T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği



İdiyopatik Parkinson Hastalığında Görülen Uyku Bozukluklarının Uyku Değerlendirme Ölçekleri ve Serum Melatonin Düzeyi ile İlişkisi

Dr. H. Armağan UYSAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Uzm. Dr. Yaşar Zorlu
Eğitim ve İdari Sorumlusu

İZMİR, 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

İdiyopatik Parkinson Hastalığında Görülen Uyku Bozukluklarının Uyku Değerlendirme Ölçekleri ve Serum Melatonin Düzeyi ile İlişkisi

Dr. H. Armağan UYSAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

DANIŞMAN
Uzm. Dr. Yaşar Zorlu
Eğitim ve İdari Sorumlusu

İZMİR, 2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İzmir İli Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği

İdiyopatik Parkinson Hastalığında Görülen Uyku Bozukluklarının Uyku Değerlendirme Ölçekleri ve Serum Melatonin Düzeyi ile İlişkisi

Dr. H. Armağan UYSAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

İZMİR, 2014

TEŞEKKÜR

Nöroloji eğitimimin her noktasında hem bilimsel hem de manevi anlamda her türlü desteği veren, hastanedeki en yoğun günlerimde tıbbi hocalığının yanında akıl hocalığı da yaparak işimi en doğru şekilde yapmama yardımcı olan, her anlamda tecrübelerinin bana büyük katkı sağladığı, yetişmemde büyük emeği geçen tez hocam sayın Dr. Yaşar ZORLU' ya,

Tezimin hazırlanması sırasında her fırsatta kapısını aşındırdığım; sabrı, bilgisi ve desteğiyle her zaman yanımda olan Dr. Bedile İrem TİFTİKÇİOĞLU' na,

Bilgi, tecrübelerinden yararlandığım, ilerideki çalışma hayatımda beni daha iyi bir hekim yapabilmek için her türlü çabayı göstermiş tüm Eğitim Görevlisi ve Uzmanlarımıza,

Kendimi evimde gibi hissettiren, kardeşliklerini hep duyumsadığım gerek benden kıdemli ve uzman olmuş, gerekse henüz asistan olan tüm hekim arkadaşlarıma,

Asistanlık eğitimim boyunca koşulsuz desteklerini bir gün bile esirgemeyen bu tezin çıkmasında çok büyük katkıları olan değerli sağlık memurlarına, hemşirelere ve diğer yardımcı sağlık personeline,

Hekimlik yolculuğumda maddi, manevi hiçbir desteğini esirgemeyen ve her konuda uzakta da olsalar nefeslerini hissettiğimaileme,

Bir hekim için belki de en zorlu süreç olan asistanlık sürecinde kahrımı çeken, gerek zor günlerimde gerekse iyi günlerimde desteğini hep sırtımda hissettiğim hayat arkadaşım Fzt. Didem UYSAL' a teşekkürü bir borç bilirim.

Umarım bu uzmanlık bir bitiş değil, güzel bir hayatın başlangıcı için ilk adım olur.

Saygılarımla,

Dr. H. Armağan UYSAL

İZMİR 2014

ÖZET

İdiyopatik Parkinson hastalığında görülen uyku bozukluklarının uyku testleri ve melatonin hormonu ile ilişkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, İzmir Kamu Hastaneleri Birliği Kuzey Genel Sekreterliği, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, İzmir, 2014.

Giriş: İdiyopatik Parkinson Hastalığı (IPH) sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan birisidir. Hastalığın seyri boyunca her evrede ortaya çıkabilen motor olmayan belirtilerden birisi de uyku bozukluklarıdır.Parkinson hastalarında çeşitli uyku bozuklukları, uykuyu engelleyen ve/veya bölen hastalık semptomlarına, ilaç yan etkilerine ya da hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri doğrudan etkilemesinin sonucunda gelişebilir. Melatonin ve diğer uyku hormonlarında oluşan değişiklikler de uyku bozuklukları üzerine etkilidir.

Amaç: Uyku bozukluğu tanısı olmayan Parkinson hastaları ile yaş ve cinsiyet dağılımı açısından denk sağlıklı kontrol bireylerinin, uyku değerlendirme ölçekleri, ve serum melatonin hormon düzeyleri açısından karşılaştırılmaları amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimiz *"Hareket Bozuklukları Polikliniğinde"*İPH tanısı ile izlenenek nörolojik ve endokrinolojik hastalık tanısı olmayan, 50 yaş üzerinde olup, çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 40 hasta (K/E:19/20) ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, bilinen primer uyku bozukluğu tanısı ya da kronik bir nörolojik ve endokrinolojik hastalığı olmayan 40 sağlıklı birey (K/E:20/20) çalışmayadahil edilmiştir.Parkinson hastalarının muayene bulguları UPDRS ve Hoehn-Yahr klinik evreleme testleri ile değerlendirilmiştir. Tüm bireylerden saat 00.00 ve 05.00'te ~~alınan~~serum melatonin düzeyleri ölçülmüştür. İki grup demografik özellikler, uyku değerlendirme ölçekleri ve serum melatonin düzeyleri açısından birbiriyle kıyaslanmıştır.

Bulgular:Hastaların UPDRS skoru ortalama 33.10±17.56 (min-maks:4–67) iken, Hoehn-Yahr skalasına göre evreleri ise ortalama 2.14±1.08 (min-maks: 1–4) idi. Hastalar ile sağlıklı bireyler Pittsburg uyku kalite indeksi ve Epworth uykululuk skalalarına göre karşılaştırıldığında iki grup arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (<0.001).Saat 00.00'da Parkinson hastalarının melatonin değeri ortalama 16.16±16.87pg/ml iken sağlıklı bireylerde ortalama21.28±21.89pg/ml; saat

00.05'de Parkinson hastalarında melatonin değeri ortalama 15.49±15.05pg/ml iken sağlıklı bireylerde 19.43±29.54pg/ml olarak bulundu. Gece farklı iki saatte bakılan serum melatonin düzeyleriParkinson hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük bulunmuş olmasına karşın bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.Ayrıca hastalarınPittsburg uyku kalitesi indeksi skorları ile her iki melatonin ölçümü arasında da anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Öte yandan, hastalarınEpworth uykululuk skorları ile saat 05.00'te ölçülen serum melatonin düzeylerindeki düşüşarasında anlamlı fakat zayıf bir doğrusal korelasyondan bahsedilebilirken (r=-0.353, p=0.025),gece 00.00'da yapılan melatonin ölçümlerinde anlamlı bir ilişki yoktu.

Tartışma:İdiyopatik Parkinson hastalarında motor olmayan belirtiler sorgulandığında saptanabilir ve hastanın yaşam kalitesini motor semptomlar kadar etkiler. iPH'da % 20 oranında uyku bozukluğu varlığı kabul görür. Uyku bozukluğunda, hastalığın semptomları, tedavide kullanılan ilaçlar, melatonin ve oreksin gibi bazı hormonlar ile noradrenerjik ve seratoninerjik sistemlerde oluşan değişiklikleri içeren kompleks bir mekanizmanın rolü olduğu düşünülür. Pittsburg uyku kalite indeksi ve Epworth uykululuk skalaları tanıda oldukça güvenilir sonuçlar verirken serum melatonin düzeyi uyku bozukluğunu saptamada tek başına anlamlı bir veri olarak görülmez. Melatoninin diğer hormonlar (oreksin vb.) ve sistemler (noradrenerjik, seratoninerjik vb.) ile birlikte, daha büyük ve daha homojen hasta gruplarında değerlendirilmesi ile anlamlı verilere ulaşılabileceği kanısındayız.

ABSTRACT

The realtionship between sleep evaluation scales and serum mealtonin levels diagnosed with Idıopathic Parkinson Disease sleep disorder. Republic of Turkey, Ministry of Health, Turkish Community Hospitals Cooperation, Izmir Community Hospitals Union, Northern Secretary, Izmir Tepecik Education and Research Hospital, Neurology Clinic, Thesis in Neurology, Izmir, 2014.

Intoduction: Idiopathic Parkinson Disease (IPD) is one of the most common neurodegenerative diseases. Sleep disorder is one of the non-motor complications, seen during the entire course of the disease, in every clinical stage. Various sleep disturbances might be related to either disease symptoms by interrupting sleep course, adverse effects of medications, or distruption of central regions of sleep control directly by disease pathophysiology. Alterations in melatonin and other various sleep hormone levels affect the sleep regulation.

Objective: We aimed to compare patients diagnosed with Parkinson's disease whom do not have sleep disorders together with age and sex matched healthy controls for sleep evaluation scales and serum melatonin levels.

Methods: A total of forty-patients (F/M:19/20) diagnosed with IPD and registered in our "Movement Disorders Out-patient Clinic", whom are above 50-years of age and not diagnosed with any other neurological or endocrinological diseases, and forty-healthy, age and sex-matched control subjects (F/M:20/20) without any neurological, endocrinological or sleep disorders were included in the study. Clinical evaluation of patients were done using UPDRS and Hoehn-Yahr Scales. Serum melatonin levels were measured in blood samples taken at 00:00 and 00:05 hours in all subjects. Two groups were compared for demographical data, sleep evaluation scales and serum melatonin levels.

Results: The mean UPDRS score in patients was 33.10±17.56 (min-max:4–67). The mean Hoehn-Yahr scale score was 2.14±1.08 (min-maks: 1–4). There was a statistically significant difference between the two groups in terms of Pittsburg Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale (<0.001). The mean serum melatonin level at 00:00 hours was 16.16±16.87 pg/ml in patient group and 21.28±21.89 pg/ml in control group. The mean serum melatonin level at 00:05 hours was15.49±15.05

pg/ml in patient group and 19.43±29.54 pg/ml in control group. Although the serum melatonin levels at two different time points during night time were lower in patients with IPD compaterd to healthy controls, these differences did not reach statistical significance($p>0.05$). there was no significant correlation between the Pittsburg Sleep Quality Index scores and serum melatonin levels in patient group.On the other hand, there was a significant but weak correlation between Epworth sleppiness scale scores and the decrease in serum melatonin levels at 00:05 hours in patient group ($r=-0.353$, $p=0.025$), but not between serum melatonin levels at 00:00 hours.

Discussion: Non-motor symptoms, which affect the quality of life as the motor symptoms can easily be detected by query in patients with IPD. Sleep disturbanceshave been reported in almost 20% of patients. A complex interaction, including the clinical symptoms, the drugs used, disturbances in hormone systems such as melatonin and orexin together with the disturbances in noradrenergic and serotonergic systems, affects thesleep regulation in patients with IPD. Although the sleep evaluation questionaires such as Pittsburg Sleep QualityIndex and Epworth Sleepiness Scale provide highly sensitive informationon sleep disorders, the serum melatonin levels do not. We suggest analysis of melatonin levels in highly-selected (homogenous) patient populations could provide much relevant results.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
EKLER DİZİNİ	xii
GİRİŞ	1
AMAÇ	2
GENEL BİLGİLER	3
1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı	3
2. Epidemiyoloji	4
3. Parkinsonizm Sınıflaması	6
4. Parkinson Hastalığı' nın Nöroanatomik Mekanizmaları	7
5. Parkinson Hastalığı' nda etyoloji	9
a. Genetik Faktörler	9
b. Yaş	10
c. Cinsiyet	11
d. Travma	11
e. Çevresel Risk Faktörleri	11
6. Parkinson Hastalığı' nın Nöropatolojisi	12
7. Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri	12
a. Parkinson Hastalığı'nın Kardinal Bulguları	15
i. Bradikinezi	15
ii. Tremor	15
iii. Rijidite	16
iv. Postural İnstabilite	17
b. İPH'nın Sekonder Bulguları	17
8. İdiopatik Parkinson Hastalığında Tanısal Yaklaşım	18

9. Parkinson Hastalığında Non-Motor Bulgu Patogenezi 21
10. Parkinson Hastalığı' nda Görülen Uyku Bozuklukları 21
a. Uykusuzluk 22
b. Gün İçi Aşırı Uykululuğu 22
c. REM Uyku Davranış Bozukluğu 22
d. Huzursuz Bacak Sendromu – Peryodik Bacak Hareketleri 23
11. Uykunun Nörobiyolojisi 23
12. Melatonin Hormonu ve Uyku Üzerine Etkileri 27
13. Uyku Testleri 31
a. Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ) 31
b. PUKÖ' nin 7 Bileşeni 32
c. Epworth Uykululuk Testi 33
14. Çalışmanın Hedefi 34
GEREÇ VE YÖNTEM 35
SONUÇLAR 37
1. Demografik Veriler 37
a. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı 37
b. Hasta Grubunun İPH' 38
2. Uyku Ölçeklerinin Değerlendirmeleri 41
3. Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi 43
4. Uyku Ölçekleri ile Melatonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi 44
TARTIŞMA 45
KAYNAKLAR 48
EKLER 60

SİMGELER ve KISALTMALAR

ARAS	Asendan Retiküler Aktive Edici Sistem
BG	Bazal Gangliyon
DA	Dopamin
DRN	Dorsal Raphe Nukleus
EEG	Elektroensefalografi
EMG	Elektromyografi
EOG	Elektrookülografi
EKG	Elektrokardiyografi
GABA	Gamma–aminobütirik asit
GGİPH	Genetik Geçişli İdiyopatik Parkinson Hastalığı
GPe	Globus Pallidus eksterna
GPi	Globus Pallidus interna
HIOMT	Hidroksiindol-O-Metiltransferaz
İPH	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
LC	Lewy Cisimciği
L-DOPA	Levodopa
LDT	Lateral Dorsal Nukleus
LN	Lewy Nöriti
MOB	Motor Olmayan Belirtiler
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidrobiopterin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NINDS	Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü
NREM	Non –REM periyod
ODİPH	Otozomal dominant İdiyopatik Parkinson Hastalığı
ORİPH	Otozomal resesif İdiyopatik Parkinson Hastalığı
PH	Parkinson Hastalığı
PPN	Pedinkulopontin nukleus
RDB	REM Uyku Davranış Bozukluğu
REM	Rapid Eye Movement (Hızlı göz hareketleri)
SNk	Substansia nigra pars kompakta

SNr	Substansia nigra pars retikulata
STN	Subtalamik Nukleus
UK Brain Bank	Birleşik Krallık Beyin Bankası
VA	Ventral anterior talamus çekirdeği
VL	Ventral lateral talamus çekirdeği
UPDRS	Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 1:	Parkinson hastalığının nöroanatomik mekanizmaları	8
Şekil 2:	Melatonin sentez basamakları ve görev alan enzimler	29
Şekil 3:	Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre dağılım grafiği	38
Şekil 4:	Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Evrelemesine göre dağılım grafiği	39
Şekil 5:	Parkinson hastalarının hastalık süresine ve cinsiyete göre dağılım grafiği	40

TABLOLAR DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 1.	Parkinsonizm Sınıflaması	**5**
Tablo 2.	Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri	**14**
Tablo 3.	Parkinson hastalığı için Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (NINDS) tanı kriterleri.	**19**
Tablo 4.	Parkinson hastaları ve kontrol bireylerinin yaş ve cinsiyet özellikleri	**37**
Tablo 5.	Parkinson hastalarınınhastalığa ait özellikleri	**39**
Tablo 6.	Parkinson hastalarının kullandıkları ilaçların dağılımı	**41**
Tablo 7.	Parkinson hastaları ve kontrol gruplarınınuyku değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırılması	**42**
Tablo 8.	Hasta ve kontrol gruplarında uyku değerlendirme ölçeklerine göre uyku bozukluğunu düşündüren hastaların karşılaştırılması	**42**
Tablo 9.	Hasta ve kontrol bireylerinin serum melatonin düzeylerine göre karşılaştırılması	**43**
Tablo 10.	Uyku ölçekleri ve melatonin düzeylerinin karşılaştırılması	**44**

EKLER DİZİNİ

		Sayfa
EK 1	Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	**60**
EK 2	Epworth Uykululuk Skalası	**65**

GİRİŞ

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan birisidir. Parkinson hastalığının beyinde dopaminerjik ve non-dopaminerjik hücrelerin ölümü nedeniyle ortaya çıktığı bilinmektedir. Nigrostriyatal dopaminerjik nöronların tutulumu, hastalığın motor belirtileri ile ilişkilidir [Jankovic, 2008]. Hastalığın major bulguları istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural insitabilitedir [Jankovic ve ark, 2008]. Parkinson hastalarının büyük çoğunluğunda rastlanabilen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen motor olmayan belirtiler (MOB) ise, İPH patolojisinin, dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması sonucu gelişmektedir [Poewe ve ark, 2007]. Bu belirtiler IPH'nın seyri sırasında her evrede görülebilen depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları, otonomik ve duysal bozukluklar gibi çeşitli MOB'lerdir [Rabinstein ve ark, 2007]. Bu semptomlar Parkinson hastalarında %88'e varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor semptomlardan daha fazla etkileyebilirler[Simuni ve ark, 2008].

