nin sadece geç ve ileri evre PH'de geliştiği inancı yaygın bir yanlış kanıdır. NMS hastalığın herhangi bir evresinde gelişebilir. Honululu-Asia çalışmasında koklama duyusuna ait problemler, kabızlık, depresyon ve erektil disfonksiyon gibi bazı NMS'nin motor bulgulardan ve PH tanısından birkaç yıl önce gelişebildiği vurgulanmıştır (2,99). Hastalığın erken evresinde görülen bu belirtiler hastalığın ilerlemesi ile birlikte daha belirginleşip, çoğunlukla hastalığın daha geç evrelerinde egemen olmaktadır (100). Nöroprotektif tedavilerin geliştirilmesi ile birlikte, risk altındaki bir PH popülasyonunu tanımlama amaçlı bir test bataryasının bir parçasını oluşturabilmek için RUDB veya kabızlıkla birlikte koklama duyusuna ait disfonksiyon gibi bazı NMS'leri kullanmak olasıdır (100). Hastalığın erken evrelerinde karşımıza çıkan NMS'nin çoğunun, non-dopaminerjik beyin sapı veya periferik otonom yapılarındaki hasara bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca hastalığın erken dönemlerinde kullanılan ilaçlar da NMS gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Hastalıkta en sık kullanılan antikolinerjikler, amantadin, monoamin oksidaz B (MAO B) inhibitörleri, dopamin agonistleri (DA) ve levodopa; nonmotor yan etkiler ortaya çıkarabilir veya var olan semptomu artırabilir. Özellikle ortostatik hipotansiyon, halüsinasyonlar, AGU, dopaminerjik tedaviye bağlı bacak ödemi veya insomni, antikolinerjiklere bağlı bellek problemleri akla gelmeli, gerekirse tedavi rejimi tekrar gözden geçirilmelidir (100).

Hastalarda motor belirtilerin başlangıcından sonraki 5 yıl içinde NMS'lerin geliştiği ve rutin bir klinik değerlendirmeden ziyade Hareket Bozukluğu Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'ndeki (HBD BPHDÖ) sorular dahil hastanın tamamladığı bir ölçek kullanılarak NMS'lerin daha yüksek oranda saptanabileceği öne sürülmektedir (101).

Chaudhuri ve arkadaşlarının nonmotor semptom ölçeği (NMSÖ) kullanılarak yaptığı çalışmada, 30 farklı NMS varlığına dikkat çekilmiştir. Bu semptomlar hastalığın her evresinde görülebilmektedir ve hastalığın ilerlemesi ile kuvvetli korelasyonu olduğu dikkati çekmiştir (102). Özellikle tükürük birikmesi, disfaji,

nöropsikiyatrik semptomlar ve demans sayılmaktadır (107). Tablo 8’de PH’de görülen çeşitli NMS’ler gösterilmiştir (2).

Tablo 8. Parkinson hastalığında görülen çeşitli nonmotor semptomlar (2)

Nöropsikiyatrik semptomlar Depresyon, apati, anksiyete, panik atakları Anhedoni, dikkat eksikliği Halüsinasyon, illüzyon, sanrı (hastalığa ve/veya ilaca bağlı) Demans, konfüzyon veya deliryum (hastalığa ve/veya ilaca bağlı) Obsesif ve dürtüsel davranış (genelde ilaca bağlı) Tekrarlayıcı davranış (punding)
Uyku bozuklukları ‘Huzursuz bacak’/ Periyodik ekstremitelerde hareketleri REM uykusu davranış bozukluğu(RUDB) Aşırı gündüz uykululuğu (AGU) Non REM uykusu hareket bozuklukları Canlı rüyalar, insomni
Otonom semptomlar Mesane bozuklukları: Acil idrar yapma isteği, noktüri, sık idrara çıkma Hiperhidroz Ortostatik hipotansiyon Cinsel disfonksiyon: Hiperseksüalite, erektil disfonksiyon, libido kaybı Kuru göz (kseroftalmi) veya yaşlı göz (lakrimasyon) Kuru ağız (kserostomi) Tükürük birikmesi (siyalore)
Gastrointestinal semptomlar (aynı zamanda otonom ile örtüşen) Gecikmeli mide boşalması, agözi Disfaji/boğulma, reflü Kusma/bulantı (genelde ilaca bağlı) Kabızlık/anismus/volvulus/megakolon/yetersiz barsak boşalması/fekal inkontinans
Duyusal semptomlar Ağrı, parestezi Koklama duyusu bozukluğu (hiposmi)
Diğer semptomlar Yorgunluk Diplopi Görme bulanıklığı Sebore Kilo kaybı
Dalgalanmayla ilgili NMS Ağrı Mental bulanıklık Anksiyete/panik ataklar Depresyon Halüsinasyon/psikoz Bağırma Hiperventilasyon/hipoventilasyon Hiperhidroz/vücut ısısı değişiklikleri Somnolans ‘Huzursuz bacak’/akatizi Geğirme/disfaji/kabızlık/anismus İşeme zorluğu Kan basıncı değişiklikleri

2.7.2.1.Nöropsikiyatrik İşlev Bozuklukları

Duygudurum ve anksiyete bozuklukları, Parkinson hastalarında yaş bakımından eşleştirilmiş grup ile karşılaştırıldığında daha sık görülmektedir. Yaşam kalitesi üzerinde önemli etkileri bulunan bu bozuklukların prevalansını belirlemekte belli başlı zorluklar vardır. En önemlileri altta yatan hareket bozukluğu ile nöropsikiyatrik bozukluklar arasındaki semptomatik örtüşme ile hastalığa sıklıkla eşlik eden bilişsel disfonksiyon, motor ve nonmotor dalgalanmalar ve antiparkinson ilaçların psikiyatrik yan etkileridir. Örneğin Parkinson hastalarındaki depresyon prevalans çalışmalarının sonuçları çalışmadan çalışmaya büyük farklılıklar (%2,7'den %90'a kadar) göstermektedir (108).

Depresyon ve anksiyete, hastalık süreci boyunca birlikte görülebilir. Motor semptomlar başlamadan önce gelişebilen bu iki semptom hastalığın en sık gözlenen nöropsikiyatrik bozukluklarıdır (109). Duygudurum bozukluklarında beyin sapı yapılarından noradrenerjik lokus seruleus ve serotonerjik dorsal rafe nükleuslarında LC birikir ve bu birikim bazal orta beyin tutulumlarından önce gelişebilir. Bu durum, erken PH'de depresyon prevalansının genellikle motor semptomlar gelişmeden önce yüksek olmasının nedenini açıklayabilir (110). Halüsinasyon, dopaminerjik psikoz, DDS ve dürtü kontrol bozukluğu (DKB) nadir de olsa hastalığın erken döneminde gelişebilen diğer psikiyatrik bozukluklar arasında sayılabilir. Psikotik semptomlar hem hastalık hem ilaç ile ilişkili olup ileri evre PH'yi sıklıkla komplike ederler. Hastalığın erken döneminde hastalarda öncelikle bellek ve yürütücü fonksiyon alanında gelişen hafif bilişsel disfonksiyon, geç döneminde demans görülebilmektedir (111).

Parkinson hastalığında depresyonun klinik tanısında altın standart olarak Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) olan DSM-V ölçütleri ve Uluslararası İstatistiksel Hastalık ve İlgili Sağlık Sorunları Sınıflandırması -10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) ölçütleri kullanılmalıdır. Bu tür ölçütlerinin kullanılmaması kavramsal zorluklara neden olabileceğinden depresyon tanısı sadece klinik ölçütler kullanılarak konulmalıdır. Çünkü duygudurumu çökkün ve anhedonisi olan hastalarda yanlış negatif sonuç alınabilir, ama bu durum birkaç somatik semptomu olanlarda nadiren gerçekleşir;

tersine, depresyonun yokluğunda örtüşen çok sayıda somatik semptomlar nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir (100)

Parkinson hastalığında genelde komorbid olan anksiyete bozuklukları prevalansının %24-75 olduğu tahmin edilmektedir (110,111). Panik bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ve sosyal fobi en sık rastlanan tipleridir (109).

Parkinson hastalığı premotor evrede psikiyatrik hastalıkların sistematik derlemesinde; depresyon ve PH birlikteliğine yönelik yapılmış kohort çalışması Parkinson hastalarında kontrollere oranla daha fazla depresyon olduğu vurgulanmıştır (112). Bu nedenle depresyon ve anksiyete izleyen dönemde PH gelişiminde belirleyici olabilir (112).

Parkinson hastalığının erken evrelerinde mental bozukluklar dikkat çekmese de hastaların %36 'sında nöropsikolojik testler ile tanı aşamasında dahi bilişsel yıkım belirtileri saptanır (113). Erken bilişsel değişiklikler, tanım gereği sosyal ya da mesleki fonksiyonellik üzerinde ciddi değişikliklere yol açmaz, ama genellikle günlük yaşam aktivitesine farkedilir etkisi vardır. Özellikle yürütücü fonksiyonlarda, yani planlamada, organize etmede, izlemede ve amaca yönelik davranışları düzenlemede sorunlar yaşanmaya başlar. PH'de gelişen bilişsel değişimin muhtemel temelini frontal disfonksiyon oluşturmaktadır. Frontal fonksiyona duyarlı testler dahil ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeler ile yapılan çalışmalarda özellikle diseksekütif olmak üzere bilişsel bozukluğun PH'nın erken evresinde ortaya çıkabileceğini ortaya koymuştur (114). Ayrıca erken evre Parkinson hastalarında (ortalama hastalık süresi 1.3 yıl) florodopa PET kullanılarak yapılan bir çalışmada beklendiği gibi, kontrollere göre florodopa geri alımının striatumda azaldığı görülmüştür (115).

Frontal lobda oluşan bu hasarperseveratif davranış bozukluğuna yol açsa da biliş süresinde ilgisiz uyaran veya süreçleri göz ardı etme veya baskılamada zorluk ön plandadır. Ayrıca Parkinson hastalarında dikkat dağıtıcı unsurları gözardı edememe sorunu mevcuttur. Bilişsel yıkım belirtileri azımsanmayacak bir hızla demans düzeyine ilerleyebilir (116). Hastalık süreci içinde %40-70 oranında demans gelişir (117).

Parkinson hastalığında demans gelişimi, özellikle geç evrelerde yaygındır. Hastalığın ileri yaşta başlaması, hastalık süresi, tedaviyle ilişkili görsel varsanılarının ortaya çıkması, lisan ve bellek kusurlarının belirmesi, tremorun geri planda,

hipokinezi, rijidite, postural denge bozukluğu ve yürüyüş bozukluğunun ön planda olması PH demansı gelişimi için risk faktörleri arasında sayılabilir (118). Hastalığın ilk yılında gelişen parkinsonizm ile birliktelik gösteren demans bulgusu LCD tanısını düşündürmelidir (21).

Nöropsikiyatrik belirtilerden canlı rüya görme, varsanılar, sanrılar, mani, deliryum, hiperseksüalite, DKB ve DDS tedavi ile ilişkili komplikasyonlardır. En sık karşılaşılan varsanıların prevalansı %15-30 düzeyinde bildirilmiştir (118). İlerleyici seyri olan varsanılar genellikle görsel olup iç görü korunmuştur. Taktil, işitme, koku ve tad varsanıları nadir görülür. Varsanı gelişimi için en önemli risk faktörü demans gelişimidir(118).

Sanrılar varsanılara oranla daha az görülmektedir. En sık kıskançlık ve eşyaların çalınması şeklinde perseküsyon hezeyanları görülür (10).

Dürtü kontrol bozukluğu; daha çok dopamin agonistlerinin kullanımı sonrası ortaya çıkan amaçsız stereotipik davranışlar (punding), hiperseksüalite, kompulsif yemek yeme, kumar oynama, fazla para harcama şeklindedir (88). DDS’de ise klinik olarak iyi olsa da gittikçe artan sıklık ve miktarda antiparkinsonyen ilaç alma isteği mevcuttur. Sıklıkla levodopa suçlanmaktadır (150).

2.7.2.2.Uyku Bozuklukları

Parkinson hastalığında uyku bozuklukları semptomları hastalar tarafından net ifade edilemeyebilir. Bu durum hekim tarafından bilinip, uyku semptomlarının ayrıntılı sorgulanması gerekmektedir. Sorgulandığında hastaların uyku ile ilgili esas sorununun uykuya dalma ve sürdürme bozukluklarının olduğu dikkati çekmektedir. Uyku bozukluğunun aynı yaştaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında Parkinson hastalarında yaklaşık 3,5 kat daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir (119). PH’de uyku bozuklukları hastalığın erken döneminde genellikle önemli bir klinik vermezler. Tedavi almamış Parkinson hastaları ve aynı yaş grubundaki sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında uyku kalitesi alanında minimal farklılıklar çalışmalarda gösterilmiştir (120,121). Hastalık ilerledikçe nigrostriatal yolak dışındaki sistemlerin katılımı, ihtiyaç duyulan dopaminerjik tedavinin artması ve motor performansın kötüleşmesi, uyku bozukluklarını orta –ileri evrede daha yaygın görmemize neden olur. Örneğin hastalığın orta- ileri evrelerinde levodopanin etkisinin tükendiği gece saatlerinde beliren tremor, rijidite ve akinezi uykuya dalmayı geciktirir. Özellikle

rijidite ve akinezi yatak içinde hareket etmeyi ve yataktan doğrulmayı zorlaştırdıklarından hastaları en rahatsız eden nokturnal belirtiler arasında sayılabilir (121). Noktüri, gece canlı rüyalar ve kabuslar da hastanın uykuya dalmasını ve sürdürmesini güç hale getiren diğer önemli nedenlerdendir. Ayrıca geceleri ilaç etkisinin tükenmesiyle ortaya çıkan tremor, levodopaya bağlı diskineziler, ağrılı bacak krampları, distoni ve ağrı uykunun sürdürülmesini zorlaştıran nedenler arasındadır (122). Depresyon, sabah erken uyanma ve sonra tekrar uyuyamama nedeniyle normal uyku düzenini bozar. Ayrıca PH tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da uyku bozukluğuna neden olmaktadır. Uzun süre levodopa kullanımı uykunun fragmentasyonuna, tazeleyici etkisinin azalmasına yol açabileceği gibi; levodopa ve selegilin REM uykusunu baskılayabilir (123,124). Özellikle DA'ya sekonder gelişen DKB olan hastalar, gece kalkarak tekdüze, amaçsız, tekrarlanan işler ile uykusuz kalabilirler. Bu hastalar durumlarından şikayetçi olmadığı için yakınlarından iyi anamnez almak önemlidir (10).

Hastalığın orta-ileri evresinde görülen uyku semptomları erken dönemde insomni, RUDB ve AGU şeklinde karşımıza çıkmaktadır (119)

REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB), REM uykusu sırasında hastanın kendisine veya yataktaki eşine zarar verebilecek şiddette olabilen hareketlerle ve bu hareketlerle ilişkili canlı, çoğu kez rahatsız edici rüyalarla karakterize bir hastalıktır. Uykuda konuşma, huzursuzluk, kavga edercesine davranışlar ile kişi kendisine veya yatak eşine zarar verebilir; kırıklar, yaralanmalar ve farklı şiddette kontüzyonlar gelişebilir. Hastaların bazıları bu esnada uyanırlarsa rüyaları hatırlayabilir. PH'de sıklıkla meydana gelen bir parasomnidir. Askenasy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PH'de prevalansın %50-70 oranında olabileceği bildirilmiştir (120).

REM uykusu davranış bozukluğu patolojisi hakkında bilgiler, postmortem otopsi çalışmalarından ve hayvan modellerinden elde edilmiştir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar PH, MSA ve LCD gibi nörodejeneratif hastalıkların ilk semptomlarının RUDB olabileceğini düşündürmektedir. Nörodejeneratif hastalıklar bağlamında RUDB, REM uykusu sırasında kas atonisi ve rüyaların duygusal içeriğini düzenleyen beyin yapılarının etkilenmesi ile ilgili olduğu düşünülebilir (121). Hayvan modellerindeki dorsolateral pontin tegmentum ve ventromedial medulladaki deneysel lezyonlar kas atonisini yok ederek REM uykusu sırasında

anormal davranışlara neden olur (119). Ayrıca amigdala disfonksiyonu muhtemelen RUDB’de mevcut olan rüyalarındaki olumsuz duygusal içeriği açıklar. RUDB, dorsal pontin tegmentum demiyelinizasyonu, ponto-mezensefalik kavernom ve beyin sapı nörinomu olgularında da tanımlanmıştır (122). Bir RUDB olgusunda beyin sapında tesadüfi LC patolojisi gösterilmiştir (123). İnsanlarda, hayvan modellerine bakılarak öngörülen anatomik RUDB konumları preseruleus, sublaterodorsal nükleus ve lateral pontin tegmentumdur (122). Bu beyin sapına ait konumlar, Braak hipotezine göre striatal LC patolojisi gelişmeden önce tutulan beyin sapı bölgelerine uyar (evre 1-2). Bu PH’de yüksek RUDB prevalansını ve motor bozulma gerçekleşmeden önce sık görülme nedenini açıklayabilir (124).

Parkinson hastalığı, MSA ve LCD gibi RUDB’nin sık olduğu nörodejeneratif hastalıklarda, beyin sapı ve amigdala gibi REM uykusunu düzenleyen yapılarda patolojik değişiklikler sık ve ağırdır. Bununla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalardan birinde uyku merkezine başvuran ve polisomnografiyle idiopatik RUDB tanısı doğrulanan 44 hastanın katıldığı bir çalışmada 44 hastanın 20 sinde (%45) semptomların başlamasından ortalama 11,5 yıl ve resmi RUDB tanısından 5,1 yıl sonra bir nörodejeneratif bozukluk gelişmiştir (9’unda PH, 6’sında LCD ve 1’inde MSA) (121). Başka bir çalışmada RUDB ile uyku kliniğine başvuran hastaların %57’sinde altta yatan bir nörolojik bozukluk olduğu ve Parkinson hastası olanlardan %52’sinde motor semptomların gelişmesinden önce RUDB semptomlarının var olduğu saptanmıştır (124). Presinaptik dopamin taşıyıcısının (DAT) SPECT yardımıyla değerlendirildiği bir görüntüleme çalışmasında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iRUDB hastalarında striatal geri alımın ciddi ölçüde azaldığı, ama semptomatik PH’ye göre bu kaybın daha hafif kaldığı gösterilmiştir (125-127).

RUDB kesin tanısı için iki ayrı kritere ihtiyaç vardır. İlki rüyaların canlandırıldığı davranış öyküsü varlığı iken ikincisi REM uykusundaki anormal davranışlara eşlik eden belirgin tonik ve/veya fazik elektromiyografik aktivitelerin nokturnal video-polisomnografik (VPSG) olarak gösterilmesidir. PH, MSA, beyin sapı tümörü, narkolepsi gibi bilinen nörolojik hastalıklar ile herhangi bir ilaç ya da maddenin yeni başlanması veya kesilmesi RUDB’ye neden olmaktadır. Altta herhangi bir neden bulunmuyor ve bilişsel yakınmalar mevcut değil ise idiopatik RUDB (iRUDB) olarak tanımlanmaktadır. İdiopatik RUDB, PH gibi nörodejeneratif hastalıkların başlangıç bulgusu olabileceği; iki iRUDB hastasının

beyin sapı nöronal hücre kaybına ek substansiya nigra LC saptanması ile desteklenmektedir (122-123).

Uyku bozukluklarının Uluslararası Sınıflandırması (The International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2) RUDB tanısının hem klinik hem de VPSG ölçütlerine göre yapılmasını kabul eder (126). VPSG ile REM uykusu sırasında artmış elektromiyografik aktivitenin gösterilmesi yine de gereklidir, çünkü tipik olarak RUDB’de görülene benzer rüya canlandırması davranışları PH olsun olması tıkalıcı uyku apnesi olanlarda; halüsinasyonlar, kabuslar ve konfüzyonel uyanmalar, demansı olan kişilerde ve daha nadiren somnambulizm ve nokturnal epilepsili olan kişilerde de görülebilir (127-130). Bu psödo RUDB durumlarında sadece VPSG ile bu hastalıklar tanınabilir ve RUDB dışlanabilir (129).

Aşırı Gündüz Uykululuğu, hastanın farkında olduğu sürekli bir uykululuk hali veya farkında olmadan ani, dayanılmaz, aşırı uyku atakları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. PH’de kolay farkedilebilen bir sorun değildir. Çoğu zaman non-ergo D2-D3 agonistlerinin bir yan etkisi olarak karşımıza çıksa da belirli bir dopaminomimetik ajan ile sınırlı değildir. AGU, levodopa ve DA yan etkisi olarak karşımıza çıkmakta olup doz ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (131). PH ‘de AGU gelişimine neden olan bazı faktörler belirlenmiştir. Motor bozukluğun şiddeti, dopaminerjik tedavi miktarı, bilişsel bozukluk ve Epworth uykululuk ölçeği skoru bu faktörler arasında sayılabilir (132-133). Epworth uykululuk ölçeği, toplamda 8 madde, her bir madde için 0-3 arasında değişen dört farklı cevap seçeneğinden oluşmaktadır. Toplam puanı 0-24 arasında değişir. Toplam puan ne kadar yüksek ise, kişinin gündüz uykululuk derecesi o kadar fazla olmaktadır (132).

Parkinson hastalığında tedavide kullanılan DA doza bağımlı olarak AGU riskini artırdığı bilinmektedir. Hastalara başlanan DA’ların ani kontrol edilemeyen uyku riski olduğu bilinmeli, bu konuda hasta ve hasta yakınları uyarılarak hasta araç sürerken veya makine kullanırken tedbirli olmalıdır (134).

Huzursuz bacak sendromu (HBS), genellikle parestezi/dizestezinin eşlik ettiği, ekstremitelerde istirahat ile ortaya çıkıp hareketle geçici düzelen belirtiler ile karakterizedir. Semptomlar akşam veya gece kötüleşir. Bacakta devamlı rahatsız edici bir his olup ağrılı olması gerekmez. Hastalar bu hissi hareket etme isteği, tırmanıcı, karıncalanma, huzursuzluk, kramp, kaşıntı, gerim, sürünme şeklinde ifade edebilirler (135). PH’de yüksek bir HBS prevalansı bildirilmiştir (136-137). HBS

PH'nin premotor evresinde sıklıkla gelişebilirken, genel toplumda yaygındır. Erken yaşta gelişen HBS'nin gelecek PH gelişiminde belirleyici olabileceğine dair ileriye dönük çalışmalardan elde edilmiş yeterli kanıt yoktur (100).

Huzursuz bacak sendromu patofizyolojisinde dopaminerjik sistemin rolü, 1982'de Dr. Şevket Akpınar'ın HBS tedavisinde levodopanın etkisi ile ilgili gözlemini yayınlaması ile ilk kez ortaya çıkmıştır (138). PH ve idiyopatik HBS'nin (iHBS) dopaminerjik ajanlara gösterdiği yanıt göz önünde bulundurulduğunda ortak bir patogeneze önerilmiş ve iHBS'nin gelecek PH gelişiminde belirleyici olabileceği iddia edilmiştir. Ancak, iHBS ile PH bağlamında HBS (PH/HBS) arasında farklılıklar klinik ve beyin görüntüleme çalışmalarında gösterilmiştir. HBS'li 63 Parkinson hastası ile yapılan bir çalışmada, PH/HBS'nin daha geç başlangıçlı olduğu, aile öyküsü olasılığının daha az olduğu, ferritin düzeyinin iHBS'den anlamlı ölçüde daha düşük olduğu belirlenmiştir (139). Ayrıca iodin -123 SPECT tetkikinde PH aksine iHBS'de hiçbir presinaptik dopaminerjik nöron kaybı gösterilememiş ve kontroller ile hiçbir fark bulunamamıştır (140). HBS 'li Parkinson hastalarında transkranial ultrasonografi ile dopaminerjik azalmanın karakteristik bulgusu olarak mezensefalik hiperekojenite ortaya çıkarken iHBS'de substansiya nigrada demir azalmasının bir göstergesi olarak hipoekojenisite gösterilmiştir (141). Bu çalışmalar, iHBS ve PH/HBS patogenezi arasındaki farkları ve PH'de HBS'nin sekonder olma ihtimalini gösterebilir (139).

Uykuda periyodik bacak hareketleri(UPBH), tipik olarak ayak başparmağı ve ayakta dorsifleksiyona eşlik edebilen diz ve kalça fleksiyonu ile karakterizedir. HBS olan hastaların %80 'inde UPBH olduğu bildirilmiştir (142). UPBH de HBS gibi dopaminerjik tedaviye yanıt verir (142).

2.7.2.3.Otonom Bozukluklar

Parkinson hastalığı seyri sırasında premotor evre dahil tüm evrelerde otonom bozukluklar görülmektedir. PH'de otonomik özellikler yaygındır ve motor özelliklerin başlangıcından önce sıklıkla gelişir. Bu durum erken evrede otonom fonksiyona sahip alt beyin sapı nukleuslarına ek torasik spinal kordda, sakral sempatik spinal kord nukleuslarında, özefagus miyenterik pleksusta, sempatik gangliyonlarda ve vagus sinirinde alfa sinüklein patoloji görülmesi ile açıklanabilir (143). Ayrıca nörolojik açıdan sağlıklı bireylerin %17'sinde otonom fonksiyon sahip

alt beyin sapı nukleuslarına ek torasik spinal kordda, sakral sempatik spinal kord nukleuslarında, özefagus miyenterik pleksusta, sempatik gangliyonlarda ve vagus sinirinde alfa sinüklein patolojisi dikkati çekmiştir (144). Ancak erken ve ciddi otonom disfonksiyon (özellikle piramidal ve serebellar bulgular da varsa) varsa MSA olma olasılığı akla getirilmelidir (21).

Parkinson hastalarında postsinaptik sempatik denervasyon sonucunda ortostatik hipotansiyon gelişmektedir (145). Ortostatik hipotansiyon, hastanın yatar konumdan ayakta durur konuma geçişte 3 dakika içinde sistolik kan basıncının 20 mmHg ve üzeri, diastolik kan basıncının ise 10 mmHg ve üzeri düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Genellikle geç evre NMS olarak kabul edilen ortostatik hipotansiyon hastalığın her evresinde görülebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (146). Hastalar yataktan kalktıklarında, uzun süre ayakta durduklarında veya yürüyüş esnasında kendilerini yorgun hissedebilir, gözleri kararabilir ve bu nedenle düşebilirler. MSA ve Alzheimer hastalığı gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da ortostatik hipotansiyon gözlenebilir. MSA ve PH'de gözlenen otonomik tutulumun farkı miyokardial SPECT MIBG (123 meta-iodobenzyl guanidine) incelemesi ile olmaktadır. PH'de postgangliyonik sempatik noradrenerjik denervasyon varlığı tetkik ile gösterilebilir (147). Ayrıca PH'de kullanılan DA başta olmak üzere antiparkinsonyen ilaçlar da ortostatik hipotansiyona neden olmaktadır (148).

Hastalarda kolinerjik sempatik denervasyona sonucunda geceleri ve levodopa etkisinin bittiği zamanlarda beliren aşırı terleme gözlenebilir. PH'de termoregülasyon bozuklukları %30-50 oranında görülmektedir (149). Bradikineziye bağlı olarak hareketsiz yaşayan ve/veya DA tedavisi alan hastalarda bacak ödemi görülebilir. DA alan hastalarda poliklinik muayenesi sırasında bacak ödemi sorgulanmalıdır (150).

2.7.2.4. Gastrointestinal İşlev Bozuklukları

Beyin sapı ve enterik sinir sistemlerinde bulunan otonomik nukleusların etkilenmesi ile PH'de gastrointestinal işlev bozukluğunun olduğu bilinmektedir. Bu durum nedeniyle PH erken evrelerinde gastrointestinal semptomlar karşımıza çıkabilir. PH ile ilişkisi en iyi bilinen gastrointestinal semptom azalmış barsak hareketlerine sekonder gelişen konstipasyondur. Konstipasyonun PH'de görülme sıklığı %50'nin üzerindedir (151). Honolulu Heart Programında 6790 olgunun barsak alışkanlıkları sorgulandığında, 24 yıllık izlem süresinde günde birden az barsak

hareketi olanlarda PH'ye yakalanma riskinin (RR 4.1, %95 CI 1.79.6,P<0.001) barsak hareketleri günde iki kez olanlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (150). Geriye dönük yapılan bir çalışmada katılımcıların %44.6'sında kabızlık motor semptomlardan önce gelişmiştir ve motor semptomların gelişme latansı ortalama 18,7 yıldır (152). Disfaji, siyalore, mide boşalmasında gecikme ve anorektal işlev bozukluğu PH'de görülen diğer gastrointestinal semptomlardır. Disfaji ve siyalore nedeniyle aspirasyon pnömönisi gelişme riski mevcuttur. Ayrıca nadiren de olsa hastalığın ileri evrelerinde konstipasyon ve anorektal bozukluk nedeniyle megakolon ve ileus gelişebilir (153). Hastalarda gelişebilecek komplikasyonlar açısından uyanık olunmalıdır.

2.7.2.5.Ürolojik İşlev Bozuklukları

Parkinson hastalığında ürolojik işlev bozukluğu çoğunlukla idrarın depolanmasına aittir. Detrusor kasının aşırı aktivitesi ile ilişkili bu durum nedeniyle hastalarda acele idrar yapma gereği, yetişememe biçiminde idrar kaçırma ve idrar yapma sıklığında artma görülmektedir. Sağlıklı bireylerde, frontal işeme merkezinin bazal gangliyonların D1 reseptörleri aracılığıyla pontaki işeme merkezine baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. PH'de bu baskılayıcı etkinin kaybolması ile idrar depolanması ile ilgili sorunlar ortaya çıkmaktadır. İdrarın tutukluğu ve idrar akımının azalması da idrar boşaltılmasındaki sorunlardır. Bu sorunlar istemli kontrol altındaki üretral sfinkter kası ve pelvisi döşeyen kasların bradikinezisi sonucu gelişir. Ürolojik işlev bozukluğu nedeniyle Parkinson hastalarında prostat ve idrar yolu enfeksiyonu gelişebilir. SCOPA-AUT anketi (Otonomik semptonları kapsamlı olarak tarayan 23 adet sorunun 6 ana alanda sorgulandığı bir anket. Bu anket ile gastrointestinal fonksiyonlar (7 soru), üriner fonksiyonlar (6 soru), kardiyovasküler (3 soru), termoregulator (4 soru), pupillomotor (1 soru) ve cinsel fonksiyonlar (2 soru erkek, 2 soru kadın için) sorgulanmaktadır. Semptomların son 1 ay içindeki varlığı göz önünde bulundurulur. Toplam skor 69 olup her soru 0'dan (hiç semptom yok) 3'e (sıklıkla semptom var) kadar skorlanır.) kullanılarak yapılan bir çalışmada; Hoehn ve Yahr evre 1 ve 2 PH hastalarının %80'den fazlasında sık idrar çıkma ve noktüri, yaklaşık %60'ında acil idrar yapma ihtiyacı ve %43'inde de idrar inkontinansı olduğu gösterilmiştir (146).

