

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Levent E. İNAN

**HAREKET BOZUKLUKLARI POLİKLİNİĞİMİZDE
TAKİP EDİLEN PARKİNSON HASTALARININ
DEMOGRAFİK ve KLİNİK VERİLERİNİN
İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şükriye DADALI

ANKARA, 2004

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimleri ile yetişmeme büyük katkıda bulunan değerli klinik şefim; Sayın Doç. Dr. Levent E. İnan başta olmak üzere, kliniğimiz şef yardımcıları Sayın Uzm. Dr. Beyhan Gönülal ve Sayın Uzm. Dr. Halil Karagöz'e,

Dört yıl boyunca eğitimime bulundukları katkıların yanısıra gerçek dostluklarıyla da daima hatırlayacağım ve örnek alacağım başasistanlarım; Sayın Uzm. Dr. Ümit Akın ve Sayın Uzm. Dr. Ufuk Ergün ile kısa bir süre çalışma fırsatı bulduğum Sayın Uzm. Dr. Gülnihal Kutlu'ya,

Asistanlığım boyunca, deneyim ve bilgilerinden faydalandığım, desteklerini her zaman hissettiğim uzmanlarım; Sayın Uzm. Dr. Serap Üçler, Sayın Uzm. Dr. Özlem Coşkun, Sayın Uzm. Dr. Yasemin Gömceli ile hastanemiz psikiyatri uzmanları; Sayın Uzm. Dr. Cüneyt Öy ve Sayın Uzm. Dr. Serpil Vargel'e,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, servis personeline ve

Asistanlık sürem içinde karşılaştığım her zorlukta daima yanımda olan, olağanüstü bir emek ve özveri ile bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak, bu tezin oluşmasında büyük rol oynayan tez danışmanım ve başasistanım Sayın Uzm. Dr. Tuğba Tunç'a,

İçtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Parkinsonizm.....	3
2.2 Parkinson Hastalığı	7
2.2.1 Epidemiyoloji.....	7
2.2.2 Etiyoloji	7
2.2.3 Fizyopatoloji	11
2.2.4 Patogenez.....	14
2.2.5 Tanı.....	16
2.2.6 Ayırıcı Tanı.....	22
2.2.7 Laboratuvar Bulguları	26
2.2.8 Değerlendirme Ölçekleri.....	27
2.2.9 Tedavi	27
2.2.10 Parkinson Hastalığının ve Tedavisinin Komplikasyonları	33
2.2.11 Genel Önlemler	44
3. MATERYAL METOD.....	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	54
6. TABLO VE GRAFİKLER.....	64
7. SONUÇ	72
8. KAYNAKLAR.....	74

1. GİRİŞ

Parkinson Hastalığı(PH), genellikle 40-70 yaşlarında başlayan, dünyanın her yerinde ve her popülasyonda görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Erkeklerde prevalansı kadınlardan biraz daha yüksektir. Hastalığın başlıca klinik özellikleri; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi ve postural instabilitedir.

Parkinson hastalığının etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler, endojen üretilen toksik maddeler ve yaşlanma üzerinde durulmaktadır.

Hastalığın etiyopatogenezinde, bazal ganglionlardaki dopamin miktarında azalma önemlidir.

Parkinson Hastalığı tedavisinde ilk adım, semptomların hastaya etkileri değerlendirilerek medikal tedavinin gerekliliğine karar vermektir. Hastalığın medikal tedavisindeki hedef, semptom ve bulguların yeterli kontrolü yanı sıra uzun süreli yan etkilerin en aza indirilmesidir. Levodopa halen PH'nın tedavisinde en etkin ilaçtır. Fakat uzun süreli levodopa kullanımının komplikasyonları, bu tedaviyi geciktirmek amacıyla diğer seçeneklerden yararlanmayı gerekli kılmaktadır.

Parkinsonlu hastaların değerlendirme, evreleme ve takibi için en yaygın kullanılan ölçekler, Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı

Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS) ile Hoehn – Yahr (H – Y) skalasıdır.

Bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde Parkinson Hastalığı tanısıyla takip edilmekte olan 171 hastanın, dosya bilgileri değerlendirilerek ve kontrole çağrılmaları suretiyle demografik ve klinik verilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PARKİNSONİZM

Ondokuzuncu yüzyılda yaşamış bir İngiliz hekim olan James Parkinson, “Titremeli felç üzerine bir deneme” adlı makalesinde bu hastalığı doğru olarak tanımlayan ilk kişidir. Fransız hekim Jean Marie Charcot, Parkinson’un orjinal tanımına; musküler rijidite, mikrografi, duyuşal değışiklikler gibi birçok özelliğı eklemiş ve hastalığa onu ilk tanımlayan kişinin adını vermiştir. Başlıca klinik özellikleri; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, fleksiyon postürü, postural reflekslerin kaybı ve donma fenomenidir. Parkinson hastalığının semptom ve bulgularına yol açan, ancak daha nadir görülen nörolojik tablolara genel olarak “parkinsonizm” adı verilir (1,3).