Parkinson hastalarında oldukça çeşitli uyku bozuklukları, uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaç yan etkileri veya direkt hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişebilir [Abdelgabar, 2003; Goetz, 1986]. Bir uyku hormonu olan melatoninin, total uyku süresinden çok uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisine ve termoregülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür [Tsuzuki ve ark, 2004]. Uyku sorunu olan kişilerde, hızlı göz hareketleri (REM) düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromunda, gecikmiş uyku fazı sendromunda, uyku sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljisi olanlarda melatoninin kullanılmasının uyku süresini ve kalitesini arttırdığı bildirilmiştir [Tsuzuki ve ark, 2004; Russel, 2003].

AMAÇ

Uyku bozukluğu şikayeti olan İPH hastalarında melatonin seviyesinin ve uyku testlerinin uyku bozuklukları ile ilintisini gösteren çalışma az sayıdadır. Bu çalışmada kliniğimiz *Hareket Bozuklukları Polikliniğinde* takip edilen ve uyku bozukluğu tanısı olmayan elli yaş üstünde İPH olguları ile yaş ve cinsiyet bakımından denk, kronik nörolojik ya da endokrinolojik hastalık tanısı olmayan elli yaş üstünde sağlıklı kontrol bireylerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Bu çalışmada amaç, uyku bozukluğu tanısı olmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol bireylerinin serum melatonin hormon düzeyi, uyku testleri, UPDRS, Hoehn-Yahr skalaları ile olası farklarını ortaya koyarak, hastaların uyku test puanları ve Parkinson Hastalığı değerlendirme ölçekleri ile korelasyonunu incelemektir. Seçilen uyku testleri daha önceden ülkemizce valide edilen testlerden oluşurken Parkinson hastalığı değerlendirme ölçekleri uluslararası merkezlerce kullanılan ölçeklerden oluşmaktadır.

GENEL BİLGİLER

1. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

James Parkinson 1817' de yayınlanan ve daha sonra hastalığın kendi adıyla anılmasına yol açan yazısında '' Titrek Felç '' başlığı altında istirahat tremoru, gövdede öne eğik postür, gittikçe hızlanan yürüyüş, dizartri, disfaji ve konstipasyon semptomlarından söz etmiştir [Parkinson, 1817]. Ancak daha sonra Charcot Parkinson Hastalığında (PH) kas gücününü genellikle korunduğunu ifade ederek "Titrek Felç" adının yanıltıcı olduğunu söylemiştir. PH öncelikle hareket sistemi işlev bozukluğu olarak kabul edilmesine karşın diğer sistemlerle ilgili belirti ve bulgular da sıklıkla görülmekte ve özellikle ileri evrelerde sorun oluşturmaktadır. Bu belirtiler arasında apati, bradifreni, anksiyete bozukluğu, emosyonel dalgalanmalar, depresyon, demans, psikoz, uyku bozuklukları gibi davranış ile ilişkili olanların yanı sıra postüral hipotansyon, paroksismal terleme ve ateş basması, kabızlık, mesane, sfinkter ve cinsel işlev bozuklukları gibi otonom sistem işlev bozukluğu ve yorgunluk, kilo kaybı gibi özgün olmayan yakınmalar sayılabilir [Jankovic, 2003].

İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), genellikle 60 yaş üzerinde ortaya çıkan, klinik olarak istirahat tremoru, dişli çark rijiditesi, bradikinezi ve postural reflekslerde bozulma ile karakterize progresif bir hastalıktır [Fahn ve ark, 2000]. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla biraz daha fazladır (E/K:3/2) [Waters, 2000].

Parkinsonizm, tek bir etyolojiden daha çok klinik bir antitedir, belli bir hastalıktan çok bir dizi belirtilerle giden bir tabloyu adlandırmak amacıyla kullanılır [Poewe ve ark, 2007]. İdiyopatik Parkinson Hastalığı özgün patolojisi, klinik tablosu ve dopaminerjik tedaviye verdiği belirgin yanıt ile ayırt edilir. Bu durum İPH tanısı için tedavi edilebilirliği önemli bir kriter haline getirdiği gibi, tanısının doğru koyulmasını da tedavi başarısının en önemli koşuluna dönüştürmektedir. Çünkü IPH farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır [Rajput ve ark, 1997].

PH'da etiyopatogeneze yönelik çalışmalar genetik, hayvan modelleri ve insan otopsi çalışmalarından oluşur. Bu nedenle kesin tanı otopsi sırasında nigrostriatal dopaminerjik nöron kaybı ve etkilenen bölgedeki aksonal Lewy nöritleri (LN) ile intrasitoplazmik Lewy cisimciklerinin (LC) tanınmasına dayanır [Przedborski, 2007]. Günümüzde bu hastalığın semptomlarının gelişmesinden sorumlu nigral dejenerasyonun nedeni bilinmemektedir [Le Witt, 2000]. İPH, tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığı olup, ortalama 50-60 yaşlarında başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte yavaş olarak ilerlemektedir [Rajput ve ark, 1997; Taner ve ark, 1997]. İPH, nadir olarak genç yaşlarda da başlayabilir, tüm hastaların %5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir [Ross ve ark, 1996].

2. Epidemiyoloji

İPH tipik olarak orta ve ileri yaşın hastalığıdır. Ortalama 50-60 yaşlarda başlayıp, yaklaşık 10-20 yıllık bir süreçte progressif olarak ilerlemektedir [Raming ve ark, 1986; Taner ve ark, 1997]. Hastalık nadiren genç yaşlarda da başlayabilir, tüm hastaların %5'inde hastalığın 40 yaşından önce başladığı bilinmekte ve "Erken Başlangıçlı Parkinson Hastalığı" olarak tanımlanmaktadır [Raming ve ark, 1997]. Yirmi yaşından önce başlayanlar "Juvenil Parkinsonizm" adını alır. İnsidans ve prevalans yaşla birlikte yükselir. Erkeklerde biraz daha sıktır. 65 yaş üstü populasyonun %1'ini etkiler [Rajput ve ark, 2003]. En güvenilir insidans değerlerinin elde edildiği Rochster, Minnesota'da 1935-1990 yılları arasında yapılan değişik çalışmalarda, parkinsonizm insidansının büyük bir değişiklik göstermeksizin 18,2-20,5/10.000 arasında değiştiği görülmüştür [Jankovic, 2008].Değişik toplumlarda yapılan çalışmalarda parkinsonizm prevalansı için de 18-328/100.000 arasında değişen rakamlar bildirilmektedir[Raming ve ark, 1986; Rajput, 1997].Parkinsonizm tablolarının en sık görülen formu olarak, bu oranların yaklaşık %75-80' ini IPH olguları oluşturmaktadır. Eskişehir' de yapılan bir çalışmada Türkiye için prevalans değeri 111/100.000 olarak bildirilmiştir[Torun ve ark, 1995]. Avrupa' da 5 ayrı ülkede yapılan ortak bir çalışmada (Europarkinson Collaborative

Study) 65 yaş üzerinde total parkinsonizm prevalansı 2.3/100 ve IPH prevalansı 1.6/100 olarak bulunmuştur [De Rijk ve ark, 1997].

Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilse de, genel olarak parkinsonizmin yıllık insidansının 4,5-21/100000 arasında değiştiği bilinmektedir[Raming ve ark, 1986; Taner ve ark, 1997]. Hastalığın prevelans değerleri değişkenlik göstermektedir ve yapılan bir çalışmada 80,6-187/100.000 olarak bildirilmiştir [Harada ve ark, 1983].

3. Parkinsonizm Sınıflaması

Parkinsonizm değişik nedenlere (Tablo1) bağlı olarak ortaya çıkabilir [Apaydın, 1999].

Tablo 1. Parkinsonizm Sınıflaması

1.Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm
a) Parkinson Hastalığı
b) Jüvenil Parkinsonizm
2. Sekonder (Edinsel, semptomatik) Parkinsonizm
a) İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virüs enfeksiyonu, AIDS
b) İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (antipsikotikler, antiemetikler), rezerpin, tetrabenazin, alfa-metil dopa, lityum, flunarizin
c) Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, metanol, etanol
d) Vasküler: Multienfarkt demans, Binswanger Hastalığı
e) Travma: Boksör ensefalopatisi
f) Hipoksi
g) Metabolik: Paratiroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon
h) Hemiparkinsonizm-hemiatrofi
i) Diğer: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

3. Heredodejeneratif Parkinsonizm

a) Huntington Hastalığı

b) Wilson Hastalığı

c) Haller Vorden- Spatz Hastalığı

d) Familyal Olivopontoserebellar atrofi

e) Familyal bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr Hastalığı)

f) Seroid-lipofuksinoz

g) Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı

h) Machodo-Joseph Hastalığı

i) Periferik nöropatili ailesel parkinsonism

j) Nöroakantositozis

k) Lubag (Filipino X' e bağlı distoni ve parkinsonizm tablosu)

l) Striatal nekrozlu mitokondrial sitopatiler

4. Parkinson Plus Sendromlar

a) Progresif supranükleer paralizi (PSP)

b) Kortikobazal-gangliyonik dejenerasyon (KBGD)

c) Multisistem Atrofiler (MSA)

1. Shy-Drager sendromu (SDS/MSA-A)
2. Striatonigral dejenarasyon (SND/MSA-P)
3. Sporadik olivopontoserebellar atrofi (OPCA/MSA-C)

d) Guam'ın parkinsonizm-demans-ALS kompleksi (PDACG)

e) Parkinsonizm-primer demans kompleksi

f) Progresif pallidal atrofi – pallidonigral dejenerasyon

g) Pallidopiramidal hastalık

4. İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın Nöroanatomik Mekanizmaları

Bazal gangliyonlar (BG), büyük bir çekirdek grubudur ve serebral hemisferin ventromedialinde yerleşmiştir. Ana parçalarını kaudat nukleus, putamen ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer iki subkortikal çekirdek, subtalamik nukleus ve substansiya nigra (SN) -pars kompakta ve pars retikülata-, bazal gangliyonların spesifik kısımlarından olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel olarak ilgilidirler [Wooten, 1997].

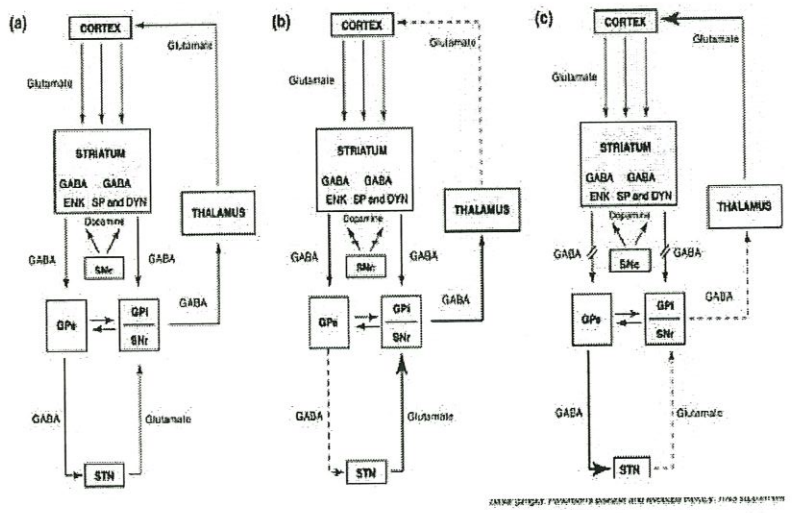
Ana görevi kontrol, ince ayar ve modülasyon olduğu düşünülen BG' lar bu işlevi yerine getirebilmek için kontrol edeceği ve ince ayarını yapacağı bölgelerden bilgi almak (afferent uyarılar) ve o bölgelere bilgi vermek (efferent uyarılar) durumundadır.

Afferent girdilerin önemli bir kısmı frontal korteksten (motor korteks, premotor alan, suplamenter motor alan, singulat korteks, dorso-lateral ve orbito-lateral frontal korteks) bir kısmı da parietal korteksten gelir. Bu afferent sinyallerin BG' lara giriş yaptığı tek kapı, striatumdur (putamen, nukleus kaudatus ve ventral striatum). İşlem gören bilgilerin BG' lardan çıkış kapıları globus pallidus internus (GPi) ve substansiya nigra pars retikülata (SNr)' dır.

Efferent sinyallerin çok büyük bir kısmı ise BG' lardan talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler. Serebral korteks ve bazal gangliyonlar arasında biri direkt diğeri indirekt olmak üzere iki yol vardır. Direkt yol korteksin aktivitesini arttırırken, indirekt yol inhibe eder. Direkt yolda korteksten putamene giren sinyaller BG içindeki diğer yollara uğramadan doğrudan çıkış kapısına yani Gpi ve SNr' ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolda ise korteksten putamene giren sinyaller globus pallidus eksternus (GPe), subtalamik nukleus (STN) ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani Gpi/SNr' ye yönelirler ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler.

Direkt yol gabaerjiktir (inhibitör) ve nöropeptid olarak tachykinin (Substans P/dinorfin) içerir. Hücre gövdelerinde esas olarak D1 reseptörü vardır. SN ve globus pallidus' un internal segmentini innerve eder. İndirekt yolda gabaerjiktir, nöropeptid olarak enkefalinleri içerir. Hücre gövdelerinde D2 reseptörlerini bulundurur. Globus pallidusun eksternal segmentini innerve eder. Dopamin D1 tipindeki reseptörlere bağlandığında uyarıcı, D2 tipindeki reseptörlere bağlandığında ise inhibe edici etki yapar. Sonuç olarak dopamin, direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolda arttırır ve korteks aktive olur. Normalde bu iki yol dengededir. Ancak İPH' da dopamin azalması sonucunda bu denge indirekt yolun lehine bozulur. Sonuçta talamus üzerine indirekt yolun artmış etkisi ortaya çıkar. Bazal gangliyonlardan talamusa çıkışın artması sonucunda kortikal aktivasyonda azalma olur (Şekil 1). Yeni araştırmalar daha komplike yolakların ve bazal 14 gangliyon yapılarının etkileşim halinde olduğunu, normal beyinde bazal gangliyonlardaki bilgi akışının bağımsız ve paralel döngülerle olurken İPH' da ise bu döngülerin kırıldığı, aktif ve senkronize hale geldiği bildirilmiştir [Zileli, 1989; Taner, 1998].

Şekil 1. Parkinson hastalığının nöroanatomik mekanizmaları



Grafik 1: a) Bazal gangliyonların normal işleyiş mekanizmaları, b) SNc'deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması, c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı

5. İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nda Etiyoloji

Beyin hücreleri çok zor yenilendikleri ve sıklıkla büyük miktarda enerjiye ihtiyaç duyduklarından zarar verici ajanlara karşı çok hassastırlar. Tüm insanlarda yaşamları boyunca dopaminerjik nöronlar yavaş bir şekilde azalma gösterir [Nestler ve ark, 2001]. Dopaminerjik nöronların %60-65' inin kaybı sonucu striatal dopamin seviyesinin %80-85 oranında azalmasıyla İPH' nın klinik belirtileri ortaya çıkar [Ozansoy ve ark, 2004]. 80 yaşın üzerinde %1-2 oranında İPH saptanır [Ottler ve ark, 1999]. Bu hücrelerin ölüm oranı ve hızının bazı insanlarda artmış olmasının nedeni; genetik faktörler, viral epidemiler ve çevresel toksinlerdir. Genetik faktörler sıklıkla genç hastalarda saptanır. İki gen defekti hastalığın ortaya çıkışıyla ilintili bulunmuştur; alfa sinüklein ve parkin [Ozansoy ve ark, 2004].