2.7.2.6.Cinsel İşlev Bozukluğu

Cinsel işlev bozukluğu PH'de sıklıkla görülür. Hastalarda cinsel uyarılma güçlüğü ve azalmış libido, erektil disfonksiyon, anorgazmi ve dopaminerjik tedavinin yan etkisi olarak artmış libido (hiperseksüalite) gelişebilir. (154). Hiperseksüalite genellikle DA'ya sekonder olmaktadır. Hoehn- Yahr evre 1 ve2 Parkinson hastalarının alındığı bir çalışmada erkeklerin %53'ünde ereksiyon zorluğu ve %39'unda ejakülasyon disfonksiyonu, kadınların %39'unda yetersiz vajinal lubrikasyon ve %25'inde orgazm sorunları bildirilmiştir (146).

2.7.2.7.Duyusal Bozukluklar

Literatürdeki sınırlı verilere göre, PH'de duysal bozuklukların sık görüldüğü bilinmektedir. Hastaların %30-85'inde duysal bozukluğa ait problemlerle karşılaşmaktadır (155). PH ile ilişkilendiren ağrı %45, uyuşma, soğukluk, karıncalanma, yanma gibi pareteziler %38 oranında bildirilmiştir (156-157). Ağrı daha çok kas iskelet sistemiyle ilişkilidir. Distoni ve akatiziye sekonder de gelişebileceği gibi radiküler veya nöropatik ağrı da olabilir. Genellikle rijidite ve bradikineziye sekonder gelişen ağrılar antiparkinsonyen ilaç etkisinin bitiminde şiddetlenir (10).

PH tanısından önce omuz ağrısı ile doktora başvuran bazı hastalarda bradikineziye sekonder gelişen donuk omuza rastlanabilir (158). Paravertebral kaslardaki distoniye sekonder oluşan anormal postürler de ağrıya neden olmaktadır. Genç Parkinson hastaların erken dönemde özellikle sabah erken saatlerde distoniye ikincil gelişen ayak ağrısıyla karşılaşabilirler. Distoniye sekonder gelişen postural deformiteler de ağrının oluşuma katkıda bulunmaktadır. Kamptokormi ve parkinsonyen el gibi hastalığa özgü deformiteler de ağrı nedenleri arasındadır. Ayrıca bradikinezi ve rijidite ile ilişkisi olmayan bölgelerde (baş, yüz, epigastrium, karın, pelvis, rektum ve genital bölge) talamus ve bazal gangliyonlardaki duysal yolların bozukluğu sonucu merkezi ağrı oluşabilir. Ağrı sık görülmesine karşı yeterli miktarda çalışma bulunmamaktadır. Fransa'da yürütülen ileriye dönük epidemiyolojik çalışmada (DOPAMIP çalışması) kronik ağrı prevalansını saptamak için idiyopatik PH tanısı almış 450 kişi, PH dışında kronik hastalığı olan yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş kişiler ile karşılaştırılmış. DOPAMIP çalışmasının

sonucu olarak 450 Parkinson hastasından 278'inde kronik ağrı tespit edilmiştir. Uluslararası Ağrı Çalışması Derneği tarafından tanımlanan kriterler kullanılarak, PH ile PH dışı kronik hastalığı olan kişiler karşılaştırıldığında kronik ağrının PH'de yaklaşık iki kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (155).

2.8.Parkinson Hastalığı Tedavisi

2.8.1. Erken ve Orta Evre Parkinson Hastalığı Tedavisi

Nörodejeneratif hastalıklar içinde en başarılı semptomatik tedavinin PH'de olduğunu söylemek mümkündür (150). Semptomları ortadan kaldıracak ideal bir ilaç henüz bulunmamakla birlikte, PH için en etkili ve altın standart tedavi levodopadır (159). PH'nin ilerlemesini yavaşlatmaya ya da durdurmaya yönelik tedavi (nöroprotektif tedavi) ise şu an bilinmemektedir (159).

Parkinson hastalığı tedavisi için levodopa kullanılmaya başlandıktan sonra levodopanin motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara neden olduğu, aksiyel motor semptomlar (postural instabilite-düşme, konuşma ve yutma bozukluğu gibi), NMS'ler ve tremor üzerine etkisinin yetersiz olduğu anlaşılmıştır (102, 160). Bu nedenlerden dolayı yeni tedavi stratejileri için ilaç arayışları devam etmektedir (161).

Parkinson hastalığında mevcut birçok motor semptom striatumdaki dopamin eksikliğine sekonder geliştiğinden, erken evrelerde dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermektedir (159). Hastalığın erken döneminde tedaviyi düzenlemek daha kolay iken ileri evrelerde iş zorlaşacaktır. İşin zorlaşmasının en önemli nedenlerinden biri de erken evrelerde yapılan tedavi tercihleridir (150). Çünkü hastalık ilerledikçe hastalığın getirdiği semptomların yanında ilaca bağlı gelişen komplikasyonlarla da karşılaşılabilir (162). Bu nedenle tedavi başlangıçtan itibaren güncel ilkeler ile yönetilmelidir (150). Hasta egzersiz ve diyet gibi nonfarmakolojik yaklaşımlar konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen NMS'lerin tedavisi unutulmamalıdır (4).

Parkinson hastalığı tedavisine hastalığın tanısının konulduğu, semptomların fark edildiği zaman başlanmalıdır. Bunun nedeni tedavi edilmeyen hastalarda, striatumdaki dopamin eksikliğine bağlı kompensasyon mekanizmasının

dejenerasyonu hızlanıp maladaptif plastisite yaparak ilaç yanıtının etkileneceği düşüncesidir (161-163). Tedaviye erken başlamanın, hastalık modifiye edici etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (164,165). ADAGIO ve TEMPO çalışmasında, erken dönemde rasajilin kullanan hastaların plasebo grubuna göre klinik olarak daha iyi olduğu vurgulanmıştır (164,165).

Tedavi hastanın yaşı, mesleği, hastalığın şiddeti, baskın olan semptomun türü, daha önce kullandığı antiparkinsonyen ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, nonmotor bulguların varlığı gibi pek çok faktöre göre düzenlenip bireyselleştirilmelidir. Amaç, hastanın olabildiği kadar uzun süre bağımsız olarak fonksiyon görebilir olması ve hastalığa bağlı yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Tedavinin başlangıcında hastayı en çok rahatsız eden semptom sorularak ona odaklanılmalıdır (150).

Güncel tedavi yaklaşımlarına göre tedaviye monoterapi ile başlanmalıdır. Tanı konulduktan sonra erken evrede hastaya uygun olan levodopa, dopamin agonistleri (DA) veya monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörlerinden birini seçmeliyiz (150). Bu ilaçlardan herhangi birini tek başına başlamak yan etkilerini takip etmek açısından önemlidir. Ayrıca yaşlı hastalarda PH'nin daha fazla görüldüğünü düşünürsek polifarmasiden kaçınılması uygun olacaktır (150).

Monoterapide en etkili ilaç levodopa iken DA'nın semptomatik etkisi ikinci sırada yer almaktadır. MAO B inhibitörlerinin semptomatik etkisi iki ilaca göre daha zayıftır. Bu etkinlik sıralaması tedavi tercihini tek başına etkilememektedir. Hastanın yaşı, hastalığın evresi, en sıkıntılı semptomu, tedavinin etkinlik ve risk dengesi gibi faktörlere bağlı olarak tedaviye başlanır (150). Örneğin levodopa tedavisine bradikinezi ve rijidite genellikle daha iyi yanıt verirken tremor daha dirençli olabilir. Bazı hastalarda tremor levodopa tedavisiyle kontrol altına alınamayabilir. Bu tür dirençli parkinsonyen tremoru olan hastalarda özellikle pramipeksol ve piribedil gibi dopamin agonistlerini başlamak daha uygun olabilir (150). Hafif parkinsonizm bulguları olan vakalarda MAO B inhibitörleri tercih edilebilir. Yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyecek ağır semptomlarda hızlı yanıt almak için levodopa ile başlamak gerekebilir (150).

Hastanın yaşı da PH tedavi seçeneğini etkileyen faktörlerden biridir. Altmış beş yaş altı genç hastalarda levodopaya bağlı motor komplikasyon gelişme riski daha fazladır (163). Bu hastalarda levodopa tedavisini mümkün oldukça geciktirilmesi

önerilir (150). İleri yaşta ise tedaviye DA ile başlamak konfüzyon, uyku hali, psikoz gibi nöropsikiyatrik yan etkiler ile karşılaşmamıza neden olabilir (163).

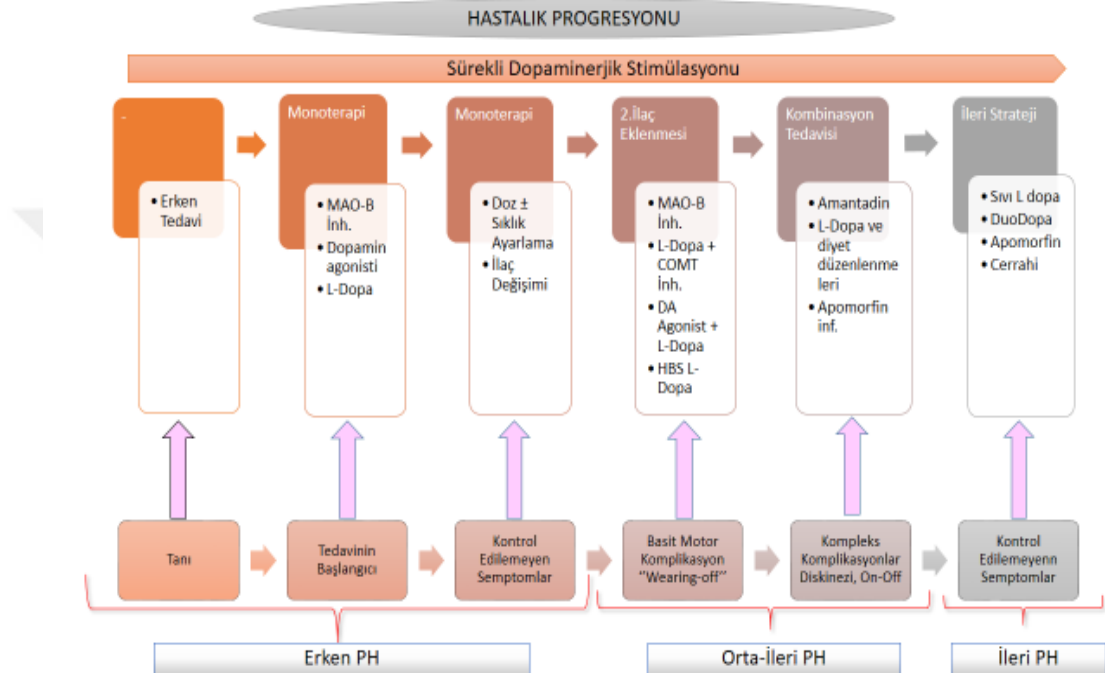
Parkinson Çalışma Grubu tarafından 2004 yılında yayınlanan ELLDOPA çalışmasında yüksek doz levodopa kullanan hastaların daha kısa sürede motor komplikasyon geliştirdiği gösterilmiştir (166). Bu durum levodopanin ihtiyaç hissedilene kadar geciktirilmesi gerektiği düşüncesini (Levodopa erteleme stratejisi) desteklemektedir (150,160). Ayrıca kısa yarılanma ömrü olan levodopa, striatumda aralıklı dopamin stimülasyonuna neden olarak maladaptif plastisiteyi oluşturur. Maladaptif plastisitenin motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlara neden olduğu düşünülmektedir (166). Striatumda fizyolojik koşullarda devamlı dopamin stimülasyonu mevcuttur. Tedavi stratejisinde bunu sadece levodopa ile sağlamak mümkün görünmemektedir. Motor komplikasyonları gelişimini geciktiren tek ilaç dopamin agonistleridir (160). Genç hastalarda tedaviye levodopa yerine dopamin agonisti ile başlanmalıdır. Eğer levodopa başlanması gerekli ise doz olabildiğince düşük ve ilacın sık aralıklarla verilmesi önerilir (167).

Monoterapi ile kontrol edilemeyen semptomlarda, önerilen maksimum doza çıkılmadıysa aynı ilacın önerilen etkin dozuna çıkılması veya etkin dozda ise bu gruptaki diğer ilaçlar ile değişimi yapılarak monoterapide kalınması önerilmektedir (150).

Genç hastalarda dopamin agonistleri ile tedaviye başlamak, motor komplikasyonları geciktirse de er ya da geç levodopaya ihtiyaç duyacaklardır. Bu gibi durumlarda levodopa dozunun 600 mg/gün üzerine çıkılmaması ya da levodopa dozunun yanına katekol-O- metiltransferaz (COMT) enzim inhibitörleri, MAO B inhibitörleri, DA gibi ilaç eklemeleri yapılması önerilmektedir (163). İkinci ilaç eklenmesi ve kombinasyon tedavileri ile orta evreye geçiş yapmış bulunmaktayız. Orta evre PH'de doz sonu kötüleşme gibi basit motor komplikasyonların yanı sıra diskinezi ve motor dalgalanmalar gibi kompleks komplikasyonlar da görülmektedir. Basit komplikasyonlarda tedaviye levodopa dozunun yanına DA, COMT enzim inhibitörleri ve MAO B inhibitörlerinden herhangi biri eklenebilir. Bu önerilerin haricinde uzun salınımlı levodopa preparatları da kullanabilir. Diskinezi ve on-off dalgalanmalarında ise amantadin eklemek veya hastanın levodopa ile birlikte diyetini düzenlemek veya apomorfın infüzyon tedavisi başlamak seçenekler arasındadır (150). Kontrol edilemeyen semptomların başlaması ile ileri evre PH tedavi

seçenekleri düşünülebilir. Şekil 3’de PH’nin medikal tedavisinde genel ilkeler ve hastalık progresyonu arasındaki ilişki özetlenmiştir (150).

Şekil 3. Parkinson Hastalığının Medikal Tedavisinde Genel İlkeler ve Hastalık Progresyonu Arasındaki İlişki (Çakmur R. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi.)



(Kısaltmalar COMT inh.: Katekol-O- metiltransferaz enzim inhibitörü; DA:Dopamin; Duodopa: Levodopa karbidopa intestinal jel; HBS L-Dopa: Uzun etkili levodopa; L-Dopa: Levodopa; MAO-B inh: Monoamin oksidaz B enzim inhibitörü; PH: Parkinson hastalığı)

Nonmotor semptomların varlığı hastalıkta yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyip hastalığın her evresinde görülebilir (2). Mevcut NMS'ler her evrede tedavi edilmelidir. Demans ve psikoz gibi nonmotor tutulumu olan hastalarda birinci basamak tedavide ilk tercih levodopadır (150). DA ve antikolinergik ilaçlar uyku hali, konfüzyon, halüsinasyon yaparak varolan durumu kötüleştireceğinden tercih edilmemelidir (163). Hastalıkta sık görülen depresyon, D3 reseptörü üzerine etkili dopamin agonistleri ile tedavi edilebilir (168). Bromokriptin, pergolid, pramipeksol, ropirinol gibi dopamin agonistlerinden özellikle pramipeksolun depresyona iyi etkili olduğu gösterilmiştir (168).

Kullanılan ilaçların yan etkilerini bilmek tedavi yönetimi için önemlidir. Dopamin ve dopamin reseptörünü uyaran tüm ilaçlar, kan beyin bariyeri olmayan

area postremayı etkileyerek bulantı ve kusma, kardiyovasküler sistemdeki dopamin reseptörlerini etkileyerek ortostatik hipotansiyona neden olmaktadır (159). Bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon DA'da levodopaya oranla daha sık görülür (169). Bu hastalarda periferde etkili olan dopamin reseptör blokleri domperidon kullanarak özellikle gastrointestinal, kısmen kardiyovasküler yan etkiler engellenir. Domperidon günde 3 kez 10-20 mg şeklinde kullanılır. Santral geçişi gözlenmediği için diğer dopamin reseptör blokerlerinin yaptığı ekstrapiramidal yan etki domperidon da gözlenmemektedir (159).

Dopamin agonistleri kullanan hastalar uykululuk hali ve uyku atakları açısından uyarılmalıdır (169). Aslında yapılan çalışmalarda DA ve levodopanin uyku atağı insidansının yüksek olmadığı gösterilmiştir (134). Ancak araba kullanan ve makine başında çalışan hastalar, hekim tarafından uyarılmalıdır. Uyku ataklarına karşı modafinil tedavisi başlanabilir (150).

Dopamin agonisti kullanan hastalara ayak bileği ve bacak ödemi sorgulanmalıdır (170-171). Erken dönemde karşımıza çıkmayan bu problemde cilt ödemi kırmızıdır. En çok derin ven trombozu ile karıştırılabilir. Diüretikler pek fayda etmeyeceğinden ilacı tedricen azaltarak kesmek ve diğer tedavi seçeneklerini denemek gerekir (171).

Dopamin agonistleri grubunda yer alan ergo ve türevi ilaçların uzun süreli ve yüksek doz kullanımı sonrası kardiyak valvülopati ve pulmoner-retroperitoneal fibrosis riski mevcuttur. Tedaviye başlanması halinde ekokardiyografi ve toraks radyografisi ile takibi yapılmalıdır. Kardiyak valvulopati riski nedeniyle son yıllarda özellikle non ergo türevi dopamin agonistleri tercih edilmektedir (150).

Dürtü kontrol bozukluğu (patolojik ölçüde kumar oynama, hiperseksüalite, zorlanımlı alışveriş ve zorlanımlı yemek yeme gibi) ve amaçsız tekrarlayıcı hareketler olarak bilinen punding (bahçe, ev, tamir işleri ile sürekli uğraşma gibi), özellikle DA'nın uzun süre ve yüksek dozda kullanımı sonrası hastalarda gelişebilecek problemdir. (109). Hastalığın genç yaşta başlaması, erkek cinsiyet, uzun süre yüksek doz dopaminerjik tedavi, DA kullanımı ve bağımlılık eğilimi gibi durumların varlığı DKB ve punding riskini artıran faktörlerdir. Bu durumda DA'yı tedricen azaltıp keserek tedavide başka DA veya levodopa tercih edilebilir. Yanıt alınamazsa atipik nöroleptiklerden klozapin ve ketiyapin denenebilir. DDS ise levodopanin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı sonucu gelişen aşırı, kontrolsüz

ilaç kullanımıdır. Bu üç psikiyatrik durumunun mekanizması net olarak aydınlatılamamış olsa da mezolimbik yolak üzerindeki dopaminerjik etki suçlanmaktadır (109).

Hafif Potensli İlaçlar

MAO- B İnhibitörleri

Monoamin oksidaz B inhibitörleri, dopamin yıkımını geri dönüşümsüz olarak bloke ederek dopaminin aktivasyon süresini artırırlar. Bu gruptaki ilaçların semptomatik etkisi levodopa ve DA'lara göre göreceli olarak zayıftır bu nedenle monoterapide parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda kullanılabilir. Levodopa tedavisini birkaç ay geciktirebilirler (172). Selejilin ve rasajilin, PH tedavisinde kullanılan MAO B inhibitörleridir. Günde tek doz ve titrasyona gerek duymadan kullanılabilirler. Kimyasal yapıları benzerdir. Rasajilin selejinden farklı olarak, amfetamin ve metamfetamine metabolize olmadığı için sempatomimetik etkisi yoktur. Yan etki profili rasajilin daha güvenlidir (173). Water ve arkadaşları 2004 yılındaki yayınında, selejilin ağızda çözünen formu olan zydis selejilinden bahsetmişlerdir (174). Bu form oral mukozadan emildiği için karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğramaz, böylece amfetamin metabolitleri büyük ölçüde azalır (174).

Monoamin oksidaz inhibisyonu yapan ilaçlar ile yüksek doz tiramin içeren peynir ve şarap gibi gıdaların birlikte tüketimi sonucu tiramin reaksiyonu gerçekleşebilir. Tiramin reaksiyonunda hipertansif krizler, taşikardi, miyoklonus, ateş, ajitasyon ve aşırı terleme şeklinde kendini gösterebilen serotonin sendromu ortaya çıkabilir. Bu durum vazopressörlerin yıkımında esas rol alan MAO A enziminin inhibisyonu sonucu oluşmaktadır. Selektif MAO B inhibitörlerinde bu konudaki endişe azalmıştır. Ancak MAO B inhibitörleri günlük maksimum doz aşımı ile MAO A inhibisyonu yapabilir. MAO B inhibitörleri, selektif MAO inhibisyonu yapan ilaçlarla birlikte kullanılmamalı; özellikle selejilin başta olmak üzere serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte alınırken yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Öte yanda rasajilin ile yüksek doz SSRI birlikte kullanıldığında aynı yan etkilerin ortaya çıkabileceğine yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. (173).

Parkinson hastalığı seyrinde DATATOP (Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism) çalışması sonucunda selejilinin, TEMPO çalışması sonucunda ise rasajilinin, hastalık modifiye edici etkisinin olduğu gündeme gelmiştir (165,175). ADAGIO çalışması sonucunda da rasajilin tedavisini çalışmanın başından beri alan grup ile önce plasebo sonra rasajilin alan grup karşılaştırıldığında ilk grubun daha iyi BPHDÖ skoruna sahip olduğu gösterilmiştir (164). Bu çalışmalar sonucunda MAO B inhibitörlerinin nöroprotektif oldukları öne sürülmektedir (164,165).

Monoterapide kullanabilecek ilaçlar arasında bulunan MAO B inhibitörlerinden selejilinin rasajiline göre semptomatik etkisinin zayıf olduğu gösterilmiştir (165,175).

Selejilin başlangıç dozu 2,5 mg /gün iken maksimum dozu 10 mg/gün olarak belirlenmiştir. Rasajiline göre sık yan etkisi olan selejilinde dopaminerjik etkiye bağlı bulantı, hipotansiyon, diskinezi artışı yanında amfetamin metabolitine bağlı insomni, ajitasyon gibi durumlar ile karşılaşılabilir. Özellikle insomni nedeniyle sabah saatlerinde alınması önerilmektedir. Selejilin, levodopa etkisini potansiyelize eder, bu nedenle selejilin levodopa ile birlikte kullanılacaksa levodopa dozu azaltılmalıdır (176). Selejilinin DSK üzerine olumlu etkilerine karşın (177) motor komplikasyonları engelleme de etkisiz olduğu çalışmalarda vurgulanmıştır (178).

Rasajilin başlangıç dozu 1 mg/gün olarak belirlenmiştir. İnsomniya etkisi kanıtlanmasa da sabah alınması önerilmektedir. Erken evre hastalıkta monoterapide etkilidir (165). Ayrıca ileri evre PH'de off zamanını kısalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (178). Rasajilinin, yan etkisi neredeyse plaseboya yakın olup bazı çalışmalarda malign melanom riskini 2-3 kat artırdığına değinilmiştir (179). Bu nedenle düzenli dermatoloji kontrolü önerilmektedir (179).

Amantadin

Amantadin, tüm diğer dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkili bir ilaç olup etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Veziküllerden dopamin salınımını artırarak ve sinaptik aralıktan dopamin geri salınımını engelleyerek indirekt dopaminerjik etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca periferik antikolinergik etki gösterdiği düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda glutamatın N-Metil D-Aspartat (NMDA) reseptörünü bloke ederek diskinezi üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (180).

Amantadin özellikle levodopaya bağılı gelişen koreik diskinezi tedavisinde etkili bulunmuştur (180). Amantadinin, semptomatik düzelme sağladığına dair çalışmalar da mevcuttur (181-182). Böylece levodopa kullanımı geciktirilebilir. Erken evrede monoterapi şeklinde kullanılabilirken ileri evrelerde levodopaya eklenmesinin tedavide olumlu etki yaratabileceği gösterilmiştir (183).

Hastalarda amantadin kullanımı sırasında dizler üzerinde daha belirgin kırmızı alacalı cilt (livedo retikularis), ayak bileği ödemi, görsel halüsinasyon ve konfüzyon görülebilir (180). Böbrekten elimine olan ilacın böbrek yetmezliğinde dozunun ayarlanması gerekmektedir. Yarı ömrü 15-24 saat olması nedeniyle günde 2 kez alınmalıdır. Uykusuzluk yapabileceğinden gün içindeki son dozun en geç öğleden sonra verilmesi uygundur (180).

Antikolinerjik (antimuskarinik) ilaçlar

Antikolinerjik ilaçların muskarinik reseptör üzerindeki G protein etkinliğini değiştirirerek striatal dopamin ve asetilkolin arasındaki dengesizliği düzelttiği düşünülmektedir. Dopaminerjik etkisi diğer ilaçlara göre zayıf olup PH semptomlarına hafif etkisi vardır (184). Bu ilaçlar daha çok genç yaş ve tremor baskın hastalarda tercih edilmektedir. Tremoru mevcut olan genç hastalarda levodopa veya DA fayda etmemişse, antikolinerjik ilaçlar tedaviye eklenebilir. Kanıt düzeyi düşük ve yapılan çalışmalar yetersiz olsa da günlük pratikte kullanılmaktadır (185-186).

Antikolinerjik ilaçların santral yan etkileri unutkanlık, bilinç bulanıklığı ve psikotik bozukluklar şeklinde sayılabilir (185). İleri yaşta kullanımı önerilmez. Tremoru mevcut olup levodopa ve /veya dopamin agonistinden fayda görmeyen yaşlı hastalar için antihistaminik olarak kullanılan difenhidramin denenebilir. Difenhidraminin hafif antikolinerjik ve hipnotik etkisi mevcuttur (150).

Antikolinerjikler ilaçların bilinen periferik yan etkileri ağız kuruluğu, üriner retansiyon, konstipasyon, taşikardi ve akomodasyon güçlüğüne bağılı bulanık görmedir (185). Dar açılı glokomda kullanımı kontrendikedir (185).

Orta Potensli İlaçlar

Dopamin Agonistleri (DA)

Parkinson Hastalığı tedavisinde levodopadan sonraki en güçlü ilaç, dopamin reseptör agonistleridir. Dopamin reseptör agonistleri, dopamin metabolizmasına

girmeden postsinaptik dopamin reseptörünü uyararak semptomatik etki gösterirler (150).

Dopamin agonistleri, levodopaya oranla daha az motor komplikasyonlara neden olurlar (187). Bu durum DA'nın levodopaya göre daha uzun yarılanma ömrü olması ile açıklanabilir. Tedaviye uygun hastada levodopa yerine DA ile başlayarak levodopa erteleme stratejisi uygulanabilir (150). Böylece uzun süreli ve yüksek doz levodopaya bağlı gelişen motor komplikasyonların zamanı geciktirilmiş olur. Motor komplikasyon zamanını geciktirme de herhangi bir DA'nın üstünlüğü kanıtlanmamıştır (188). Motor komplikasyonun zamanını geciktirmesinin yanında motor komplikasyonun tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (188). Lisurid dışındaki DA'nın levodopa tedavisine eklenmesi ile motor komplikasyonun düzeldiği sınıf 1 düzeyinde kanıtlanmıştır. (Lisurid için sınıf II kanıt) (188-189)

Dopamin agonistleri özellikle genç hastalarda monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadır (188). Bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid ergo türevi; apomorfın, piribedil, pramipeksol, ropirinol ve rotigotin ergo olmayan(nonergo) dopamin agonistleridir. Parenteral olarak kullanılan apomorfın ve transdermal flaster formunda rotigotin dışında DA'lar oral yoldan kullanılmaktadır (188). Yarı ömrü uzun olan agonistler (kabergolin, ropirinol ve pramipeksol uzun salınımlı formları) günde tek doz kullanılır. Pergolid dışındaki tüm dopamin agonistleri D2 reseptörüne bağlanarak etkisini gösterirler. Pergolid, zayıf D1 aktivasyonu yapan ergo türevi DA'dır. Mezolimbik yolakta yoğun olarak bulunan; apati, motivasyon ve depresyon üzerinde pozitif etkileri olan D3 reseptörüne bağlanan dopamin agonistleri bromokriptin, pergolid, pramipeksol ve ropirinoldür. En yüksek D3 reseptör afinitesi pramipeksolü ait olup antidepresan etkinliği en belirgin DA'dır. (168).

Plaseboyla karşılaştırıldığında PH'nin erken evresinde pramipeksol ve ropirinolün etkin olduğuna ilişkin sınıf I; bromokriptin ve kabergolinin etkin olduğuna dair sınıf II ve III; lisurid ve piribedilin etkin olduğuna ilişkin sınıf IV kanıtlar mevcuttur (191, 192). Tüm bu ilaçlar, tremor dahil tüm motor semptomlara etkili olabilir ama dirençli tremor üzerine etkili olma konusunda sadece pramipeksolün doğrudan kanıtı bulunmaktadır (193).

Apomorfın, hem D1 hem de D2 reseptörünü dopamine benzer şekilde etkileyen en güçlü DA'dır (194). Suda çözünebilen apomorfın,subkutan olarak

uygulanır. Off dönemlerini en kısa zamanda atlatmak için kullanılır (194) . İlaç başlamadan önce emetik etkisi nedeniyle domperidon tedavisi verilmesi önerilir. Hastalık ilerledikçe gözlenen diskinezi ve on-off dalgalanmaları gibi motor komplikasyonları azaltmak için sürekli subkutan infüzyon formu kullanılmaktadır (195).

Pergolid, kabergolin ve lisurid başta olmak üzere ergo türevi DA'ların uzun süreli ve yüksek doz kullanımı sonrası kardiyak valvülopati ve pulmoner-retroperitoneal fibrozis riski mevcuttur. Bu nedenle bu ilaçların ilk seçenek olarak kullanılmasını önerilmemektedir (150). Pergolid, güvenlik nedeniyle piyasadan çekilmiştir (196). Tedavide kabergolin kullanılacaksa 6 ay ara ile ekokardiyografi kontrolü yapılması ve en fazla 3 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (150).

Dopamin ve dopamin reseptörünü uyaran tüm ilaçlar, kan beyin bariyeri olmayan area postremayı etkileyerek bulantı ve kusma, kardiyovasküler sistemdeki dopamin reseptörlerini etkileyerek ortostatik hipotansiyona neden olmaktadır (159). Bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon DA'da levodopaya oranla daha sık görülür (169). Bu hastalarda periferde etkili olan dopamin reseptör blokleri domperidon kullanarak özellikle gastrointestinal kısmen kardiyovasküler yan etkiler engellenir. Günde 2-3 kez 10 mg şeklinde kullanılır (197). Santral geçişi gözlenmediği için diğer dopamin reseptör blokerlerinin yaptığı ekstrapiramidal yan etki domperidon da gözlenmemektedir (159). Yüksek QT uzaması nedeniyle domperidon dozu 30 mg/gün ile sınırlandırılmalıdır (197).

Dopamin agonistleri kullanan hastalar uykululuk hali ve uyku atakları açısından uyarılmalıdır (169). Aslında yapılan çalışmalarda DA ve levodopanin uyku atağı insidansının yüksek olmadığı gösterilmiştir (134). Ancak araba kullanan ve makine başında çalışan hastalar, hekim tarafından uyarılmalıdır. Uyku ataklarına karşı modafinil tedavisi başlanabilir (150).