Parkinsonizm nedenleri dört grupta incelenir:

1- Primer (idiopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı

2- Sekonder Parkinsonizm

- İlaça bağı (dopamin reseptör blokerleri, dopamin depolarını boşaltanlar)
- Hemiatrofi-hemiparkinsonizm
- Hidrosefali (normal basınçlı hidrosefali, kommunikan olmayan hidrosefali)

- Metabolik (hipokalsemik parkinsonizm, kronik hepatoserebral dejenerasyon)
- Toksinler (Mn, CO, MPTP, siyanür, metanol, karbon disülfid, disülfiram)
- Hipoksi
- Enfeksiyöz (postensefalitik, fungal enfeksiyonlar, AIDS, intrasitoplazmik hyalin inklüzyon hastalığı, SSPE, Creutzfeldt-Jakob hastalığı)
- Travma
- Tümör
- Vasküler nedenler(multienfarkt, Binswanger hastalığı)
- Paraneoplastik parkinsonizm
- Psikojenik
- Siringomezensefalika

3- Parkinson Plus Sendromları

- Kortikal-bazal ganglion dejenerasyonu
- Demans sendromları (Alzheimer hastalığı, diffüz Lewy cisimciği hastalığı, Pick hastalığı)
- Lytico-Bodig (Guam’lılardaki parkinsonizm-demans-ALS)
- Multisistem atrofisi sendromları (striatonigral dejenerasyon, Shy Drager sendromu, sporadik olivopontoserebellar atrofi, motor nöron hastalığı-parkinsonizm)
- Progresif pallidal atrofi
- Progresif supranükleer felç

4- Kalıtsal-Dejeneratif Hastalıklar

- Hallervorden Spatz hastalığı
- Seroid-lipofusinoz
- Gerstmann-Strausler-Scheinker hastalığı
- Machado-Joseph hastalığı
- Huntington hastalığı
- Lubag (Filipinlilerdeki X-linked distoni- parkinsonizm)
- Striatal nekroz ile mitokondriyal sitopatiler
- Nöroakantositozis
- Wilson hastalığı
- Ailesel olivopontoserebellar atrofi
- Talamik demans sendromu

Parkinsonizmde temel biyokimyasal patoloji, bazal ganglionlarda dopaminerjik transmisyonun azalmasıdır (1). Substantia nigranın pars kompaktasında dopaminin üretim azlığı, nigrostriatal yol üzerindeki aksonal transportta yetersizlik, aksonal terminallerden dopamin salınamaması ve bazal ganglionlardaki reseptörler tarafından dopaminin alınamaması olası mekanizmalar arasında yer almaktadır. Nigrostriatal sistemdeki dopaminerjik yetmezlik, bazal ganglionlardaki diğer reseptör bağımlı sistemlerin relatif olarak aktivite artışına neden olur. Bu dengesizlik, diğer beyin alanlarının talamus ve talamik bağlantılar yoluyla etkilenmesiyle sonuçlanır. Son etki motor sistemin anterior horn hücrelerinde iki temel defekte neden olur;

1. Gama motor nöron aktivitesinin inhibisyonunda artış
2. Alfa motor nöron aktivitesinde artış

Parkinsonizmin kardinal bulguları şunlardır:

1. Tremor: Gama motor nöron aktivitesi inhibisyonuna bağlıdır. Bu inhibisyon gama nöron devreleri arasında ileti kaybına yol açar ve ince motor hareketlerin kontrolü azalır. Bu kontrol eksikliği SSS'nin diğer seviyelerinde de istemsiz hareketlerin oluşmasına neden olur. Parkinsonizm tremoru, olasılıkla talamus ventrolateral çekirdeğinden başlatılan uyarıların kontrolü altında alfa motor nöronlardan yayılan ritmik deşarjlarca başlatılır. Normalde gama motor devrelerince baskılanan bu aktivite, devreler inhibe olduğunda tremor olarak ortaya çıkar.

2. Rijidite: Antagonist ve agonist kaslarda tonus artışına bağlıdır. Her iki grup kaslarında motor nöron aktivitesinin inhibisyon yetersizliğine bağlı artmış aktivite vardır. Artmış alfa motor nöron aktivitesi rijidite ile sonuçlanır. Bu rijidite etkilenen ekstremitenin bir tam hareketi boyunca gözlenir.

3. Bradikinezi: Optik, labirintin, proprioseptif duyusu ile bazal ganglionlardaki diğer duyuların entegrasyon bozukluğuna bağlıdır. Bunun sonucunda refleks aktivitesinde alterasyon olur ve gama ve alfa motor nöronlar etkilenirler.

4. Postural Reflekslerin Bozulması: Proprioseptif, labirintin ve optik impulsların talamus ve bazal ganglionlar düzeyinde entegrasyon bozukluğu sonucunda üç boyutlu uzaysal algılamanın bozulmasına bağlıdır (2).

2.2 PARKINSON HASTALIĞI

İdiopatik Parkinson Hastalığı, parkinsonizm vakalarının yaklaşık % 80'ini oluşturur. Yaşlı popülasyonu Alzheimer'den sonra ikinci sıklıkta etkileyen nörodejeneratif bir hastalıktır (1,3).