Bununla beraber İPH sıklıkla ailesel değil sporadiktir. Diğer genetik faktörler mitokondrial DNA defektleridir ki bunlar enerji üretiminde ve maternal geçişde bozulmalardır. Mitokondrial hasarlanma kişinin yaşamı boyunca birikir ve enerji eksikliğine yol açarak nöron ölümüne neden olur [Nestler ve ark, 2004; Ottler ve ark, 1999]. Genetik ve biyokimyasal veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin İPH' nın patogenezinden sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir [Samuel, 1998]. Ubiquitin/proteozom sistemi hücredeki protein yıkımı faaliyetinin önemli bir kısmından sorumludur. Bu sistemin herhangi bir şekilde sekteye uğraması hücrede stres yaratmakta, bu da bir takım patolojik olayları tetiklemektedir [Ozansoy ve ark, 2004].

Genetik Faktörler: Parkinson hastalarının %15' inde, en az bir birinci derece akrabada İPH vardır. İkiz çalışmalarında monozigotik ikizlerde %8, dizigotik ikizlerde %5 oranında İPH görüldüğü bildirilmiştir. Genetik geçişli Parkinson hastalığı (GGİPH), otozomal dominant (ODİPH) ve otozomal resesif (ORİPH) olmak üzere iki gruba ayrılır. ODİPH geç-başlangıçlıdır (ortalama 52 yaş), ORİPH' da ise başlangıç yaşı 45' ten düşüktür. Bu gruba dâhil edilen Jüvenil PH' nın başlangıç yaşı ise 21' in altındadır[Vila ve ark, 2004; Bertoli- Avella ve ark, 2004]. Bugüne kadar genom üzerinde genetik geçişli İPH' ya neden olan 18 lokus

tanımlanmıştır, bunlardan halen oniki tanesinde sorumlu gen bulunabilmiştir[Satake ve ark, 2009].

Olgulardan ODİPH olanların incelenmesiyle tanımlanan bu lokus ve gen, genetik geçişli İPH' da bulunan ilk gendir. Bu gen üzerindeki üç nokta mutasyonu ODİPH olan olguların bir kısmından sorumludur. Üç nokta mutasyonunun yanısıra α-sinüklein geninin duplikasyon ve triplikasyonu (PARK 4) sonucu ortaya çıkan patolojiler de tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçiş gösteren bu patolojiler eğer duplikasyon ise, İPH şeklinde ortaya çıkmakta, triplikasyon ise klasik İPH semptomlarına bazı atipik durumlar (demans ve halüsinasyonlar gibi) eşlik etmekte ve başlangıç yaşı daha erken olup, hastalık daha hızlı ilerlemektedir. Bu bulgular gen dozajı fenomeninin patolojik etkilerini gündeme getirmektedir [Chartier-Harlin ve ark, 2004; Ibanez ve ark, 2004].

Alfa-sinüklein geni 140 amino asit içerir ve presinaptik bir proteini kodlar. Beyinde yaygın olarak ifade edilen α-sinüklein proteininin hücre içinde yaptığı görev tam olarak bilinmemekle birlikte, nörotransmitter taşıyan veziküllerin aksonlar boyunca iletilmesinde rol oynadığı sanılmaktadır [Ibanez ve ark, 2004]. Proteinin serbest halde belirgin bir konformasyonu olmadığı, veziküllere bağlı durumdayken ise α-heliks yapısı kazandığı bilinmektedir. Alfa-sinüklein proteininin hücre zarına bağlanarak fosfolipaz D aktivitesini modüle ettiği ve bu yolla sinaptik veziküllerin salınımını düzenlediği düşünülmektedir. Söz konusu gende bulunan mutasyonların proteinin veziküllere bağlanma kapasitesini azalttığı gösterilmiştir [Vila ve ark, 2004].

İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın etyolojisi ve hücre kaybına neden olan patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan birçok klinik araştırmalar göstermiştir ki, İPH' da çevresel faktörlerin yanı sıra kalıtsal özelliklerin de önemli bir rolü vardır [Payami ve ark, 2002].

Yaş: İdiyopatik Parkinson Hastalığında klinik belirtilerin ortaya çıkması için, striatumdaki dopamin düzeyinin %60-70' den fazla azalma

göstermesi gerektiği saptanmıştır [Gassen, 1997]. SNr' daki pigmentli nöronların toplam sayısının, yaşa göre eşlendirilmiş kontrollerdekinin %31' ine düştüğü bulunmuştur [Gibb, 1994]. 40 yaşından önce, İPH ender olmasına rağmen 50 yaştan sonra insidansta giderek artma görülür ve 85 yaştan sonra da artma devam eder [Adler, 2000]. 40 yaşın altında başlayan olgular "Erken Başlangıçlı İPH", 20 yaşından önce başlayan olgular "Jüvenil Parkinson Hastalığı" olarak tanımlanır. Jüvenil parkinsonizmde farklı bir nigral dejenerasyon örüntüsü vardır ve genellikle kalıtsaldır [Fahn, 1995]. İlerleyen yaşla İPH' nın artan prevalansı arasında görülen korelasyonun nedenleri arasında ilerleyen yaşla birlikte nöronların hem zararlı etkenlere duyarlılığının artması hem de çevresel risk faktörlerine ve toksik etkilere maruz kalma süresinin uzaması sayılabilir[Adler, 2000].

Cinsiyet: İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın prevalansının bir çok çalışmada erkek ve kadınlar arasında önemli bir farklılık göstermediği görülmüştür. Ancak aynı yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalarda, erkeklerde İPH için orta derecede (1,2-1,5 kat) artmış risk gösterilmiştir [Adler ve ark, 2000; Schoenberg, 1987].

Travma: Bazı epidemiyolojik çalışmalar kafa travması ile İPH gelişimi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermekle beraber diğer araştırmacılar belirgin bir artış olmadığını belirtmişlerdir [Stern ve ark, 1990; Michele ve ark,1996].

Çevresel Risk Faktörleri: Genç narkotik bağımlılarında, MPTP içeren sentetik eroinin intravenöz enjeksiyonu ile ortaya çıkan toksik parkinsonizm olguları, bazı durumlarda eksojen ajanlara maruz kalmanın, İPH' ya yol açabileceğini düşündürmüştür. MPTP' ye bağlı parkinsonizmin özelliği, daha yaygın santral sinir sistemi harabiyeti yapması beklenirken, tamamen İPH' nın anatomik ve klinik özelliklerini göstermesidir [Przedborski, 2007]. Parkinsonizme neden olabilen diğer eksojen nörotoksinler, eser elementler, ağır metaller özellikle alüminyum ve

manganez, siyanid, vernik incelticileri, organik solventler, karbonmonoksid, karbondisülfid, hidrojen sülfid ve nitrik oksiddir. Hastalığa neden olabilecek çevresel faktörleri; kırsal alanda yaşama, kuyu suyu içme, tarım böceklerinin ilaçlanması, betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi toksinler olarak sıralanabilir [Forno, 1996].

6. İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın Nöropatolojisi

Klasik olarak İPH' na özgü nöropatolojik özellikler görecelidir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı için bütünüyle güvenilir bir klinik gösterge bulunmaması nöropatolojik desteği zorunlu kılmaktadır [Pollanen ve ark, 1993]. Parkinson hastalığındaki patolojik değişiklikler substansiya nigranın pars kompaktasındaki (SNc) melanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı, kalan hücrelerin içinde de Lewy cisimciği (LC) olarak adlandırılan, ağırlıklı olarak "alfa-sinüklein" ve "ubiquitin" adı verilen proteinler içeren küresel inklüzyon cisimciklerinin varlığı şeklindedir. Bu cisimciklerin saptanması İPH için tanımlayıcı sayılır. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi gerekmektedir. Parkinson Hastalığı' nın patolojik olarak kesin teşhisinin konulması için mutlaka bu değişikliklerin saptanması gereklidir. İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F.H.Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN' nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak saptandı[Pollanen ve ark, 2002].

Çoğu zaman lokus seruleusda, Meynert' in bazal çekirdeğinde, vagusun dorsal motor çekirdeğinde, hipotalamusda ve başka bazı eğilimli bölgelerde de LC vardır. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlendiği hastalarda tanı nettir. Bununla birlikte, bazen nöropatolojik bulgular bu denli açık değildir ve karışıklığa neden olmaktadır. Bazı hastalarda tipik klinik özellikler ve SN' de nöron kaybı olmasına karşın LC bulunmazken, bazı hastalarda nöronal dejenerasyon, hatta klinik anormallikler bulunmaksızın LC bulunur. Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte asemptomatik bireylerin beyinlerinde LC bulunma insidansı artmaktadır [Gibb,

1994; Louis ve ark, 1995]. Lewy cisimciği, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı, subakut sklerozan panensefalit, ataksik telenjiektazi, kortikobazal gangliyonik dejenerasyon ve Hallervorden-Spatz hastalığı olan bireylerin %10-40' ında görülmektedir [Louis ve ark, 1995]. İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısı için herkes tarafından kabul edilen histopatolojik ölçütler bulunmamaktadır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar Parkinson Hastalığı' na ait ilk patolojik değişikliklerin olfaktor bulbus ve beyinsapı yapılarından başladığını, daha sonra SNc' ya yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir [Braak ve ark, 2004; Del Tredici ve ark, 2002]. Bu çalışmalara göre yapılan İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nın patolojik evrelemesinde, presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır. Evre 3-4' te substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre 3-4' te İPH' nın klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5-6' da neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir. Substantia nigrada (SN) bulunan dopaminerjik (DA) nöronların ilerleyici bir şekilde dejenerasyonu sonucunda striatumdaki (putamen ve kaduat çekirdekler) DA seviyeleri azalır [Braak ve ark, 2004; Del Tredici ve ark, 2002].

İdiyopatik Parkinson Hastalığı beyinde tanımlanmış nigrostriatal yolakta oluşan nöronal hasar ile doğrudan ilişkilidir. Bu yolak SNc' daki nöronların aksonlarından kaynak alır, diensefalonda median ön beyin içine girer ve korpus striatumda sonlanır. Yolaktaki nöronlarda oluşan dejenerasyona bağlı olarak yeterince dopamin üretilememesi ve dopaminerjik etkinliğin azalması hastalığın başlıca nedenidir [Carvey, 1998; Kuzuhara ve ark, 1988].

7. Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

Parkinson hastalığının klinik özellikleri Tablo 2 'de liste halinde özetlenmiştir.

Tablo 2 . Parkinson Hastalığı'nın Klinik Özellikleri

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

a. Parkinson Hastalığı'nın Kardinal Bulguları

i. Bradikinezi

PH'nın en karakteristik klinik özelliklerinden birisi olan bradikinezi hareketlerde yavaşlama, akinezi ise hareketin başlatılmasında zayıflık olarak tanımlanır.Bradikinezi ile dopamin eksikliğinin derecesi korele bulunmuştur. Başlangıçta distal grup kaslar etkilenirken zamanla tüm kas grupları etkilenir. Hipokinezi ise hareket amplitüdünde azalma olarak tanımlanır ve hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Bu durum göz kırpma sayısında azalma (normalde 15-20/dk olması gerekirken PH'da 5-10/dk'a kadar azalmıştır), hipomimi (maske yüz), yutkunma sayısında azalmaya bağlı hipersiyalore, yazının küçülmesi (mikrografi), monoton ve kısık sesli konuşma (hipofoni), sandalyeden kalkmada, yatakta dönmede zorluk, ayak sürüyerek yürüme ve yürüyüş sırasında kol sallamanın azalması olarak özetlenebilir [Bagheri ve ark, 1999]. Bradikinezi PH'da muayene sırasında en kolay tanınan semptomlardan biridir. Bradikinezi hastanın emosyonel durumuna da bağlıdır. Örneğin hareketsiz bir hasta heyecanlandığı zaman hızlı bir şekilde hareket edebilir, aniden koşabilir veya atılan topu tutabilir. Buna paradoksal kinezi denir. Bradikinezi PH'da özürlülük yaratan en ciddi semptomdur ve "UK Brain Bank" tanı kriterlerine göre İPH tanısı için varlığı şarttır.

ii. Tremor

PH' da kolaylıkla saptanabilen bir semptomdur. İstirahat tremoru hastaların %69'unda başlangıç semptomu olarak, %75'inde ise hastalık seyri boyunca görüldüğü bildirilmiştir [Hughes ve ark,1993]. Sıklıkla tremor üst ekstremite distalinde tek taraflı olarak başlar. Tremor özellik itibarıyla 4-6 Hz frekansında ve istirahatte

belirgindir. Ellerdeki tremor pronasyon-supinasyon (hap yuvarlama) hareketi şeklindedir ve zamanla bir elden diğerine yayılabilir [Jankovic, 2008]. Hareketle ve uyku sırasında kaybolurken, yürürken, mental aktivite veya stresli durumlarda şiddeti ve amplitüdü artar. PH'daki tremor ayrıca dudaklarda, çenede, dilde ve bacaklarda ortaya çıkabilir. Baş, boyun ve ses tremoru esansiyel tremorun aksine PH'da nadiren görülür. Tremor ağırlıklı PH'da semptomların progresyonu, bradikinezi/rijidite ağırlıklı PH'na göre daha yavaş ilerler [Lang, 2007].

iii. Rijidite

Rijidite, tremor ile birlikte PH'nın pozitif belirtilerini oluşturur. Rijiditede, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonus artmıştır [Tracker ve ark, 2004]. Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir [Langston ve ark, 1983]. Başlangıçta hastalar tarafından fark edilmemesine karşın rijidite ilişkili ağrı, ağrılı omuz PH'nın en sık başlangıç bulgularından biridir. Bu yüzden bu hastalara artrit, bursit, rotator kılıf yırtığı gibi yanlış tanılar konabilir [Riley ve ark, 1989;Stamey ve ark, 2007]. Proksimal (boyun, omuz, kalça) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. El bileğine pasif rotasyon hareketi ve dirseğin fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile değerlendirilir. Hafif olgularda rijiditeyi ortaya çıkarmak, ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırılmasıyla (froment manevrası) mümkün olabilir [Elbaz ve ark,2002]. Muayene sırasında bir ekstremitenin pasif hareketi ile altta yatan tremora bağlı olarak rijidite kesik olarak algılanır. Bu durum dişli çark belirtisi olarak algılanır [Jankovic, 2008]. Hastalar rijiditeyi ekstremitelerde, boyunda, bazen de sırt kaslarında subjektif sertlik veya kasılma şeklinde tanımlayabilir [Elbaz ve ark, 2002]. Sırt kaslarındaki

rijiditeye bağlı olarak hastalarda antefleksiyon postur gelişir. Nadiren aksiyal kaslardaki rijiditeye bağlı gövdenin ileri derecede öne doğru fleksiyonu ile karakterize bir postur ortaya çıkar. Bu duruma kampto-kormi adı verilir.

iv. Postural İnstabilite

Postural instabilite, hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. İPH'nın en az spesifik, ancak en fazla özürlülük yaratan kardinal bulgusudur [Chen ve ark,2010]. Postural reflekslerin kaybı sonucu ortaya çıkar ve dopaminerjik tedaviye yanıt vermez. Bu durum postsinaptik dopaminerjik reseptörlerin hassasiyetinin azalması ile ilişkilendirilmiştir [Pintor ve ark, 2012]. Derecesini değerlendirmek için "çekme testi" kullanılır. Bu testte hasta omuzlarından hızlı bir şekilde geriye veya ileriye doğru çekilerek retropulsiyon (arkaya düşme eğilimi) veya propulsiyon (öne düşme eğilimi) derecesi değerlendirilir [Visser ve ark, 2003]. Postural instabilite PH'da düşmelerin en sık sebebidir. Postural instabilitesi olan olgularda, özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında, "festination" şeklinde giderek hızlanan bir yürüyüş ortaya çıkar [Tracker ve ark, 2004].

b. İPH'nın Sekonder Bulguları

- Kognitif (Demans, bradifireni, vizyospasyal defisitler)
- Psikiyatrik (Depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları
- Otonomik (Ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, anormal termoregülasyon, üriner problemler, meteorizm)
- Duysal (kramp, parestezi, ağrı)
- Kas-iskelet sistemi (Skolyoz, bilek ve ayak distonisi)
- Deri (Sebore)

- Diğer (Mikrografi, kilo kaybı...)