Dopamin agonisti kullanan hastalara ayak bileği ve bacak ödemi açısından sorular sorulmalıdır (170-171). Erken dönemde karşımıza çıkmayan bu problemde cilt ödemi kırmızıdır. En çok derin ven trombozu ile karıştırılabilir. Diüretikler pek fayda etmezken ilacı tedricen azaltarak keserek diğer tedavi seçeneklerini denemek gerekir (171).

Dürtü kontrol bozukluğu (patolojik ölçüde kumar oynama, hiperseksüalite, zorlanımlı alışveriş ve zorlanımlı yemek yeme gibi) ve amaçsız tekrarlayıcı

hareketler olarak bilinen punding (bahçe, ev, tamir işleri ile sürekli uğraşma gibi), özellikle DA'nın uzun süre ve yüksek dozda kullanımı sonrası hastalarda gelişebilecek problemdir. (109). Hastalığın genç yaşta başlaması, erkek cinsiyet, uzun süre yüksek doz dopaminerjik tedavi, DA kullanımı ve bağımlılık eğilimi gibi durumların varlığı DKB ve punding riskini artıran faktörlerdir. Bu durumda DA'yı tedricen azaltıp keserek tedavide başka DA veya levodopa tercih edilebilir. Yanıt alınamazsa atipik nöroleptiklerden klozapin ve ketiyapin denenebilir. DDS ise levodopanin uzun süreli ve yüksek dozda kullanımı sonucu gelişen aşırı, kontrolsüz ilaç kullanımıdır. Bu üç psikiyatrik durumunun mekanizması net olarak aydınlatılamamış olsa da mezolimbik yolak üzerindeki dopaminerjik etki suçlanmaktadır (109).

Yüksek Potensli İlaçlar

Levodopa

Parkinson hastalığının en etkili tedavisi levodopa grubu ilaçlar olarak kabul edilir (159). Sınıf I ve II kanıtlara göre semptomatik etkisi en güçlü antiparkinsonyen ilaçlardır (198-199). Levodopa (L-3,4- dihidroksi- fenilalanin) dopamin prekürsörüdür. Dopamin, kan beyin bariyerinden geçemediği için levodopa şeklinde tedavide kullanılmaktadır. Levodopa, kan beyin bariyerinden geçtikten sonra beyinde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilir. Aynı dönüşüm periferde de geçerli olup periferde dopamine çevrilen levodopa iştahsızlık, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi periferik dopaminerjik yan etkiler oluşturmaktadır (159). Dekarboksilaz inhibitörü (benserazid veya karbidopa) kullanılarak bu yan etkiler kısmen azaltılmış olur. Dekarboksilaz inhibitörleri, kan beyin bariyerinden geçemediğinden beyindeki levodopanin dopamine dönüşümü etkilemezler. Hatta kanda bulunan levodopanin periferde dopamine dönüşümü azaltılarak kan beyin bariyerinden daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Levodopa preparatları; dopa dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine olarak standart ya da kontrollü salınımlı formlarda ya da bunlara COMT enzim inhibitörünün (entakapon) de eklendiği üçlü kombinasyon formunda bulunmaktadır. Standart form levodopanin etkisi daha hızlı başlayıp yarılanma ömrü daha kısadır. Kontrollü salınım yapan levodopanin ise etkisi geç başlayıp uzun sürmektedir (159).

Levodopa, sadece ince barsaktan emilir. Kontrollü salınım yapan preparatlar kalın barsağa ulaştığında hala bir kısmı emilmemiş olacağından etkinliği standart tabletten daha azdır. Bu nedenle kontrollü salınım yapan preparatları genellikle gece yatmadan önce kullanma eğilimi mevcuttur. Amaç, uyku sırasında daha uzun mobilite sağlamaktır. Ayrıca yaşlı hastalarda tepe dozunda ortaya çıkan uyku hali ve konfüzyon olasılığını azaltmaktadır (159).

Levodopaya, özellikle bradikinezi ve rijidite hızlı ve etkin yanıt verirken tremorda etkisi daha sınırlıdır. Genç hastalarda levodopaya bağlı motor komplikasyonlar daha erken gelişebileceğinden levodopa erteleme tedavisi uygulanmaktadır. Birçok çalışmada levodopa ve dopamin agonisti kullanan hastalar karşılaştırıldığında levodopa tedavisine erken başlayan grupta DSK, diskinezi ve on-off dalgalanmalarının daha sık görüldüğü bulunmuştur (188-190) Uzun hastalık süresi, uzun süre levodopa kullanımı ve genç yaş, diskinezi gelişimi için risk faktörleridir (167). Yaşlı hastalarda ise levodopa dışındaki antiparkinsonyen tedaviler ile nöropsikiyatrik yan etkiler oluşabileceğinde ilk tercih levodopa içeren preparatlar olmalıdır (150).

Levodopa nötral bir aminoasittir. Emilim aşamasında diğer aminoasitlerle yarışmaktadır. Proteinli gıdalarla birlikte alınırsa beyne geçen levodopa miktarı azalır. Beyne geçen levodopa miktarını artırmanın yollarından biri levodopanin aç karnına, boş mideye alınmasıdır (159). Levodopa yeterli dozda ve aç karnına alındığı halde etki etmiyorsa tanı gözden geçirilmelidir (150). Levodopa alımı sonrası etkinliğinin zamanla azaldığı ve motor komplikasyonların gözlemlendiği konusuna daha önce değinilmişti. Uzun süre levodopa alan hastalarda ilacın etki süresi endojen dopamin azaldığından kısalmaktadır (162). Bu nedenle levodopanin diğer dozunu almadan kötü (off) dönemleri olmaktadır. DSK (wearing off) denilen bu durumun dışında beklenmedik anlarda kötü (on) ve iyi (off) dönemlerinin belirttiği on off fenomeni gözlenmektedir (160). Hastalık ilerledikçe tedaviye cevaben diskinezilerin ortaya çıktığı dikkati çekmektedir (160).

Levodopa hem periferik hem santral yan etkiler oluşturur. Periferik yan etkiler bulantı, kusma ve ortostatik hipotansiyon iken santral yan etkiler halüsinasyonlar ve psikotik bulgular şeklinde sayılabilir (159).

2.8.2. İleri Evre Parkinson Hastalığı Tedavisi

Şiddetli ve sık motor ve NMS dalgalanmaları, yürüme ve denge sorunları ve bilişsel etkilenmesi olan hastalar uygun dopaminerjik medikal tedaviye yanıt vermiyorsa ileri evre PH olarak kabul edilmektedir (200). Bu evrede hastalarda motor ve nonmotor komplikasyonlarda tedaviye yanıt azalır. Hastaların motor semptomlarının bazıları dopaminerjik tedavi ile düzelebilirken bir kısmı dopaminerjik tedaviden fayda görmezler (200). İleri evrede gözlenen NMSlerin çoğu dopaminerjik tedaviye dirençlidir. Bu nedenle hastaya özel tedavi stratejisi belirlenmesi önerilmektedir (150).

Dopaminerjik tedavi ile düzelen motor sorunların başında DSK gelmektedir (200). DSK, hastaların aldıkları levodopa dozunun bir sonraki doza kadar klinik etkisinin sürmemesi ya da levodopa dozunun 4 saatten kısa sürmesi olarak tanımlanır (101). Hastalık ilerledikçe dopaminerjik nöron sayısı düştüğünden presinaptik bölgedeki dopamin eskiye oranla daha fazla salınmak zorunda kalınır; böylece işlem içindeki dopaminin hızla tükenmesine neden olur. Bu nedenle hastalığın ileri evresinde levodopanin etkinliği azalır (200). Pergolid, kabergolin, pramipeksol ve ropirinol ile yapılan çalışmada DA ile tedaviye başlandığında beş yıllık hastalık süresi sonunda DSK oranının %20 daha az olduğu gösterilmiştir (169). Aynı çalışmada L-dopa ile tedaviye başlandığında beş yıllık hastalık süresi sonunda DSK oranının %40-50 olduğu belirtilmiştir (169).

Doz sonu kötüleşme saptanan hastada tedavi için öncelikle levodopanin aç karnına alındığından emin olunmalıdır. İlacın yemeklerden en az yarım saat önce veya yemeklerden en az 3 saat sonra alınması uygun olacaktır. Levodopa sıklığı artırılabilir. Sık levodopa alımı DDS riskini artırmakta olup dopaminerjik yan etkiler (tepe doz diskinezisi gibi) açısından dikkatli olunmalıdır (169). Eğer bu yöntemler yapılamıyor veya işe yaramadıysa tedaviye rasajilin veya entakaponlu levodopa preparatı eklenir (150). Bu yöntemde de psikoz, tepe doz diskinezisi gibi dopaminerjik yan etkiler ile karşılaşılabilir. Yarar görülmezse tedaviye agonist eklenebilir. Bu yöntem uygulanamaz ya da fayda sağlamazsa apomorfın intermittan cilt altı enjeksiyonu veya bilateral STN DBS uygulanabilir (150).

Doz sonu kötüleşme dışında dopaminerjik tedaviyle düzelen motor dalgalanmalar hastanın gastrointestinal motilite ve mide doluluğu ile ilişkilidir. Ani

ve rastgele gelen off lar (on-off fenomeni), işe yaramayan doz ‘no on’, gecikmiş on, öğleden sonra kötü yanıt ve yemekle ilişkili yanıt bu grupta sayılabilir (150).

Tepe dozu diskinezi, yüksek doz levodopa etkisiyle-görülen koreiform ve distonik hareketlerdir (201). Nedeni tam olarak bilinmese de PH’de ağızdan alınan levodopa devamlı nigrostriatal dopaminerjik stimülasyon yapamamaktadır. Bu nedenle normalde uyarının devamlı olması ile fosforillenen dopamin yerine glutamat fosforillenir (201). Motor korteksten öğrenilmiş hareketlerin yapılmasına dair komutun, duyarlı glutamat reseptörlerini uyarmasıyla öngörülemez fazla hareket (kore) oluşmaktadır (201). Tedavide öncelikle dopaminerjik ilaçlar sadeleştirilmelidir. Mümkünse levodopa dozu azaltılıp DA’ların dozu artırılabilir. Tedaviye amantadin eklenebilir. Yarar görmezse klozapin eklenebilir. Klozapin verildiğinde hematolojik yan etkiler açısından rutin kan tetkiki önerilmelidir (150). Pallidal veya subtalamik cerrahi (172), subkutan apomorfın infüzyonu ve levodopa karbidopa intestinal jel sürekli infüzyonu (202) tepe doz diskinezisini azaltacak diğer yöntemlerdir (150).

Difazik diskinezi, kandaki levodopa düzeyinin tedavi edici düzeye çıkarken ve inerken oluşturduğu diskinezidir (200). Genellikle bacaklarda ve distoni şeklinde olmaktadır. Bu nedenle hasta yürüme sırasında zorluk çeker. Difazik diskinezinin yönetimi zordur. Mümkünse levodopayı kesmek en iyi yaklaşım ise de hastaların çoğunda tedavi kesilemez (150). Sıvı levodopa ya da yüksek doz levodopanin kandaki levodopa tedavi edici düzeyini hızlı geçtiği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle difazik diskinezi tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (200).

Off distonisi ve ağırlı off krampları, levodopadan uzun süre yoksun kalma sonucu hemen her zaman alt ekstremitelerde gözlenen genellikle sabah saatlerinde ortaya çıkan distonilerdir (200). Arada karın kasları ya da diyaframda da oluşabilir. Uzun etkili levodopa ya da DA ‘nın yatmadan önce alınması etkin tedavi yöntemidir. Sabah çok erken uyanıp ek doz levodopa almak da başka bir çözümdür (150).

Parkinson hastalığında konuşma sorunları, disfaji, postural instabilite ve düşmeler gibi orta hat sorunları dopaminerjik tedaviye yetersiz yanıt veren motor semptomlar iken donmalar kısmen dopaminerjik tedaviye daha iyi yanıt verirler (160).

Donma, hastanın yürürken birden adım atamaz olma halidir (200). Yürümeye başlarken, dönerken ya da kapı eşikleri gibi dar yerlerden geçerken oluşur. Yaşam

kalitesini özellikle ileri evrede ciddi şekilde etkileyen donma, düşmeler ve kalça kırıklarına neden olmaktadır (150). Hem ‘on’ hem ‘off’ döneminde görülür. Donma, eğer off döneminde yaşanırsa dopaminerjik tedavi artırılabilir (150). Hastaların yürürken adımlarını sayması, yürüdükleri zeminin satranç tahtası gibi tekrar eden ayırt edici renklere boyanması ya da yere dokunduğu zaman üzerinden atlaması için tasarlanmış lazer ışığı çıkaran baston kullanımı PH donma tedavisinde önerilebilir (203).

İleri Evrede Cihaz Destekli Tedavi Seçenekleri

2.8.2.1. Apomorfin İnfüzyonu

Apomorfin, D1 ve D2 reseptörüne bağlanarak etkili olan bir DA’dır. Levodopa kadar etkili olan apomorfinin yarı ömrü 45 dakikadır. Etkisi enjeksiyonu izleyen 5-35 dakika içinde başlar. Yaklaşık 45 dakika içinde motor semptomları hafifletir (194). D1 reseptörüne D2 reseptöründen yaklaşık 10 kat daha fazla bağlanır. Ağızdan alındığında karaciğerden ilk geçiş eliminasyonuna uğrar, bu nedenle subkutan formu kullanılmaktadır (195). Hastalığın erken evresinde apomorfin kalem, ‘off ‘ dönemlerinde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır (194). İleri evrede ortaya çıkan DSK ve/veya tepe dozu diskinezi gibi motor dalgalanmalarda sürekli subkutan apomorfin infüzyonu tercih edilmektedir (202).

Sürekli apomorfin infüzyonu, levodopaya iyi yanıt veren ileri evre Parkinson hastalarına uygulanmaktadır (200). Bu hastalar 65-70 yaşından genç fakat beyin magnetik rezonans (MR) görüntüsü cerrahiye uygun değil veya hasta cerrahi tedavi istemiyorsa apomorfin infüzyonu uygulanabilir (200). Yetmiş yaşından sonra apomorfin infüzyonu kesin kontrendike değilse de tedavi başlanırsa yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Ağır demansta bu tedavi seçeneği önerilmemekte, buna karşın orta ve hafif demanslı hastalarda yan etkiler yakın izlenmek koşuluyla apomorfin infüzyonu uygulanabilmektedir (200). Hastalar, özellikle sabah saatlerinde off’da olduklarından infüzyon pompasını uygulamak için desteğe ihtiyaç duymaktadırlar (150).

Apomorfin infüzyonu uygulanması diğer ileri evre cihaz destekli tedavilere göre kolaydır (200). Apomorfin infüzyon pompası kullanan hastaların hemşire

desteğine ihtiyacı vardır. Subkutan nodüller oluştuğundan tedaviyi uzun yıllar uygulamak mümkün olmamaktadır. (194). Sedasyon, somnolans, bulantı, kusma, halüsinasyon ve psikoz gibi yan etkiler olabilir (194). İnternet bağımlılığı gibi davranış bozukluğu yapma eğilimi olduğundan DKB olan hastalarda önerilmemektedir (194).

2.8.2.2.Levodopa Karbidopa İntestinal Jel (LCIG)

İleri evre PH 'de striatal dopamin düzeyini sabit tutan bir diğer tedavi seçeneğidir (204). İleri evrede ortaya çıkan motor dalgalanmaları, şiddetli 'off' dönemleri ve ağır diskinezileri olan hastalarda hem motor hem de NMS'leri iyileştirdiği ve yaşam kalitesini anlamlı düzeyde yükselttiği gösterilmiştir (205-206).

Tedavi seçeneğine uygun hasta konuda uzmanlaşmış nörolog tarafından seçildikten sonra deneyimli bir gastroenterolog veya gastroenteroloji cerrahi uzmanı tarafından endoskopik olarak perkutan enteral gastrostomi açılır. PEG ile yerleştirilen özel kateter jejunumda sonlanır. Gastrik bypass sayesinde PH'de görülen değişken gastrik motiliteden etkilenmeden kana sürekli ve kontrollü levodopa infüzyonu sağlanmış olur (206).

Levodopa Karbidopa İntestinal Jel, levodopaya iyi yanıt veren ileri evre Parkinson hastalarına uygulanmaktadır (206). İleri yaşta uygulanabilir. Apomorfin infüzyonu gibi ağır demansta bu tedavi seçeneği önerilmezken orta ve hafif demanslı hastalarda yan etkilere dikkat edilerek kullanılabilir (207). Bakım verenin desteğine ihtiyaç vardır. DKB olan hastalarda dikkatli uygulanmalıdır (206).

Ciddi yan etkiler nadir olmakla birlikte çoğunlukla cihaza ve gastrostomiye ait komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır (200). Levodopaya bağlı yan etkiler az görülmektedir. Gastrostomiye ait en önemli yan etkili peritonittir (206). Pompanın bozulması, tüpün tıkanması, tüpün bağlantı yerinden çıkması veya barsakta kıvrılması gibi teknik sorunlar ile karşılaşılabilir (206). Homosistein artışı ve /veya B12 eksikliğine bağlı periferik nöropati görülebilir (206).

2.8.2.3.Derin Beyin Stimulasyonu (DBS)

İleri evre PH'de kullanılan cihaz destekli tedavilerden biri olan DBS, yüksek frekanslı uyarı ile beyin belli bölgelerindeki nöronal aktiviteyi düzenleyerek etki eder. (200). Hastaya uygulandıktan sonra elektrodun voltaj, frekans ve amplitüdü değiştirilerek semptomların iyileştirilmesi ve yan etkilerin azaltılması sağlanmaktadır (200). Mekanizma tam olarak anlaşılmamış olsa da uyarının inhibisyona neden olduğu ve talamokortikal bölgedeki bazal gangliyonları normalize ettiği üzerinde durulmaktadır (200).

Cihaz destekli tedaviler arasında etkinliği ve güvenilirliği birçok randomize kontrollü çalışma ile gösterildiği için genellikle ilk tercih edilen yöntemdir (200, 207). Uygun medikal tedavi ile düzelmeyen DSK ve/veya tepe dozu diskinezisi gibi motor dalgalanmaları ve dirençli tremoru olan hastalarda tercih edilmektedir (200). DBS cerrahisi için uygun Parkinson hastaları, 65 yaşından genç, beyin görüntülemesi normal olan, kognitif ve psikiyatrik önemli sorunları bulunmayan olgulardır (150). Yaş, kesin kontrendikasyon olmayıp 70 yaş üzerinde kognitif yıkımın artması ve yararın azalması nedeniyle dikkatli olunmalıdır (200). Beyin MR'da, kanama, multipl infarkt ve serebral atrofi olmaması gerekir (150,200). Psikoz, depresyon ve anksiyete varlığında dikkatli uygulanmalıdır (200). Diğer cihaz destekli tedavi seçeneklerinden farkı olarak bakım veren desteğine daha az ihtiyaç vardır (150). Özellikle ilk yıl sık doktor ziyareti ile postoperatif programlama yapılmaktadır (200). STN DBS postural instabilite, donmalar ve konuşma bozukluğu gibi orta hat semptomlarını kötüleştirebileceğinden bu hastalarda endikasyon çok dikkatli konulmalıdır (200). Yaklaşık 8 yıllık izlem sonucunda, orta hat semptomlara iyi geldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (208). MSA, ilk beş yıl PH taklit edeceğinden hastalık süresi beş yıldan kısa süreli hastalarda DBS cerrahisi uygulanmamalıdır (150).

Tedaviye dirençli tremoru olan hastalarda talamik ventrointermediyal çekirdeğe (VİM), parkinsonizm bulguları olanlarda subtalamik çekirdeğe (STN), distoni ve ilaca bağlı diskinezisi olanlarda globus pallidus internal çekirdeğe (GPi) elektrot yerleştirilir (200). Bilişsel ve nöropsikiyatrik problem potansiyeli taşıyan hastalarda STN yerine GPi DBS daha uygundur (200). STN DBS de oral

antiparkinsonyen ilaçlarda azalma GPi DBS uygulananlara göre daha belirginken GPi DBS de yan etki profili daha azdır (209).

İlk yıl STN DBS uygulanan hastalarda depresyon, anhedoni ve intihar riskinin arttığı gösterilmiştir (208). Stimulasyon ayarı yaparken dizartri, parestezi ve göz açıp kapama apraksisi gibi komplikasyonlar görülebilir (200). Mortalite düşüktür, ancak intrakranial hemoraji, enfeksiyon ve teknik sorunlar gibi nöroşirurjikal işleme bağlı komplikasyonlar ortaya çıkabilir (200).

2.8.3. Nonmotor Semptomların Tedavisi

Nonmotor semptomların varlığı hastalıkta yaşam kalitesini ciddi şekilde düşürebilir ve hastalığın her evresinde görülebilir (2). Hastanın yaşam kalitesini en az motor semptomlar kadar etkilerler, bu nedenle tedavi edilmelidirler (2).

Parkinson hastalığına bağlı hafif bilişsel bozukluğun tedavisinde kolinesteraz inhibitörlerinin kullanılmasına yönelik herhangi bir kanıt yoktur (209) Antikolinerjik ilaçlar kognisyonu kötü etkileyeceğinden kaçınılması önerilmektedir (209). Hastanın boş zamanlarını değerlendirmesi için iş ve uğraşı terapistinden destek alınabilir (150). Ayrıca depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, yorgunluk ve AGU bilişsel fonksiyonu etkileyeceğinden, mümkünse bahsedilen NMS'lerin tedavisi önerilmektedir (2,105).

Parkinson hastalığı demansı prevalansının %38-44 arası olduğu bildirilmektedir (211). Parkinsonizm bulguları belirdikten 1 yıl veya daha sonra demansın gelişmesi PH demansı olarak kabul edilir. PH demansında, Alzheimer hastalığı ve LCD'den farklı olarak yürütücü işlev bozukluğu ön plandadır (209). Ayrıca görsel halüsinasyonlara Alzheimer hastalığından daha sık rastlanır. Demans, PH'de yaşanan nöropsikiyatrik problemlerin ciddi bir sebebidir (212). PH demansının ana sebebi, kortikostriatal döngüdeki dopamin yetmezliği ve kolinerjik disfonksiyondur (209). Kolinesteraz inhibitörlerinden donepezil ve rivastigminin plasebodan üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (210,211). Galantaminin tedavide kullanımı hakkında veriler yetersizdir (210). NMDA reseptör blokleri memantinin plasebodan farklı olmadığını dair araştırmalar mevcuttur (210). Tedaviye başlamadan önce tanıdan emin olunmalı, ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır.

Kullanılan kolinesteraz inhibitörlerinin kusma, pretibial ödem gibi periferik yan etkileri olabilir (208). Demansı kötüleştiren enfeksiyöz ve metabolik bozukluklar tedavi edilmelidir. PH demansında hastanın ve bakım verenin psikososyal desteğe ihtiyacı olursa sosyal destek verilmelidir (150).

Parkinson hastalığında depresyon görülme oranı %40 civarındadır (212). Yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen depresyonda ilgi kaybı, umutsuzluk ve anhedoni olmaktadır. Lokus seruleustaki noradrenerjik ve nukleus raphedeki serotonerjik hücre kayıpları PH'ye eşlik eden depresyonun mekanizması olarak gösterilmiştir (211). Parkinson hastalarının fiziksel görünüşleri nedeniyle yanlışlıkla depresyon tanısı aldıkları gibi depresyon ile ilişkili uyku problemleri, libido kaybı gibi durumlar PH'ye bağlanarak depresyon gözden kaçabilir (164). Depresyonun bazı hastalarda motor dalgalanmalar ve off dönemlerinde olduğu dikkati çekmiştir (2,148). Bu durumların düzeltilmesi depresyonu düzeltmektedir. SSRI'ların depresyon tedavisinde kullanımı ile klinik pratikte pozitif sonuçlar elde edilmiştir (150). En çok fluoksetin ve essitalopram tercih edilmelidir (150). SSRI'ların rasajilin ile birlikte kullanımı sırasında serotonin sendromuna yol açma ihtimali çok düşük olsa da selejilin kullanan hastalarda SSRI kullanırken dikkatli olunmalıdır (173). Trisiklik antidepresanların (TCA) antikolinerjik etkinliği olduğu unutulmamalıdır. En az antikolinerjik etkinlik gösteren TCA'lar, nortriptilin (ülkemizde bulunmamaktadır), desipramin ve trazodondur (150). Parkinson hastalarında pramipeksolun depresyona iyi geldiği bildirilmiştir (168). Hastalara psikoterapi ve psikososyal destek verilebilir. Elektrokonvulzif tedavinin (EKT) PH'de görülen depresyona olumlu etkisi bulunduğunu gösteren seriler olmasına karşı yeterli veri bulunmamaktadır (150). Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonun PH'de gelişen depresyon üzerinde yararlı bir etkisi olduğu ileri sürülmektedir, ancak kanıtların sistematik derlemesi sonuçsuz kalmıştır (150).

Anhedoni ve apati, motor kötülük hali ile doğrudan ilişkili olabilir (2). Apati, levodopa tedavisinin off döneminde görülen motivasyon kaybı sonucu ya da DBS cerrahisi sonrası azalan levodopaya bağlı olabileceğinden bu olgulara DA başlanabilir (100). Depresyona sekonder ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır (100).

Panik ve anksiyete, diğer nöropsikiyatrik semptomlara göre daha az araştırılmıştır (100). Bu iki durum off döneminde ortaya çıkabileceğinden, anksiyete, panik atak tedavisinden önce off dönemlerinin azaltılması planlanmalıdır. Özellikle

anksiyete, motor dalgalanmaların azaltılması ile yatışabilir (100). Eğer ilaç başlanması gerekli ise kısa etkili benzodiazepinlerden lorazepam, alprazolam denenebilir (212). Ancak benzodiazepinin sedasyon, kognisyonda bozulma ve düşme riskini artırdığı unutulmamalıdır (212). Depresyon tedavisinde kullanılan SSRI'lar ve antikolinerjik etkisi az olan TCA'lar verilebilir. Buspiron küçük dozlarda faydalı olabilir (150).

Psikoz, ileri evre PH'de yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen nöropsikiyatrik semptomlardandır. Psikoza neden olabilecek metabolik ve enfeksiyöz bozukluklar öncelikle dışlanmalıdır. Amantadin, antikolinerjikler ve DA dozu azaltılmalı, mümkünse kesilmelidir (100). Levodopa dozu mümkün olduğunca azaltılmalıdır (100). Uzun salımlı levodopa tercih edilmemelidir (150). Psikoz için tipik antipsikotiklerden ziyade atipik antipsikotiklerden klozapin ve ketiyapin başlanabilir. Klozapin, 6.25 mg gibi düşük dozlarda bile etkinlik göstermiştir (213). Klozapinin ölümcül agranülositoz yan etkisi mevcuttur (213). Bu nedenle ilk 6 ay haftalık, sonrasında 15 günde bir tam kan sayımı yapılması gerekmektedir (213). Ketiyapin 12.5 mg dozda başlanıp yavaşça artırılabilir. Diğer atipik antipsikotiklerden risperidon ve olanzapin tipik antipsikotiklere benzer yan etkiler göstereceğinden tercih edilmemektedir (100).

Dopamin disregülasyon sendromu, DKB ve punding, daha çok DA'ların neden olduğu motor ve davranışsal bozukluklardır (100). Doktor sormadıkça söylenmediğinden her vizitte hasta ve yakınına bu konuyla ilgili sorular sorulmalıdır (150). DA dozu azaltılması tedavinin ilk basamağıdır. Motor semptomlar ortaya çıkarsa riskler göz önüne alınarak levodopa dozu artırılabilir. Eğer yeterli olmazsa klozapin ya da ketiyapin başlanabilir (150).

Üriner sorunlar genel olarak detrussor kası hiperplazisine bağlı gelişmektedir. Oksibutinin, propantelin gibi antikolinerjikler, mesaneyi rahatlatma amaçlı kullanılabilir (150). Ancak kognisyonda bozulma ve halüsinasyona neden olurlar (100). Diazepam ve baklofen aşırı sfinkter kasılması olanlarda faydalı olabilir. Bazı hastalara detrussor kasına botulinum toksini uygulanmış, şikayetlerin azaldığı gösterilmiştir (213).

Kolonu innerve eden myenterik pleksustaki dejenerasyona bağlı gelişen konstipasyon, PH 'nin premotor evresi dahil tüm evrelerinde sık görülen önemli bir

problemdir (100). Egzersiz ve lifli gıdalardan zengin diyet önerilmektedir. Diyet faydalı olmazsa laksatifler kullanılabilir (150).

Cinsel işlev bozukluğu erkeklerde en sık ereksiyonun sağlanması ve sürdürülmesinde zorluk, kadınlarda ilgi ve libido azalması şeklinde görülmektedir (100). Tremor sağaltımı için kullanılan propranololün cinsel işlev bozukluğu yapabileceği akılda bulundurulmalıdır (150). Depresyon ve antidepresan kullanımı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Erektile disfonksiyona yönelik olarak fosfodiesteraz -5 inhibitörlerinin faydalı olacağına yönelik çalışmalar mevcuttur (215).

Aşırı gündüz uykuluğu veya gece uykusuzluğunda öncelikle depresyon tanısı dışlanmalıdır. DA'lar REM uykusunu azalttıklarından uykuyu bozabilirler (216). Amantadin de uykusuzluğa neden olabileceğinden, son dozu öğleden sonra alınmalıdır (217). Yüksek doz apomorfın, REM aktivitesini azaltarak uykuyu bozarken, düşük doz apomorfinin uyku süresini uzattığı bildirilmiştir. Noktüri gece uykusuzluğuna, apne aşırı gündüz uykuluğuna neden olabilir (218).

REM uyku davranış bozukluğu; şiddet içeren rüyaların canlandırılması sonucu yaralanmaları önlemek, rahatsız edici kötü rüyaların yoğunluğunu azaltmak, yatak partnerinin uyku kalitesini düzeltmek için tedavi edilmelidir (126). Dopaminerjik ajanların RUDB gelişimi, evrimi ve şiddeti üzerinde belirgin bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur (126). Pramipeksol, pallidotomi ve STN DBS, RUDB ilişkili semptomları ve VPSG ölçütlerini düzeltmez (219-221). Bilinmeyen nedenlerle, PH ile birlikte görülen RUDB (aynı zamanda diğer herhangi bir tablo ile birlikte olan RUDB) yatarken verilen düşük dozdaki (0.25-4mg) klonazepamı yanıt verir (222). Dirençli olgularda ve klonazepamla yan etkiler (sersemlik, somnolans, impotans) olduğunda melatonin etkili olabilir (222). Kendi kendini yaralama riskini en aza indirmek için yere şilte yerleştirilmesi, odadaki mobilyaların çıkarılması gibi koruma yöntemleri gerekebilir. RUDB'yi tetikleyebileceği veya şiddetlendirebileceği için antidepresan ve bisoprolol gibi lipofilik beta blokerlerin kullanımının en aza indirilmesi önerilir (217,222).

Huzursuz bacak sendromu olan hastalara ilk seçenek DA başlanabilir (135). Küçük doz pramipeksolün gece yatmadan alınması önerilmektedir. Fayda görülmezse benzodiazepin kullanılabilir. TCAlar, HBS'yi tetikleyeceğinden kaçınılmalıdır (135).

Ortostatik hipotansiyon tedavisinde antihipertansiflerin düzenlenmesi, diüretiklerin kesilmesi, sodyum alımının artırılması önerilmektedir (100). Ayrıca postprandial hipotansiyon varsa az miktarlarda, sık öğünler şeklinde diyet düzenlenir (150). Bu önlemler faydalı olmazsa 0,1 mg/gün (max 0,5 mg/gün) fludrokortizon veya yatarken kullanılacak 5-40 ug intranazal desmopressin denenebilir (100). Alfa 1 adrenerjik olan midodrinin tedavide etkili olduğuna dair çalışma mevcuttur (223). Droksidopa, dopa dekarboksilaz enzimi ile tek bir karboksilasyon aşamasında norepinefrine dönüştürülen bir doğal olmayan aminoasittir. Saf otonomik yetersizlik ve MSA'lı hastalarda droksidopa anlamlı derecede iyileştirmiştir (150).



3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Hastalar

Temmuz 2018- Temmuz 2019 yılları arasında Gazi Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu ve Parkinson polikliniğine başvuran Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterlerine göre Parkinson hastalığı tanısı ile takip ettiğimiz hastalar içinden, ‘Sabah kalktığımda bedensel hareketlerimi yavaş hissediyorum’ sorusuna ‘evet’ cevabı aldığımız erken sabah off (ESO) periyodu yaşayan, bağımsız olarak başkalarından yardım almadan anketlere cevap verebilen 90 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Parkinson hastalığı tanısı olup ESO periyodu olmayan veya Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozukluğu ve Parkinson polikliniğinde 6 (altı) aydan daha az süredir takip edilen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Atipik ve sekonder parkinsonizm tanısı veya şüphesi olan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2.Gereç ve yöntemler

Parkinson hastalığı tanısı konulmuş ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 90 Parkinson hastası çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalar bilgilendirilmiş onam formlarını onayladıktan sonra kendilerinden ekteki ‘‘Olgu rapor formu’’na göre ayrıntılı klinik bilgi alınmıştır (EK-1).

Görüşme sırasında hastalara yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, mesleği, baskın eli, özgeçmişinde var olan kronik hastalıkları, ailede PH öyküsü olup olmadığı, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, hastalık başlangıç şekli (tremor veya akinetik rijit tip), aldığı antiparkinsonyen tedaviler ve miktarı sorularak kaydedilmiştir. Aldığı antiparkinsonyen tedavilere göre Levodopa eşdeğer dozu (LED) hesaplanmıştır.

Hastalara erken sabah off döneminde NMS’leri içeren anket formu Nonmotor Symptom Değerlendirme Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu (EK-2); on döneminde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (EK-3), Mini Mental Durum Testi (EK-4) , Epworth Uykululuk Skalası (EK-5), Parkinson Hastalığı Anketi-39 (EK-6) ve MDS-BPHDÖ (EK-7) uygulanarak, elde edilen skorlar

kaydedilmiştir. Okuma yazma bilmeyen hastalara Eğitimsizler için düzenlenmiş Mini Mental Durum Testi uygulanmıştır (EK-8). Hastaların NMSQuest Türkçe versiyonu (NMSÖ-TR) poliklinik kontrolü gününde sabah erken saatlerde off döneminde verilmiştir. İlaç alımı sonrası 1'inci saatte diğer test ve ölçekler uygulanmıştır. Muayene sırasında hastanın Modifiye Hoehn&Yahr evresi kaydedilmiştir.

Hastalara test ve ölçekler aynı hekim tarafından birer kez uygulanmıştır. Hastalara uygulanacak test ve muayeneler, her olgu için ayrı olarak düzenlenen Olgu Rapor formu ile dökümanite edilmiştir.

3.3.Kullanılan ölçekler:

3.3.1. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı

Değerleme Ölçeği (HBD-BPHDÖ)

Klasik BPHDÖ'nün kullanımındaki zorluk ve eksiklikler karşısında ölçeği güçlendirmek, yeni bilimsel gelişmeleri yansıtacak içerikleri eklemek, belirsiz yönlerini gidermek için yeni ölçek hazırlanması ile ilgili çalışmalar 2001 yılında başlamıştır. Nonmotor özelliklerin yeterince kapsamamış olması, metindeki bazı uyumsuzluklar (örneğin; aksiyon tremorunun nasıl değerlendirileceği) , yönergenin yetersizliği nedeniyle çelişkili durumlar da nasıl davranılacağına bilinmemesi ve çoğu maddenin beş ama bazı maddelerin iki seçenek içermesinin ölçüm sorunları yaratıyor olması gibi eksik özellikler, konuyla ilgili çalışma grubu tarafından tanımlanmıştır (224).

Hareket Bozuklukları Derneği sponsorluğunda BPHDÖ'nün yeni versiyonu (HBD-BPHDÖ/MDS-UPDRS) 2009 yılında hazır olmuştur ve derneğin web sitesinde bulunmaktadır (www.movementdisorders.org). Geliştirilme sürecinde ölçek hazırlamada gerekli prensiplere çok dikkat edilerek, titizlikle hazırlanmıştır. Türkçe geçerlilik çalışması tamamlanmıştır (225).

Ölçek klasik BPHDÖ'de olduğu gibi, genel yapı korunarak dört bölümden oluşmuştur. Klasik BPHDÖ'de yer alan 42 maddeye karşılık 50 maddeden oluşmaktadır. Bölüm I'e anksiyete, dopamin disregülasyon sendromu, uyku sorunları, gün içi uykululuk, ağrı ve diğer duysal sorunlar, üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme, halsizlik maddeleri eklenmiştir. Bölüm

II’de eski sorulara ek olarak hobi ve diğer ince motor etkinlikler (her kültürde ölçüm yapılmasını sağlayan bir madde, daha önce çatal bıçak kullanımını değerlendiren madde her kültür için geçerli değildi), yatak ve sandalyeden kalkma yetisi sorgulanmaktadır. Bölüm III’de ayak vurma yeniden tanımlanması, postural ve kinetik tremorun ayrı ayrı maddeler halinde incelenmesi (önceki ölçekte en çok bu şık karmaşa oluşturmaktaydı) ve re-emergent tremorun postural tremor içinde incelenmesi başlıca yeniliklerdir. Bölüm IV’e yeni eklenen madde, off zamanının öngörülebilirliği değerlendiren "dalgalanmaların karmaşıklığı"dır . Birinci bölüm 13, ikinci bölüm 13, üçüncü bölüm 18 ve dördüncü bölüm 6 maddeden oluşmuştur. Her bir madde için 0 (hiç yok) ile 4 (en şiddetli) arasında puan verilerek değerlendirilmiştir. Tablo 9’da HBD-BPHDÖ’nün bölümleri yer almaktadır.

Tablo 9. HBD-BPHDÖ’nün bölümleri

Bölüm I Nonmotor Sorunlar	Kognitif bozukluk, halüsinasyonlar ve psikoz, depresif ruh hali, anksiyeteli durum, apati, dopamin disregülasyon sendromu özellikleri, gece uykusu problemleri, gün boyu uykululuk, ağrı ve diğer anormal duyular, üriner sorunlar, konstipasyon sorunları, ayakta durma ile oluşan baş dönmesi-fenalık, yorgunluk-halsizlik.
Bölüm II Motor Sorunlar	Konuşma, salya ve akması, çiğneme ve yutma, yeme işlemleri, giyinme, hijyen, yazma, hobiler ve diğer aktiviteleri yapma, yatakta dönebilme, aktiviteler üzerine tremorun etkisi, yatağa yatıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma, yürüme ve denge, donma.
Bölüm III Motor Muayene	Konuşma, yüz ifadesi, dört ekstremitte ve boyunda rijidite, parmak vurma (sağ ve sol taraf için ayrı ayrı yapılacak), el hareketleri (sağ ve sol taraf için ayrı ayrı yapılacak), pronasyon/supinasyon (sağ ve sol el için ayrı ayrı yapılacak), ayak vurma (sağ ve sol taraf için ayrı ayrı yapılacak), bacak hareketleri (sağ ve sol taraf için ayrı ayrı yapılacak), sandalyeden kalkma, yürüyüş, yürümede donma, postural stabilite, postür, hareketin genel spontanlığı, ellerin postural tremoru (sağ ve sol taraf için ayrı ayrı yapılacak), ellerin kinetik tremoru (sağ ve sol taraf için ayrı ayrı yapılacak), istirahat tremorunun amplitüdü, istirahat tremorunun devamlılığı
Bölüm IV Motor Komplikasyonlar	Diskinezi geçirdiği süre, diskinezinin fonksiyonel etkisi, ‘off’ durumunda geçirdiği süre, motor dalgalanmaların fonksiyonel etkisi, motor dalgalanmaların karmaşıklığı, ağrılı ‘off’ durumu distonisi

Önceki ölçekte maddelerin bazen beş bazen iki şıkla yanıtlanması dışında beş şıklı maddelerin her şikkının benzer disfonksiyona denk düşmemesi gibi bir sorunu da vardı. Bu, ölçeğin iç tutarlılığını olumsuz etkiliyordu. Buna engel olmak için hem tüm maddelere beş şıklı seçenekler konmuş, hem de her şikkın aynı işlev bozukluğu düzeyini temsil etmesi sağlanmıştır (Akbostancı MC ve ark. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinin Türkçe Standardizasyonu Çalışması. 2016).

Ölçeğin dört bölümün her bir maddesi 0-4 arasında puan verilerek değerlendirilir. Değerlendirme, yakınma, semptom ya da bulgu hastada hiç yok ise 0 puan, en şiddetli olduğunda dört puan verilerek yapılır.

Her madde için:

0 puan= Normal,

1 puan= İşlevi etkilemeyecek sıklık ve şiddette/silik,

2 puan= İşlevi az etkileyecek şiddette/hafif,

3 puan= İşlevi ciddi derecede bozacak şiddet ve sıklıkta/orta şiddette,

4 puan= İşlev yapamaz/şiddetli.

Hastalığın motor olmayan semptomlarının değerlendirmesinin yapıldığı birinci kısımda bilginin kimden elde edildiği bilgisi (hasta, hasta yakını ya da her ikisi) de mevcuttur.

Nöroloji klinik pratiği yaparken BPHDÖ kullanmak isteyen hekimler için belki de en önemli yenilik Bölüm I ve Bölüm II'nin istendiğinde hasta ve/veya yakınları tarafından doldurulabilmesidir. Böylece uygulama süresi belirgin olarak kısalacaktır. Uygulayıcının deneyimine göre değişkenlik göstermekle birlikte eski BPHDÖ 45 dakika kadar bir sürede uygulanmaktaydı, yeni sürüm 30 dakikada tamamlanmak için hazırlanmıştır ve ilk iki bölüm hasta tarafından doldurulduğunda bu süre çok daha kısalacaktır (225).

3.3.2. Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi

Orijinal ölçek, 1967 yılında geliştirilmiştir (76). Hastalığın evrelemesinde kullanılan tek ölçektir. Orijinal ölçek beş madde olarak hazırlanmıştır. Daha sonra modifiye edilmiştir. Genel olarak basit tanımlayıcı bir evreleme ölçeği olarak hazırlanmasına rağmen hastalığın fonksiyonel defisiti ve objektif bulguları hakkında

da klinisyene genel bir fikir verir. Evreleme tek taraflı ya da bilateral tutulum, aksiyel etkilenme, postural refleksin bozulması destekli yürüme ve yatağa bağlı olma durumlarına göre yapılmaktadır (226).

Hazırlandığı zamandan bu yana Hoehn-Yahr ölçeği tüm dünyada en sık ve yaygın olarak kullanılan ölçek olarak bildirilmektedir. Kullanımı kolaydır ve kısa sürede tamamlanabilir. Daha sonra modifiye edilerek tekrar kullanıma sunulmuştur (226).

Tablo 10. Modifiye Hoehn-Yahr Evrelemesi (226)

Evre 1	Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik. Semptomlar hafiftir.
Evre 1,5	Tek taraflı ve aksiyel tutulum
Evre 2	İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma güçlükleri, aksiyel rijidite (özellikle boyun), öne eğilmiş postür, yavaş veya ayağını sürüyerek yürüme ve genel katılık gibi aksiyal bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler. Minimal özürlülük bulunabilir.
Evre 2,5	Çekme testinde düzelme ile ılımlı bilateral hastalık
Evre 3	Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozuklukları vardır, ancak hasta-tüm aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir. Orta düzeyde fonksiyon bozukluğu mevcuttur.
Evre 4	Hasta günlük aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardıma ihtiyaç duyar. Ciddi semptomlar ve belirgin özürlülük.
Evre 5	Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlı durumdadır.

3.3.3. Epworth Uykululuk Skalası

Gün içindeki aşırı uyku hali ve ani uyuklamaların değerlendirilmesinde Epworth Uyku Ölçeği kullanıldı (217, 218,226,227). Bu ölçek, her biri 0 ile 3 arasında puan verilerek değerlendirilen 8 sorudan oluşmaktadır. Skor aralığı 0-24'dür. Hasta anketi kendisi cevaplar. Skorun 10 ve üzerinde olması uykululuk ve uyuklama lehine değerlendirilir. Toplam 10 veya daha fazla puan, artmış gündüz uykululuk halini ve 15 üzerindeki puanlar da patolojik uykululuk halinin varlığını düşündürmektedir (229,230). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları yapılmıştır (231)

3.3.4. Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu (NMSÖ-TR)

Nonmotor semptomların teker teker sorgulandığı 30 soru 9 alt boyuttan oluşan ve her soru için “evet” veya “hayır” şeklinde yanıt içeren testin Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (232). Soruya evet yanıtı verilmesi, yani soruda irdelenen konunun varlığı durumunda cevaplanan sorudan 1 puan alınmaktadır. Yanıt hayır ise skor 0 puandır. Testin alt grupları gastrointestinal, üriner, kardiyovasküler, dikkat/bellek, algı, duygudurum bozuklukları ve diğerleri şeklindedir.

Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu skor aralığı 0-30.

- 0- NMS yok (0)
- 1- Hafif (1-5)
- 2- Orta (6-9)
- 3- Ağır (10-13)
- 4- Çok ağır (≥ 14)

3.3.5. Mini Mental Durum Testi

Hastaların kognitif durumlarının değerlendirilmesi için okuma yazma bilen hastalarda Standardize Mini Mental Durum Testi ve okuma yazma bilmeyenler için Eğitimsizler için düzenlenmiş Mini Mental Durum Testi kullanıldı (233-236). Bu test Folstein ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Yönelim (10 puan), kayıt hafızası (3 puan), dikkat ve hesaplama (5 puan), hatırlama (3 puan) ve lisan (9 puan) olmak üzere 5 ana başlık altında toplanmıştır. On bir maddeden oluşmakta ve toplam 30 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Sonuçlar; 27- 30 puan: Normal sınırlarda, 24-26 puan: Hafif kognitif bozukluk, <24 puan: Ciddi kognitif bozukluk olarak yorumlanmaktadır.

3.3.6. Parkinson Hastalığı Anketi- 39 (PHA-39)

Parkinson Hastalığı Anketi- 39 (PHA-39, PDQ-39), 1995 yılında Peto ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan ve hastalıktaki yaşam kalitesini değerlendirmede en sık kullanılan ve en iyi çalışılmış ölçek olarak kabul edilmektedir (237). PHA-39 testi; birçok dile çevrilerek, farklı dillerde de testin güvenilirlik ve geçerlik çalışması yapılmıştır. Testin güvenilir, geçerli, tutarlı ve duyarlı olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (238-240). Ölçeğin; seksüel yaşam ve uyku haricinde, PH yaşam kalitesine yönelik fiziksel, sosyal ve mental durumları yeterli olarak sorguladığı belirtilmektedir (238). PH'ye özgü kullanılan yaşam kalitesi ölçekleri arasında PHA-39'un, kullanıma en uygun yaşam kalitesi ölçeği olduğu söylenmektedir (241).

PHA-39, 8 faktörü kapsayan çoktan seçmeli 39 madde bulunmaktadır. Katılımcılardan; son bir ay içindeki deneyimlerine göre PHA-39 ölçeğini cevaplandırmaları istenmektedir. PHA-39'da her bir soru için 0 ile 4 arasında puanlama yapılır (0 puan: hiçbir zaman, 1 puan: nadiren, 2 puan: bazen, 3 puan: sıklıkla, 4 puan: her zaman). Her bir boyutun toplam skoru 0'dan (asla zorluk çekmeden) 100'e kadardır (her zaman zorluk çeker). Düşük puanlar sağlık durumunun daha iyi olduğunu yansıtmaktadır. Yüksek skor, yaşam kalitesindeki kötüleşmeyi ifade etmektedir. Faktör puanı hesaplanırken bir faktördeki maddelerin puanları toplamı, o faktördeki tüm öğelerin olası maksimum puanına bölünür ve 100 ile çarpılır. Ölçek genel puanı; faktör puanlarının toplamının 8'e bölünmesiyle elde edilir. Ölçek maddelerinin dağılımı aşağıda verilmektedir (Tablo 11).

Tablo 11. PHA-39 Ölçeği Puanlaması

	Faktörler	Madde sayısı	Puanlama
F1	Hareketlilik	10	$[(1+2+3+4+5+6+7+8+9+10)/40]*100$
F2	Günlük Yaşam Aktiviteleri	6	$[(11+12+13+14+15+16)/24]*100$
F3	Duygusal Esenlik	6	$[(17+18+19+20+21+22)/24]*100$
F4	Stigma	4	$[(23+24+25+26)/16]*100$
F5	Sosyal Destek	3	$[(27+28+29)/12]*100$
F6	Biliş	4	$[(30+31+32+33)/16]*100$
F7	İletişim	3	$[(34+35+36)/12]*100$
F8	Bedensel Rahatsızlık	3	$[(37+38+39)/12]*100$
	Genel puan	39	$(F1+F2+F3+F4+F5+F6+F7+F8)/8$

3.3.7. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Hamilton tarafından 1960 yılında depresif hastaların incelenmesi ve belirtilerin faktör analizi sonucunda geliştirilmiştir (242). Aynı araştırmacı tarafından 1967 yılında gözden geçirilerek son şekli verilen ölçek (243), depresif hastalarda belirtilerin şiddetini saptamak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. HAM-D, 17 sorudan oluşmaktadır. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (244). Ölçekten alınabilecek en yüksek puan 53 olup, 14 ve üzeri puanlar depresyon olarak kabul edilmektedir (244).

Parkinson hastalığı semptomlarıyla duygudurum bozukluklarının somatik özellikleri örtüşmektedir (100). Bu nedenle depresyon tanı ölçütleri uygulamasında gelişen kavramsal zorluklar vardır. Hastanın ‘off’ döneminde depresif semptomları artmaktadır (100). Bu ifadeden yola çıkarak ‘off’ döneminde karşımıza çıkan bradikinezi de depresif belirtilerin artabileceği söylenebilir.

3.4. İstatistiksel yöntemler

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdelere olarak, sayısal değişkenler

için ise ortalama $\pm$ standart sapma ve minimum-maksimum değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Student’s T” testi ile, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için ise bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” koşulu sağlandığı durumlarda “Chi Square” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “Fisher’s Exact Test” istatistiği kullanılarak yapıldı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek p değeri 0,05’ten küçük ise testler anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 09.07.2018 tarihinde 534 karar no ile etik kurul onayı alınmıştır. Nonmotor semptomları kapsayan Hareket Bozukluğu Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) ve Mini Mental Durum Testi için bu çalışma, 15.04.2019 tarihinde 2019/09 karar no ile Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1.Tanımlayıcı bulgular

4.1.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Çalışmamıza yaşları 41 – 83 arasında 37'si kadın (%41,1), 53'ü erkek (%58,9) olmak üzere 90 hasta dahil edildi. Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalaması $64,3 \pm 9,86$ yıl olarak saptandı. Hastaların 31'i (%34,4) 70 yaş ve üstü, 31'i (% 34,4) 60-69 yaş arasında, 20'si (%22,2) 50-59 yaş arasında ve 8'i (%8,9) 50 yaş altındaydı (Tablo 12).

Hastaların hastalık başlangıç yaşları 35 ile 76 yıl arasında değişmekte olup ortalama $55,20 \pm 9,36$ yaş olarak saptandı. Hastaların hastalık süreleri 2 ile 30 yıl arasında değişmekte olup ortalama $9,31 \pm 5,12$ yıldır. Hastaların 45'i (%50) 5-9 yıl, 27'si (%30) 10-14 yıl, 12'si (%13,3) 15 yıl ve üstü iken 6'sı (%6,7) ise 4 yıl ve altında Parkinson hastalığına sahipti (Tablo 12).

Altmış dokuz hastada (%76,7) ailede PH öyküsü yoktu, 21 Parkinson hastasında (%23,3) ailede PH öyküsü mevcuttu. Hastaların 87'sinde (%96,7) sağ el dominant iken, 3 olguda (%3,3) sol el dominanttı (Tablo 12).

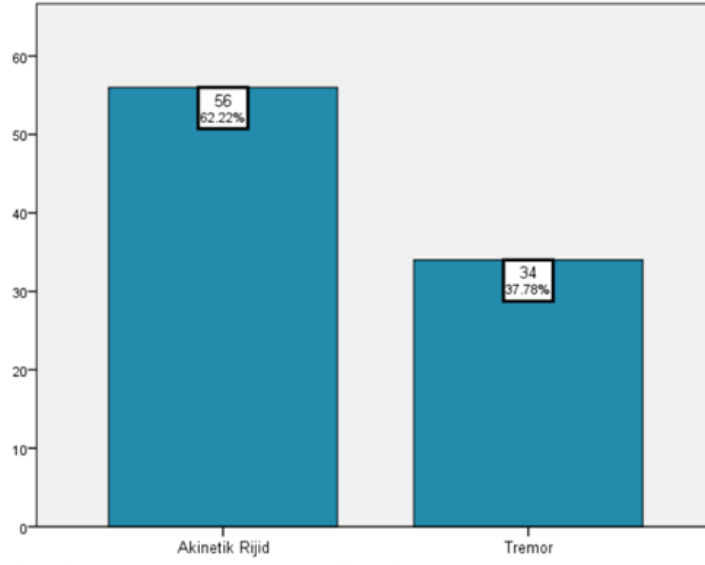
Hastaların aldığı antiparkinsonyen tedavilerin toplam levodopa eşdeğer dozu 150 ile 2100 miligram (mg) arasında, değişmekte olup ortalama $692,48 \pm 292,60$ mg'dır (Tablo 12).

Tablo 12. Araştırmaya katılan hastaların demografik özelliklerinin dağılımı, Ankara, 2019.

	Çalışma grubu (n=90)	Min-Maks
Yaş (yıl), [ortalama±ss]	64,3±9,86	41-83
Cinsiyet, [n (%)]		
Erkek	53 (58,9)	-
Kadın	37 (41,1)	-
Yaş grupları, [n (%)]		
50 yaş altı	8 (8,9)	-
50-59 yaş	20 (22,2)	-
60-69 yaş	31 (34,4)	-
70 yaş ve üstü	31 (34,4)	-
Hastalık başlangıç yaşı(yıl), [ortalama±ss]	55,20±9,36	35-76
Hastalık süresi (yıl), [ortalama±ss]	9,31±5,12	2-30
Hastalık süresi grupları, [n(%)]		
4 yıl ve altı	6 (6,7)	-
5 -9 yıl	45 (50)	-
10-14 yıl	27 (30)	-
15 yıl ve üstü	12 (13,3)	-
El dominansi, [n (%)]		
Sağ	87 (96,7)	-
Sol	3 (3,3)	-
Ailede PH öyküsü, [n (%)]		
Var	21 (23,3)	-
Yok	69 (76,7)	-
Total LED doz (mg), [ortalama±ss]	692,48± 292,60	150-2100

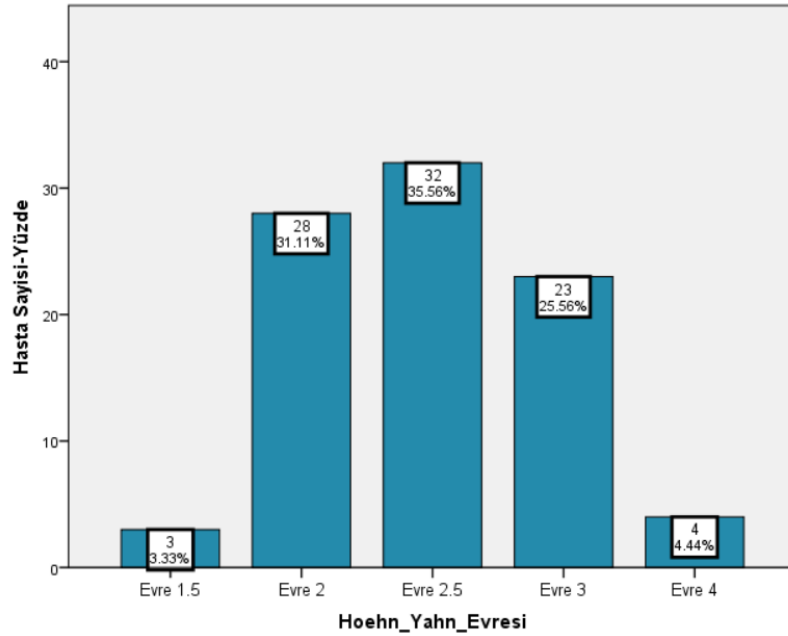
*(mg: miligram, min: minimum, maks: maksimum, n: hasta sayısı: ss: standart sapma)

Çalışmamıza katılan hastaların akinetik rijit ve tremor dominant motor tip ayrımı, hastaların öykü ve klinik kayıtlarına bakarak yapıldı. Hastaların hastalık başlangıç şekli incelendiğinde; 56 olguda (%62,2) akinetik rijit dominant; 34'ünde (%37,8) tremor dominant motor tip saptandı.



Şekil 4. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekli dağılımı, Ankara, 2019.

Hastaların Modifiye Hoehn-Yahr skalasına göre evreleri incelendiğinde; 32 olgunun (%35,6) evre 2,5, yirmi sekiz PH'nın (%31,1) evre 2, yirmi üç hastanın (%25,6) evre 3, dört olgunun (%4,4) evre 4, ve üç PH'nın (%3,3) ise evre 1,5 olduğu saptanmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. Araştırmaya katılan hastaların Modifiye Hoehn-Yahr evresine göre dağılımı, Ankara, 2019.

4.1.2. Uygulanan ölçeklere göre hastaların dağılımı

Hastaların HBD- BPHDÖ bölüm I nonmotor sorunlar puanları 5 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama $23\pm6,143$, bölüm II motor sorunlar puanları 4 ile 38 arasında, ortalama $21,14\pm6,564$, bölüm III motor muayene puanları 18 ile 61 arasında değişmekte olup ortalama $35,68\pm8,975$, bölüm IV motor komplikasyonlar puanları 2 ile 18 arasında, ortalama $6,48\pm3,921$ olduğu saptanmıştır (Tablo 13).

Hastaların Mini Mental Durum Test puanları 19 ile 30 arasında değişmekte olup ortalama $27,93\pm2,609$ saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Araştırmaya katılan hastaların Hareket Bozukluğu Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (HBD-BPHDÖ) bölümleri ve Mini Mental Durum Testi puan dağılımı, Ankara, 2019.

	Minimum	Maksimum	Ortalama (SS)
HBD-BPHDÖ			
Bölüm1: Nonmotor sorunlar	5	35	23,00 (6,143)
Bölüm 2: Motor sorunlar	4	39	21,14 (6,564)
Bölüm 3: Motor muayene	18	61	35,68 (8,975)
Bölüm 4: Motor komplikasyonlar	2	18	6,47 (3,921)
Mini Mental Durum Testi			
Oryantasyon	5	10	9,52 (1,073)
Hafıza	3	3	3,00 (0,000)
Dikkat/hesap	0	5	4,08 (1,657)
Hatırlama	2	3	2,71 (0,456)
Lisan	7	9	8,62 (0,592)
Toplam	19	30	27,93 (2,609)

Çalışmamıza katılan hastalara on döneminde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır. Hastaların HAM-D puanları 8 ile 35 arasında, ortalama $22,78\pm6,39$ saptanmıştır (Tablo 14). HAM-D puanları incelendiğinde; çalışmaya katılan hastaların tümünde farklı şiddetlerde depresyon saptandı. Elli olguda (%56,6) çok şiddetli depresyon, 20'sinde (%22,2) orta şiddetli depresyon, 14'ünde (%15,6) şiddetli depresyon ve 6'sında (%6,7) hafif şiddetli depresyon olduğu gözlemlendi (Tablo 15).

Hastaların Epworth Uyku Ölçeği puanları 0 ile 19 arasında değişmekte olup ortalama $8,16\pm4,40$ saptanmıştır (Tablo 14). Çalışmamızda hastaların %30'unda patolojik olarak artmış gün içi uykululuk saptandı. Epworth Uyku Ölçeğine göre

incelendiğinde; 26 olgu (%28,9) normal, 37 hastada (%41,1) normal ama artmış gün içi uykululuk (AGU), 11 hastada (%12,2) artmış ama ılımlı derecede gün içi uykululuk, 12 hastada (%13,3) artmış ama orta derecede gün içi uykululuk, 4 hastada (%4,4) ise artmış ama şiddetli gün içi uykululuk durumu olduğu saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 14. Araştırmaya katılan hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Epworth Uyku Ölçeği puanlarının minimum, maksimum ve ortalama değerleri, Ankara, 2019.

	Minimum	Maksimum	Ortalama (SS)
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (puan)	8	35	22,78 (6,386)
Epworth Uyku Ölçeği (puan)	0	19	8,16 (4,404)

Tablo 15. Araştırmaya katılan hastaların Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Epworth Uyku Ölçeği puanlarının dağılımı, Ankara, 2019.

	Hasta sayısı	(%)*
Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği		
Hafif şiddette depresyon	6	6,7
Orta şiddette depresyon	20	22,2
Şiddetli depresyon	14	15,6
Çok şiddetli depresyon	50	55,6
Epworth Uyku Ölçeği		
Normal	26	28,9
Normal, ama artmış gün içi uykululuk	37	41,1
Artmış, ama ılımlı gün içi uykululuk	11	12,2
Artmış, ama orta derecede gün içi uykululuk	12	13,3
Artmış, ama şiddetli gün içi uykululuk	4	4,4

*%: Sütun yüzdesidir.