Hastalarda yukarıda sayılan belirtilerin değişik kombinasyonları görülebilir. Ayrıca hastalığın genellikle ileri dönemlerinde ortaya çıkabilen otonomik disfonksiyon (semptomatik ortostatik hipotansiyon, impotans, miksiyon-defekasyon problemleri), demans ve hastalığın her döneminde görülebilen depresyon gibi bulgular klinik tabloya eklenebilir [Bagheri ve ark, 1999].

8. İdiyopatik Parkinson Hastalığı Tanısı

İPH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. PH sinsi başlangıçlı ve yavaş progresif seyirli kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Semptom ve bulguların kombinasyonları her hastada farklılık gösterir. PH tanısı klinik olarak kardinal motor bulgular, destekleyici bulgular, dışlayıcı semptomlar (Tablo 3) ve Levodopa (L-dopa) cevabının olup olmamasına göre konulmaktadır [Rao ve ark, 2003; Kızıltan, 2008]. Tanı için spesifik bir test olmayıp altın standart otopside histopatolojik olarak Lewy cisimcikleri ve Lewy nöritlerinin gösterilmesidir [Gibb ve ark,1988]. Parkinsonizm altı kardinal bulgunun herhangi bir kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan bir sendromdur. Bunlar bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite, postural instabilite, antefleksiyon postürü ve motor bloklardır (donma) [Kızıltan, 2008; Doğu, 2008; Özekmekçi, 2010]. Parkinsonizm tanısı koymak için en az birisi istirahat tremoru veya bradikinezi olmak üzere altı kardinal bulgudan ikisinin mevcut olması gerekmektedir. Klinik olarak kesin, muhtemel ve mümkün parkinsonizm tanısı için bu bulguların kombinasyonları kullanılmaktadır [Kızıltan, 2008; Gelb ve ark, 1999].

PH için çeşitli klinik-patolojik çalışmalarda kullanılan farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir. *Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü* (NINDS) tarafından desteklenen spesifik klinik bulguların duyarlılık ve özgüllüklerine yönelik literatür

derlemesine dayanılarak geliştirilen PH tanı kriterleri Tablo 3'te verilmiştir [Gelb ve ark, 1999].

Tablo 3 .Parkinson hastalığı için Nörolojik Bozukluklar ve İnme Ulusal Enstitüsü (NINDS) tanı kriterleri

A grubu özellikler: Parkinson hastalığının tipik özellikleri

1- İstirahat tremoru
2- Bradikinezi
3- Rijidite
4- Asimetrik başlangıç

B grubu özellikler: Alternatif tanı düşündüren özellikler

1. Klinik seyirde erken dönemde atipik özellikler
   a) Semptomların başlamasından sonraki 3 yıl içinde belirgin postural instabilite.
   b) İlk 3 yıl içinde gelişen donma fenomeni
   c) İlk 3 yıl içinde ilaçlarla ilişkisiz halüsinasyonlar
   d) Motor semptomlardan önce ya da ilk 2 yıl içinde demans
2. Supranukleer bakış felci ya da vertikal sakkadlarda yavaşlama
3. İlaçlardan bağımsız ağır,semptomatik disotonomi
4. Parkinsonizme neden olduğu bilinen ve hastanın semptomlarıyla ilişkili olabilecek bir durumun olmaması (fokal beyin lezyonu veya son 6 ay içinde nöroleptik ilaç kullanımı)

A. Kesin Parkinson hastalığı için tanı kriterleri

i. Muhtemel Parkinson hastalığının tüm kriterleri karşılanır ve
ii. Otopside histopatolojik olarak tanı doğrulanır.

B. Muhtemel Parkinson hastalığı tanı kriterleri

i. Grup A'daki dört özelliğin en az üçünün olması ve
ii. Grup B'deki özelliklerin hiçbirinin olmaması
iii. Levodopa veya dopamin agonistlerine önemli ve devamlı cevabın olması

C. Mümkün Parkinson hastalığı için tanı kriterleri

a) Grup A' daki dört özellikten en az ikisinin olması; bunlardan da en az birinin tremor veya bradikinezi olması VE

b) Grup B'deki özelliklerin hiçbiri yoktur ya da semptomlar üç yılın altındadır ve Grup B 'deki özelliklerin hiçbiri yoktur VE

c) Levodopa ve dopamin agonsitlerine önemli ve devamlı cevabın olması ya da hasta yeterli levodopa veya dopamin agonisti kullanmamıştır.

9. Parkinson Hastalığı' nın Non-Motor Bulguları' nın Patogenezi

Motor olmayan belirtiler, İPH patolojisinin dopaminerjik nigrostriyatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutmasıyla ilişkili olarak gelişir [Poewe, 2007; Hou, 2007]. Bu yapılar vagusun dorsal motor çekirdeği, lokus seruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve bağırsak miyenterik pleksusunu içermektedir [Poewe, 2007; Jankovic, 2008].İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nda bu patolojik süreç alt beyin sapı yapılarından başlamakta ve sırası ile anterior olfaktör çekirdekler, hipotalamus ve talamusun limbik sistemle ilişkili bölümleri, limbik sistem ve neokortikal tutulum izlemekte ve bu patolojik gidiş Braak evrelemesi ile derecelendirilmektedir. Bazı motor olmayan belirtilerin(MOB) motor belirtilerden yıllar önce gelişebilmesi (RDB, koku alma bozukluğu) Braak evrelemesi ile açıklanabilir [Gjerstad ve ark, 2008; Tolosa ve ark, 2009; Hawkes, 2008].

REM uykusu davranış bozukluğunda, Braak evre 2' ye uyan, muhtemelen pons, özellikle de lokus sereleus kompleksi, retiküler ve pedinkülopontin çekirdeklerde harabiyet görüldüğü bildirilmiştir [Hawkes, 2008]. Parkinson hastalarında motor belirtilerinden önce ortaya çıkan olfaktör işlev bozukluğu bir MOB' dir. Olfaktör sistemde α-sinüklein patolojisi ile birlikte LC' nin oluşması ve kortikomedial amigdaladaki nöron kaybının bir sonucu olarak gelişmektedir [Poewe, 2007; Tolosa ve ark, 2008]. Bazı kaynaklar olfaktör bulbusda dopamin nöronlarındaki nispi artışın aşırı inhibitör dopaminerjik sinaptik aktiviteye ve böylece olfaktör işlemede yetersizliğe yol açtığını öne sürmektedir [Huisman ve ark, 2004].

10. İdiyopatik Parkinson Hastalığı' nda görülen Uyku Bozuklukları

Parkinson hastalarında oldukça çeşitli uyku bozuklukları, uykuyu engelleyen veya bölen hastalık semptomları, ilaç yan etkileri veya direkt hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri etkilemesi sonucunda gelişebilir

[Abdelgabar, 2003; Goetz, 1986]. İstirahat tremoru uykuya dalmayı engelleyebileceği gibi, hastalar bradikinezi nedeniyle yatakta dönemeyip uykudan uyanabilirler. Sürekli aynı pozisyonda yatmak zorunda kalma gövde ve ekstremitelerde ağrılı tablolara neden olabilir. Erkek hastalarda daha sık olmak üzere, rüya sırasında aşırı motor aktivitenin meydana geldiği REM uyku davranış bozukluğu sık görülür ve bazı hastalarda İPH semptomlarına öncülük eder [Abdelgabar, 2003].

Uykusuzluk: Uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi şeklinde olabilir ve oldukça yaygın bir yakınmadır (>%50) [Jankovic, 2008].

REM Uykusu Davranış Bozukluğu (RDB): REM uykusu davranış bozukluğu, REM uykusu sırasında atoni olmaması ve onunla ilişkili olarak rüyada sıçrama veya bazen şiddetli ekstremite ve vücut hareketleri, bağırma ve küfretme olarak tanımlanır [Jankovic, 2008; Magerkurth ve ark, 2005]. REM uykusu davranış bozukluğu, IPH' nin motor belirtilerinden önce gelişebildiği ve RDB olan hastaların yaklaşık yarısının daha sonra IPH geliştirdiği bildirilmektedir [Jankovic, 2008; Magerkurth ve ark, 2005; Monderer, 2009; Postuma ve ark, 2006]. Bir çalışmada 150 Parkinson hastasının yarısından fazlasında (%54) RDB olduğunu ortaya koymuşlardır [Yoritaka ve ark, 2009]. Sonradan demans gelişen Parkinson hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir [Emre, 2007]. Motor anormallikler (kapalı dönem distonisi, nokturnal akinezi) ve diğer uyku bozuklukları (huzursuz bacak sendromu) RDB' yi uyarabilir.

Gün İçi Aşırı Uykululuk (GİAU): Gün içi aşırı uykululuk yaygın bir MOB' dir. Hastaların çoğunda görülen yorgunluğa ilaveten, gece uykusunun kaybı ve kötü uyku hijyeninden dolayı bozulmuş uyku siklusunu gösterir [Hou, 2007]. Bu uyku bozukluğunda uyanıklıktan evre II uykuya saniyeler içinde geçiş olduğu polisomnografik çalışmalarda gösterilmiştir [Rye, 2006].

Huzursuz Bacak Sendromu ve Periyodik Bacak Hareketleri: Parkinson hastalığı huzursuz bacak sendromunun nedeni olabilir ve bu sendrom sıklıkla uykuda periyodik bacak hareketleri ile kendini gösterir. Periyodik bacak hareketleri gece uyku bölünmelerine yol açtığı için gündüz fazla uyumanın nedeni olabilir. Bu hareketler hastanın sık sık uyanmasına neden olursa tedavi gerekebilir [Günal, 2003].

11. Uykunun Nörobiyolojisi

Uyku; solunum, kardiyak işlev, kas tonusu, beden ısısı, hormon salgısı ve kanbasıncında değişikliklerle birlikte; dış uyarılara yanıt eşiğinde büyük artışla belirli; birbirinden farklı özellikleri olan evreleri; bu evrelere giriş ve kalış süreleri ile düzenli bir ritmi olan yineleyici, kolaylıkla geri dönebilir bir durumdur [Yükselen, 2001].

Uyku,insan ömrünün yaklaşık 1/3'ünü oluşturmaktadır. Uyku esnasında elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), elektromiyogram (EMG) ve elektrokardiyogram (EKG) kayıtları ile ayırt edilen birbirinden farklı uyku safhalarından oluşur.Normal uyku iki ana evreden olusur: REM uykusu ve NREM uykusu.NREM uykusu hızlı göz hareketlerinin olmadığı; psikolojik ve fiziksel aktivitenin azaldığı genel uyku kavramına uyar. NREM görsel olarak değerlendirilen EEG traselerinde 4 uyku aşamasına daha ayrılır [Özgen, 2001].

Evre 1, tam uyanıklık ve uyku arasında bir geçiş evresidir.Olağan bir uykusırasında evre l, yarım dakika ile yaklaşık yedi dakika arasında sürer. Evre l sırasında mental süreçler değişmeye başlar, düşünceler kaymaya başlar, düşünme biçiminin gerçeğe yönelimi bozulur ve çoğu kez kısa rüyalar görülür. Yine de, çoğu insan evre l sırasında öznel olarak kendisini uyanık hisseder [Köroğlu, 2004].

Evre 2, uyku iğciklerinin(yarım saniye ile iki saniye arasında süren 12-14 Hzetkinliğindeki patlamalar) varlığı ve EEG'de K komplekslerinin (yavaş, keskin bir

negatif EEG sapmasının ardından pozitif bir sapmanın olması) varlığı ile tanınır [Köroğlu, 2004].

3.ve 4. Evre uyku aynı zamanda delta uykusu ya da yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır ve delta dalgalarının varlığı ile tanımlanır [Köroğlu, 2004]. 3.evrede solunum düzenli, kalp atışları yavaş,kaslar gevşek ve vücut sıcaklığı düşüktür. 4.evre bireyin vücudunun fiziksel olarak dinlendiği ve fizyolojik olayların geliştiği derin uyku evresidir. Kalp atımı,solunum sayısı ve vücut ısısı azalmış,kaslar gevşemiş, metabolizma yavaşlamıştır. Bu evrede horlama,uykuda anlamsız konuşma,uyurgezerlik ve enürezis gibi durumlar görülebilir [Potter, 1993].

REM uykusunda EOG kayıtlarında hızlı göz hareketleri görülür. Bu evrede uyuyan bireyi uyandırmak oldukça güçtür. Nabız hızlı, kan basıncı yüksek vedüzensizdir. Vücut ısısı, metabolizma hızı ve mide salgısı artar. Solunum düzensizdir, bazen apneler görülebilir. Kas ve iskelet tonusu azalır [Doraciak, 1990; Öztürk, 2001]. Erişkin erkeklerde ve bebeklerde penis ereksiyonu, kadınlarda vajinal akıntıda artış görülür. Büyük kaslarda paraliziye benzer hareketsizlik, vücutta şiddetli ve ani silkinmeler vardır. Bu evre tüm uykunun %20-25' ini kapsar. Renkli düşlerin %80'i REMuykusunda görülür. REM uykusunda beyin problem çözer, psikolojik etkenlerden kurtulur ve ruhsal olarak dinlenir [Doraciak, 1990; Aydın, 1994; Flynn, 1984].

Erişkin bir insan uykuya daldıktan sonra NREM uykusunun dört evresini geçirir. Gece boyunca 90-100 dakikada bir REM evresi görülür ve bu durum bir gece içinde 4-6 kez yaşanır. İlk REM evresi 10 dakikadan kısadır, sonrakiler ise 15-40 dakika sürer. Uykunun ilk yarısında NREM uykusu, ikinci yansında ise REM uykusu dahafazladır. Birey yorgun ve uykusuz ise gecenin ilk yarısında NREM uykusu daha uzun olur. Eger birey uykunun herhangi bir evresinde uyanırsa,tekrar uykunun başlangıcı olan NREM 1evreye döner [Öztürk, 2001].

24 saatlik olan gece-gündüz ya da uyku uyanıklılık dönemi sirkadiyen ritmolarak adlandırılır [Webster, 1986]. Uykunun ritmi ve uyanık olma bir ya da

daha fazla sayıda bulunan biyolojik saat, çevresel uyarılar, uykuyu getiren ya da uyandıran kişiye ait birçok uğraşlar tarafından yönetilir [Köroğlu, 2004].

Normal şartlar altında sirkadiyan dönüş; sosyal aktiviteler, yemekler ve özellikle de çevresel ışık gibi durumlar tarafından 24 saate ayarlıdır. Retinaya ışık ulaşması hakkındaki bilgi anterior hipotalamusa suprakiazmatik çekirdek tarafından iletilir.Suprakiazmatik nukleus sirkadiyen ritmin yani uyuma-uyanık olma döngüsünde önemli bir role sahiptir [Özgen, 2001]. Olağan vücut ısısı yaklasık 36.8°C'tır, ancak bu ortalamanın çevresinde düzenli birtakım dalgalanmalar olur. Uyku sırasında ısı düşer, sabah yükselir ve kişinin en fazla etkinlik gösterdigi bir sırada doruğa ulasır. Endokrin salgılar ve metabolizma, sirkadiyen ritimler için verilebilecek diğer örneklerdir. Düzenli bir gece-gündüz düzeni olan genç erişkinlerde uyku, vücut ısısı, plazma kortizolü, somatotropin konsantrasyonları ve renal potasyum atılımı gün içinde değişkenlikler gösterir [Köroğlu, 2004].