Parkinson Hastalığı Anketi-39, faktör ve toplam puanları incelendiğinde hastaların aldığı toplam puan 7,55 ile 69,48 arasında değişmekte olup ortalama puan $34,68 \pm 12,19$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların mobilite faktöründen aldığı puanlar 0 ile 92,5 arasında (ortalama $44,94 \pm 22,27$); günlük yaşam aktivitesi faktöründen aldığı puanlar 4,17 ile 100,00 arasında (ortalama $44,21 \pm 20,00$); kendini iyi hissetme faktöründen aldığı puanlar 0 ile 83,33 (ortalama $49,58 \pm 20,25$); stigma faktöründen aldığı puanlar 0 ile 75 (ortalama $15,76 \pm 18,48$); sosyal destek faktöründen aldığı

puanlar 0 ile 58,33 arasında (ortalama $16,48 \pm 17,26$); kognisyon faktöründen aldığı puanlar 0 ile 81,25 arasında (ortalama $35,97 \pm 18,28$); iletişim faktöründen aldığı puanlar 0 ile 66,67 arasında (ortalama $27,13 \pm 18,34$); ağrı faktöründen aldığı puanlar 0 ile 75 arasında (ortalama $43,33 \pm 19,16$) saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. Araştırmaya katılan hastaların Parkinson Hastalık Ölçeği-39 Faktörleri puanlarının minimum, maksimum ve ortalama değerleri, Ankara, 2019.

	Minimum	Maksimum	Ortalama (SS)
Parkinson Hastalık Anketi-39			
Mobilité	0,00	92,50	44,94 (22,269)
Günlük yaşam aktivitesi	4,17	100,00	44,21 (20,004)
Kendini iyi hissetme	0,00	83,33	49,58 (20,250)
Stigma	0,00	75,00	15,76 (18,484)
Sosyal destek	0,00	58,33	16,48 (17,263)
Kognisyon	0,00	81,25	35,97 (18,247)
İletişim	0,00	66,67	27,13 (18,340)
Ağrı	0,00	75,00	43,33 (19,158)
Toplam	7,55	69,48	34,68 (12,189)

*SS: Standart sapma

Nonmotor Semptom Ölçeği-NMSQuest Türkçe versiyonu alt boyut ve toplam puanları incelendiğinde; hastaların NMSÖ-TR toplam puanları 0 ile 25 arasında değişmekte olup ortalama puan $13,5 \pm 4,233$ olarak hesaplanmıştır . Gastrointestinal alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 6 arasında (ortalama $2,48 \pm 1,424$); üriner alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 2 arasında (ortalama $1,38 \pm 0,829$); cinsel fonksiyon alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 2 arasında (ortalama $0,93 \pm 0,909$); kardiyovasküler/düşme alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 2 arasında (ortalama $0,70 \pm 0,785$); dikkat/bellek alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 3 arasında (ortalama $1,83 \pm 1,192$); algı problemleri alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 2 arasında (ortalama $0,56 \pm 0,705$); duygudurum alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 2 arasında (ortalama $1,44 \pm 0,736$); uyku alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 5 arasında (ortalama $2,64 \pm 1,193$); diğer alt boyuttan elde edilen puanlar 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama puan $1,53 \pm 0,997$ saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. Araştırmaya katılan hastaların Nonmotor Semptom Ölçeği ve alt boyutlarının ortalama değerleri, Ankara, 2019.

	Minimum	Maksimum	Ortalama (SS)
Nonmotor Semptom Ölçeği			
Gastrointestinal	0	6	2,48 (1,424)
Üriner	0	2	1,38 (0,829)
Cinsel	0	2	0,93 (0,909)
Kardiyovasküler	0	2	0,70 (0,785)
Dikkat/bellek	0	3	1,83 (1,192)
Algı	0	2	0,56 (0,705)
Duygudurum	0	2	1,44 (0,736)
Uyku	0	5	264 (1,193)
Diğer	0	4	1,53 (0,997)
Toplam	3	25	13,50 (4,223)

*SS:Standart sapma

Hastaların 6'sında (%6,7) gastrointestinal semptom yoktu. Gastrointestinal semptomu olan 84 olgunun 20'sinde (%23,8) bir semptom, 19'unda (%22,6) iki semptom, 25'inde (%29,8) üç semptom, 11'inde (%13,1) dört semptom, 8'inde (%9,5) beş semptom ve birinde (%1,2) altı semptom mevcuttu.

Hastaların 20'sinde (%22,2) üriner semptom yoktu. Üriner semptomu olan 70 olgunun 16'sında (%22,9) bir semptom ve 54'ünde (%77,1) iki semptom mevcuttu.

Hastaların 40'ında (%44,4) cinsel semptom yoktu. Cinsel semptomu olan 50 olgunun 16'sında (%32) bir semptom ve 34'ünde (%68) iki semptom mevcuttu.

Hastaların 45'inde (%50) kardiyovasküler semptom yoktu. Kardiyovasküler semptomu olan 45 hastanın 27'sinde (%60) bir semptom ve 18'inde (%40) iki semptom mevcuttu.

Yirmi hastada (%22,2) dikkat ve bellek problemleri yoktu. Dikkat ve bellek problemleri olan 70 hastanın 12'si (%17,1) bir problem, 21'i (%30) iki problem ve 37'si (%52,9) üç problem tanımladı.

Hastaların 51'inde (%56,7) algı problemleri yoktu. Algı problemleri olan 39 hastanın 28'i (%71,8) bir problem ve 11'i (%28,2) iki problem tanımladı. Hastaların 13'ünde (%14,4) duygudurum problemleri yoktu. Duygudurum problemleri olan 77 hastanın 24'ü (%31,2) bir problem ve 53'ü (%68,8) iki problem tarifledi.

Hastaların 4'ünde (%4,4) uyku problemleri yoktu. Uyku problemleri olan 86 hastanın 12'si (%14) bir problem, 23'ü (%26,7) iki sorun, 26'sı (%30,2) üç problem, 23'ü (%26,7) dört sorun ve 2'si (%2,3) beş problem mevcuttu.

Hastaların 12'sinde (%13,3) diğer alt boyut problemleri yoktu. Diğer alt boyut problemleri olan 78 hastanın 38'i (%48,7) bir problem, 21'i (%26,9) iki problem, 18'i (%23,1) üç problem ve 1'i (%1,3) dört problem tarifledi (Tablo 18 ve Tablo 19).

Tablo 18. Araştırmaya katılan hastaların Nonmotor Semptom Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu göre dağılımı, Ankara, 2019.

Nonmotor semptomlar	YOK n(%)	VAR n (%)
Gastrointestinal	6 (6,7)	84(93,3)
Üriner	20(22,2)	70(77,8)
Cinsel	40(44,4)	50(55,6)
Kardiyovasküler	45(50)	45(50)
Dikkat/bellek	20(22,2)	70(77,8)
Algı	51(56,7)	39(43,3)
Duygudurum	13(14,4)	77(85,6)
Uyku	4(4,4)	86(95,6)
Diğer	12(13,3)	78(86,7)

*n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi.

Tablo 19. Araştırmaya katılan hastaların Nonmotor Semptom Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu alt boyutları puanlarının hasta sayısına göre dağılımı, Ankara, 2019.

Puan	n(%)								
	Gastro	Üriner	Cinsel	Kardiyo	Dikkat/Bellek	Algı	Duygudurum	Uyku	Diğer
1	20 (23,8)	16 (22,9)	16 (32)	27 (60)	12 (17,1)	28 (71,8)	24 (31,2)	12 (14)	38 (48,7)
2	19 (22,6)	54 (77,1)	34 (64)	18 (40)	21 (30)	11 (28,2)	53 (68,8)	23 (26,7)	21 (26,9)
3	25 (29,8)	-	-	-	37 (52,9)	-	-	26 (30,2)	18 (23,1)
4	11 (13,1)	-	-	-	-	-	-	23 (26,7)	1 (1,3)
5	8 (9,5)	-	-	-	-	-	-	2(2,3)	-
6	1 (1,2)	-	-	-	-	-	-	-	-

(Gastro: Gastrointestinal, Kardiyo: Kardiyovasküler)

4.2.Karşılaştırmalı İstatistikler

4.2.1. Hastalık başlangıç şekline göre demografik verilerin dağılımı

Hastalar hastalık başlangıç şekline göre tremor ve akinetik rijit dominant olarak iki gruba ayrıldı. Çalışmaya katılan akinetik rijit dominant hastaların 39'u (%69,6) erkek, 17'si (%30,4) kadın; tremor dominant hastaların 20'si (%58,8) kadın, 14'ünün (%41,2) erkek olduğu görüldü. Hastalık başlangıç şekline göre cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,008$). Erkeklerde akinetik rijit dominant, kadınlarda tremor dominant motor tipte başlangıç sıklığı.

Tablo 20. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre cinsiyet dağılımı, Ankara, 2019.

			Başlangıç şekli		Toplam
			Akinetik rijid	Tremor	
Cinsiyet	Kadın	Hasta sayısı	17 (30.4%)	20 (58.8%)	37 (41.1%)
	Erkek	Hasta sayısı	39 (69.6%)	14 (41.2%)	53 (58.9%)
Toplam		Hasta sayısı	56 (100.0%)	34 (100.0%)	90 (100.0%)

%. Sütun yüzdesidir. * $p=0,008$

Çalışmaya katılan akinetik rijit dominant hastaların 14'ünde, tremor dominant hastaların 7'sinde ailede PH öyküsü mevcuttu. Ailede PH öyküsü varlığı ile hastalık başlangıç şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 21. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre ailede Parkinson hastalığı öyküsü dağılımı, Ankara, 2019.

			Başlangıç şekli		Toplam
			Akinetik Rijid baskın	Tremor baskın	
Ailede PH öyküsü	Yok	Hasta sayısı	42 (75.0%)	27 (79.4%)	69 (76.7%)
	Var	Hasta sayısı	14 (25.0%)	7 (20.6%)	21 (23.3%)
Toplam		Hasta sayısı	56 (100.0%)	34 (100.0%)	90 (100.0%)

*PH: Parkinson hastalığı, %. Sütun yüzdesidir.

Hastalık başlangıç şekli ile hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında; akinetik rijit dominant hastaların yaş ortalaması $61,8 \pm 10,13$ iken, tremor dominant hastaların yaş ortalaması $68,41 \pm 7,92$ olarak hesaplandı. Hastalık başlangıç şekli ile hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p=0,002$) akinetik rijit baskın hastaların yaş ortalamalarının daha düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Akinetik rijit dominant hastaların ($n=56$) hastalık başlangıç yaşları 35 ile 76 yıl arasında değişmekte olup hastalık başlangıç yaşlarının ortalama $53,21 \pm 9,84$ olduğu saptandı. Tremor dominant hastaların ($n=34$) hastalık başlangıç yaşları 37 ile 69 yıl arasında değişmekte olup hastalık başlangıç yaşlarının ortalama $58,47 \pm 7,56$ olduğu saptandı. Hastalık başlangıç şekli ile ortalama hastalık başlangıç yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,008$). Akinetik rijit dominant hastaların hastalık başlangıcı daha genç yaşta idi.

Hastalar 50 yaş altı, 50-59 yaş, 60-69 yaş ve 70 yaş ve üstü olmak üzere dört yaş grubuna ayrılarak, hastalık başlangıç şekli açısından değerlendirildi. Akinetik rijit dominant hastaların ($n=56$); yedisi (%12,5) 50 yaş altı grubunda, 17'si (%30,4) 50-59 yaş grubunda, 20'si (%35,7) 60-69 yaş grubunda ve 12'si (%24,4) 70 yaş ve üstü grubunda; tremor dominant hastaların ($n=34$); biri (%2,9) 50 yaş altı grubunda, 3'ü (%8,8) 50-59 yaş grubunda, 11'i (%32,4) 60-69 yaş grubunda ve 19'u (%55,9) 70 yaş ve üstü grubunda saptandı. Hastalık başlangıç şekline göre yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Yapılan ayrıntılı analizde 50-59 yaş grubundaki hastalarda akinetik rijit dominant, 70 yaş ve üstü hastalarda tremor dominant hastalık istatistiksel olarak daha sık gözlendi.

Tablo 22. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre yaş grupları dağılımı, Ankara, 2019.

			Başlangıç şekli		Toplam
			Akinetik rijit	Tremor	
Yaş ortalaması *		Yıl	61,8±10,13	68,41±7,92	64,3±9,86
Yaş grup*	50 altı	Hasta sayısı	7 (12.5%)	1 (2.9%)	8 (8.9%)
	50-59	Hasta sayısı	17 (30.4%)	3 (8.8%)	20 (22.2%)
	60-69	Hasta sayısı	20 (35.7%)	11 (32.4%)	31 (34.4%)
	70 ve üstü	Hasta sayısı	12 (21.4%)	19 (55.9%)	31 (34.4%)
Toplam		Hasta sayısı	56 (100.0%)	34 (100.0%)	90 (100.0%)

%.Sütun yüzdesidir. * $p=0,002$

Hastalar hastalık süresine göre 4 yıl ve altı, 5-9 yıl, 10-14 yıl ve 15 yıl ve üstü olmak üzere dört gruba ayrılarak, hastalık başlangıç şekli açısından değerlendirildi. Akinetik rijit dominant hastaların (n=56); ikisi (%3,6) 4 yıl ve altı hastalık süresi grubunda, 35'i (%62,5) 5-9 hastalık süresi grubunda, 13'ü (%23,2) 10-14 yıl hastalık süresi grubunda ve 6'sı (%10,7) 15 yıl ve üstü hastalık süresi grubundaydı. Tremor dominant hastaların (n=34); dördü (%11,8) 4 yıl ve altı hastalık süresi grubunda, 10'u (%29,4) 5-9 hastalık süresi grubunda, 14'ü (%41,2) 10-14 yıl hastalık süresi grubunda ve 6'sı (%10,6) 15 yıl ve üstü hastalık süresi grubundaydı. Hastalık başlangıç şekline göre hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,018). Yapılan ayrıntılı analizde akinetik rijit dominant hastaların %62,5'inin hastalık süresi 5-9 yıl arası iken, tremor dominant hastaların %41,2'sinin hastalık süresi 10-14 yıl arasındaydı. Akinetik rijit dominant hastaların hastalığın daha erken sürecinde NMS ortaya çıkardığı düşünüldü.

Tablo 23. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre hastalık süresi dağılımı, Ankara, 2019.

			Başlangıç şekli		Toplam
			Akinetik rijit	Tremor	
Hastalık süresi grup*	0-4 yıl	Hasta sayısı	2 (3.6%)	4 (11.8%)	6 (6.7%)
	5-9 yıl	Hasta sayısı	35 (62.5%)	10 (29.4%)	45 (50.0%)
	10-14 yıl	Hasta sayısı	13 (23.2%)	14 (41.2%)	27 (30.0%)
	15 yıl ve üzeri	Hasta sayısı	6 (10.7%)	6 (17.6%)	12 (13.3%)
Toplam		Hasta sayısı	56 (100.0%)	34 (100.0%)	90 (100.0%)

*%:Sütun yüzdesidir. p=0,018.

4.2.2. Hastalık başlangıç şekline göre uygulanan anketlerin minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı

Hastaların NMSÖ-TR toplam puan ortalaması 13,50±4,23 olarak bulundu. Akinetik rijit dominant hastalarda NMSÖ-TR toplam puan ortalaması 14,05± 4,16, tremor dominant hastalarda NMSÖ-TR toplam puan ortalaması 12,59 ±4,26 saptandı. Hastalık başlangıç şekline göre NMSÖ-TR toplam puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,093>0,05) .

Tablo 24. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre NMSÖ-TR minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.

		Toplam NMSÖ-TR puanı		
Baslangıç şekli	Hasta sayısı	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama (SS)
Akinetik rijid dominant	56	6	25	14.05 (4.158)
Tremor dominant	34	3	22	12.59 (4.258)
Toplam	90	3	25	13.50 (4.233)

*NMSÖ-TR: Nonmotor Semptom Ölçeği- Türkçe versiyonu, SS:Standart sapma.

Akinetik rijit dominant hastaların HBD- BPHDÖ bölüm I nonmotor sorunlar puanları 5 ile 35 arasında değişmekte olup ortalama 23.20 ± 6.352 , bölüm II motor sorunlar puanları 7 ile 38 arasında, ortalama 20.98 ± 6.216 , bölüm III motor muayene puanları 20 ile 61 arasında değişmekte olup ortalama 20.98 ± 6.216 , bölüm IV motor komplikasyonlar puanları 2 ile 18 arasında, ortalama 6.86 ± 4.016 ; tremor dominant hastaların HBD- BPHDÖ bölüm I nonmotor sorunlar puanları 5 ile 33 arasında değişmekte olup ortalama 22.68 ± 5.861 , bölüm II motor sorunlar puanları 4 ile 34 arasında, ortalama 21.41 ± 7.191 , bölüm III motor muayene puanları 18 ile 51 arasında değişmekte olup ortalama 36.03 ± 8.537 , bölüm IV motor komplikasyonlar puanları 2 ile 15 arasında, ortalama 5.82 ± 3.729 saptanmıştır. Hastalık başlangıç şekline göre HBD-BPDHÖ bölümlerinin puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı [Tablo 25 (Sırasıyla $p=0.822$, 0.765 , 0.774 , $0.187 > 0.05$)].

Tablo 25. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre HBD-BPHDÖ bölümleri minimum, maksimum ve ortalama değerlerinin dağılımı, Ankara, 2019.

Baslangıç şekli		Bölüm I *	Bölüm II*	Bölüm III*	Bölüm IV*
Akinetik rijid dominant	n	56	56	56	56
	Ortalama $\pm$ ss	23.20 ± 6.352	20.98 ± 6.216	35.46 ± 9.301	6.86 ± 4.016
	Min	5	7	20	2
	Maks	35	38	61	18
Tremor dominant	n	34	34	34	34
	Ortalama $\pm$ ss	22.68 ± 5.861	21.41 ± 7.191	36.03 ± 8.537	5.82 ± 3.729
	Min	5	4	18	2
	Maks	33	34	51	15
Toplam	n	90	90	90	90
	Ortalama $\pm$ ss	23.00 ± 6.143	21.14 ± 6.564	35.68 ± 8.975	6.47 ± 3.921
	Min	5	4	18	2
	Maks	35	38	61	18

(Kısaltmalar: HBD-BPHDÖ: Hareket Bozukluğu Derneği- Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, Min: Minimum, Maks: Maksimum, n: Hasta sayısı, ss: Standart sapma. * Sırasıyla $p=0.822$, 0.765 , 0.774 , $0.187 > 0.05$)

Akinetik rijit dominant hastaların PHA-39 toplam değerleri 17,97 ile 69,48 arasında değişmekte olup ortalaması $36,00 \pm 11,70$ iken, tremor dominant hastaların PHA-39 toplam değerleri 7,55 ile 60,21 arasında değişmekte olup ortalaması $32,50 \pm 12,83$ olarak saptandı. Hastalık başlangıç şekline göre PHA-39 toplam değer ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı [Tablo 26 ($p=0.187>0.05$)].

Tablo 26. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre PHA-39 minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.

		Toplam PHA-39 puanı		
Baslangıç şekli	Hasta sayısı	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama (SS)
Akinetik rijid dominant	56	17.97	69.48	36.00 (11.70)
Tremor dominant	34	7.55	60.21	32.50 (12.83)
Toplam	90	7.55	69.48	34.68 (12.19)

*PHA:Parkinson Hastalık Anketi, SS:Standart sapma.

Akinetik rijit dominant hastaların HAM-D toplam puanı 11 ile 35 arasında (ortalama $23,16 \pm 6,21$) iken, tremor dominant hastaların HAM-D toplam puanı 8 ile 34 (ortalama $22,15 \pm 6,71$) olarak saptandı. Hastalık başlangıç şekline göre HAM-D toplam puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu [Tablo 27 ($p=0.468>0.05$)].

Tablo 27. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre HAM-D minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.

		Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği		
Baslangıç şekli	Hasta sayısı	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama (SS)
Akinetik rijid dominant	56	11	35	23.16 (6.214)
Tremor dominant	34	8	34	22.15 (6.707)
Toplam	90	8	35	22.78 (6.707)

*SS: Standart sapma.

Akinetik rijit dominant hastaların Epworth Uyku Ölçeği toplam puanı 0 ile 19 (ortalama-8,63±4,52) iken, tremor dominant hastaların Epworth Uyku Ölçeği toplam puanı 0 ile 19 arasında (ortalaması 7,39±4,16) saptandı. Hastalık başlangıç şekline göre Epworth Uyku Ölçeği toplam puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi [Tablo 28 (p=0.196>0.05)] .

Tablo 28. Araştırmaya katılan hastaların hastalık başlangıç şekline göre Epworth Uyku Ölçeği minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.

		Epworth Uyku Ölçeği		
Baslangıç şekli	Hasta sayısı	Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama (SS)
Akinetik rijid dominant	56	0	19	8.63 (4.515)
Tremor dominant	34	0	19	7.38 (4.163)
Toplam	90	0	19	8.16 (4.404)

*SS:Standart sapma.

4.2.3. Hastalık evresine göre NMSÖ-TR alt boyut puanlarının dağılımı

Çalışmamızda hastalar Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre gruplara ayrılarak NMSÖ-TR alt boyutlarından alınan puanlar açısından karşılaştırıldı. Çalışmamızda Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre evre 1,5, evre 2, evre 2,5, evre 3 ve evre 4 Parkinson hastaları olmasına karşın evre 1 ve evre 5 Parkinson hastası bulunmamaktadır. Hastalık evresine göre NMSÖ-TR alt boyut hasta dağılımı Tablo 29’da özetlenmiştir.

Çalışmaya katılan 90 hastanın 6’sında ESO periyodunda gastrointestinal sistem problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda gastrointestinal sistem problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında (n=2) ortalama puan 2,00±0,00; evre 2 Parkinson hastalarında (n=27) ortalama puan 2,11±1,31; evre 2,5 Parkinson hastalarında (n=29) ortalama puan 2,79±1,37; evre 3 Parkinson hastalarında (n=22) ortalama puan 3,00±1,02 ve evre 4 Parkinson hastalarında (n=4) ortalama puan 3,75±1,30 olarak saptandı. Toplam 84 hastanın gastrointestinal sistem alt boyutu ortalama puanı 2,65±1,30 saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR gastrointestinal sistem alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptandı ($p=0,024$). Çalışmamızda hastaların hastalık evresi artıkça ESO periyodunda gastrointestinal problemlerin arttığı dikkati çekmiştir (Tablo 29).

Çalışmaya katılan 90 hastanın 20'sinde ESO periyodunda üriner sistem problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda üriner sistem problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastası 1 kişinin puanı 1,00; evre 2 Parkinson hastalarında ($n=22$) ortalama puan $1,68\pm0,48$; evre 2,5 Parkinson hastalarında ($n=27$) ortalama puan $1,81\pm0,40$; evre 3 Parkinson hastalarının ($n=16$) ortalama puan $1,88\pm0,34$ ve evre 4 Parkinson hastalarında ($n=4$) ortalama puan $1,75\pm0,50$ olarak saptandı. Toplam 70 hastanın üriner sistem alt boyutu ortalama puanı $1,77\pm0,42$ saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR üriner sistem alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.234>0.05$)].

Çalışmaya katılan 90 hastanın 40'ında ESO periyodunda cinsel problemler bulunmamaktaydı. ESO periyodunda cinsel problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında ($n=2$) ortalama puan $1,00\pm0,00$; evre 2 Parkinson hastalarında ($n=14$) ortalama puan $1,79\pm0,43$; evre 2,5 Parkinson hastalarında ($n=21$) ortalama puan $1,57\pm0,50$; evre 3 Parkinson hastalarında ($n=11$) ortalama puan $1,82\pm0,40$ ve evre 4 Parkinson hastalarında ($n=2$) ortalama puan $2,00\pm0,00$ olarak saptandı. Toplam 50 hastanın cinsel sistem alt boyutu ortalama puanı $1,68\pm0,47$ saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR cinsel sistem alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.097>0.05$)].

Çalışmaya katılan 90 hastanın 45'inde ESO periyodunda kardiyovasküler sistem problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda kardiyovasküler sistem problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında ($n=2$) ortalama puan $1,00\pm0,00$; evre 2 Parkinson hastalarında ($n=15$) ortalama puan $1,27\pm0,46$; evre 2,5 Parkinson hastalarında ($n=13$) ortalama puan $1,46\pm0,52$; evre 3 Parkinson hastalarında ($n=11$) ortalama puan $1,55\pm0,52$ ve evre 4 Parkinson hastalarında ($n=4$) ortalama puan $1,50\pm0,58$ olarak saptandı. Toplam 45 hastanın kardiyovasküler sistem alt boyutu ortalama puanı $1,40\pm0,50$ saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR kardiyovasküler sistem alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.283>0.05$)].

Çalışmaya katılan 90 hastanın 20'sinde ESO periyodunda dikkat/bellek problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda dikkat/bellek problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında ($n=2$) ortalama puan $2,00\pm1,41$; evre 2 Parkinson

hastalarında (n=25) ortalama puan $2,20 \pm 0,76$; evre 2,5 Parkinson hastalarında (n=25) ortalama puan $2,24 \pm 0,78$; evre 3 Parkinson hastalarında (n=15) ortalama puan $2,73 \pm 0,59$ ve evre 4 Parkinson hastalarında (n=3) ortalama puan $3,00 \pm 0,00$ olarak saptandı. Toplam 70 hastanın dikkat/bellek alt boyutu ortalama puanı $2,36 \pm 0,76$ saptandı. Çalışmamızda hastalık evresi artıkça dikkat/bellek alt boyutu ortalama puanlarının arttığı dikkati çekmekte olup Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR dikkat bellek alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.070>0.05$)].

Çalışmaya katılan 90 hastanın 51'inde ESO periyodunda algı problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda algı problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastası 1 kişinin puan 1,00; evre 2 Parkinson hastalarında (n=13) ortalama puan $1,38 \pm 0,50$; evre 2,5 Parkinson hastalarında (n=10) ortalama puan $1,20 \pm 0,422$; evre 3 Parkinson hastalarında (n=12) ortalama puan $1,17 \pm 0,389$ ve evre 4 Parkinson hastalarında (n=3) ortalama puan $1,67 \pm 0,58$ olarak saptandı. Toplam 39 hastanın algı alt boyutu ortalama puanı $1,28 \pm 0,46$ saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR algı alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.371>0.05$)].

Çalışmaya katılan 90 hastanın 13'ünde ESO periyodunda duygudurum problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda duygudurum problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında (n=2) ortalama puan $1,50 \pm 0,70$; evre 2 Parkinson hastalarında (n=21) ortalama puan $1,76 \pm 0,44$; evre 2,5 Parkinson hastalarında (n=31) ortalama puan $1,52 \pm 0,51$; evre 3 Parkinson hastalarında (n=20) ortalama puan $1,85 \pm 0,37$ ve evre 4 Parkinson hastalarında (n=3) ortalama puan $2,00 \pm 0,00$ olarak saptandı. Toplam 77 hastanın duygudurum alt boyutu ortalama puanı $1,69 \pm 0,47$ idi. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR duygudurum alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.066>0.05$)].

Çalışmaya katılan 90 hastanın 4'ünde ESO periyodunda uyku problemleri bulunmamaktaydı. ESO periyodunda uyku problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında (n=2) ortalama puan $2,50 \pm 2,12$; evre 2 Parkinson hastalarında (n=26) ortalama puan $2,42 \pm 1,07$; evre 2,5 Parkinson hastalarında (n=31) ortalama puan $2,84 \pm 1,16$; evre 3 Parkinson hastalarında (n=23) ortalama puan $3,00 \pm 0,85$ ve evre 4 Parkinson hastalarında (n=4) ortalama puan $3,25 \pm 0,96$ olarak saptandı. Toplam 86

hastanın uyku alt boyutu ortalama puanı $2,77 \pm 1,07$ saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR uyku alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi [Tablo 29 ($p=0.329>0.05$)].

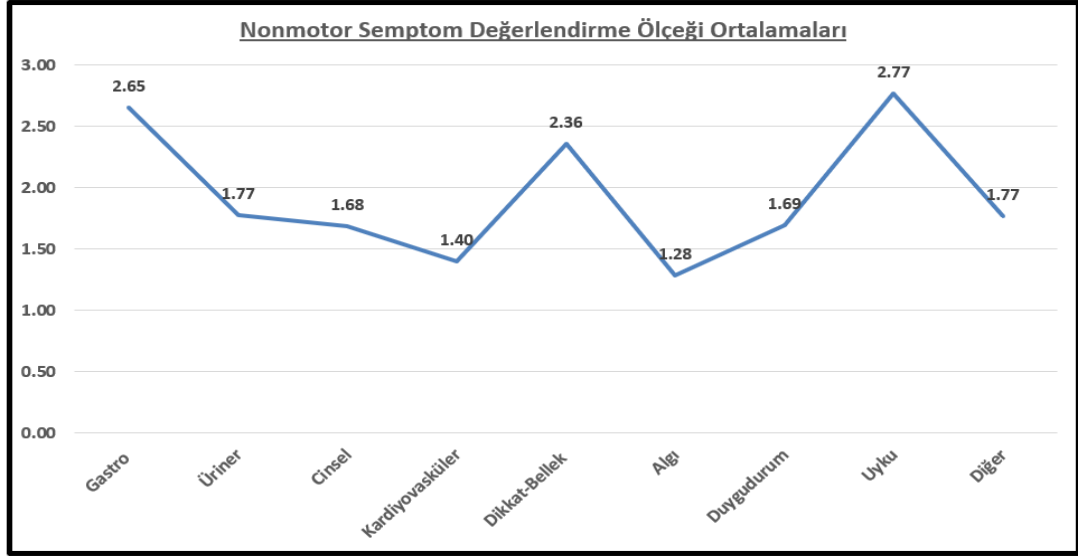
Çalışmaya katılan 90 hastanın 12'sinde ESO periyodunda ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terleme gibi diğer problemler bulunmamaktaydı. ESO periyodunda diğer alt boyut problemleri olan evre 1,5 Parkinson hastalarında ($n=2$) ortalama puan $1,00 \pm 0,00$; evre 2 Parkinson hastalarında ($n=24$) ortalama puan $1,67 \pm 0,816$; evre 2,5 Parkinson hastalarında ($n=27$) ortalama puan $1,89 \pm 0,80$; evre 3 Parkinson hastalarında ($n=21$) ortalama puan $1,71 \pm 0,96$ ve evre 4 Parkinson hastalarında ($n=4$) ortalama puan $2,25 \pm 0,96$ olarak saptandı. Toplam 78 hastanın diğer alt boyutu ortalama puanı $1,77 \pm 0,85$ saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR diğer alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [Tablo 29 ($p=0.343>0.05$)].

Tablo 29. Araştırmaya katılan hastaların Modifiye Hoehn –Yahr göre NMSÖ –TR alt boyut dağılımı, Ankara, 2019.

Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği		Modifiye Hoehn-Yahn Evresi				
		Evre 1.5 n (%)	Evre 2 n (%)	Evre 2.5 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)
Gastroenteroloji	1	0 (0)	12 (44)	7 (24)	1 (5)	0
	2	2 (100)	6 (22)	4 (14)	6 (27)	1 (25)
	3	0 (0)	5 (19)	11 (38)	9 (41)	0
	4	0 (0)	3 (11)	2 (7)	4 (18)	2 (50)
	5	0 (0)	0 (0)	5 (17)	2 (9)	1 (25)
	6	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0
	Toplam	2 (100)	27 (100)	29 (100)	22 (100)	4 (100)
Üriner	1	1 (100)	7 (32)	5 (18)	2 (12,5)	1 (25)
	2	0 (0)	15(68)	22 (81)	14 (87,5)	3 (75)
	Toplam	1 (100)	22 (100)	27 (100)	16 (100)	4 (100)
Cinsel	1	2 (100)	3 (21)	9 (43)	2 (18)	0 (0)
	2	0 (0)	11(79)	12 (57)	9 (82)	2 (100)
	Toplam	2 (100)	14 (100)	21 (100)	11 (100)	2 (100)
Kardiyovaskuler	1	2 (100)	11 (73)	7 (54)	5 (45)	2 (50)
	2	0 (0)	4 (27)	6 (46)	6 (55)	2 (50)
	Toplam	2 (100)	15 (100)	13 (100)	11 (100)	4 (100)
Dikkat/Bellek	1	1 (50)	5 (20)	5 (20)	1 (7)	0 (0)
	2	0 (0)	10 (40)	9 (36)	2 (13)	0 (0)
	3	1 (50)	10 (40)	11 (44)	12 (80)	3 (100)
	Toplam	2 (100)	25 (100)	25 (100)	15 (100)	3 (100)
Algı	1	1 (100)	8 (62)	8 (80)	10 (83)	1 (33)
	2	0 (0)	5 (38)	2 (20)	2 (17)	2 (67)
	Toplam	1 (100)	13 (100)	10 (100)	12 (100)	3 (100)
Duygudurum	1	1 (50)	5 (24)	15 (48)	3 (15)	0 (0)
	2	1 (50)	16 (76)	16 (52)	17 (85)	3 (100)
	Toplam	2 (100)	21 (100)	31 (100)	20 (100)	3 (100)
Uyku	1	1 (50)	6 (23)	4 (13)	1 (4)	0 (0)
	2	0 (0)	8 (31)	9 (29)	5 (22)	1 (25)
	3	0 (0)	7 (27)	8 (26)	10 (43,5)	1 (25)
	4	1 (50)	5 (19)	8 (26)	7 (30,5)	2 (50)
	5	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	0 (0)
	Toplam	2 (100)	26 (100)	31 (100)	23 (100)	4 (100)
Diğer	1	2 (100)	13 (54)	10 (37)	12 (57)	1 (25)
	2	0 (0)	6 (25)	10 (37)	4 (19)	1 (25)
	3	0 (0)	5 (21)	7 (26)	4 (19)	2 (50)
	4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
	Toplam	2 (100)	24 (100)	27 (100)	21 (100)	4 (100)

*n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesidir.

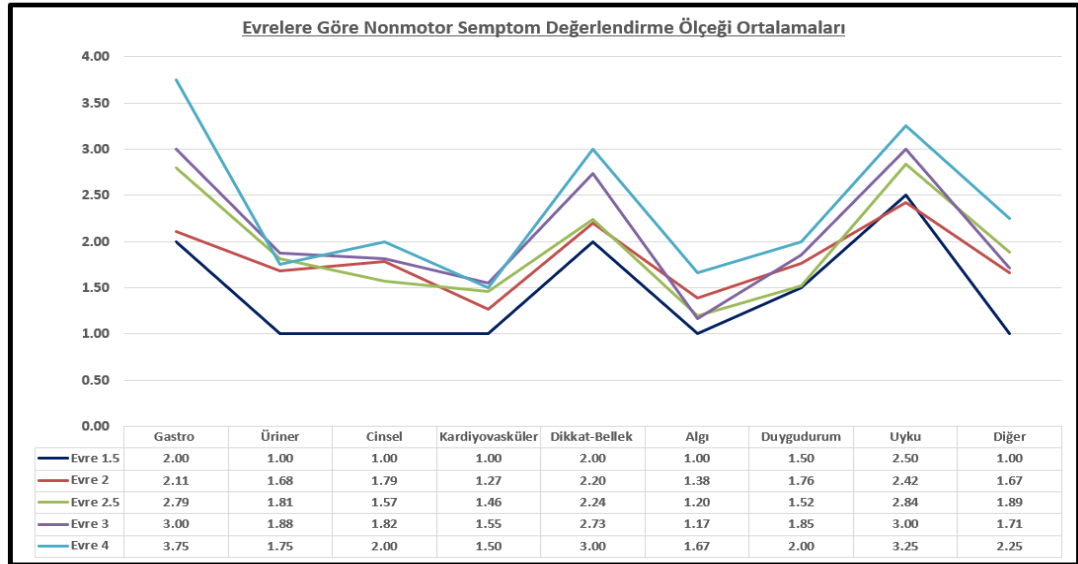
Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği alt boyutlarının ortalama puanları Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6. Hastaların NMSÖ-TR Alt Boyutları Ortalama Puanları, Ankara, 2019

(*Gastro: Gastroenteroloji)

Modifiye Hoehn Yahr evresine göre gruplandırılmış hastalar Şekil 7 de farklı renklerle gösterilmiş olup NMSÖ-TR alt boyutlarının ortalama puanları verilmiştir.



Şekil 7. Modifiye Hoehn-Yahr Evresine Göre Hastaların NMSÖ-TR Alt Boyutları Ortalama Puanları, Ankara, 2019. (Gastro: Gastroenteroloji)

[Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMSÖ-TR gastrointestinal sistem alt boyutu puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,024$)

Çalışmaya katılan 90 hastada en az üç NMS görülmekte olup hastalarda ortalama 13.5 ± 4.233 NMS saptandı. Evre 1,5 Parkinson hastaların (n=3) NMS ortalaması 8.00 ± 4.36 ; evre 2 Parkinson hastaların (n=28) NMS ortalaması 12.54 ± 3.23 ; evre 2,5 Parkinson hastaların (n=32) NMS ortalaması 13.62 ± 4.67 ; evre 3 Parkinson hastaların (n=23) NMS ortalaması 14.35 ± 3.28 ve evre 4 Parkinson hastaların (n=4) NMS ortalaması 18.50 ± 6.58 saptandı. Modifiye Hoehn –Yahr evresine göre NMS sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,035$). Çalışmamızda hastaların hastalık evresi artıkça ESO periyodunda NMS sayısının arttığı dikkati çekmiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Araştırmaya katılan hastaların evrelerine göre NMSÖ –TR alt boyut minimum, maksimum ve ortalama değerleri dağılımı, Ankara, 2019.

Hoehn-Yahr Evresi	Hasta sayısı	Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği		
		Minimum değer	Maksimum değer	Ortalama (SS)
Evre 1,5	3	5	13	8.00 (4.359)
Evre 2	28	7	20	12.54 (3.226)
Evre 2,5	32	3	24	13.62 (4.668)
Evre 3	23	8	21	14.35(3.284)
Evre 4	4	10	25	18.50(6.557)
Toplam	90	3	25	13.50(4.223)

*SS: Standart sapma

Çalışmamıza katılan hastalarda NMSÖ-TR alt boyutları görülme sıklığı incelendiğinde; %95,6'sında uyku problemleri, %93,3'ünde gastrointestinal sistem problemleri, %86,7'sinde diğer problemler, %85,6'sında duygudurum problemleri, %77,8'inde üriner sistem problemleri, %77,8'inde dikkat/bellek problemleri, %55,6'sında cinsel problemler, %50'sinde kardiyovasküler sistem problemleri ve %43,3'ünde algı problemleri gözlemlendi. Çalışmamızda ESO periyodu yaşayan hastalarda en sık uyku ve gastrointestinal sistem ile ilgili problemler, ~~görülmekte~~ ~~iken~~, en az algı ile problemleri ile karşılaşıldı.

4.2.4. Nonmotor semptom ile PHA-39 korelasyonu

Hastaların NMSÖ-TR ölçeği gastrointestinal semptom puanı ile PHA-39 toplam puanı arasında pozitif yönde 0.486 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:0.486$, $p<0.001$).

Hastaların NMSÖ-TR ölçeği üriner, cinsel, kardiyovasküler, algı ve uyku alt boyutu ile PHA-39 toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların NMSÖ-TR ölçeği dikkat/bellek alt boyutu puanı ile PHA-39 toplam puanı arasında pozitif yönde 0,381 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0.381$, $p=0.002$).

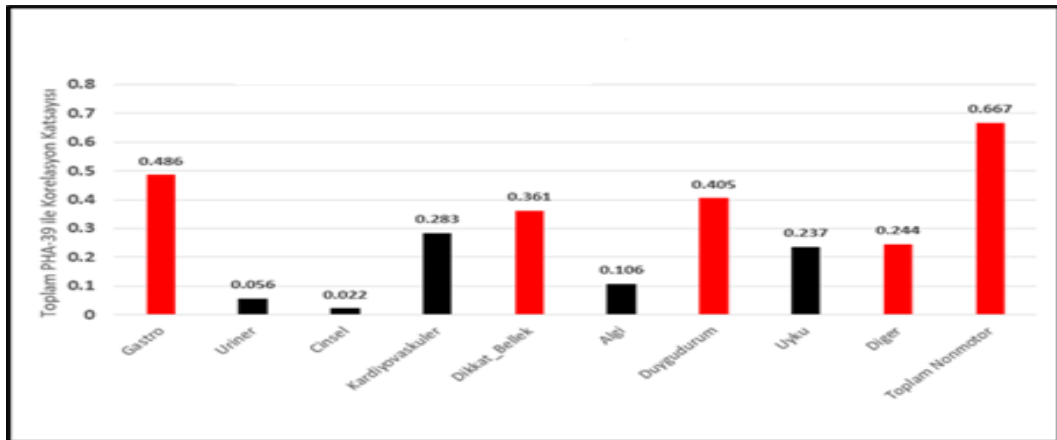
Hastaların NMSÖ-TR ölçeği duygudurum alt boyutu puanı ile PHA-39 toplam puanı arasında pozitif yönde 0,405 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($r:0.405$, $p<0.001$).

Hastaların NMSÖ-TR ölçeği diğer alt boyutu puanları ile PHA-39 puanları arasında pozitif yönde 0,244 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlemlendi ($r:0.244$, $p:0.031$).

Çalışmamıza katılan hastaların NMSÖ-TR ölçeği toplam puanları ile PHA-39 toplam puanı arasında pozitif yönde 0.667 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:0.667$, $p<0.001$).

Şekil 8’de NMS ile PHA-39 skorları arasındaki korelasyon grafiği verilmiştir.

Kırmızı bar olarak sunulan verilerin korelasyon katsayıları $p<0,05$ ’dir.

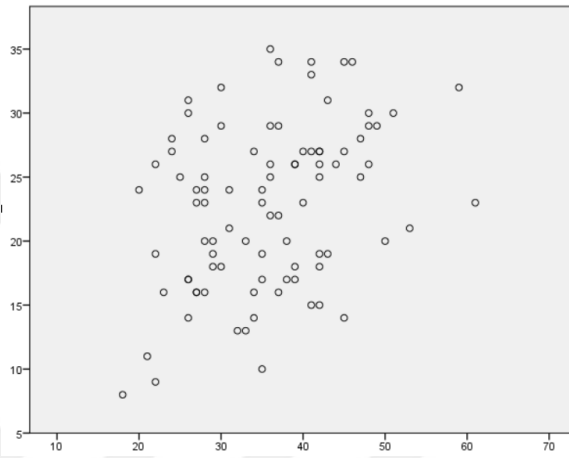


*PHA-39: Parkinson Hastalık Anketi-39

Şekil 8. Nonmotor semptomlar ile PHA-39 skorları arasındaki korelasyon grafiği

4.2.5. Epworth Uyku Ölçeği ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ile HBD-BPHDÖ-III korelasyonu

Hastaların motor muayenesini içeren HBD-BPHDÖ bölüm III puanı ile Ham-D toplam puanı arasında pozitif yönde 0.352 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($r:0.352$, $p=0.001$). Şekil 9’da HBD-BPHDÖ bölüm III ile Ham-D skorları arasındaki korelasyon grafiği verilmiştir.



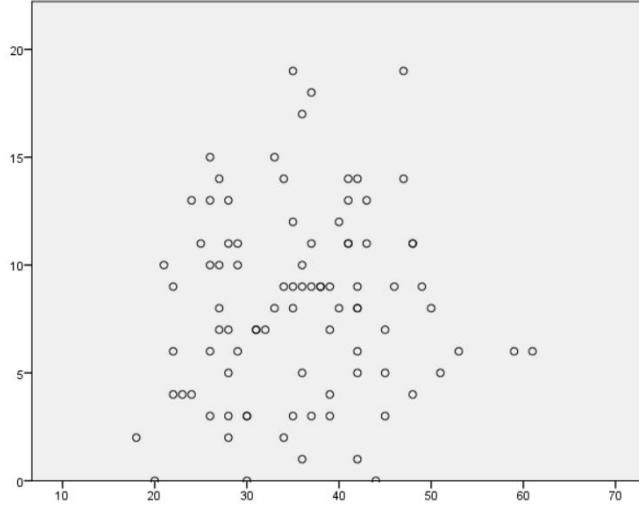
Şekil 9. HBD-BPHDÖ bölüm III ile Ham-D skorları arasındaki korelasyon grafiği

(Grafikte x eksenini HBD-BPHDÖ bölüm III, y eksenini ise HAM-D skorlarını göstermektedir.)

Hastaların HBD-BPHDÖ bölüm III puanı ile Epworth Uyku Ölçeği toplam puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Şekil 10’da

HBD-BPHDÖ bölüm III ile Epworth Uyku Ölçeği skorları arasındaki korelasyon grafiği verilmiştir.



Şekil 10. HBD-BPHDÖ bölüm III ile Epworth Uyku Ölçeği skorları arasındaki korelasyon grafiği (Grafikte x ekseni HBD-BPHDÖ bölüm III, y ekseni ise Epworth Uyku Ölçeği skorlarını göstermektedir.)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ESO periyodu yaşayan Parkinson hastaları, NMS sıklığı açısından değerlendirilmiş olup NMS ve yaşam kalitesi ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamıza ESO periyodu yaşayan 90 Parkinson hastası dahil edilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarında, Parkinson hastalarında en sık uyku ve gastrointestinal sistem problemleri izlenmiştir. Hastaların tamamında en az üç NMS saptanmış olup Hoehn-Yahr evresi arttıkça NMS sayısının arttığı dikkati çekmiştir. Ek olarak NMS yükü ile yaşam kalitesi arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir.

Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalık olan PH insidans oranları 100.000 kişide 10-15 arasında değişmektedir (24). Parkinson hastalığı çoğu toplumda erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda görülmektedir (27). En sık 6'ncı ve 8'inci dekadlar arasında görülen PH, hastaların yaşam kalitesini ciddi ölçüde bozabilir (25). PH motor semptomları iyi tanımlandığı için klasik olarak hareket bozukluğu olarak bilinmektedir (2). Ancak PH'de kognitif, duygudurum, otonomik ve uyku bozukluklarını içeren NMS'ler hastalığın hem premotor evresinde hem de bütün seyri boyunca görülmektedir (2). PH' de motor semptomlara odaklanıldığı için çok sık eşlik etmelerine karşın NMS'ler hakkında az şey bilinmektedir. Bu yüzden NMS'ler yetersiz derecede tedavi edilmektedir. NMS, özellikle hastalığa bağlı ağır özrürlük ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (2).

Erken sabah off (ESO) periyodunun Parkinson hastalarının %58'inde görüldüğü raporlanmıştır (245). ESO periyodu, PH'nın herhangi bir evresinde görülebilen ve yaşam kalitesini etkileyen önemli bir morbidite nedenidir (245, 246). ESO ile NMS'ler arasındaki ilişki hakkında yeterli veri literatürde bulunmamaktadır (246). Bu nedenle ESO periyodunda, NMS'nin erken tanınması ve uygun olarak tedavi edilmesi yaşam kalitesi açısından çok

önemlidir. Ülkemizde ise ESO periyodunda NMS sıklığı ile ilgili henüz bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmanın amacı, ESO periyodunda NMS'lerin erken tanınması ve tedavisi açısından farkındalığı artırarak, PH'de önemli klinik sorunlarından birini yönetmektir.

Bizim çalışmamızda ESO periyodu yaşayan 90 Parkinson hastası, bu periyotta karşılaştıkları NMS açısından değerlendirildi. Ayrıca NMS sıklığını

etkileyen; hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç şekli, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık evresi, kullandıkları antiparkinsonyen ilaçların toplam LED değeri, kognitif durumu, depresyon varlığı ve derecesi ile gün içindeki aşırı uyku hali sorgulandı. Hastalarda ESO periyodunda görülen NMS ile yaşam kalitesi ilişkisi araştırıldı.

Çalışmamıza yaşları 41–83 arasında değişen, ortalama yaşı $64,30 \pm 9,86$ olan 53'ü erkek, 37'si kadın olmak üzere 90 hasta dahil edildi. Çalışmamıza katılan hastaların %66,7'si 60-80 yaş arasındaydı. Hastaların yaş ortalaması literatürdeki birçok çalışma ile uyumluydu (103, 247, 248).

Parkinson hastalığı görülme sıklığının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu birçok epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir (27, 249, 250). Hastalıkta erkek cinsiyetin baskın olmasının nedeni bilinmemekte olup seks hormonları veya X kromozomu ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (28). Ayrıca erkeklerin toksik madde maruziyeti gibi risk faktörleriyle daha sık karşılaşmaları diğer bir olasılık olabilir (28). Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza katılan hastaların %53,3'ü erkek, %41,1'i kadın olarak saptandı.

Hastaların Modifiye Hoehn-Yahr skalasına göre evreleri incelendiğinde; %35,6'sı (n=32) evre 2,5, %31,1'inin (n=28) evre 2, %25,6'sının (n=23) evre 3, %4,4'ünün (n=4) evre 4, %3,3'ünün (n=3) ise evre 1,5 olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların çoğunun hastalığın orta evresinde olması literatürdeki birçok benzer çalışmaya katılan hastalarla uyumludur (103, 246, 248, 251). Modifiye Hoehn-Yahr skalasına göre evre 1 ve evre 5 olan Parkinson hastası çalışmamızda bulunmamaktadır. Bu durum polikliniğimizde takip ettiğimiz evre 1 Parkinson hastaların ESO periyoduna sahip olmaması ve evre 5 Parkinson hastalarının sandalye veya yatağa bağımlılık nedeniyle poliklinik kontrolüne nadir geliyor olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızdaki hastalar, öykü ve klinik kayıtlarına göre akinetik rijit dominant ve tremor dominant motor tip olarak iki gruba ayrıldı. Hastalar, on döneminde NMS'leri ayrıntılı olarak içeren HBD-BPHDÖ'nün dört bölümü ile değerlendirildi. Motor sorunları kapsayan bölüm II ve motor muayeneyi içeren Bölüm III ortalama puanı tremor dominant tipte, nonmotor sorunları içeren Bölüm I ve motor komplikasyonları kapsayan Bölüm IV ortalama puanı akinetik rijit tipte bir miktar daha yüksekti. Fakat hastalık başlangıç şekline göre HBD-BPDHÖ

bölümlerinin puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum, motor muayenede tremorun puanlamayı önemli derecede etkilemesiyle açıklanabilir. Çalışmamıza dahil olan hastaların ilk değerlendirmelerinde eski versiyon BPHDÖ kullanılmıştır. Bu nedenle hastalık başlangıcı ile son durum arasında BPHDÖ puanları karşılaştırılması yapılamamıştır. Bazı çalışmalarda, ileri yaş ve postural refleks-yürüyüş bozukluğu başlangıçlı hastaların, genç başlangıçlı ve tremor dominant tipe göre daha hızlı progrese olduğu, BPHDÖ I-II bölümlerinden daha yüksek puan aldığı görülmüştür (20,88).

Parkinson hastalığında depresyonun prevalans oranı çalışmadan çalışmaya (%2,7'den %90'a kadar) çok büyük farklılık göstermektedir (108). PH'nın premotor evresi dahil tüm evrelerinde karşımıza çıkabilen depresyon, yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek bakım veren yükünü artırmaktadır (2, 112, 252). ESO periyodu yaşayan hastalarda depresyon görülme oranını araştırmak için çalışmamıza katılan hastalara on döneminde Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D) uygulanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların tümünde farklı şiddetlerde olmak üzere depresyon saptanmıştır. Tibar ve ark.'nın yaptığı çalışmada hastaların %47,6'sında depresif semptomlar gözlenmiştir. Depresif semptomları olan hastaların %12,5'i orta derecede depresyon ve %87,5'i hafif derece depresyon izlenmiştir (253). ESO periyodu doz sonu kötüleşmenin iyi yönetilememesi veya yetersiz medikal tedavi sonucunda gelişmektedir. Literatürdeki birçok çalışmaya göre çalışmamızdaki depresyon oranının yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Bu durum hastalık başlangıcından belli bir süre geçtikten sonra ESO periyodunun gelişmesiyle hastalığın daha karmaşık bir hal alması ile açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda hastanın motor muayenesini içeren HBD-BPHDÖ bölüm III ile Ham-D arasında hafif korelasyon olduğu görülmüştür. Hastalık motor şiddeti kötüleştikçe depresif belirtiler artmakta veya tam tersi depresif belirtiler arttıkça hastalık motor şidderi kötüleşmektedir.

Aşırı gündüz uykululuğu, yeterli bir gece uykusundan sonra bile uyanıklık saatlerindeki uygunsuz ve istenmeyen aşırı uykululuktur (100). Çalışmamızda hastaların AGU durumunu değerlendirmek için Epworth Uyku Ölçeği kullanılmıştır. Hastaların Epworth Uyku Ölçeği puanları 0 ile 19 arasında, ortalama $8,16 \pm 4,40$ olduğu saptanmıştır. Kumar ve arkadaşları PH'de gözlenen aşırı gündüz

uykululuğunu Epworth Uyku Ölçeği ile değerlendirmiş ve benzer ortalama puan bulmuşlardır (254). Çalışmamızda hastaların %29,9'unda (n=27) patolojik olarak aşırı gündüz uykululuğu saptanmış olup literatürle uyumludur (132, 255, 256). Bazı çalışmalarda bradikinezi, rijidite, tremor, postural instabilite gibi motor semptomları içeren ve motor muayeneye dayanan BPHDÖ Bölüm III puanı ile uyku ölçeği arasında pozitif yönde ilişki bulunmasına rağmen çalışmamızda HBD-BPHDÖ bölüm III ile Epworth Uyku ölçeği arasında korelasyon saptanmamıştır (254).

Çalışmamızda hastalara Chaudhuri ve ark.'nın oluşturduğu Nonmotor Semptomlar Değerlendirme Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu uygulanmıştır (102). Nonmotor semptomların teker teker sorgulandığı 30 soru 9 alt boyuttan oluşan ve her soru için "evet" veya "hayır" şeklinde yanıt içeren testin Türk toplumu için geçerlik ve güvenirlik çalışması Bulut ve ark. tarafından yapılmıştır (232). Chaudhuri ve ark.'nın çok merkezli bir çalışmasında, 242 Parkinson hastası NMSQuest ile değerlendirilmiştir (4). Çalışmada NMSQuest toplam puanı 0 ile 27 arasında değişmekte olup ortalama $10,47 \pm 5,01$ saptanmıştır (4). Kore'de 74 Parkinson hastasına uygulanan NMSQuest ortalama puanı $12,40 \pm 5,50$ (257), başka bir çalışmada 545 Parkinson hastasına uygulanan NMSQuest ortalama puanının $10,30 \pm 5,4$ olduğu rapor edilmiştir (258). Bizim çalışmamızda ESO periyoduna sahip Parkinson hastaların NMSÖ-TR toplam puan ortalaması $13,50 \pm 4,23$ olarak, literatüre göre bir miktar yüksek saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların 'off' periyodunda değerlendirilmiş olması NMSQuest puan ortalamasının yüksek oluşunu açıklayabilir.

Çok merkezli 1072 kişinin katıldığı PRIAMO çalışmasında hastaların %98,6'sında NMS görülmüştür (248). PRIAMO çalışmasına katılan hastaların %10'unun dopaminerjik tedavi almadığı, %70,2'sinin dopaminerjik tedaviyle hastalığının stabil olduğu gözlenmiştir. Başka bir çalışmada ESO periyodu olan hastaların %88'inde NMS izlendiği ve hastalığın herhangi bir evresinde olabileceği belirtilmiştir (246). Tibar ve ark. yaptıkları çalışmaya katılan hastaların tamamında en az bir NMS olduğunu raporlamışlardır (253). Bizim çalışmamıza katılan Parkinson hastalarında en az üç NMS saptanmıştır. Diğer çalışmalara göre NMS sayısının daha fazla olma nedeni, hastaların off periyodunda değerlendirilmiş olması ve/veya coğrafi-kültürel farklılıklar ile açıklanabilir.

İtalya’da birçok merkezi katılımıyla yapılan PRIAMO çalışmasında, hastalara 48 sorudan ve 12 alt boyuttan oluşan NMS ile ilgili sorular sorulmuştur (248). Geniş bir popülasyonun değerlendirildiği çalışmada, hastalarda en sık psikiyatrik semptomlar raporlanmış (%66,8) olup takiben uyku bozuklukları (%64,1), gastrointestinal sistem bozuklukları ve ağrı (%61,0), yorgunluk (%58,1), üriner sistem problemleri (57,3) ve dikkat /bellek (%59) problemleri gözlenmiştir (248). Martinez ve ark.’nın geniş popülasyonda NMS sıklığını değerlendirdiği çalışmada 6 ülkeden toplam 545 Parkinson hastaya NMSQuest testi uygulanmıştır (258). En sık üriner semptomlar görülmekte iken bunu depresyon/anksiyete (%48) ve dikkat/bellek (%42) izlemektedir (258). Uluslararası çok merkezli başka bir çalışmada ESO periyodunda NMS sıklığını değerlendirilmiş, acil idrara gitme isteği (%61,3), anksiyete (%49,7), tükürük artışı (%46,6) ve ağrının (%46,6) NMS arasında daha sık görüldüğü vurgulanmıştır (246). Ayrıca NMS’lerin off periyodunda arttığı dile getirilmiştir (246). Fransa’da Faslı hastalar üzerinde yapılan çalışmada hastalarda en az bir NMS olduğu ve en sık üriner bozukluklar(%82,6), uyku (%80,6) ve gastrointestinal bozukluklar (%80) görüldüğü belirtilmiştir (253). Bizim çalışmamızda hastaların %95,6’sında uyku problemleri, %93,3’ünde gastrointestinal sistem problemleri, %86,7’sinde diğer problemler, %85,6’sında duygudurum problemleri, %77,8’inde üriner sistem problemleri, %77,8’inde dikkat/bellek problemleri, %55,6’sında cinsel problemler, %50’sinde kardiyovasküler sistem problemleri ve %43,3’ünde algı problemleri saptanmıştır. Çalışmamızda ESO periyodu yaşayan hastalarda en sık uyku ve gastrointestinal sistem ile ilgili problemler görülmekte iken, algı sorunları enderdi. Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların en önemli nedeni çalışmamızda off periyodunda görülen NMS sıklığı sorgulanması olabilir. Ayrıca kültürel ve coğrafik farklılıklarda NMS sıklığı etkileyebileceği çalışmalarda belirtilmiştir (259).

Hastalık başlangıç şekline göre hastalar tremor ve akinetik rijid dominant olarak gruplandırıldı ve NMSÖ-TR puan ortalaması karşılaştırıldı. Hastalık başlangıç şekline göre akinetik rijid dominant hastaların tremor dominant hastalara göre NMSÖ-TR toplam puan ortalaması daha yüksek olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,093>0,05$) . Başka bir çalışmada, akinetik rijit ve tremor dominant grup arasından NMSQuest ortalama puanı açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir (257). Literatürdeki bazı çalışmalarda hastalar

hastalık başlangıç şekline göre tremor dominant, akinetik rijit dominant ve mikst motor tip olarak üç gruba ayrılmış olup hastalık başlangıç şekline göre NMSQuest toplam puan ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (102, 253).

Hastalarımız NMSÖ-TR alt boyutları ve toplam puanları ile Modifiye Hoehn-Yahr evresi arasındaki ilişki açısından değerlendirildi. NMSÖ-TR gastrointestinal alt boyut ve toplam puan ile Modifiye Hoehn Yahr evresi lineer ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,024$, $p=0,035$). Bu durum Hoehn-Yahr evresi arttıkça NMS ciddiyetinin arttığını göstermektedir. Çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak literatürde de birçok çalışmada NMSÖ ile hastalık evresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (4, 102, 103).

Nonmotor semptomlar, PH'nın ayrılmaz bir parçasıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, spesifik NMS'nin hakim olduğu çeşitli alt tiplendirmelerden bahsedilmiştir (260). Parkinson hastalığında NMS alt tiplendirmesi yeni bir kavramdır. Sauerbier ve ark.'nın yaptığı çalışmada, PH veri tabanlı küme analizi ve klinik gözlemlere dayalı önerilen NMS alt tiplendirmeleri özetlenmiştir (260). Parkinson hastalığının heterojen bir hastalık olması nedeniyle, NMS alt tiplendirmesi hastalığın erken döneminde baskın olan NMS durumuna göre yapılması önerilmektedir (260). Çalışmada uyku (RUDB, AGU), otonomik (gastrointestinal semptomlar, genitoüriner semptomlar ve hipotansiyonu içeren adrenerjik semptomlar), depresyon, yorgunluk, ağrı, kilo kaybı ve kognitif sorunlar (apati, hafif kognitif bozukluk ve demans) olarak yedi NMS alt tiplendirmesinden bahsedilmiş, klinik görünimleri, biyobelirteç olma potansiyeli ve patofizyolojisi tartışılmıştır (260). Böylece NMS alt tiplendirmesinin klinik pratikte değerlendirilmesi ile NMS tedavi şansının artabileceği vurgulanmıştır (260). Bizim çalışmamıza katılan hastalar çok erken dönemde olmadıkları ve hastalığın başlangıcında NMSÖ-TR ile değerlendirilmediklerinden dolayı NMS alt tiplendirmesi yapılamamıştır.

Erken sabah off periyodu yaşayan Parkinson hastalarının günlük yaşam kalitesini değerlendirmek için PHA-39 uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda NMSÖ-TR gastrointestinal, dikkat/bellek, duygudurum ve ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terlemeyi içeren diğer problemler ile PHA-39 arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca NMS ile sağlıkla ilgili yaşam kalitesi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre NMS sıklığı arttıkça yaşam kalitesi kötü etkilenmektedir. Chaudhuri ve ark.'nın PH NMS ölçeğini geçerli kılan bir çalışmada, bizim bulgularımıza benzer şekilde NMS yüküyle sağlıkla ilgili yaşam kalitesi arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (4). Ek olarak apati, psikiyatrik semptom, yorgunluk ve dikkat/bellek problemleri gibi spesifik NMS varlığında hastaların yaşam kalitesinin daha kötü etkilendiği saptanmıştır (4). Parkinson hastalarında yaşam kalitesinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada depresyon ve anksiyetenin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ana faktör oldukları belirtilmiştir (261). Başka bir çalışmada yaşam kalitesini gastrointestinal ve kardiyovasküler problemlerin en fazla etkilediği öne sürülmüştür (253). Ek olarak gastrointestinal semptomların kendini iyi hissetme hariç yaşam kalitesi ölçeğinin tüm faktörlerini; kardiyovasküler semptomların kognisyon, iletişim ve stigma hariç yaşam kalitesi ölçeğinin tüm faktörlerini olumsuz etkilediği vurgulanmıştır (253). Birçok çalışmada yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon ve anhedoninin yaşam kalitesi belirleyicisi olduğu belirtilmiştir (262-264). Martinez ve ark.'nın 542 Parkinson hastası ile yaptığı çalışmada, NMS'nin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile güçlü bir korelasyon gösterdiği vurgulanmıştır (258). Yayınlanan PDLIFE çalışmasında tanı sırasında tedavi edilmeden bırakılan motor durumu stabil birçok hastanın NMS'ler nedeniyle yaşam kalitesinin kötüleşebileceği gösterilmiştir (265-267). Bu nedenle hastalarda NMS'nin iyi tanınması ve uygun şekilde tedavisi edilmesi, hastaların motor durumunu düzeltebilir ve böylece hastaların yaşam kalitesini de iyileştirilebilir.