Sirkadiyen ritmin çevreyle senkronize olmasına ilaveten ışığa maruz kalmanınzamanı döngüde faz durumunu değiştirir. Gece saatlerindeki (18-21) parlak ısıgın (1500 lux) gece 9 ile sabah 9 arasındaki karanlık uyku-uyanık olma ya da başka biyolojik döngüler fazında geçişe sebep olur (kişi o sırada geç yatarsa sabah da geç kalkar;yani biyolojik ritimde fazlar biraz kayar). Buna karşılık sabahın erken saatlerinde (5 ile 7 arasında) ışığa maruz kalmak ve gece karanlıkta kalma sonucunda döngünün faz geçişleri artar (yani kisi daha erken kalkar ve daha erken yatar). Bunlara ek olarak; gündüzleri olan aydınlık ışık sirkadiyan ritmin amplitüdünü arttırır ve böylece gece uykusu ile gündüz uyanıklık hali kontrol altında tutulmuş olur [Köroğlu, 2004].

NREM uykusu: Beyin, ortabeyin düzeyinde kesilirse hem altındaki beyin sapı,hem de üstündeki önbeyin uyanıklık-NREM uykusu döngülenmesi gösterir. Bu da NREM uykusu için tek bir merkezin olmadığını gösterir. Ancak, bazal önbeyin, medullada soliter traktusun çevresindeki alan ve olasılıkla dorsal rafe nükleusu gibi bölgeler uyumayı sağlıyor gibi görünmektedir. Benzer olarak, özellikle çıkan retiküler aktive edici sistem (ARAS) ve posterior hipotalamus olmak üzere

uyanıklıgı saglayan bölgeler de var gibi görünmektedir [Köroğlu, 2004]. Monamin nörotransmitterler (serotonin, norepinefrin ve dopamin), gama aminobütirik asit, asetilkolin, histamin, peptidler ve uykuyu kolaylaştıran maddeler uyku-uyanıklık döngüsünü etkileyen başlıca nörokimyasal maddelerdir [Yükselen, 2001]. Ayrıca, çoğu sirkadiyen ritm için optik kiazmanın üstündeki suprakiazmalik nükleusun "saat" görevi gördüğü, dolayısıyla uyku-uyanıklık döngüsü sağladığı bulunmuştur [Köroğlu, 2004].

REM uykusu: REM uykusuna yol açan sistemin yukarı ponsda olduğunun bulunmasıyla birlikte REM uykusu daha iyi bir biçimde anlaşılabilir bir hale gelmiştir [Yükselen, 2001]. İleri sürülen varsayımlara göre, REM-NREM döngüsünün denetiminde iki grup nöron (ya da sistem) ise karışmaktadır.

Birinci grup Aminerjik sistem ("REM-off" hücreleri), dorsal rafe nükleuslarında(serotonerjik), lokus sereleusda (noradrenerjik) ve nükleus peribrakialis lateralisde (noradrenerjik) yer almaktadır [Yükselen, 2001; Köroğlu, 2004]. Bu sistemdeki hücreler en yüksek deşarj oranlarını uyanıklık sırasında göstermekteyken, NREM uykusu sırasında giderek azalmakta ve erken REM uykusu sırasında en düşük düzeye gelmektedir [Yükselen, 2001]. Bu sistem kendi inhibisyonu kendi yapıyor gibi görünmektedir [Köroğlu, 2004].

İkinci grup Kolinerjik retiküler sistem ("REM-on" hücreleri), öncelikle mezensefalik, meduller ve pontin jigantosellüler tegmental alanlarda yer almaktadır. Hareket edilmediginde bu hücrelerdeki birim aktivite "REM-off" aminerjik sistemin tersidir; yani uyanıklık sırasında en düsük, NREM uykusu sırasında artma ve REM uykusunda en yüksek olmak üzeredir. Bu sistemdeki hücreler kolinoseptif, kolinerjik ve eksitatuar gibi görünmektedir [Köroğlu, 2004].

Uykunun düzenlenmesinde ise yaygın olan görüş tek bir temel uyku kontrol merkezi olmadığı yönündedir; fakat beyin sapında yerleşmiş, birbiri ile baglantılı sistem veya merkezler birbirlerini uyarırlar ya da inhibe ederler. Birçok çalışma uyku regülasyonunda serotonininrolünü desteklemektedir. Dorsal raphe (DRN)

çekirdeğindeki serotonin nöronları REM uykusunu ateşler ve laterodorsal tegmental ve pedunkülopontin tegmental çekirdeklerdeki (LDT-PPT) kolinerjik nöronları inhibe eder. Serotonerjik nöronlardan serotonin sentezi ve salınımı triptofan gibi aminoasit prekürsörlerinin bulunmasına bağlıdır [Kaplan, 2004]. L-triptofanın hipnotik etkisi vardır. Yüksek miktarlarda L-triptofanın (1-15 g) gıdalarla alımı uyku latansını kısaltmakta ve gece uyanmalarını azaltmaktadır. Aksine triptofan eksikligi REM uykusunda harcanan zamanın azalması ile ilişkilidir. Normal uyku paternlerinin kontrolünde lokus seruleustaki norepinefrin içeren nöronlar önemli rol oynarlar.Bu noradrenerjik nöronların ateşlenmesini arttıran ilaçlar ve manipülasyonlar REM uykusunda anlamlı bir azalma yaparlar (REM-off nöronlar) ve uyanıklığı arttırırlar. Lokus seruleustaki LC nöronlar REM uykusunu ateşler, talamusun aracılığıyla kortikal EEG senkronizasyonunu inhibe ederler.Beyin asetilkolini de, özellikle REM uykusu oluşturulmasında rol oynar. REM uykusunun başta gelen düzenleyicisidir.Salınım azalması durumunda REM latansı kısalır,REM yüzdesi artar ve REM dagılımı uykunun son dönemlerinde artacağına, başlangıcına ve ortasına doğru kayar [Ural, 2001]. Pineal bezden melatonin salgılanması parlak ışıkla inhibe olur, bundan dolayı gün boyunca en düşük melotonin konsantrasyonları görülür. Hipotalamustakisuprakiazmatik nükleus sirkadiyen pacemaker'in anatomik alanıdır, melatonin salgılanmasını ve 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesini saglar. Dopamin;amfetamin ve kokainin uyarıcı etkilerini düzenler ve antipisikotiklerin sedatif etkilerinden sorumludur. Beyin dopaminini arttıran ilaçlar uyanıklığı arttırmaktadır. Aksine dopamin blokörleri, örneğin pimozid ve fenotiyazinler uyku süresini arttırmayı sağlarlar [Yükselen, 2001].

12. Melatonin Hormonu ve Uyku Üzerine Etkileri

N-asetil 5-metoksi triptamin olarak da bilinen melatonin hormonu özellikle gece saatlerde epifiz bezi (pineal gland) tarafından salgılanır [Claustrat ve ark., 2005]. Melatonin doğal bir nörotransmitterdir. Vücutta birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemelerde görev alır. İnsan biyoritimi (sirkadiyen ritim) üzerine etkili bir hormondur. Ana görevi vücudun biyolojik saatini koruyup ritmini ayarlamaktır.

Hücrelerin yenilenmesine ve bağışıklık sistemine katkısı iyi bilinen diğer işlevleridir [Claustrat ve ark, 2005; Ratzburg, 2013].

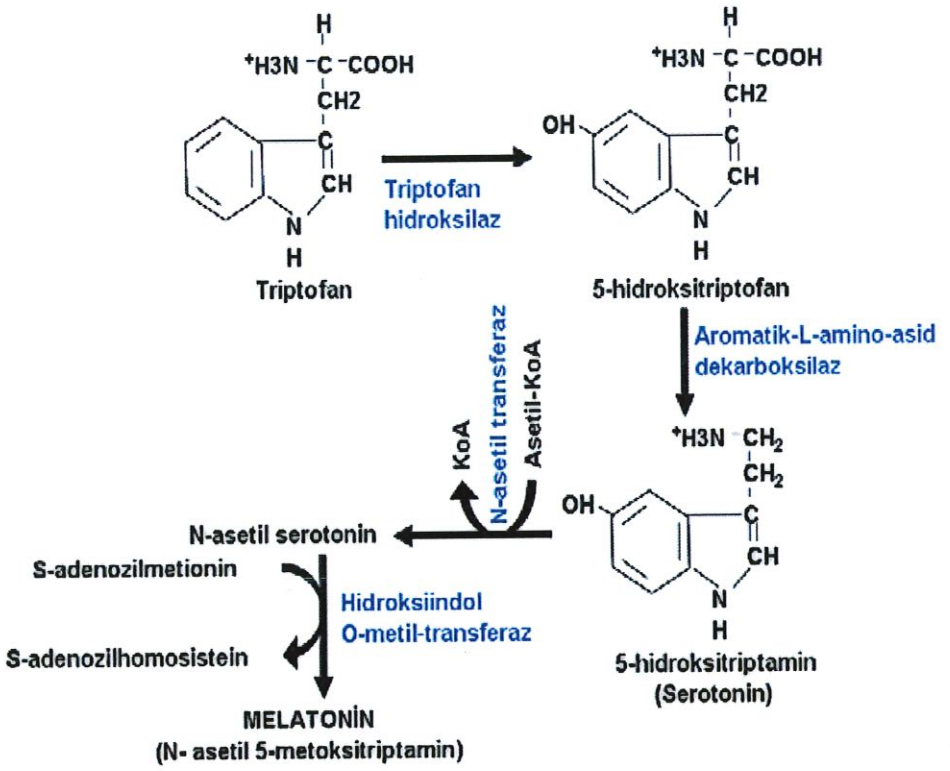
Melatonin, ilk kez 1958 yılında pineal bez kaynaklı bir molekülün kurbağanın koyu renkli derisinin rengini açması ve amfibiya derisinin pigment hücrelerindeki melatonin granüllerinin aglütine etmesiyle tanımlanmıştır. Ancak memelilerde pigment üzerine etkisinin olmadığı anlaşılmıştır [Lerner, 1961].

Melatonin hormonunun salgılanması pinealosit hücrelerinin ışığa duyarlı olmasına bağlıdır. Bu duyarlılık sayesinde ışıkla ortaya çıkan engellenme, karanlıkta ortadan kalkar ve melanositlerin melatonin salgılaması tekrar artar. Özellikle gece saat 23:00–05:00 sıralarında melatonin salgılanması zirve yapar ve kandaki konsantrasyonu 3-10 kat artar [Çam, 2003]. Melatonin salınımı özel bir sirkadiyen ritime sahiptir. Akşam 21.00-22.00 saatlerinde artmaya başlar, 02.00-04.00 saatlerinde en üst seviyeye ulaşır. Sabah 05.00-07.00'de azalmaya başlar ve 07.00'den sonra bazal seviyelere düşer. Melatoninin kan konsantrasyonu gündüz saatlerinde yaklaşık 0-20 pg/dl düzeylerinde iken, gece saatle-rinde 50-200 pg/dl düzeylerine yükselir. Gece boyunca ortalama 30 mg melatonin sentezlenir [Claustrat ve ark, 2005; Çam, 2003; Mollaoğlu, 2005].

Melatonin triptofandan sentezlenen bir indol bileşiğidir. Metabolizması karaciğer tarafından gerçekleştirilir. Metabolize olan melatonin 6-hidroksi-mel'e dönüştürülür ve 6-sulfatoksi-mel idrarla yoluyla atılan temel bileşendir. Bu idrar bileşeni özellikle çocuklarda epifiz bezi işlevlerinin değerlendirilme-sinde kullanılmaktadır [Webb, 1995]. Melatonin sentezi sadece pineal bez ile sınırlı değildir. Pineal bez kan dolaşımındaki melatonin miktarının yaklaşık %80'ini sentezler [Maksimovich, 2002]. Melatoninin sentezinde görev aldığı bilinen hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) enziminin pineal bez dışındaki organlarda bulun-ması, melatonin sentezinin pineal bez dışında da gerçekleştiğini düşündürmüştür. Lakrimal bez, retina, eritrositler, trombositler ve gastrointestinal sistemdeki bazı hücrelerin de melatonin sen-tezlediği bildirilmiştir. Ancak bu

sentezlenen miktarın kan dolaşımındaki melatonin düzeyine katkısı çok küçüktür[Maksimovich, 2002; Cardinali, 1998].

Şekil 2. Melatonin Sentez Basamakları ve Görev Alan Enzimler



Son yıllarda yapılan araştırmalar sayesinde uyku ve uyanık olma döngüsünün, karanlık ve gün ışığıyla ilişkisi anlaşılmaya başlanmıştır [Claustrat ve ark, 2005]. İnsan uykusunun düzenlenmesinde anahtar mekanizma, ışığa veya karanlığa maruz kalmadır. Işığa maruziyet retinadan beyindeki hipotalamik alana kadar uzanan bir sinir yolunun uyarılmasına neden olur. Hipotalamik alanda bulunan SCN, beynin diğer alanlarına giden hormonları, vücut ısısını, uyku veya uyanıklılık hissini kontrol eden sinyalleri başlatır [Macchi, 2004]. Böylece SCN tüm vücudu etkileyen aktiviteleri düzenleyen bir saat gibi çalışır. Her gün tekrarlayan günün ilk ışıklarına maruz kalma olayı SCN'deki saati uyarır. Bu da vücut sıcaklığının ve kortizol gibi hormonların çalışmasını başlatır. Bu sırada karanlık saatler gelinceye kadar uyku ile ilişkili melatonin benzeri hormonların salınımı baskılanır. Yani gün boyunca pineal

bez inaktiftir. Güneş ışınları kaybolunca SCN tarafından oluşturulan melatonin salımını engelleyen baskılayıcı sinyaller ortadan kalktığından pineal bez uyarılır ve melatonin üretimi başlar. Melatonin düzeyleri arttıkça daha az uyarı algılanmaya başlanır ve uyku hissi artar. Melatonin düzeylerindeki bu yükseklik tüm gece boyunca yaklaşık olarak 10-12 saat kadar devam eder. Sonuç olarak kan melatonin düzeyi, geceleri gündüz saatlerinden daha yüksektir. Melatonin karanlıkta salgılanan bir hormon olması onun "Drakula hormonu" olarak isimlendirilmesine neden olmuştur. Gün ışığıyla birlikte bu hormonun salgılanması azalır. Ancak sadece gün ışığı değil, parlak yapay ışığın da melatonin salınımını engellediği bildirilmektedir [Özgüner, 1995; Arendt, 2000].

Melatoninin, total uyku süresinden çok uykunun başlangıcı, latent evresi ve kalitesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur [Tsuzuki ve ark, 2004; Scheer ve ark, 2005]. Melatoninin uyku üzerindeki bu etkilerinin hipotermik etkisine ve termoregülasyonuna bağlı olabileceği düşünülmüştür [Tsuzuki ve ark, 2004]. Melatoninin pineal bezden salgılanması için uyumanın gerekmediği, gece karanlığının yeterli olduğu anlaşılmıştır. Gece dolaşımda melatonin düzeylerindeki yükseliş, vücut ısısını bir miktar azaltarak uyku hissini arttırdığı ve ancak doğrudan hipnotik bir özelliğinin olmadığı saptanmıştır. Ayrıca melatonin kullanımının uyku zamanını 30 dakika kadar kısalttığı saptanmıştır. Uyku sorunu olan kişilerde, hızlı göz hareketleri (REM) düzensizliğinde, huzursuz bacak sendromunda, gecikmiş uyku fazı sendromunda, uyku sorunu olan manik kişilerde ve fibromiyaljisi olanlarda melatoninin kullanılmasının uyku süresini ve kalitesini arttırdığı bildirilmiştir [Tsuzuki ve ark, 2004; Russel, 2003].

Uyku bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastalara uykuda iken melatonin desteği verilmiş, uykusuzluk çeken 55 yaşından büyük erişkinlerde melatoninin faydalı olduğu ve daha etkin çalıştığı gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak melatoninin uyku bozukluğu olan yaşlı kişilerde uykuya dalmayı hızlandırdığı ve uyku kalitesini arttırdığı saptanmıştır [Folkard ve ark., 1993]. Uyku bozukluğu olan yaşlı kişilerde serum melatonin ve idrardaki 6-hidroksimelatonin

sülfat düzeyinin, uyku problemi olmayan aynı yaştaki kişilere göre daha düşük olduğu bulunmuştur [Touitou, 2001; Shigeta ve ark, 2001].

13. Uyku Testleri

a. Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PUKÖ)

Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Buyse ve ark.tarafından geliştirilmiştir. Türkiye'de geçerlilik ve güvenirlilik çalışmaları Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır [Ağargün ve ark, 1996]. (Ek - 1)

PUKÖ sayesinde uyku kalitesinin güvenilir, geçerli ve standart bir ölçümü sağlanabilmektedir. "Uykusu iyi olanlar" (good sleepers) ve "uykusu kötü olanlar" (poor sleepers) arasında istenilen düzeyde güvenilir bir ayrım yapılabilmektedir [Ağargün ve ark, 1996; İliescu ve ark., 2003; Smyth, 1999].

Uyku kalitesini saptayan ölçek toplam 18 özbildirim sorusundan oluşur. Özbildirim soruları uyku kalitesiyle ilgili olarak uyku süresini, uyku latensini ve uyku ile ilgili problemlerin sıklığını, şiddetini saptamak içindir. 18 madde 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmış olup bileşenlerin puanını oluşturmada bazıları tek bir sorunun puanından, bazıları ise birkaç sorunun puanının gruplandırılması ile elde edimektedir.

b. Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği'nin 7 Bileşeni:

Bileşen 1 (öznel uyku kalitesi) : 6. sorunun puanlamasıyla elde edilir ve 0–3 arasında puanlandırılır. Puanlaması: hasta, uyku kalitesini çok iyi olarak değerlendiriyorsa 0, oldukça
iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olarak puanlanır.

Bileşen 2 (uyku latensi) : soru 2 ve 5a' nın puanlarının toplamından elde edilir. 0-3 arasında puanlandırılır. İki sorunun puanlarının toplamı 0 ise 0, 1-2 ise 1, 3-4 ,se 2, 5-6 ise 3 olarak puanlanır.

Bileşen 3 (uyku süresi) : 4. sorunun puanlamasıyla elde edilir ve 0–3 arasında puanlandırılır.
Puanlandırılması: Uyku süresi >7 saat ise 0, 6–7 saat 1, 5–6 saat 2, <5 saat 3olarak puanlandırılır.

Bileşen 4 (alışılmış uyku etkinliği) : soru 1, 3 ve 4 puanlarının toplanmasıyla hesaplanır. 0-3 arasında puanlandırılır. Puanlandırılması: yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur ve soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi saptanır. Uyuma saatlerinin süresi / yatakta geçen saatlerin süresi X 100 formülüyle alışılmış uyku etkinliği hesaplanır. <%85'se 0, %75-84'se 1, %65-74'se 2, %65'se 3 olarak puanlandırılır.

Bileşen 5(uyku bozukluğu) : soru 5b-j' nin toplamlarının puanlaması ile elde edilir. 0–3 arasında puanlandırılır. Toplamı 0 ise 0, 1–9 ise 1, 10–18 ise 2, 19–21 ise 3 olarak puanlandırılır.

Bileşen 6 (uyku ilacı kullanımı) : 7. sorunun puanlaması ile elde edilir. 0–3 arasında puanlandırılır. Puanlaması: hasta hiç uyku ilacı

kullanmamışsa 0, haftada birden az 1, haftada bir veya iki kez 2, haftada üç veya daha fazla 3 olarak puanlanır.

Bileşen 7 (gündüz işlev bozukluğu) : 8 ve 9. soruların puanlarının toplanmasıyla elde edilir. 0-3 arasında puanlandırılır. Puanlaması: toplam puan 0 ise 0, 1–2 ise 1, 3–4 ise 2, 5–6 ise 3 olarak puanlandırılır. Her bileşen 0–3 arasında puanlandırılarak bu bileşen puanlarının toplamı ölçek puanını verir.

Global PUKÖ: Tüm bileşenlerin 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Toplam puan 0–21 arasında olup >5 ise kötü uyku kalitesini, <5 ise iyi uyku kalitesini göstermektedir. Tanısal duyarlılığı %89,6 ve özgüllüğü %86,5'dir [Buysse, 1991].

Puanlamada kullanılmayan ek sorularla, hasta hakkındaki veriler hastayla aynı odada yatan eşinden alınır. Bu sorularla hastada uykusu esnasında horlama, tanıklı apne, uyurken bacaklarda seğirme, uyku esnasında şaşkınlık ve huzursuzluk olup olmadığı sorgulanır.

c. Epworth Uykululuk Ölçeği

Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder [İzci ve ark, 2008].

14. Çalışmanın Hedefi

Özetle Parkinson Hastalığı sık görülen, süreğen nörodejeneratif bir hastalık olup, motor ve non-motor bulguları ihtiva etmektedir. Non- motor bulgulardan uyku bozuklukları sorgulandığı takdirde klinikte oldukça sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Parkinson hastalarında görülen çeşitli uyku bozuklukları; Uykuyu engelleyen ve/veya bölen hastalık semptomlarına, ilaç yan etkilerine ya da hastalık patofizyolojisinin uyku ile ilişkili santral merkezleri doğrudan etkilemesi sonucunda gelişebilir. Melatonin ve diğer uyku hormonlarında oluşan değişiklikler de uyku bozukluklarının nedeni olarak görülür. Bu çalışmada; uyku bozukluğu tanısı olmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı kontrol bireylerinin serum melatonin hormon düzeyi, uyku testleri, UPDRS, Hoehn-Yahr skalaları ile olası farklarını ortaya koyarak, hastaların uyku test puanları ve Parkinson Hastalığı değerlendirme ölçekleri ile korelasyonunu incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ***TCSB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği,Hareket BozukluklarıPolikliniği'***nde takip edilen "Parkinson Hastalığı" tanılı toplam 40 hasta (Grup I) ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, çalışmaya katılma onayı veren 40sağlıklı birey (Grup II- sağlıklı hastane çalışanı ya da hasta yakınları) dahil edilmiştir. Her iki gruptaki bireyler demografik özellikler, uykululuk testleri, serum melatonin düzeyleri açısından birbiriyle kıyaslanmıştır. Yerel etik kurul onayı alınmasını takiben çalışmaya hasta alımına başlanmış, hem hastalar hem de kontrol bireyleri yapılacak değerlendirme, uykululuk testleri hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Çalışma grubu yaş aralığına uygun yaş aralığıda olması (>50 yaş)
2. Ek nörolojik hastalığının olmaması
3. Bilinen endokrinolojik hastalığının olmaması
4. Uyku bozukluklarından her hangi birinin tanısını almamış olmak
5. Çalışmaya katılma onamı vermiş olması

olarak saptanmış olup hasta grubu için ise mutlaka İdiyopatik Parkinson Hastalığı tanısına sahip olma şartı aranmıştır. Çalışmadan dışlama kriterleri ise;

1. Bilinen primer uyku bozukluğu tanısı olması
2. 50 yaş altında olmak
3. Bilinen endokrinolojik bir hastalığının olması
4. Bilinen farklı bir nörolojik hastalığının olması
5. Melatonin düzeyine etkisi olması muhtemel ilaç kullanıyor olması
6. Çalışmaya katılma onamı vermemiş olması

olarak saptanmıştır. Çalışmaya katılan tüm kontrol bireyleri ile hastalar detaylı fizik muayene ve nörolojik muayeneden geçirilmiştir. Mental durum, kraniyal sinirler, piramidal ve duyusal sistemler ile serebellar sistem muayeneleri yapılmış olup, hasta grubu muayenesi son ilaç dozundan sonra (ilaç etkisinde) yapılmıştırÖncelikle, çalışmaya alınan tüm bireyler Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Epworth uykululuk skalası ile değerlendirilmiştir.Pitsburg uyku kalitesi ölçeğine göre 5'ten yüksek puan hastalar ile Epworth Uykululuk ölçeğine göre 10'dan yüksek puan alan hastalar uyku bozukluğu olduğunu düşündüren hastalar olarak kabul edilmiştir.İkinci aşamada klinik değerlendirmede hastalara, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme ölçeği (UPDRS) uygulanmıştır. Parkinson Hastalarının klinik evrelendirmesi ise Hoehn-Yahr skalası ile yapılmıştır.

Araştırma için Parkinson hastalığının tedavisinin düzenlenmesi amacıyla Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği' nde yatmış olan Parkinson hastalarından mutlak karanlık (tamamen siyah perde ile karartılmış), sadece küçük bir kırmızı ışık olan bir odada bir geceyi geçirmeleri istenmiştir. Uyku halinde iken, saat 00.00 ve 05.00' da 2 kez alınan kan, 5 dk boyunca 5000 devirde santrifüj işleminden geçirilmiş ve ayrılan serum – 86°C'desaklanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde çalışma için oluşturulan, tanımlanan odada bir gece geçirmiş ve aynı saatlerde kan alınmıştır. Melatonin düzeyleri insan melatonin (MT) ELİSA-kit (SunRed Biotechnology Company) kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusundahastanemiz immünoloji laboratuarında çalışılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS *v.15.0 for windows*® paket programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde χ^2- testi kullanılmıştır. Kategorik olmayan tüm verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogrov-Smirnov Normallik Testi kullanılarak belirlenmiş, ardından gruplar normal dağılıma uyan veriler için t-test, normal olmayan dağılım gösteren veriler için ise Mann-Whitney *U* testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Son olarak da, Spearman korrelasyon analizi uygulanarak Parkinson hastalarında uyku testleri ile serum melatonin düzeylerinin olası doğrusal ilişkisine bakılmıştır. *P*-değeri<0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

SONUÇLAR

1. Demografik Veriler

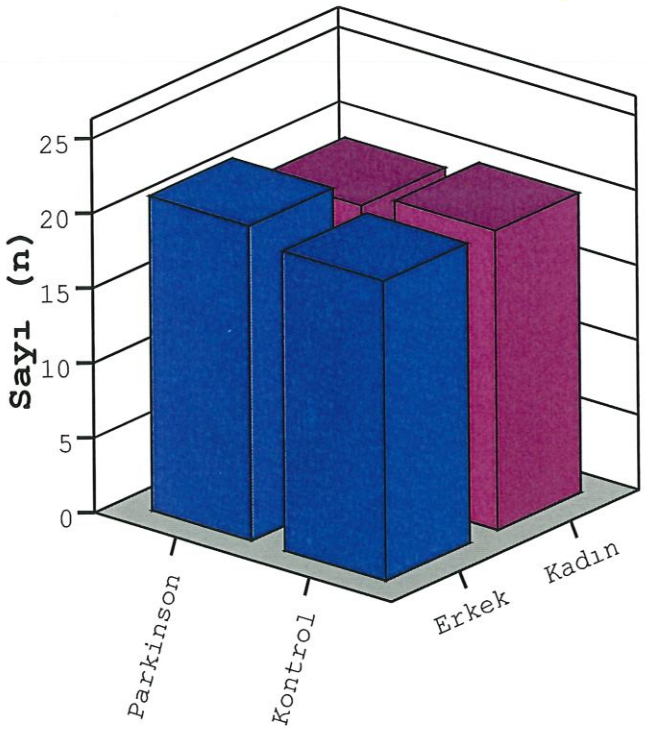
a. Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya 19 kadın, 21 erkek Parkinson hastalığı tanısı ile takip edilen toplam 40 hasta ile 20 kadın, 20 erkek toplam 40 sağlıklı kontrol bireyi dahil edilmiştir (Şekil 3).Çalışmaya katılan Parkinson hastalarının ortalama yaşı 68.33±7.92 (min-maks: 51–81) yıl, sağlıklı bireylerin ise 65.38±8.28 (min-maks:51–80) yıldır.İki grup yaş dağılımı açısından benzerdir (p=0.107), cinsiyet dağılımı açısından da anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).Hasta ve kontrol grubunun yaş cinsiyet dağılımına ait verileri Tablo 4' te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol bireylerinin yaş ve cinsiyet özellikleri.

	Parkinson Hastaları	Kontrol	P
Yaş (yıl) (ortalama±SS)	68.33±7.92	65.38±8.28	0.107
Cinsiyet (K/E) (n)	19/21	20/20	1.000

SS: Standart sapma
p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi



Şekil 3 . Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre dağılım grafiği.

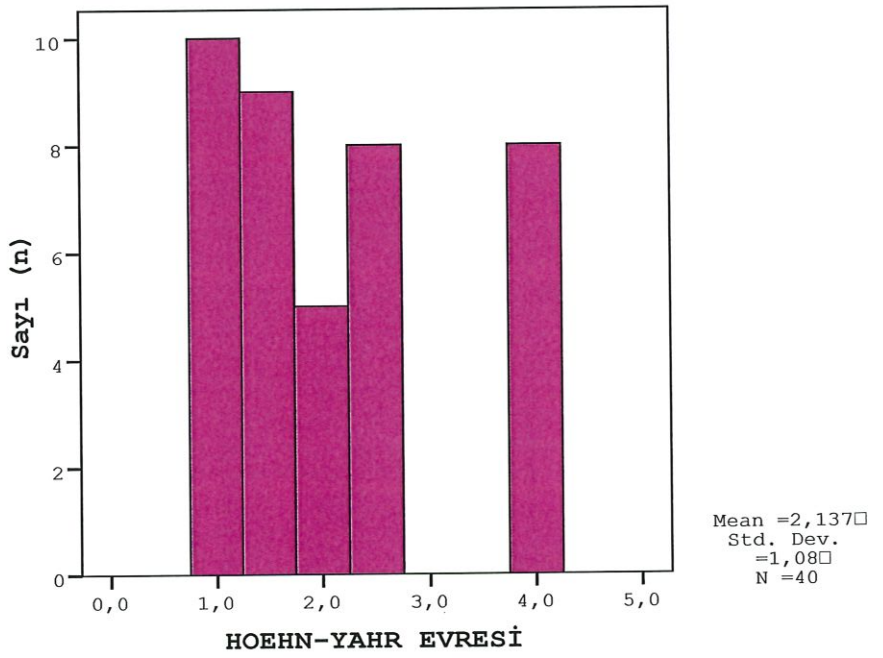
b. Hasta Grubunun Parkinson Hastalığına Dair Özellikleri

Parkinson hastalarının UPDRS skoru ortalama 33.10±17.56 (min-maks:4–67) olarak hesaplanmıştır. Hastaların Hoehn-Yahr skalasına göre ise ortalama puanları 2.14±1.08 (min-maks: 1–4) olduğu görülmüştür.Hasta grubunun Parkinson hastalığına dair özellikleri grubun tamamı ve cinsiyete göre gruplandırılmış halde Tablo5' te özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastaların Parkinson Hastalığına Ait Özellikleri

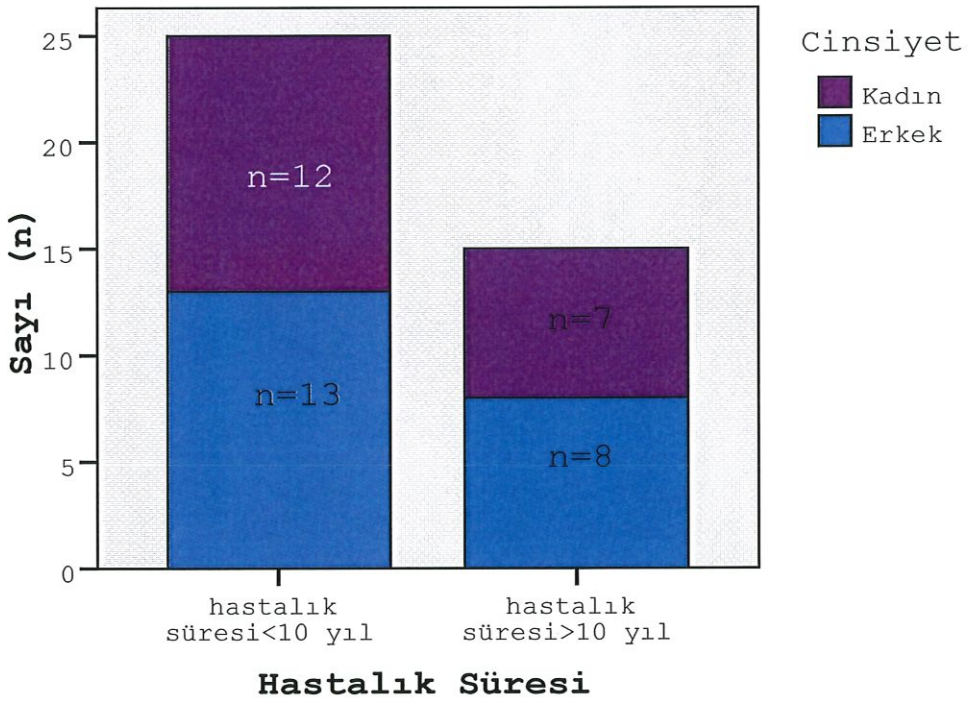
	Kadın (n=19)	Erkek (n=21)	Toplam (n=40)
Yaş (yıl) (ort±SS)	66.21±8.34	70.24±7.18	68.32±7.92
UPDRS Skoru (ort±SS)	34.79±18.74	31.57±16.73	33.10±17.56
Hoehn-Yahr Skoru (ort±SS)	2.26±1.17	2.02±1.01	2.14±1.08
Hastalık süresi (yıl) (ort±SS)	9.21±6.70	7.33±4.98	8.23±5.86
Hastalık süresi<10 yıl (n)	12 (%48)	13 (%52.0)	25 (%62.5)
Hastalık süresi>10 yıl (n)	7 (%46.7)	8 (%53.3)	15 (%37.5)

SS: Standart sapma



Şekil 4. Parkinson hastalarının Hoehn-Yahr Evrelemesine göre dağılım grafiği.