Sonuç olarak erken evreden ileri evre hastalığa kadar PH'nın çeşitli evrelerinde ESO periyodunda NMS ortaya çıkabilir ve hastalığın ilerlemesiyle kuvvetle korelasyon gösterir. Ayrıca NMS yükü ne kadar fazlaysa sağlıkla ilgili yaşam kalitesi o denli azalmaktadır.

6. SONUÇ

1. Çalışmamızda ESO periyodu mevcut Parkinson hastaları, bu periyodda karşılaştıkları NMS açısından değerlendirildi. Ayrıca NMS sıklığını etkileyen; hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç şekli, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık evresi, kullandıkları antiparkinsonyen ilaçların toplam LED değeri, kognitif durumu, depresyon varlığı ve derecesi ile gün içindeki aşırı uyku hali sorgulandı. Hastalarda görülen NMS ve yaşam kalitesi ilişkisi araştırıldı.

2. Çalışmamıza yaşları 41-83 arasında 37'si kadın (%41,1), 53'ü erkek (%58,9) olmak üzere 90 hasta dahil edildi ve ortalama yaş $64,3 \pm 9,86$ idi.

3. Çalışmamıza katılan hastalar akinetik rijid dominant ve tremor dominant PH şeklinde gruplandırılmıştır. Erkeklerde akinetik rijit dominant, kadınlarda tremor dominant PH daha sık görülmüştür. Hastalık başlangıç şekline göre cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p=0,008$).

4. Çalışmamıza katılan hastaların yaş ortalamaları ile hastalık başlangıç şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p=0,002$) akinetik rijit dominant hastaların yaş ortalamalarının tremor baskın tipe göre daha düşük olduğu dikkati çekmiştir. Yapılan analizde 50-59 yaş grubundaki hastalarda akinetik rijit dominant, 70 yaş ve üstü hastalarda tremor dominant PH istatistiksel olarak daha fazla gözlemlendi.

5. Çalışmamızda akinetik rijit dominant hastaların %62,5'inin hastalık süresinin 5-9 yıl arasında iken, tremor dominant hastaların %41,2'sinin hastalık süresinin 10-14 yıl arasında olduğu gözlemlendi. Hastalık başlangıç şekli ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,018$). Bu bulguya göre akinetik rijit dominant hastaların hastalığın daha erken sürecinde ESO periyodu yaşadığı düşünülebilir.

6. Çalışmamıza katılan hastaların motor durumlarını gösteren ve motor muayeneye dayanan HBD-BPHDÖ bölüm III ile HAM-D skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon izlenmiştir. Hastalık motor şiddeti kötüleştikçe depresif belirtilerin arttığı veya tam tersi depresif belirtiler arttıkça hastalık motor şiddetinin kötüleştiği gözlemlendi.

7. Çalışmamıza katılan hastalara sabah off döneminde NMS'leri içeren anket formu Nonmotor Semptom Değerlendirme Ölçeği- NMSQuest Türkçe versiyonu

uygulanmıştır. Çalışmamıza katılan hastalar ESO periyodunda en az üç NMS tariflemiştir. Hastalarda ortalama ondört NMS görülmüştür. Hastalarda en fazla uyku problemleri (95,6%) bildirilmiş olup, bunu gastrointestinal sistem problemleri (93,3%), ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terlemeyi içeren diğer problemler (86,7%), duygudurum problemleri (85,6%), üriner sistem problemleri (77,8%) ve dikkat/bellek problemleri (77,8%) takip etmektedir. Çalışmamızda hastalarda en az algı problemleri (43,3%) izlenmiştir.

8. Çalışmaya katılan hastalar Modifiye Hoehn-Yahr skalasına göre evrelere ayrıldı. Hastaların %35,6'sı evre 2,5, %31,1'inin evre 2, %25,6'sının evre 3, %4,4'ünün evre 4, %3,3'ünün ise evre 1,5 olduğu saptanmıştır. Modifiye Hoehn-Yahr skalasına göre evre 1 ve evre 5 olan Parkinson hastası çalışmada yer almamaktadır. Hastalar büyük oranda orta evrededir. Bu durum polikliniğimizde takip ettiğimiz evre 1 Parkinson hastaların ESO periyoduna sahip olmaması ve evre 5 Parkinson hastaların poliklinik kontrolüne nadir geliyor olması ile açıklanabilir.

9. Çalışmamızda Modifiye Hoehn –Yahr evresi arttıkça ESO periyodunda gastrointestinal sistem semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı artma saptanmıştır ($p=0,024$). Üriner, cinsel, kardiyovasküler, dikkat/bellek, algı, duygudurum, uyku ve ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terleme gibi diğer problemleri içeren NMSÖ-TR ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

10. ESO periyodu mevcut idiopatik PH tanılı hastalarda NMSÖ-TR toplam puanı ile Modifiye Hoehn Yahr evresi lineer ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,035$). Bu durum Hoehn-Yahr evresi arttıkça NMS ciddiyetinin arttığını göstermektedir.

11. Çalışmamızda ESO periyodunda izlenen gastrointestinal, dikkat/bellek, duygudurum ve ağrı, kilo kaybı, bacaklarda ödem, çift görme ve terlemeyi içeren diğer problemler ile yaşam kalitesini değerlendiren PHA-39 arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca NMSÖ-TR total puanı ile PHA-39 arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. NMS yükü arttıkça sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de kötü etkilenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. R. Bhidayasiri, D. Tarsy. Parkinson's Disease: 'On Off' Phenomenon. *Movement Disorders*, 2012. p 14-15.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.*, 2006. 5(3): p. 235-45.
3. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.*, 2002. 8(3): p 193-7.
4. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Brown RG, et al. The Metric Properties of a Novel Non-Motor Symptoms Scale for Parkinson's Disease: Results from an International Pilot Study. *Movement Disorders*, 2007. 22: p 1901-11.
5. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P. Quantification of non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, 2008.
6. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998. 64: p 314-319.
7. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 1991. 114: p 2283-2301.
8. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science*, 2003. 302: p 830-834.
9. Gonera, E.G. , van't Hof, M. Berger, H.J., van Weel, C., Horstink, M.W. Symptoms and duration of the prodromal phase in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1997. 12; p 871-876
10. Kızıltan, Güneş. Parkinson Hastalığının Hareketle İlişkili ve İlişkisiz Belirti ve Bulgular. *Hareket Bozuklukları Kitabı*. Elibol, B. (ed.), 2011. 9: p 113-128
11. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. Neely ve Jones (ed.) London, Sherwood, United Kingdom, 1817.
12. Jankovic, J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. Pahwa, R., Lyons, K.E., Koller, W.C., (ed.) *Handbook of Parkinson's Disease*. Marcel Dekker, Inc., New York- Basel, U.S.A., Switzerland, 2003. p 71-107.
13. Kempster PA, Hurwitz B, Lees AJ. A new look at James Parkinson's essay on the shaking palsy. *Neurology*, 2007;69: p 482-5.
14. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007; 30: p 194-202.

15. Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm* 2006; 70: p 9–15.
16. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA) effect in Parkinson-akinesia. *Wien Klin Wochenschr* 1961. 73: p 787–8.
17. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The effect of L-3, 4dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) on akinesia in parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord* 1998. 4: p 59–60.
18. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of parkinsonism: chronic treatment with L-DOPA. *N Engl J Med* 1969. 280: p 337–45.
19. Hargittai B, Hargittai M, Hargittai İ. Great Minds: Reflections of 111 Top Scientists. 2014; p 256
20. Kalia LV, Lang AE, Parkinson disease, *Lancet Neurology*, 2015 Nisan.
21. Çakmur, R. Parkinsonizm: Klinik özelliklerine göre ayırıcı tanı ve sınıflama. *Hareket Bozuklukları Kitabı*. Elibol, B. (ed.), 2011. 5: p 61-78
22. Hughes, A.J.; Daniel, S.F.; Ben Shlomo, Y. And Lees A.J. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 2002. 125: p 861-70.
23. Doğu, O. Parkinson Hastalığı'nın epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Parkinson Hastalığı*. Emre, M. (ed.) 2010. p 75-80
24. Twelves, D., Perkins, K.S.M., Counsell, C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. 2003. 18, p 19-31.
25. James H. Bower, Demetrius M. Maraganore, Shannon K. McDonnell, Walter A. Rocca. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Neurology*, 1999. 52; p 1214-20.
26. Taylor, K.S., Cook, J.A. , Counsell, C. Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, 2007. 78; p 905-906.
27. Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık. 2000.
28. Hanağası H.A., Parkinson Hastalığında Epidemiyoloji ve Çevresel Faktörler. *Hareket Bozuklukları Kitabı*. Elibol, B. (ed.), 2011. 7: p 91-100.
29. Kuopio A.M., Marttila R.J., Helenius H., Rinne U.K. Environmental risk factors in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 1999. 14; p 928-939
30. Marras, C. ; Tanner , C.M. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neurologic Principles and Practice* (2nd ed). *Movement Disorders*, 2004. p 177-95.
31. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, Manubens-Bertran JM, Alperovitch A, Rocca WA. Prevalence of parkinsonism and

- Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1997. 62(1): p 10-5.
32. Shi-chuo Li, MD; Bruce S. Schoenberg, MD, DrPH; Chung-cheng Wang, MD; Xue-ming Cheng, MD; De-yuan Rui, MD; C. L. Bolis, MD; Devera G. Schoenberg, MS. A Prevalence Survey of Parkinson's Disease and Other Movement Disorders in the People's Republic of China *Arch Neurol*. 1985; 42(7): p 655-657.
 33. Schoenberg BS, Osuntokun BO, Adeuja AO, Bademosi O, Nottidge V, Anderson DW, Haerer AF. Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology*.1988. 38(4): p 645-6.
 34. Wang S.J., Fuh J.L.,Liu C.Y., Lin K.P., Chang R., Yih J.S., Chou P., Lin K.N., Teng E.L., Larson E.B.' Graves A.B.' Liu H.C. Parkinson's Disease in Kin-Hu, Kinmen: A Community Survey by Neurologists. *Neuroepidemiology* 1994; 13: p 69–74
 35. Wermuth L, Pakkenberg H, Jeune B. High age-adjusted prevalence of Parkinson's disease among Inuits in Greenland. *Neurology*. 2002. 58(9): p 1422-5.
 36. Morgante L, Rocca WA, Di Rosa AE, De Domenico P, Grigoletto F, Meneghini F, Reggio A, Savettieri G, Castiglione MG, Patti F, et al.Prevalence of Parkinson's disease and other types of parkinsonism: a door-to-door survey in three Sicilian municipalities. The Sicilian Neuro-Epidemiologic Study (SNES) Group. *Neurology*. 1992. 42(10): p 1901-7.
 37. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of Parkinson's disease in the Parsi community of Bombay, India. *Arch Neurol*. 1988 Aralık. 45(12): p 1321-3.
 38. Strickland D, Bertoni JM. Parkinson's prevalence estimated by a state registry. *Mov Disord*. 2004 Mart. 19(3): p 318-23.
 39. Schoenberg BS, Anderson DW, Haerer AF. Prevalence of Parkinson's disease in the biracial population of Copiah County, Mississippi. *Neurology*. 1985. 35(6): p 841-5.
 40. Melcon M., Anderson D., Vergara R., Rocca W. Prevalence of Parkinson's disease in junín, Buenos Aires province, Argentina. *Movement Disorders*. 1997. 12: p 197-205.
 41. Chan D. et all. (2005). Prevalence of Parkinson's disease in Sydney. *Acta Neurologica*. 111: p 7-11.
 42. Lesage S, Ibanez P, Lohmann E, Pollak P, Tison F, Tazir M, Leutenegger AL, Guimaraes J, Bonnet AM, Agid Y, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group.

- G2019S LRRK2 mutation in French and North African families with Parkinson's disease. *Annals of Neurology*. 2005. 59: p 1708-13.
43. M.K. Beyer , K. Herlofson ,D. Arslan ,J. P. Larsen. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2001.103: p 7-11
 44. Levy G, Jacobs DM, Tang MX, Côté LJ, Louis ED, Alfaró B, Mejia H, Stern Y, Marder K. Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002. 17(6): p 1221-6.
 45. Kurtzke JF, Flaten TP, Murphy FM. Death rates from Parkinson's disease in Norway reflect increased survival. *Neurology* 1991. 41(10): p 1665-7.
 46. Dawson, M. What Causes Cell Death In Parkinson's Disease?. *Annals of Neurology* 2008. 64(2): p 3-15.
 47. Manyam BV. Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord* 1990. 5: p 47.
 48. Katzenschlager R, Evans A, Manson A, et al. *Mucuna pruriens* in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004. 75: p 1672.
 49. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaid DJ, Rocca WA. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol*. 2003. 60(1): p 91-6.
 50. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, Langston JW. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*. 1999. 281(4): p 341-6.
 51. Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes--an algorithm for clinicians to "PARK" genes and beyond. *Mov Disord*. 2009. 24(14): p 2042-58.
 52. Ozelius LJ, Senthil G, Saunders-Pullman R, Ohmann E, Deligtisch A, Tagliati M, Hunt AL, Klein C, Henick B, Hailpern SM, Lipton RB, Soto-Valencia J, Risch N, Bressman SB. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med*. 2006. 354(4): p 424-5.
 53. Cookson MR, Bandmann O. Parkinson's disease: insights from pathways. *Hum Mol Genet*. 2010. 19: p 21-7.
 54. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*. 1983 ;219(4587): p 979-80
 55. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology*. 2000. 21(4): p 435-40.

56. Fasano M, Bergamasco B, Lopiano L. Is neuromelanin changed in Parkinson's disease? Investigations by magnetic spectroscopies. *J Neural Transm (Vienna)*. 2006. 113(6): p 769-74.
57. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, Semple S, Dick S, Counsell C, Mozzoni P, Haites N, Wettinger SB, Mutti A, Otelea M, Seaton A, Söderkvist P, Felice A; Geoparkinson study group. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. *Occup Environ Med*. 2007. 64(10): p 666-72.
58. Chen H, Zhang SM, Hernán MA, Willett WC, Ascherio A. Weight loss in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003. 53(5).
59. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord*. 2004. 19(6): p 614-21.
60. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2002. 52(3): p 276-84.
61. Gao X, Chen H, Fung TT, Logroscino G, Schwarzschild MA, Hu FB, Ascherio A. Prospective study of dietary pattern and risk of Parkinson disease. *Am J Clin Nutr*. 2007. 86(5): p 1486-94.
62. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RA, Del Tredici K. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? *J Neural Transm Suppl*. 2006. (70): p 89-9.
63. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008. 64(5): p 485-91.
64. Parkkinen L, Pirttilä T, Alafuzoff I. Applicability of current staging/categorization of alpha-synuclein pathology and their clinical relevance. *Acta Neuropathol*. 2008.115(4): p 399-407.
65. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010. 16(2): p 79-84.
66. Elibol B., Parkinson Hastalığında Nöron Kaybının Moleküler Mekanizmaları, Hareket Bozuklukları Bülent Elibol; 2011. 8: p 101-111
67. Schulz JB. Update on the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008. 255 (5).
68. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*. 1986. 9: p 357-81.

69. Rosin B, Nevet A, Elias S, Rivlin-Etzion M, Israel Z, Bergman H. Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical networks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007. 13(3): p 437-439.
70. Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res.* 2002. 43(2): p 111-7.
71. Gale SD, Person AL, Perkel DJ. A novel basal ganglia pathway forms a loop linking a vocal learning circuit with its dopaminergic input. *J Comp Neurol.* 2008. 508(5): p 824-39
72. Nambu A. Basal ganglia: physiological circuits. *Encyclopedia Neuroscience.* p 11-117.
73. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology.* 1985. 35(4): p 522-6.
74. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol.* 2007. 83: p 329-42.
75. Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology.* 1995 Mar. 45: p 435-9.
76. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology.* 1967 May. 17(5): p 427-42.
77. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988. 51: p 745-52.
78. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993 Şubat. 50(2): p 140-8.
79. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015. 30(12): p 1591-601.
80. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, et al. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001. 124: p 2131-46.
81. Bagheri H, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, et al. A study of salivary secretion in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1999. 22: p 213-15.
82. Cooper JA, Sagar HJ, Tidswell P, et al. Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* 1994. 117: p 517-29.
83. Giovannoni G, van Schalkwyk J, Fritz VU, et al. Bradykinesia akinesia incoordination test (BRAIN TEST): an objective computerised assessment of upper limb motor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999. 67: p 624-9.
84. Lozza C, Marie RM, Baron JC. The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease. *Neuroimage* 2002. 17: p 688-99.

85. Louis ED, Levy G, Cote LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001 Kasım. 58(10): p 1630-4.
86. Findley L.J., Gresty M.A., Halmagyi G.M. Tremor, the cogwheel phenomenon and clonus in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1981. 44: p 534-546.
87. Dewey RB. Clinical Features of Parkinson's Disease. In Adler CH, Ahlskog JE (eds), *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Totowa: Humana Press, 2000. P 71-84.
88. Jankovic J, Parkinson's disease, Clinical features and diagnosis, *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry* 2008.
89. Broussolle E, Krack P, Thobois S, et al. Contribution of Jules Froment to the study of parkinsonian rigidity. *Mov Disord* 2007. 22: p 909–14.
90. Bloem BR. Postural instability in Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 1992. 94: p 41–5.
91. Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG. Are automatic postural responses in patients with Parkinson's disease abnormal due to their stooped posture? *Exp Brain Res*. 1999. 124(4): p 481-8.
92. Giladi N, Shabtai H, Rozenberg E, Shabtai E. Gait festination in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001 Nisan. 7(2): p 135-138.
93. Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, et al. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* 2002. 125: p 2100–14.
94. Jankovic J, Tintner R. Dystonia and parkinsonism. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001. 8(2): p 109-21.
95. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006. 32(3): p 284-95.
96. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005. 4: p 423–31.
97. Ashour R, Jankovic J. Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2006. 21: p 1856–63.
98. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. The factors that induce or overcome freezing of gait in Parkinson's disease. *Behav Neurol*. 2008. 19(3): p 127-36.
99. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007. 13: p 2-7.

100. Chaudhuri KR, Tolosa E, Schapira A, Poewe W ;Parkinson Hastalığının Non-motor Semptomları (Non-motor Symptoms of parkinson's disease); Oxford; Çeviri Editörü M Cenk Akbostancı, Sigma Yayıncılık, 2011.
101. Stacy M, Bowron A, Guttman M, et al. Identification of motor and nonmotor wearing-off in Parkinson's disease: comparison of a patient questionnaire versus a clinician assessment. *Mov Disord.* 2005 Temmuz. 20(6): p 726-33.
102. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Mov Disord.* 2006. 21(7): p 916-23.
103. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; *Mov Disord.* 2007 Ağustos. 22(11): p 1623-9.
104. O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, et al. Non-motor symptoms as presenting complaints in Parkinson's Disease : a clinicopathological study. *Mov. Disord* 2008. 23: p 101-6
105. Muzerengi S., Lewis S., et all.; Non-motor symptoms in Parkinson's disease: an underdiagnosed problem, *Aging Health* 2006. 2(6): p 967-982 .
106. Quinn NP., Classification of fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Neurology.* 1998. 51: p 25-9.
107. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord.* 2005 Şubat. 20(2): p 190-9.
108. Reijnders JS, Ehrt U, Weber WE et al. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease.*Mov Disord.* 2008. 23(2): p 183-9.
109. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999. 67(4): p 492-6.
110. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's Disease: A case-control study. *Mov. Disord.* 2000. 15 (4): p 669-77.
111. Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain.* 2007. 130(7): p 1787-98.
112. Leentjens AF, Van den Akker M, Medsmakers JF, et al. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: A register study. *Mov Disord* 2003. 18; p 414-8.

113. Foltynie T, Brayne CE, Robbins TW, Barker RA. The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study. *Brain*. 2004 Mar; 127: p 550-60.
114. Lees AJ, Smith E, Cognitive deficits in the early stage of the Parkinson's Disease *Brain* 1983. 106: p 257-70.
115. Brück A, Aalto S, Nurmi E, et al. Cortical 6- 18-F fluoro-L-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's Disease. *Neurol Biol Aging*. 2005. 26: p 891-8
116. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, et al. Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004. 52(5): p 784-8.
117. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*. 2003. 60(3): p 387-92.
118. Reijnders JS, Ehrt U, Lousberg R, et al. The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009. 15(5): p 379-82.
119. Schenck CH, Mahowald MW. REM sleep behavior disorder: clinical, developmental, and neuroscience perspectives 16 years after its formal identification in SLEEP. *Sleep*. 2002 Mar; 25(2): p 120-38.
120. Askenazy JJ. Sleep disturbances in Parkinsonism. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003. 110: p 125-50.
121. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al REM sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder : a descriptive study. *Lancet Neurology* 2006. 5: p 572-7
122. Boeve BF, Silber MH, Saper CB, et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease, *Brain* 2007. 130: p 2770-88
123. Uchiyama M, Isse K, Tanaka K et al. Incidental Lewy body disease in a patient with REM sleep behaviour disorder. *Neurology* 1995. 45: p 709-12.
124. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH, REM sleep behaviour disorder : demographic clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000. 123: p 331-9
125. Eiseensehr I, Linke R, Noachtar S, et al. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep disorder. Comparison between Parkinson's Disease and controls. *Brain* 2000. 123; p 1155-60.
126. American Academy of Sleep Medicine . REM Sleep Behaviour disorder. In: *The International classification of sleep disorders*, 2nd edition. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005. p 148-52.

127. Bliwise DL, Rye DB, Elevestad PEM (Phasic electromyographic metric) rates identify rapid eye movement behaviour disorder patients on nights without behavioral abnormalities. *Sleep* 2008. 31 : p 853-7
128. Comella C, Stevens S, Stepanski E, Leurgans S. Sensitivity analysis of the clinical criteria for REM behaviour disorder (RED) in Parkinson's Disease. *Neurology* 2002. 58 (3): p 434.
129. Iranzo A., Santamaria J, Severe obstructive sleep apnea/hypoapnea mimicking REM sleep behaviour disorder. *Sleep* 2005. 28: p 203-6
130. Constantino AEA, Waters C, Somnambulism in Parkinson's Disease : another sleep disorder to deal with. *Neurology* 2002. 58 (3) : p 432.
131. Kaynak D, Kiziltan G, Kaynak H, Benbir G, Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur J Neurol.* 2005 Mart. 12(3): p 199-207.
132. Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group. *JAMA.* 2002. 287(4): p 455-63.
133. Gjerstad MD, Aarsland D, Larsen JP. Development of daytime somnolence over time in Parkinson's disease. *Neurology.* 2002. 58(10): p 1544-6.
134. Schapira AHV: Sleep attacks (sleep episodes) with pergolide. *Lancet* 2000. 355: p 1332-1333
135. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology.* 1996. 47(6): p 1435-41.
136. Horiguchi J, Inami Y, Nishimatsu O, et al. Sleep-wake complaints in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku.* 1990. 30(2): p 214-6.
137. Banno K, Delaive K, Walld R, Kryger MH. Restless legs syndrome in 218 patients: associated disorders. *Sleep Med.* 2000. 1(3): p 221-229.
138. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol.* 1982. 39(11): p 739.
139. Ondo WG, Vuong KD, Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson's Disease and Restless Legs Syndrome. *Arch Neurol* 2002. 59: p 421-4.
140. Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, et al. Presynaptic dopaminergic function with restless leg syndrome: Are there common features with early Parkinson's Disease. *Mov Disord.* 2004. 19: p 1158-62.
141. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurology* 2005. 58: p 630-4.

142. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord.* 1997. 12(1): p 61-5.
143. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003. 24(2): p 197-211.
144. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006. 32(3): p 284-95.
145. Haensch CA, Lerch H, Jörg J, Isenmann S. Cardiac denervation occurs independent of orthostatic hypotension and impaired heart rate variability in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009. 15(2): p 134-7.
146. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology.* 2007. 69(4): p 333-41.
147. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology.* 1999. 53(5): p 1020-5.
148. Magerkurth C, Schnitzer R, Braune S. Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clin Auton Res.* 2005. 15(2): p 76-82.
149. Hirayama M. Sweating dysfunctions in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006. 253(7): p 42-47.
150. Çakmur R. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. Parkinson Hastalığında Tedavi. 2018. p 54-83.
151. Abbot RD, Petrovich H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's Disease *Neurology* 2001.
152. Ueki A, Otsuka M, Life style risks of Parkinson's Disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 2004. 251(7): p 1823.
153. Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, et al. Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology.* 1987. 37(7): p 1253-5.
154. Bronner G, Royter V, Korczyn AD, Giladi N, Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Sex Marital Ther* 2004. 30: p 95-105.
155. Nègre-Pagès L, Regragui W, Bouhassira D, et al; DoPaMiP Study Group. Chronic pain in Parkinson's disease: the cross-sectional French DoPaMiP survey. *Mov Disord.* 2008. 23(10): p 1361-9.
156. Koller WC. Sensory symptoms in Parkinson's disease. *Neurology.* 1984. 34(7): p 957-9.

157. Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron De. Pain in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1986. 1 : p 45-9
158. Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989. 52(1):p 63-6.
159. Christopher G Goetz, Gian Pal. Initial management of Parkinson's disease. Chicago, *BMJ* 2014; p 349.
160. Hauser RA, McDermott MP, Messing S. Factors associated with the development of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson disease. *Archives of neurology*. 2006. 63(12): p 1756–60.
161. Schapira AH, Obeso J. Timing of treatment initiation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2006. 59(3): p 559-62
162. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011.
163. Schapira AH, Olanow CW. Drug selection and timing of initiation of treatment in early Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008. 64(2): p 47-55.
164. Warren Olanow, M.D., Olivier Rascol, M.D., Ph.D., Robert Hauser, M.D., the ADAGIO Study Investigators* A Double-Blind, Delayed-Start Trial of Rasagiline in Parkinson disease. *N Engl J Med* 2009. 361: p 1268-1278
165. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol*. 2002. 59(12): p 1937-43.
166. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, et al. Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004. 351(24): p 2498-508.
167. W. H. Poewe, A. J. Lees, G. M. Stern. Low-dose L-dopa therapy in Parkinson's disease: A 6-year follow-up study. *Neurology* 1986. 36 (11) : p 1528-1530.
168. Lemke MR. Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2008. 15(1): p 21-5.
169. Clarke CE, Guttman M. Dopamine agonist monotherapy in Parkinson's disease. *Lancet*. 2002. 360(9347): p 1767-9.
170. Titlic M, Tonkic A, Jukic I, Lusic I, Dikanovic M. Side effects of ropinirole in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Bratisl Lek Listy*. 2008. 109(6): p 273-5.
171. Tan EK, Ondo W. Clinical characteristics of pramipexole-induced peripheral edema. *Arch Neurol*. 2000 May 15. 57(5):p 729-32.
172. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord*. 2005 May 15. 20(5): p 523-39.

173. Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, Oakes D, Shoulson I; Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2006 May; 66(9): p 1427-9.
174. Waters CH, Sethi KD, Hauser RA, Molloy E, Bertoni JM; Zydys Selegiline Study Group. Zydys selegiline reduces off time in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: a 3-month, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2004. 19(4): p 426-32.
175. Parkinson Study Group. DATATOP: a multicenter controlled clinical trial in early Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1989. 46(10): p 1052-60.
176. Shoulson I, Oakes D, Fahn S, et al; Parkinson Study Group. Impact of sustained deprenyl (selegiline) in levodopa-treated Parkinson's disease: a randomized placebo-controlled extension of the deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism trial. *Ann Neurol*. 2002 May; 51(5): p 604-12.
177. Golbe LI, Lieberman AN, Muenter MD, et al. Deprenyl in the treatment of symptom fluctuations in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1988. 11(1): p 45-55.
178. Rascol O, Brooks DJ, Melamed E, Oertel W, Poewe W, Stocchi F, Tolosa E; LARGO study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*. 2005. 365(9463): p 947-54.
- 179.** Lakshmi Nayak' Claire Henchcliffe"Rasagiline in treatment of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008. 4(1): p 23-32.
180. Rajput AH, Uitti RJ, Lang AE, Rajput AH, Kumar R, Galvez-Jimenez N. Amantadine ameliorates levodopa induced dyskinesia. *Neurology* 1997. 48:p 328.
181. Goetz CG, Leurgans S, Raman R; Parkinson Study Group. Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2002. 17(2): p 283-8.
182. Cox B, Danta G, Schnieden H, Yuill GM. Interactions of L-dopa and amantadine in patients with Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973. 36(3): p 354-61.
183. Savery F. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst*. 1977. 38(8): p 605-8.
184. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2).
185. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, Larsen JP, Lees A, Oertel W, Poewe W, Rascol O, Sampaio C; European Federation of Neurological

- Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). *Eur J Neurol*. 2006. 13(11): p 1186-202.
186. Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of Parkinsonian signs in patients with Parkinson's disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. *Mov Disord*. 1999. 14(2): p 252-5.
 187. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, Marsden CD, Quinn N. Young-onset Parkinson's disease revisited--clinical features, natural history, and mortality. *Mov Disord*. 1998. 13(6): p 885-94.
 188. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: A randomized controlled trial. Parkinson Study Group. *JAMA*. 2000. 284(15): p 1931-8.
 189. Oertel WH, Wolters E, Sampaio C, et al. Pergolide versus levodopa monotherapy in early Parkinson's disease patients: The PELMOPET study. *Mov Disord*. 2006. 21(3): p 343-53.
 190. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N Engl J Med*. 2000 May15. 342(20): p 1484-91.
 191. Adler CH, Sethi KD, Hauser RA, et al. Ropinirole for the treatment of early Parkinson's disease. The Ropinirole Study Group. *Neurology*. 1997 August. 49(2): p 393-9.
 192. Rinne UK Lisuride, a dopamine agonist in the treatment of early Parkinson's disease. *Neurology*. 1989 Mart. 39(3): p 336-9.
 - 193.** Pogarell O, Gasser T, van Hilten JJ, et al. Pramipexole in patients with Parkinson's disease and marked drug resistant tremor: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2002. 72(6): p 713-720.
 194. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, et al. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995 Haziran. 58(6): p 681-7.
 195. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 May15. 64(5): p 573-6.
 196. <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/pergolide.htm>
 197. Medications to treat Parkinson's disease. Parkinson Canada.

198. Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al; REAL-PET Study Group. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003 Temmuz. 54(1): p 93-101.
199. Holloway RG, Shoulson I, Fahn S, et al. Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Arch Neurol* 2005 Mart. 62(3): p 430.
200. Ossig C, Reichmann H. Treatment strategies in early and advanced Parkinson disease. *Neurol Clin*. 2015 Şubat. 33(1): p 19-37.
201. Senek M, Nyholm D. Continuous drug delivery in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2014 Ocak. 28(1): p 19-27.
202. Katzenschlager R, Hughes A, et al. Continuous subcutaneous apomorphine therapy improves dyskinesias in Parkinson's disease: a prospective study using single-dose challenges. *Mov Disord*. 2005 Şubat. 20(2): p 151-7.
203. Donovan S, Lim C, Diaz N, et al. Laserlight cues for gait freezing in Parkinson's disease: an open-label study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Mayıs. 17(4): p 240-5.
204. Stocchi F, Rascol O, Kieburtz K, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. *Ann Neurol*. 2010. 68(1): p 18-27.
205. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, Fox K, Mancini F, Canesi M, Odin P, Chaudhuri KR. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on nonmotor symptoms and quality of life. *Mov Disord*. 2009. (10): p 1468-74.
206. Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009. 24(7): p 993-1000.
207. Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999. 14(4): p 572-84.
208. Voon V, Krack P, Lang AE, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain*. 2008. 131: p 2720-8.
209. Varanese S, Birnbaum Z, Rossi R, Di Rocco A. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*. 2011.
210. Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004. 351(24): p 2509-18.

211. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002. 72(6): p 708-12.
212. Florian Ferreri, Catherine Agbokou and Serge Gauthier. Recognition and management of neuropsychiatric complications in Parkinson's disease. *CMAJ* 2006. 175(12): p 1545-1552.
213. The French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Lancet*. 1999. 353(9169): p 2041-2.
214. Jankovic J Disease-oriented approach to botulinum toxin use. *Toxicon*. 2009. 54(5): p 614-23.
215. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001. 71(3): p 371-4.
216. Happe S, Berger K; FAQT Study Investigators. The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease--a prospective study. *J Neurol*. 2001 Aralık. 248(12): p 1062-7.
217. Askenas JJM. Sleep disturbances in parkinsonism. *J Neural Transm* 2003. 110: p 125-150.
218. Stacy M: Sleep disorders in Parkinson's disease: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2002.19(10): p 733-739.
219. Kumru H, Iranzo A, Carrasco E, Valldeoriola F, Martí MJ, Santamaría J, Tolosa E. Lack of effects of pramipexole on REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Sleep*. 2008 Kasım. 31(10): p 1418-21.
220. Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaría J, Tolosa E, Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Mayıs. 72(5): p 661-4.
221. Iranzo A, Santamaría J, Rye DB, Valldeoriola F, Martí MJ, Muñoz E, Vilaseca I, Tolosa E. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005. 65(2): p 247-52.
222. Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, et al. Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol*. 1982. 5: p 183-94.

223. R. A. Wright, H. C. Kaufmann, R. Perera, T. L. Opfer-Gehrking, M. A. McElligott, K. N. Sheng, P. A. L. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*, 1998. 51(1).
224. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*. 2003. 18(7): p 738-50.
225. Akbostancı MC ve ark. 2016. Hareket Bozuklukları Derneği Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeğinin Türkçe Standardizasyonu Çalışması. 2016.
226. Christopher G. Goetz, Werner Poewe, Olivier Rascol, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations The Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2004. 19(9): p. 1020 –1028.
227. Chaudhuri KR, Martin PM. Clinical assesment of nocturnal disability in Parkinson's Disease. The Parkinson's Disease Sleep Scale. *Neurology* 2004. 63(3): p 17-20.
228. Comella CL. Sleep disturbances in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci* 2003. 3(2): p 173-180.
229. Högl B, Seppi K, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Niedermuller U, Wenning G, Poewe W. Increased daytime sleepiness in Parkinson's disease: a Questionnaire survey. *Mov Disord* 2003. 18(3): p 319-323.
230. Brodsky MA, Godbold J, Roth T, Olanow CW. Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study. *Mov Disord* 2003. 18(6): p 668-672.
231. İzci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008. 12: p 161.
232. Bulut B. Parkinson Hastalığı'nda Non-motor Semtomlar Ölçeği Türkçe Versiyonunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması. *Parkinson Hast Harek Boz Derg*. 2017(1): 3.
233. Ridha B, Rossor M. The Mini Mental State Examination. *Practical Neurology* 2005. 5: p 298-303
234. Foreman MD, Grabowski R. Diagnostic Dilemma: Cognitive Impairment in the Elderly. *Journal of Gerontological Nursing* 1992.18: p 5-12.
235. Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975. 12(3): p 189-198.
236. Janca A, Kastrup M, Katschnig H, Lopez-Ibor JJ, Mezzich JE, Sartorius N. The World Health Organisation Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a

- tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1996. 31: p 349–354.
237. Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res* 1995. 4: p 241-248.
 238. Martinez-Martin P, Frades Payo B. Quality of life in Parkinson's disease: validation study of the PDQ-39 Spanish version. The Grupo Centro for Study of Movement Disorders. *J Neurol*. 1998. 245: p 34-8.
 239. Luo N, Tan LC, Li SC, Soh LK, Thumboo J. Validity and reliability of the Chinese (Singapore) version of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ- 39). *Qual Life Res*. 2005. 14: p 273-279.
 240. Park HJ, Sohng KY, Kim S. Validation of the Korean version of the 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39). *Asian Nurs Res (Korean SocNursSci)*. 2014 Mart. 8(1): p 67-74.
 241. Marinus J, Ramaker C, van Hilten JJ, Stiggelbout AM. Health related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review of disease specific instruments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002. 72: p 241-24.
 242. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960. 23: p 56-62.
 243. Hamilton M. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. *British Journal of Social and Clinical Psychology*. 1967. 6 (4); p 278-296.
 244. A Akdemir, SD Örsel, İ Dağ, MH Türkçapar, N İşcan, H Ozbay. Hamilton depresyon derecelendirme ölçeği (HDDO)'nin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi*, 1996. 4(4): p 251-259.
 245. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, Gerbaud L, Durif F. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord*. 2005 Şubat. 20(2): p 224-30
 246. Rizos A, Martinez-Martin P, Odin P et al. EUROPAR and the IPDMDS non-Motor PD Study Group. Characterizing motor and non-motor aspects of early-morning off periods in Parkinson's disease: an international multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014. 20(11): p 1231-5.
 247. Pagano G., Ferrara N., Brooks D.J., Pavese D.N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *American Academy of Neurology*. 2016. 86(15): P 1400-1407.
 248. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. PRIAMO study group. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641-9.

249. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2014. 29: p 1583.
250. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006. 5: p 525.
251. Onozawa R, Tsugawa J, Tsuboi Y, Fukae J, Mishima T, Fujioka S. The impact of early morning off in Parkinson's disease on patient quality of life and caregiver burden. *J Neurol Sci*. 2016 May 15;364:1-5.
252. Schrag A, Hovris A, Morley D, Quinn N, Jahanshahi M. Caregiver-burden in parkinson's disease is closely associated with psychiatric symptoms, falls, and disability. *Parkinsonism Relat Disord*. 2006 ;12(1): p 35-41.
253. Houyam Tibar, Khalil El Bayad, Ahmed Bouhouche, El Hachmia Ait Ben Haddou, Ali Benomar, Mohamed Yahyaoui, Abdelhamid Benazzouz and Wafa Regragui. Non-motor symptoms of Parkinson's Disease and Their impact on Quality of life in a cohort of Moroccan Patients. *Front. Neurol*. 2018. 9: p 170.
254. Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS). *Sleep Med*. 2003. 4(4): p 339-42.
255. van Hilten JJ, Weggeman M, van der Velde EA, Kerkhof GA, van Dijk JG, Roos RA. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*. 1993.5(3): p 235-44.
256. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2001. 57(8): p 1392-6.
257. Cheon SM, Ha MS, Park MJ, Kim JW. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: prevalence and awareness of patients and families. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008. 14(4): p 286-90.
258. Martinez-Martin, Anthony Schapira, Fabrizio Stocchi et al. Prevalence of Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease in an International Setting; Study Using Nonmotor Symptoms Questionnaire in 545 Patients. *Movement Disorders* 2007. 22(11): p 1623–1629.
259. Wei Chen, Zhi-Min Xu, Gang Wang, Sheng-Di Chen. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: A review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012 Temmuz. 18(5): p. 446-452.
260. Anna Sauerbier, Miguel Rosa-Grilo, Mubasher A. Qamar, K Ray Chaudhuri. Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015 Eylül. p. 1-6.

261. Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008 23(10): p 1428-34.
262. Chaudhuri KR, Prieto-Jurczynska C, Naidu Y, Mitra T, Frades-Payo B, Tluk S, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire. *Mov Disord*. 2010. 25: p 704–9.
263. Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2006. 113(4): p 211–20.
264. Heberlein I, Ludin HP, Scholz J, Vieregge P. Personality, depression, and premorbid lifestyle in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998. 64: p 262–6.
265. Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000. 48: p 938–942.
266. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000. 69: p 308–312.
267. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Nuerosurg Psychiatry* 2007. 78: p 465–469.

8. EKLER

EK- 1:

OLGU RAPOR FORMU

Çalışma kodu:

Tarih:

Hastanın adı soyadı:

Protokol numarası:

Doğum tarihi:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Eğitim durumu:

Mesleği:

Telefon:

Adres:

El dominansi: Sağ/ Sol

Özgeçmiş:

Ailede parkinson hastalığı öyküsü: Var / Yok

Hastalık başlangıç yaşı:

Hastalık süresi:

Hastalık başlangıç şekli: Tremor baskın / Akinetik rijit baskın

Toplam levodopa eşdeğer dozu:

EK- 2: Nonmotor semptom değerlendirme ölçeği- NMSQUEST Türkçe versiyonu

Adı-Soyadı:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Kurumun adı:

Parkinson hastalarında hareketle ilgili olan problemler iyi bilinir. Bununla birlikte diğer problemler hastalığın bir parçası ya da tedavi ile ilişkili olabilir. Bu problemler sizin için sıkıntı oluştuyorsa doktorunuzun bunları bilmesi önemlidir.

Aşağıdaki listede olabilecek problemler sıralanmıştır. Eğer yazılmış olan problemi son bir ay içinde yaşadığınız lütfen evet şikkını işaretleyiniz. Yaşamadıysanız hayır şikkını işaretleyiniz. Geçmişte olan ama son bir ay içinde karşılaşmadığınız problemler içinde lütfen hayır şikkını işaretleyiniz.

Son bir ay içerisinde aşağıdakilerden herhangi birini yaşadınız mı?

1- Gün içinde salya akışı oldu mu?	EVET	HAYIR
2- Tat ya da koku almada değişiklik ya da kayıp oldu mu?	EVET	HAYIR
3- Yiyecek ve içecekleri yutmada zorluk ya da boğulma ile karşılaştınız mı?	EVET	HAYIR
4- Bulantı ya da kusma oldu mu?	EVET	HAYIR
5- Kabızlık (haftada 3 defadan az gaita çıkışı olması) ya da gaita çıkışı sırasında zorluk ile karşılaştınız mı?	EVET	HAYIR
6- Fekal inkontinans yaşadınız mı?	EVET	HAYIR
7- Tuvaletten çıktığınızda bağırsaklarınızın tamamen boşalmadığını hissettiniz mi?	EVET	HAYIR
8- Tuvalete acil götürecek kadar fazla idrarınızın geldiğini hissettiniz mi?	EVET	HAYIR
9- Geceleri idrara düzenli olarak gidiyor musunuz?	EVET	HAYIR
10- Açıklanamayan ağrılar çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
11- Açıklanamayan kilo kaybınız var mı?	EVET	HAYIR
12- Daha önce olmuş olayları hatırlamada güçlük ya da yaptığınız şeyleri unutmak gibi yakınmalarınız var mı?	EVET	HAYIR
13- Etrafınızda olan olaylara ya da işlere karşı ilginiz azaldı mı?	EVET	HAYIR
14- Gerçekte olmadığını bildiğiniz sesler duyuyor ya da görüntüler görüyor musunuz?	EVET	HAYIR
15- Dikkatinizi toplamakta zorluk çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
16- Kendinizi üzgün hissediyor musunuz?	EVET	HAYIR
17- Kendinizi korkmuş, kaygılı ya da panik hissediyor musunuz?		
18- Cinsel istekte artış ya da azalma hissediyor musunuz?	EVET	HAYIR

19- Cinsel ilişkiye girmekte zorluk çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
20- Oturur ya da yatar pozisyondan kalkarken baş dönmesi, sersemlik hissi oldu mu?	EVET	HAYIR
21- Düştünüz mü?	EVET	HAYIR
22- Çalışırken, araba kullanırken ya da yemek yerken uyanık kalmakta zorluk çektiniz mi?	EVET	HAYIR
23- Gece uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte zorluk çekiyor musunuz?	EVET	HAYIR
24- Yoğun, canlı ya da korkutucu rüyalar gördünüz mü?	EVET	HAYIR
25- Uykuda konuşuyor ya da hareket ediyor musunuz?	EVET	HAYIR
26- Geceleri bacaklarınızda hoş olmayan bir duyu hissediyor ya da dinlenirken bacaklarınızı hareket ettirme ihtiyacı duyuyor musunuz?	EVET	HAYIR
27- Bacaklarda şişme var mı?	EVET	HAYIR
28- Aşırı terleme oldu mu?	EVET	HAYIR
29- Çift görme oldu mu?	EVET	HAYIR
30- Başkaları olmadığını söylediği halde size bazı şeyler olmuş gibi geliyor mu?	EVET	HAYIR
Toplam puan:		

*Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. Mov Disord. 2006 Jul;21(7):916-23

EK-3:

HAMILTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

1) Depresif ruh hali (Keder, ümitsizlik, çaresizlik, değersizlik)

0- Yok

- 1- Yalnızca soruları cevaplarken anlaşıyor.
- 2- Hasta bu durumları kendiliğinden söylüyor.
- 3- Hastada bunların bulunduğu yüz ifadesinden, postüründen, sesinden ve ağlamasından anlaşıyor.
- 4- Hasta bu durumlardan birinin kendisinde bulunduğunu konuşma sırasında sözlü ve sözsüz olarak belirtiyor.

2) Suçluluk duyguları

0- Yok

- 1- Kendi kendini kınıyor, insanları üzdüğünü sanıyor.
- 2- Eski yaptıklarından dolayı suçluluk hissediyor.
- 3- Şimdiki hastalığı bir cezalandırmadır. Suçluluk hezeyanları.
- 4- Kendisini suçlayan ya da itham eden sesler işitiyor ve/ veya kendisini tehdit eden görsel hallüsinasyonlar görüyor.

3) İntihar

0- Yok

- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.
- 3- İntiharını düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

4) Uykuya dalamamak

0- Bu konuda zorluk çekmiyor.

- 1- Bazen yattığında yarım saat kadar uyuyamadığından yakınıyor.
- 2- Her gece uyuma güçlüğü çekiyor, gece boyunca gözünü bile kırpmadığından şikayet ediyor.

5) Geceyarısı uyanmak

0- Herhangi bir sorunu yok.

- 1- Gece boyunca huzursuz ve rahatsız olduğundan şikayetçi.
- 2- Gece yarısı uyanıyor. (Herhangi bir neden olmaksızın yataktan kalkmak 2 puanla değerlendirilir.)

6) Sabah erken uyanmak

0- Herhangi bir sorunu yok.

- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

7) Çalışma ve aktiviteler

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)
- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

8) Retardasyon (Düşünce ve konuşmalarda yavaşlama, konsantrasyon yeteneğinde bozulma, motor aktivitede azalma)

- 0- Düşünceleri ve konuşması normal.
- 1- Görüşme sırasında hafif retardasyon hissediliyor.
- 2- Görüşme sırasında açıkça retardasyon hissediliyor.
- 3- Görüşmeyi yapabilmek çok zor.
- 4- Tam stuporda.

9) Ajitasyon

- 0- Yok
- 1- Elleriyle oynuyor, saçlarını çekiştiriyor.
- 2- Elini ovuşturuyor, tırnak yiyor, dudaklarını ısırıyor.

10) Psikik anksiyete

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.
- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

11) Somatik anksiyete

- 0- Yok
 - 1- Hafif
 - 2- Ilımlı
 - 3- Şiddetli
 - 4- Çok şiddetli
- Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:
Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme
Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı
Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.

- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

13) Somatik semptomlar- Genel

- 0- Yok
1- Ekstremitelerde, sırtında ya da başında ağırlık hissi. Sırt ağrıları, baş ağrısı, kaslarda sızlama. Enerji kaybı, kolayca yorulma.
2- Herhangi bir kesin şikayet 2 punla değerlendirilir.

14) Genital semptomlar (Libido kaybı, menstrüel bozukluklar vb.)

- 0- Yok
1- Hafif
2- Şiddetli

15) Hipokondriaklık

- 0- Yok
1- Kuruntulu.
2- Aklını sağlık konularına takmış durumda.
3- Sık sık şikayet ediyor, yardım istiyor.
4- Hipokondriak delüzyonlar.

16) Zayıflama (A ya da B'yi işaretleyiniz)

- A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)
0- Kilo kaybı yok.
1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.
B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde
0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

17) Durumu hakkında görüşü

- 0- Hasta ve depresyonda olduğunun bilincinde.
1- Hastalığını biliyor ama bunu iklime, kötü yiyeceklere, virüslere, aşırı çalışmaya, istirahate ihtiyacı olduğuna bağlıyor.
2- Hasta olduğunu kabul etmiyor.

Toplam HAM-D skoru:

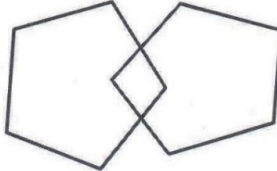
* Hamilton M. Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness. British Journal of Social and Clinical Psychology. 1967. 6 (4); p 278-296.

EK- 4:

EĞİTİMLİLER İÇİN MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Hastanın Adı Soyadı: _____	Tarih: ____/____/____	Puanı
Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)		
Hangi yıl içindeyiz?	-----	
Hangi mevsimdeyiz?	-----	
Hangi aydayız?	-----	
Bu gün ayın kaç?	-----	
Hangi gündeyiz?	-----	
Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----	
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	-----	
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	-----	
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	-----	
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	-----	
Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)		
• Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan. -----		
Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)		
• 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65) -----		
Hatırlama (Toplam puan 3)		
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan) -----		
Lisan (Toplam puan 9)		
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	-----	
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	-----	
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan	-----	
d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	-----	
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	-----	
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çiziniz; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	-----	

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 1975 Nov;12(3):189-98.



Toplam Puan (0-30): _____

* Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State" a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. Journal of Psychiatric Research 1975. 12(3): p 189-198.

EK-5:**EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ**

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkta uykularsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

	Hiçbir zaman uyuklamam	Nadiren uyuklarım	Zaman zaman uyuklarım	Büyük olasılıkla uyuklarım
Oturmuş bir şeyler okurken	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Televizyon seyrederken	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Birisiyle oturmuş konuşurken	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
İçinde olduğum araba, trafikte bir kaç dakika için durduğunda	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Normal	Normal ama artmış gün içi uykululuk	Artmış ama ılımlı gün içi uykululuk	Artmış, orta derecede gün içi uykululuk	Artmış, şiddetli gün içi uykululuk

Johns MW (1992) Sleep. 1992 Aug;15(4):376-81

Toplam Puan: _____

*Johns MW,Sleep 1992 Ağustos. 15(4): p376-81.

EK-6: PARKİNSON HASTALIK ANKETİ- 39 (PHA-39)

“Geçen ay boyunca” Parkinson hastalığı nedeniyle aşağıdakileri hangi sıklıkta yaşadınız? (Her soru için tek kutucuk işaretlenecektir.)

	Hiçbir zaman 0	Nadiren 1	Bazen 2	Çoğunlukla 3	Her zaman 4
1. Eskiden boş vaktinizde yapmaktan hoşlandığınız şeyleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
2. Tamirat, ev işleri, yemek pişirme gibi işleri yapmakta güçlük çektiniz mi?					
3. Alışveriş çantalarını taşımakta güçlük çektiniz mi?					
4. Yaklaşık 1 km yürürken güçlük çektiniz mi?					
5. Yaklaşık 100 m yürürken güçlük çektiniz mi?					
6. Ev dışında istediğiniz gibi dolaşmakta güçlük çektiniz mi?					
7. Toplum içine çıkmakta güçlük çektiniz mi?					
8. Dışarı çıktığınızda başka birinin yardımına gerek duydunuz mu?					
9. Toplum içinde düşeceğinizden korktunuz yada endişelendiniz mi?					
10. İsteddiğinizden daha fazla eve bağlı kaldınız mı?					
11. Yıkanmakta güçlük çektiniz mi?					
12. Giyinmekte güçlük çektiniz mi?					
13. Düğme iliklemek yada ayakkabı bağlamakta güçlük çektiniz mi?					
14. Okunaklı yazı yazmakta güçlük çektiniz mi?					

15. Yiyecekleri kesmekte güçlük çektiniz mi?					
16. İçecekleri dökmeden tutmakta güçlük çektiniz mi?					
17. Kendinizi kederli hissettiniz mi?					
18. Kendinizi terk edilmiş ve yalnız hissettiniz mi?					
19. Kendinizi ağlamaklı hissettiniz ya da ağladınız mı?					
20. Kendinizi kızgın ya da huysuz hissettiniz mi?					
21. Kendinizi endişeli hissettiniz mi?					
22. Geleceğinizle ilgili endişeleriniz oldu mu?					
23. Kendinizi parkinson hastalığınızı başkalarından gizlemek zorunda hissettiniz mi?					
24. Toplum içinde yemek yemeniz ya da bir şey içmeniz gereken durumlardan kaçındınız mı?					
25. Toplum içindeyken parkinson hastalığınız nedeni ile utanç duydunuz mu?					
26. Diğer insanların size göstereceği tepki nedeniyle endişelendiniz mi?					
27. Yakın kişisel ilişkilerinizde zorluk çektiniz mi?					
28. Eşinizden gerektiği kadar destek almadığınızı hissettiniz mi? (Eşiniz yoksa 'yok' yazınız)					
29. Aile ya da yakın arkadaşlarınızdan gerek duyduğunuz desteği alamadığınızı oldu mu?					
30. Gündüz ansızın uykuya daldınız mı?					

31. Kitap okur ya da televizyon seyrederken dikkatinizi toplamakta güçlük çektiniz mi?					
32. Hafızanızı zayıf hissettiniz mi?					
33. Kabus ya da uyanıkken hayaller gördünüz mü?					
34. Konuşma güçlüğüňüz oldu mu?					
35. İnsanlarla düzgün iletişim kurmakta güçlük çektiniz mi?					
36. İnsanlar tarafından gözardı edildiniz mi?					
37. Ağrılı kas krampı ya da kasılması geçirdiniz mi?					
38. Eklemeleriniz ya da bedeninizde ağrı ya da acı hissettiniz mi?					
39. Bedenizi rahatsız olacak kadar sıcak ya da soğuk hissettiniz mi? (hararet hissi/üşüme)					

Toplam Puan:

*Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson"s disease. Qual Life Res 1995. 4: p 241-248.

EK-7:

**HAREKET BOZUKLUKLARI DERNEĞİ BİRLEŞİK PARKINSON
HASTALIĞI DEĞERLEME ÖLÇEĞİ (HBD-BPHDÖ)**

Hasta Adı veya Numarası		Merkez umması	Değerlendirme Tarihi (ay/gün/yıl)	Değerlendirenin isminin Baş Harfleri
Hasta Adı ve Tarih				
1.A	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.3b	Rijidite-SaÜE
			3.3c	Rijidite-SoÜE
Bölüm 1			3.3d	Rijidite-SaAE
1.1	Kognitif tutulum		3.3e	Rijidite-SoAE
1.2	Varsanlar ve psikoz		3.4a	Parmak vurma- sağ
1.3	Depresyon		3.4b	Parmak vurma- sol
1.4	Anksiyete		3.5a	El hareketleri- sağ
1.5	Apati		3.5b	El hareketleri- sol
1.6	DOS		3.6a	Elin pronasyon supinasyonu- sağ
1.6a	Bilginin esas olarak alındığı kişi	☐ Hasta ☐ Hasta bakıcısı ☐ Hasta+hasta bakıcısı	3.6b	Elin pronasyon supinasyonu- sol
1.7	Uyku sorunları		3.7a	Ayak vurma- sağ
1.8	Gündüz uyuklama		3.7b	Ayak vurma- sol
1.9	Ağrı ve diğer duyuşsal sorunlar		3.8a	Bacak hareketleri- sağ
1.10	Örmer sorunlar		3.8b	Bacak hareketleri- sol
1.11	Konstipasyon		3.9	Sandalyeden kalkma
1.12	Ayakta dururken iç geçme		3.10	Yürüyüş
1.13	Halsizlik		3.11	Yürürken dönme
Bölüm 2			3.12	Postüral stabilite
2.1	Konuşma		3.13	Postür
2.2	Siyalare		3.14	Genel spontanlık
2.3	Çiğneme ve yutma		3.15a	Ellerde postural tremor- sağ
2.4	Yeme		3.15b	Ellerde postural tremor- sol
2.5	Giyinme		3.16a	Ellerde kinetik tremor- sağ
2.6	Hijyen		3.16b	Ellerde kinetik tremor- sol
2.7	Yazma		3.17a	İstirahat tremoru amplitüdü- SaÜE
2.8	Hobi ve diğer ince motor etkinlikler		3.17b	İstirahat tremoru amplitüdü- SoÜE
2.9	Yataкта dönme		3.17c	İstirahat tremoru amplitüdü- SaAE
2.10	Tremorun günlük etkinliklere etkisi		3.17d	İstirahat tremoru amplitüdü- SoAE
2.11	Yatağa yotıp kalkma, sandalyeye oturup kalkma		3.17e	İstirahat tremoru amplitüdü- dudak/çene
2.12	Yürüme ve denge		3.18	Tremorun devamlılığı
2.13	Dönme			Diskinezi var mıydı?
3a	Hasta ilaç kullanıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet		Bu hareketleri muzonyeyi engelledi mi?
3b	Hastanın klinik durumu	☐ Off ☐ On		Hoehn-Yahr evrelemesi
3c	Hasta levodopa alıyor mu?	☐ Hayır ☐ Evet	Bölüm 4	
3.C1	Evetse, son dozun üzerinden kaç dakika geçmiş?		4.1	Diskinezilerle geçirilen zaman
Bölüm 3			4.2	Diskineziden fonksiyonel etkinlikme
3.1	Konuşma		4.3	Off durumunda geçirilen zaman
3.2	Yüz ifadesi		4.4	Motor dalgalanmalardan fonksiyonel etkinlikme
3.3a	Rijidite- boyun		4.5	Motor dalgalanmaların karmaşıklığı
			4.6	Off dönemi ağırlı distonisi

*2016 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS).

EK-8:

EĞİTİMSİZLER İÇİN MİNİ MENTAL DURUM TESTİ

Eğitimsizler İçin Mini Mental Test (MMSE-E)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

ORYANTASYON (Her bir zaman için 10 saniye süre tanıyın, her doğru için 1 puan, toplam 10 puan)

A. Zaman	Puan	B. Mekan (Sadece tam doğru cevaba puan verin)	Puan
1. Hangi yıldayız?	-----	6. Hangi ülkede yaşıyoruz?	-----
2. Hangi mevsimdeyiz?	-----	7. Hangi kentteyiz?	-----
3. Bugün ayın kaçı?	-----	8. Bulunduğunuz semtin adı nedir?	-----
4. Hangi gündeyiz?	-----	9. Bulunduğunuz bina neresidir?	-----
5. Şu an sabah mı, öğle mi, akşam mı?	-----	10. Bu binada kaçınıcı kattayız?	-----

KAYIT HAFIZASI (toplam 3 puan)

Hastaya üç kelime söyleyeceğinizi ve siz bitirdikten sonra bunları tekrarlamasını istediğinizi söyleyin. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 3 puan)

Masa Bayrak Elbise

DİKKAT VE HESAP (toplam 5 puan)

Hastadan haftanın günlerini geriye doğru saymasını isteyin.

(Örneğin "Çarşamba'dan önce salı gelir, ondan önce ne gelir?" gibi sorularla hastayı destekleyin.)

(Hastanın toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verin)

HATIRLAMA (toplam 3 puan)

Hastaya, biraz önce sorduğunuz üç kelimenin neler olduğunu sorun.

Sırası önemli olmaksızın her doğru cevap için 1 puan verin. (Cevap için 10 saniye süre tanıyın)

LİSAN (toplam 9 puan)

A. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? Hastaya etrafındaki nesneleri göstererek ne olduklarını sorun. (20 saniye süre tanıyın, her doğru isim için 1 puan verin, toplam 2 puan)

Kol saati ve Kalem

B. Söyleyeceğiniz şu cümleyi sizden sonra tekrar etmesini isteyin: "Eğer ve fakat istemiyorum."

(Cevap için 10 saniye bekleyin. Tamamını doğru tekrarlarsa puan verin) Tam olarak tekrarlıyorsa 1 puan

C. Sizi dikkatle dinlemesini ve söylediğinizi yapmasını isteyin.

"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen."

(30 saniye süre tanıyın, her doğru işlem için 1 puan verin, toplam 3 puan)

D. Hastanın yüzünüze bakmasını ve yaptığının aynısını yapmasını isteyin.

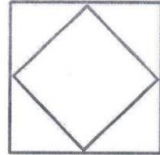
(Doğru işlem için 1 puan verin)

E. Şimdi, hastanın eviyle ilgili bir şeyler söylemesini isteyin.

(30 saniye süre tanıyın, anlamlı bir cümle için 1 puan verin)

F. Hastadan göstereceğiniz şeklin aynısını çizmesini isteyin.

(1 dakika süre tanıyın, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verin)



Toplam Puan (0-30):
(Kesme Değer: 24) .-----

*Ertan T, Eker E, Güngen C et al (1999) Int. Symp. on Neurophy.&Neurophysio.Ass. of Mental and Behavioral Disorders.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Yeliz Kıyak
Soyadı : Keçeli
Doğum Yeri ve Tarihi : Adana/14.10.1990

Eğitimi

2008-2014 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
2015-2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar
Türk Nöroloji Derneği

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:

1. Bülent Cengiz, Halit Fidancı, Yeliz Kıyak Keçeli, Hande Baltacı, Reha Kuruoğlu;
Impaired short and long latency afferent inhibition in ALS, Muscle & Nerve 2019 ;
59 (6); 699-704
2. Halil Can Alaydın, Doğa Vurallı, Yeliz Kıyak Keçeli, Ezgi Can, Bülent Cengiz,
Hayrünnisa Bolay Belen; Reduced Short Latency Afferent Inhibition Indicates
Impaired Sensorimotor Integrity During Migraine Attacks in Headache: The Journal
of Head and Face Pain 2019