Hastalık süresi ortalama 8.23±5.86 yıl (min-maks:1–21) yıldır. Hastalık süresi <10 yıl olan hasta sayısı toplam 25 (%62.5) (K/E: 12/13), >10 yıl olan hasta sayısı ise 15 (% 37.5) (K/E:7/8) dir (Şekil 5).



Şekil 5. Parkinson hastalarının hastalık süresine ve cinsiyete göre dağılımı

Hastaların Parkinson hastalığı için kullanmakta oldukları ilaçların dağılımı Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Parkinson hastalarının kullandıkları ilaçların dağılımı.

	n	%
Dopamin Agonisti	5	12.5
L-Dopa	5	12.5
Rasajilin	1	2.5
Dopamin Agonisti +L-Dopa	12	30.0
Dopamin Agonisti +L-Dopa+Rasajilin	3	7.5
Dopamin Agonisti +L-Dopa+Amantadin+Rasajilin	4	10.0
Dopamin Agonisti +Rasajilin	7	17.5
Dopamin Agonisti +L-Dopa+Rasajilin	3	7.5
Toplam	40	100.0

2. Uyku Ölçeklerinin Değerlendirilmesi

Parkinson hastalarının Pittsburg uyku kalitesi indeksi puanı ortalama 7.25±3.36 (min-maks: 1-17) olarak hesaplanmıştır. Hastalar Epworth Uykululuk skalasına göre ise ortalama 6.68±5.26 (min-maks: 0-20) puan almışlardır.

Kontrol grubunda ise Pittsburg uyku kalitesi indeksi puanı ortama 3.35±2.11 (min-maks: 0-8), Epworth uykululuk sklasında ise ortalama puan 2.28±2.65 (0-10) olarak hesaplanmıştır.

İki grup Pittsburg uyku kalite indeksi ve Epworth uykululuk skalalarına göre kıyaslandığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001, Tablo 7).

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının uyku değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırılması

	Parkinson Hastaları (ortalama±SS)	Kontrol (ortalama±SS)	*p*
Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	7.25±3.36	3.35±2.11	<0.001
Epworth Uykululuk Skalası	6.68±5.26	2.28±2.65	<0.001

SS: Standart sapma
p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarında uyku değerlendirme ölçeklerine göre uyku bozukluğunu düşündüren hastaların karşılaştırılması

	Uyku Bozukluğu Olan Hasta Sayısı		
	Parkinson Hastaları	Kontrol	*p*
Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği skoru>5	28 (%70)	8 (%20)	**<0.001**
Epworth Uykululuk Ölçeği Skoru>10	7 (%17.5)	0	**0.006**

p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

3. Melatonin Düzeyleri

Gruplar arasında serum melatonin düzeylerinin karşılaştırmalarının sonuçları Tablo 'da gösterilmiştir. Parkinson hastalarının hem saat 00.00 hem de 05.00 'te yapılan iki ölçümdeki değerleri de kontrol bireylerine kıyasla düşük saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Tablo9. Hasta ve kontrol bireylerinin serum melatonin düzeylerine göre karşılaştırılması

Melatonin düzeyi	Parkinson Hastaları (n=40)	Kontrol (n=40)	*p*
Saat 00:00 (ort±SS)	16.16±16.87	21.28±21.89	0.104
Saat 05:00 (ort±SS)	15.49±15.05	19.43±29.54	0.528

SS: Standart sapma
p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

4. Uyku Ölçekleri İle Melatonin Düzeyi İlişkisi

Parkinson hastalarında UPDRS skorları ile her iki melatonin ölçümü arasında istatiksel açıdan anlamlı doğrusal bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Ayrıca gece 00.00'da yapılan melatonin ölçümleri ile Epworth uykululuk skalası arasında da anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak Parkinson hasta grubunda Epworth uykululuk skalası ile saat 05.00'te ölçülen serum melatonin düzeylerindeki düşüş arasında anlamlı fakat zayıf bir doğrusal korelasyondan bahsedilebilir (r=-0.353, p=0.025).

Tablo10. Uyku ölçekleri ve melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

Uyku Ölçekleri	Parkinson Hastaları (n=40)				Kontrol (n=40)			
	Melatonin düzeyi 00:00		Melatonin düzeyi 05:00		Melatonin düzeyi 00:00		Melatonin düzeyi 05:00	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	-0.087	0.592	-0.099	0.544	-0.026	0.873	-0.157	0.335
Epworth Uykululuk ölçeği	-0.127	0.435	**-0.353**	**0.025**	-0.056	0.730	-0.076	0.641

r: Spearman korelasyon katsayısı
p: İstatistiksel anlamlılık düzeyi

TARTIŞMA

James Parkinson' un, İPH' ın motor belirtilerini tanımlamasının üzerinden 150 yıl geçmiş ve hastalık hakkında pek çok şey öğrenilmiş olmasına rağmen, hala uyku bozuklukları ve diğer motor olmayan belirtiler genellikle gözden kaçmaktadır. Çünkü motor olmayan belirtilerin varlığı muayenede gözlemle ortaya konulamaz. Hastaya sorulunca veya hastanın bizzat yakınması ile farkına varılırlar. Ancak yoğun poliklinik şartlarında hekim çoğu zaman hastanın asıl yakınmalarına vakit ayırmak istemekte, yakınmadığı bir bulguyla uğraşmak istememektedir. Hastaların uyku bozukluğunu, kendiliğinden dile getirmemeleri ise; bu belirtileri İPH ile ilişkilendirememelerinden, motor belirtileri kadar önemsememelerinden, tedavi edilebileceğini düşünmediklerinden kaynaklanıyor olabilir. Oysa ki, İPH' nın seyri sırasında sıklıkla görülebilen motor olmayan belirtiler, uyku bozukluğu gibi bir alanda kendini gösterebilir ve Parkinson hastalarında %20'ye varan oranlarda görülür ve hastanın günlük yaşamını motor semptomlardan daha fazla etkileyebilirler.

Parkinson Hastalığı' nda uyku bozuklukları ve bunların melatonin ve oreksin gibi uyku hormonları ve uyku testleri ile ilişkisi son yılların merak uyandıran konusu olmuş ancak İPH' da görülen uyku bozukluklarının uyku değerlendirme testleri ve serum melatonin hormonu ile ilişkisi üzerine az sayıda makale yayımlanmıştır. Videnovic ve arkadaşlarının 2014 yılında 20 Parkinson hastası ile yapmış olduğu çalışmada sirkadiyen melatonin ritminin kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır[Videnovic ve ark, 2014]. Yine bu yıl Breen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sirkadiyen olarak salınan kortizol seviyelerinin melatonin hormon düzeyini düşürdüğü ve bu durumun Parkinson hastalarında uyku bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir [Breen ve ark, 2014]. Bolitho ve arkadaşlarının tedavi alan ve almayan Parkinson hastalarını, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı ve salyadan bakılan melatonin seviyesinin uyku bozukluğuna etkisini araştırdıkları çalışmada;Tedavi alan Parkinson hastalarının melatonin seviyesinin sağlıklı gönüllülere oranla yüksek olduğu ancak tedavi almayan Parkinson hastalarının melatonin seviyesinin sağlıklı gönüllülerin melatonin seviyesinden bir farklı olmadığı görülmüştür. Bu bulgu dopaminerjik tedavinin melatoninseviyesini

arttırdığı düşüncesini doğrulamıştır [Bolitho ve ark, 2014]. 2005 yılında Glenna ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü melatonin tedavisi çalışmasında Parkinson hastalarındaki uyku bozukluğu Epworth ve Stanford uykululuk skalaları ve Genel uyku bozukluğu skalası ile değerlendirilmiş ve hastalara 10 hafta boyuncamelatonin tedavisiverilmiştir. 50 mg melatonin tedavisinin total gece uykusunda anlamlı düzelmeye aracı olduğu görülmüştür. Bunun yanında 5 mg melatonin tedavisinin ise subjektif uyku bozukluğu, uyku kalitesi ve gündüz uykululuğunda plaseboya göre anlamlı bir düzelmeye aracı olduğu gözlenmiştir [Glenna ve ark, 2005]. Uyku bozukluğu olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastalara uykuda iken melatonin desteği verilmiş, uykusuzluk çeken 55 yaşından büyük erişkinlerde melatoninin faydalı olduğu ve daha etkin çalıştığı gözlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak melatoninin uyku bozukluğu olan yaşlı kişilerde uykuya dalmayı hızlandırdığı ve uyku kalitesini arttırdığı yorumu yapılmıştır [Folkard ve ark, 1993].

Melatonin dışında bir diğer uyku hormonu olan oreksin ile de çalışmalar yapılmıştır. Ancak veriler çelişkilidir. Bir çalışmada Parkinson hastalarında görülen gündüz uykululuğunun serebrospinal sıvıdaki düşük oreksin seviyesinden kaynaklanabileceği söylenirken [Fronczek ve ark, 2007], başka bir çalışmada ise Parkinson hastalarında görülen gündüz uykululuğunun oreksin düşüklüğünden çok seratonerjik ve noradrenerjik sistemdeki bozukluğa sekonder olarak geliştiği savunulmuştur [Jellinger ve ark, 1993]. Yine Compta ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serebrospinal sıvı oreksin seviyesinin ortalama uyku latansı ile korrelasyon göstermediğini bildirmiştir [Compta ve ark, 2009].

Çalışmamızda; Parkinson hastalarının saat 00.00 ve 05.00 'te yapılan her iki ölçümdeki melatonin değerleri, kontrol bireylerine kıyasla düşük saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.Yine Parkinson hastalarında UPDRS skorları ile her iki melatonin ölçümü arasında istatiksel açıdan anlamlı doğrusal bir korelasyon saptanmamıştır. Gece 00.00'da yapılan melatonin ölçümleri ile Epworth uykululuk skalası arasında da anlamlı bir korelasyonbulunmamasına karşın Parkinson hasta grubunda Epworth uykululuk skalası ile saat 05.00'te ölçülen serum melatonin düzeylerindeki düşüş arasında anlamlı fakat zayıf bir doğrusal

korelasyon göstermiştir. Sadece Parkinson hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında Pittsburg uyku kalite indeksi ve Epworth uykululuk skalalarına göre karşılaştırmaları yapıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görülmüştür.

Uyku değerlendirme ölçütleri dikkate alındığında hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmasına karşın bu farklılığın melatonin düzeylerine yansımaması çalışmanın kısıtlılıklarından kaynaklandığını düşündürmüştür. Hastaların UPDRS ve Hoehn-Yahr evrerlemeleri ve tedavi şemaları ve hastalık süreleri çok geniş bir yelpazede olup hasta grubu homojenize edilememiştir, alt grupların oluşturulması için de hasta sayısı yeterli değildir.

Sonuç olarakParkinson hastalarında görülen uyku bozukluklarının;yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullandığı ilaçlar, ek sistemik ve nörolojik hastalıklardan etkilenebileceğini, uyku değerlendirme ölçütlerinin uyku bozukluklarını saptamada oldukça güvenilir olduğunu, buna karşın serum melatonin seviyesinin uyku bozukluğunu göstermede tek başına kullanılamayacağı söyliyebiliriz. Daha güvenilir verilere ulaşmak için; Melatonin dışındaki diğer hormonlar (oreksin vb.) ve sistemler (noradrenerjik, seratoninerjik vb.) ile birlikte daha büyük ve daha homojen hasta gruplarında değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

Adler CH, Ahlskog JE. Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practising physician. New Jersey, Humana Press, 2000.

Agargün M.Y, Kara H, Anlar O. (1996). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerligi ve güvenirligi. *Turk Psikiyatri Derg*; 7: 107–115.

Apaydın H. Alfa-Sinnüklein hastalıkları. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozukları dergisi. 1999; 2(1):23-30.

Arendt J. Melatonin, circadian rhythms and sleep. New Engl J Med 2000; 343:1114-1116.

Asai H, Hirano M, Furiya Y, Udaka F, Morikawa M, Kanbayashi T, et al.Cerebrospinal fluid-orexin levels and sleep attacks in four patients with Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg 2009;111:341–4.

Aydın, H.:Uykuda Uyanan Hayallerimiz Rüyalar.Bilim ve Teknik,Mayıs 27 (318) 22-28,1994

Bagheri H, Dmase-Michel C, Lapayre-Mestre M, Cismondo S, O'Connell D, Senard JM ve ark. A study of salivary in Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 1999; 22(4):213 -15.

Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. The genetics of Parkinson disease. J Geriatr Psychiatry Neurol 2010;23(4):228-42.

Bertoli-Avella AM, Oostra BA, Heutink P, Chasing genes in Alzheimer"s and Parkinson"s disease. Hum Genet, 114:413-438. 2004

Bolitho SJ, Disturbances in melatonin secretion and circadian sleep-wake regulation in Parkinson disease.Sleep Med. 2014 Mar;15(3):342-7.

Braak H, Ghebremedhin E, Rub U ve ark. Stages in the development of Parkinson"s disease-related pathology. Cell Tissue Res;318 (1):121-134. 2004

Breen DP, Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. Jama Neurol. 2014 May;71(5):589-95.

Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. (1991). Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep*; 14: 331–8.

Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. Sleep Med Rev 1998; 2:175-190.

Carvey PM. Drug Action in the Central Nervous System. New York, Oxford University Pres, s.224-242. 1998

Chartier-Harlin MC, Kachergus J, Rourmier C, α-Synuclein locus duplication as a cause of familial Parkinson"s disease. Lancet, 364:1167-1169. 2004

Chen H, Huang X, Guo X, Mailman RB, Park Y, Kamel F, ve ark. Smoking duration, intensity and protection from Parkinson's disease. Neurology 2010; 74(11):878-84.

Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophisology of melatonin. Sleep Med Rev 2005; 9:11-24.

Compta Y, J. Santamaria, L. Ratti, E. Tolosa, A. Iranzo, E. Munoz, et al.Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. Brain 2009;132:3308-17

Çam A, Erdoğan MF. Melatonin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2003; 56:103-112.

De Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, et al. 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 62:10-15, 1997

Del Tredici K, Rob U, De Vos RA ve ark. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? J Neuropathol Exp Neurol 61(5):413-426. 2002

Doğu O. Hareket Bozuklukları. In:Tan E,Özdamar SE,eds. Neurology in Clinical practice. 5.Baskı Türkçe çevirisi. İstanbul:Veri Medikal Yayıncılık; 2008 s.2081-122.

Doraciak, Y.:Aspects of Sleep.Nursing Times,December 19/26,86 (51):38-40,1990

Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, Mc Donnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE ve ark. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. J.Clin Epidemiol 2002; 55(1):25-31.

Fahn S. Parkinsonism. In:Rowland LP, eds Merrit"s Textbook of Neurology. 9th ed. Lipincott Williams & Wilkins. Baltimore. 713-730. 1995

Fahn S, Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP, ed. Merritt's Textbook of neurology. 10 th ed. Philadelphia, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:679-693

Flynn, J-B. M.:Nursing:From Concept to Practice.Aprentice-Hall Publishing and Communications Company,London,1984; 491-502

Folkard S, Arendt J, Clark M. Can melatonin improve shift workers' tolerance of the night shift? some preliminary findings. Chronobiol Int 1993; 10:315-320.

Forno LS Neuropathology of Parkinson"s disease. J Neuropathol Exp Neurol. 55:259-272. 1996

Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease. Brain 2007;130:1577–85.

Gassen M, Youdim MBH. The potential role of iron chelators in the treatment of Parkinson"s disease and other neuro degenerative disorders affecting basal ganglia. 1997

Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. Arch Neurol.1999; 56(1):33-9.

Gibb WR, Lees AJ. The revelence of the lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51(6):745-52.

Gibb WR, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson"s Disease. In : Marsden CD, Fahn S, eds. Mov Disord 3. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann,147-165. 1994

Gjerstad MD, Boeve B, Wentzel-Larsen T. Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson"s disease over time. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 79:387-91. 2008

Glenna AD, Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease. Sleep Medicine 6 (2005) 459–466

Goedert M, Filamentous nerve cell inclusions in neurodegenerative diseases: tauopathies and α-synucleinopathies. Philosophical Transactions of Royal Society London B 354: 1101-1118. 1999

Harada H, Nishikawa S, Takahaski K. Epidemiology of Parkinson"s disease in Japanase city. Arch Neurol. 40:151-154. 1983

Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson"s disease: does it exist and if so how long is it? Mov Disord 23:1799-807. 2008

Hou I-GG, Lai EC. Non-motor symptoms of parkinson"s disease. International Journal of Gerontology 1:53-64. 2007

Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson"s disease. Mov Disord 19:687-92 2004

Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Arch Neurol 1993; 50(2):140-8.

Ibanez P, Bonnet AM, Débarges B.French Parkinson"s Disease Genetics Study Group, Causal relation between α-Synuclein gene duplication and familial Parkinson"s disease. Lancet, 364:1169-1171. 2004

Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep Breath 2008;12:161-8.

Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM, (2003). Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysiss patients. *Nephrol Dial Transplant*, **18**:126-132.

Jankovic, J. (2003) Pathophysiology and Clinical Assesment 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, US.A., Switzerland, s. 71-107

Jankovic J. Parkinson"s disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry79:368-76. 2008

Jankovic J, Shannon KM. Movement disorders. In:Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in Clinical Practice. Chapter 75. 5th ed. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; p. 2081-122. 2008

Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. Mol Chem Neuropathol 1991;14:153–97.

Kızıltan G. Parkinsonizm klinik özellikler ve ayırıcı tanı. In: Akbostancı MC. Hareket bozuklukları: ilkeler ve uygulamalar. Türkçe çevirisi. Veri Medikal Yayıncılık; 2008 s.79-103

KöroğluE:PsikoNozoloji Tanımlayıcı Klinik Psikiyatri.Hekimler Yayın Birligi,Ankara,2004

Kuzuhara S, Mori H, Izımiyama N et al. Lewy bodies are ubiquitinated. Acta Neuropathol (Berl). 75:345-353.1988

Lang AE. The progression of Parkinson's disease: A hypothesis. Neurology 2007; 68(12):948-52.

Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science 1983; 219(4587):979-80

Le Witt PA. Parkinson's disease: Etiologic Considerations In: Parkinson's disease and movement disorder edt by Adler CH, Ahlskog JE. Humana Press, New Jersey 2000; 91-100

Lerner AB. Hormones and skin color. Sci Am. 1961; 205:98-108.

Louis ED, Goldman JE, Powers JM ve ark. Parkinsonian features of eight pathologically diagnosed cases of difuse Lewy body disease. Mov Dis. 10:188-194.1995

Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. Front Neuroendocrinol 2004; 25:177-195.

Maksimovich AA. Structure and function of the pineal gland in the vertebrates, Zh Evol Biokhim Fiziol 2002; 38:3-13.

Michele GD, Filla A, Volpe G ve ark. Enviromental and genetic risk factors in Parkinson"s disease: A case control study in Southern Italy. Mov Dis. 11(1):17-23. 1996

Mollaoğlu H, Özgüner MF. Yaşlanma sürecinde melatoninin rolü. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 12:52-56.

Nestler E, Hyman S, Malenka R. Molecular Neuropharmacology. 1st ed. McGraw-Hill Companies. Inc. 2001

Ottley R, Agbontaen J, Fodstad H. "Tailoring treatment for the Parkinson's disease patient." JAAPA. March 01, 1999

Ozansoy M., Başak A.N. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.7(2): 109-120 2004

Özekmekçi S. Parkinson hastalığının genel klinik özellikleri. In: Emre M,eds. Parkinson hastalığı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri; 2010 s.119-32.

Özgen, F.: Uyku ve Uyku Bozuklukları.Psikiyatri Dünyası,5(2):41-47,2001

Özgüner F, Özcankaya R, Delibaş N, Koyu A, Çalışkan S. Melatonin ve klinik önemi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1995; 2:1-6.

Parkinson, J. An Essay on the Shaking Palsy. Neely ve Jones (ed.) London, Sherwood, United Kingdom 1817

Öztürk, M.O.:Ruh Saglıgı ve Bozuklukları.Nobel Tıp Kitapevi, 8.Baskı,Ankara,2001

Payami H, Zareparsi S, James D ve ark. Familial aggregation of Parkinson"s disease: A comparative study of early-onset and late-onset disease. Arch Nerol:59:848-850 ,2002

Pintor L, Valldeoriola F, Fernandez-Egea E, Sanchez R, Rami L, Tolosa E ve ark. Use of electroconvulsive therapy in Parkinson's disease with residual axial symptoms partially unresponsive to L-dopa ,a pilot study. J ECT 2012; 28(2):87-91.

Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson"s disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson"s Disease and Movement Disorders. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. p. 67-76. 2007

Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. J Neuropathol Exp Neurol 52:183-191. 1993

Potter, PA.,Perry, AG.:Fundamentals of Nursing. Philadelphia,MosbyYear Book, Third Edition,1993;1144-1171

Przedborski S. Parkinson hastalığının etiyolojisi ve patogenezi. In:Jankovic J,Tolosa E,editörler. Apaydın H, çev.ed.Parkinson hastalığı ve Hareket bozuklukları. Philedelphia:LWW; 2007 p.77-92.

Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord;7(1):41-50. 2000

Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 1997; 3:175-186.

Rajput AH, Rajput A, Rajput M. Epidemiology of Parkinsonism. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC (eds) Handbook of Parkinson"s Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc., New York 17- 42. 2003

Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson"s disease. Neurol Consult. 4:1-8.,1986

Rao G, Fisch L, Srinivasan S, D'Amico F, Okada T, Eaton C ve ark. Does the patient have Parkinson's disease? JAMA 2003; 289(3):347-53.

Ratzburg, C. Melatonin–the myths and facts. http://www.vanderbilt.edu/ AnS/psychology/ health_psychology/melatonin.htm (retrieved on Jan 01, 2013).

Riley D, Lnag AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52(1):63-6.

Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. Mov Disord 1996; 11(3):236-246.

Russel R. Melatonin: clinical relevance. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17:273-285.

Samuel MG, Tanner C. Etiology of Parkinson"s disease. In:Jankovic J, Tolosa E. Eds. Parkinson"s disease and movement disorders. Lipincott Williams & Wilkins. Baltimore. 7:133-159.1998

Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchı T, Tsunoda T, Watanabe M, Takade A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshigawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamto M, Hattori M, Murata M, Nakamura Y, Toda T. (2009) Genome-Wide association study identifies common variants at four locias genetic risk factors for Parkinson' s Disease. Nat. Genet. 41:1303-7

Scheer F, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. Sleep Med Rev 2005; 9:5-9.

Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson"s disease: disease disribution and hypothesis formulation. Adv Neurol. 45:277-283. 1987

Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miur M et al. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. Am J Surg 2001; 182:449-454.

Simuni T, Sethi K.. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. Ann Neurol. 64 (Suppl 2): S65-80. . 2008

Smyth C, (1999). The Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Stamey WP, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. Mov Disord 2007; 22:247-8.

Stern M, Dulaney E, Gruber S ve ark. Risk factors for Parkinson"s disease: a case control study of young and old onset patients. Ann Neurol. 28:294-295. 1990

Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. Mov Disord 1997:137-152.

Taner D. Fonksiyonel nöroanatomi ODTÜ geliştirme vakfı yayıncılık ve iletişim AŞ, METU press, Ankara 170-179. 62 1998

Tolosa E, Gaig C, Santamaría J,Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease. Neurology 72(7 Suppl):S12-20. 2009

Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson"s disease in Eskişehir, Turkey. Eur J, 2 (suppl 1): 44-45. 1995

Touitou Y. Human aging and melatonin: clinical relevance. Exp Gerontol 2001; 36:1083-1100.

Tracker EL, Chen H, Patel AV, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ ve ark. Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease. Am J Epidemiol 2004; 159(6):547-55.

Tsuzuki K, Okamoto-Miunu K, Mizuno K. Effects of humid heat exposure on sleep, thermoregulation, melatonin and microclimate. J Therm Biol 2004; 29:31-34.

Ural, G.:Kırsal Kesimde Evde ve Huzurevinde Kalan 60 Yas ve Üzeri Yaslılarda Pittsburg Uyku Kalitesi _ndeksi _le Uyku Kalitelerinin Karsılastırılması.Gazi Üniversitesi Saglık Bilimleri Enstitüsü Halk Saglıgı Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi,Ankara,2001

Videnovic A. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease.JAMA Neurol. 2014 Apr;71(4):463-9. do10.1001/jamaneurol.2013.

Vila M, Przedborski S, Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson"s disease, Nature Med,10(Suppl): S58-S62. 2004

Visser M, Marinus J, Bloem BR, Kishes H, Van den Berg BM, Van Hillten JJ. Clinical tests for the evaluation of postural instability in patients with parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84(11):1669-74.

Yükselen, N.:Ruhsal Hastalıklar.Çizgi Tıp Yayınevi,2.Baskı,Ankara,2001

Waters CH. Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi. Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş.İstanbul, 2000.

Webb SM, Domingo MP. Role of melatonin in health and disease. Clin Endocrinol 1995; 42:221-234.

Webster, RA,Thompson, DR.:Sleep in Hospital.Journal of Advanced Nursing,11:447-457,1986

Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson"s disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. Movement Disorders Neurologic principles and practice McGraw-Hill Companies. New York. 11:1153-1160 1997

Zileli T, Baysal Aİ. Nöroanatomi-Nörofizyoloji esasları. Hacettepe Ünv. Yayınları 10-15. 1989

EK - 1

PİTSBURG UYKU KALİTE İNDEKSİ

İsim: Tarih: Yaş:

Açıklamalar:

Aşağıdaki sorular geçen ay içindeki alışkanlıklarınızla ilgildir. Cevaplarınızı verirken son ayda size en çok hangi seçenek uyuyorsa o işaretlenmelidir.Lütfen tüm soruları cevaplandırınız?

6. Geçen ay akşamları ne zaman yattınız?

   Genel Yatış Saati:.....

7. Geçen ay, akşamları uykuya dalmanız ne kadar sürüyor?(dakika olarak)

   Dakika:.....

8. Geçen ay, sabahları genelde ne zaman uyandınız?

   Genel uyanma saati.....

9. Geçen ay, geceleri kaç saat hiç uyanmadan uyudunuz?(Bu süre yatakta geçirdiğiniz süredenfarklı olabilir.)

   Bir gecedeki uyku süresi .....saat

Aşağıdaki soruların her biri için size uyan cevabı seçiniz. Lütfen bütün soruları cevaplandırınız.

10. Geçen ay, aşağıda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

B. 30 dk. İçinde uykuya dalamadığınız oluyor mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

C. Gece yarısı veya sabah erken uyanığınız oluyor mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

D. Gece lavaboya gitme ihtiyacı duyuyormusunuz?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

E. Rahat bir şekilde nefes alıp veremediğiniz oluyor mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

F. Öksürdüğünüz veya gürültülü bür şekilde horladığınız oluyor mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

G. Aşırı derecede üşüdüğünüz oluyor mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

H. Aşırı derecede sıcaklık hissettiğiniz oluyor mu?
   a. Geçen ay boyunca hiç
   b. Haftada birden az
   c. Haftada bir veya iki kez
   d. Haftada üç veya daha fazla

İ. Kötü rüyalar görüyor musunuz?
   a. Geçen ay boyunca hiç
   b. Haftada birden az
   c. Haftada bir veya iki kez
   d. Haftada üç veya daha fazla

J. Ağrıyla uyandığınız oluyor mu?
   a. Geçen ay boyunca hiç
   b. Haftada birden az
   c. Haftada bir veya iki kez
   d. Haftada üç veya daha fazla

K. Diğer neden(ler)i lütfen belirtiniz.

L. Geçen ay bu nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız?
   a. Geçen ay boyunca hiç
   b. Haftada birden az
   c. Haftada bir veya iki kez
   d. Haftada üç veya daha fazla

11. Geçen ay, uyku kalitenizi nasıl değerlendiriyorsunuz?

a. Çok iyi
b. Oldukça iyi
c. Oldukça kötü
d. Çok kötü

12. Geçen ay boyunca uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı aldınız?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

13. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken,otururken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadarsıklıkla uyanık kalmak için kendinizi zorladınız?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

14. Geçen ay, bu durum işlerinizi istekle yapmanızda ne derece problem oluşturdu?

a. Hiç problem oluşturmadı
b. Yalnızca çok az bir problem oluşturdu
c. Bir dereceye kadar problem oluşturdu
d. Çok büyük bir problem oluşturdu

15. Eşiniz veya oda arkadaşınız var mı?

a. Eşim veya oda arkadaşım yok
b. Başka odada uyuyan arkadaş var
c. Aynı odada uyuyan var ama aynı yatakta değil
d. Eşim var

Eğer bir oda arkadaşınız veya eşiniz varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla
yaşadığınızı soracağız....

16. Gürültülü horlama oldumu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

17. Uykuda iken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar oldu mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

18. Uyurken bacaklarında seğirme veya sıçrama oluyor mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

19. Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık oldu mu?

a. Geçen ay boyunca hiç
b. Haftada birden az
c. Haftada bir veya iki kez
d. Haftada üç veya daha fazla

20. Uyurken olan diğer huzursuzluklar neler?

EK – 2

EPWORTH UYKULULUK SKALASI

SORU: Aşağıdaki durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindesiniz?

(Lütfen kendinizi yorgun hissettiğiniz zamanları değil **uyuklama eğiliminde olduğunuz** zamanları işaretleyiniz.) Bu test son zamanlardaki durumunuzu yansıtmak üzere planlanmıştır. Aşağıdaki bazı durumlarla son zamanlarda karşılaşmadıysanız bile son karşılaştığınız zamanlarda nasıl olduğunuzu hatırlamaya çalışınız.

PUAN: 0: Hiçbir zaman uyuklamam
1: Nadiren uyuklarım
2: Sıklıkla uyuklarım
3: Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatroda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
				TOPLAM	