2.2.1 Epidemiyoloji

Dünyanın her yerinde, her ırk ve iklim kuşağında, her türlü sosyoekonomik koşulda ve meslekte rastlanan PH'nın 160/100 000 olan prevalansı ve 20/100 000/yıl olan insidansı yaşla beraber artar ve 70 yaş üzerinde sırasıyla 550 ve 120 vakaya ulaşır. Kuzey Amerika'da 65 yaş üzerindeki nüfusun %1'i bu hastalığa tutulmuştur. PH 40 ile 70 yaşları arasında başlar, ortalama başlangıç yaşı 55'tir. 40 yaşın altında başlayan olgular erken başlangıçlı PH, 20 yaşın altında başlayanlar ise juvenil parkinsonizm olarak isimlendirilir. Genellikle kalıtsal, bazen de Huntington veya Wilson hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan juvenil parkinsonizm PH'dan ayrı değerlendirilir. PH, erkeklerde 3/2 gibi bir oranla kadınlardan daha sıktır (1,4,5,6).

2.2.2 Etiyoloji

PH'nın etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte; kalıtsal yatkınlık, çevresel toksinler, endojen üretilen toksik maddeler ve

yaşlanmanın farklı önemdeki katkılarıyla multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (1,2).

Yaşlanma: PH'nın yaşlılarda yeti yitiminin en sık nedenlerinden biri olması, hastalığın yaşlanmanın hızlanmış bir şekli olduğu ya da akut eksojen veya endojen substantia nigra hasarını takip eden yaşla ilişkili yavaş nigral hücre yıpranmasının 60 yaş üzerindekilerde daha sık olmak üzere giderek artan semptomlara neden olduğu şeklinde iki farklı kuramı gündeme getirmiştir. Yaşla birlikte dopaminerjik nöronların yok olduğu ve beklenen yaşam süresinin sonunda bu nöronların yaklaşık %35'inin kaybedildiği bilinmektedir. Fakat bu kayıp, parkinsoniyen semptomların ortaya çıkışı için gerekli dopamin sentezindeki azalma düzeyinin çok altındadır (2).

Genetik: 1980'lerde elde edilen bilgilere göre kalıtım hastalığının etiyolojisinde major bir faktör olmayıp, relatif olarak benzer etkilenmiş vakaların %10-15'inde önem taşır; monozigotik ikizlerde, ikizlerden biri PH olduğunda, diğerinin hastalanma ihtimali dizigotik ikizlerden fazla değildir. PET kullanılarak yapılan bir çalışmada ise, klinik muayeneye kıyasla monozigotik ikizlerdeki konkordans oranının dizigotik ikizlere göre çok daha yüksek olduğu bulunmuştur (7). Birkaç gende spesifik mutasyonlar belirlenmiş ve bunlar kalıtsal PH ile bağdaştırılmıştır. Bu genlerin strüktürel ve fonksiyonel analizleri, hastalığın bilinen bütün formlarında nörodejenerasyona yol açan ortak mekanizma olarak substantia nigranın dopaminerjik nöronlarında protein agregasyonunun kritik rolüne işaret etmektedir. α -Synuclein, Parkin, ubiquitin C terminal hidrolaz-L1 (UCH-L1) ve DJ-1 sırasıyla identifiye edilen bu spesifik

genler, ubiquitin-proteasome yolunun özel fonksiyonu veya hücrelerin bu proteini temizleme mekanizması tarafından azaltılması ile yakın ilişkilidir. Genetik geçişli PH'dan elde edilen bu bilgi, hastalığın nonfamilyal formları için de anlamlıdır (8).

Çevre: Bazı ekzojen maddelere maruz kalmanın PH'na yol açabileceği kuramı, madde kullanımı olanların bu maddelerin içinde kontaminant şeklinde bulunan metilfeniltetrahidropiridinle (MPTP) zehirlenmesi sonucunda ortaya çıkmıştır. Aslında MPTP'nin kendisi toksik değildir, asıl sorumlu onun oksidasyon ürünü olan 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP+) iyonudur; substantia nigradakiler gibi melanin pigmenti içeren nöronlarda aşırı yıkıcı etki gösterir. Parkinsonizme yol açan, ancak substantia nigradan çok globus pallidusu tutan diğer çevresel toksinler şunlardır; karbon monoksit, manganez, karbon disülfid, siyanür. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, PH'nın çevresel olarak çeşitli toksinlere maruz kalmayla ilişkili olduğu bulunmuş ya da öne sürülmüş olmasına rağmen, henüz kesinlik kazanmamıştır. Belki de, kırsal kesimde yaşam, kuyu suyu içme, çiftçilik, böcek ya da tarım ilacına maruz kalma ve endüstriyel kimyasal ajanlarla karşılaşma gibi bilinmeyen toksinler aracılığıyla maruziyet gelişmiş olabilir (2). Ayrıca birçok çalışmada, PH ile sigara içme arasında ters bir ilişki gösterilmiştir ve bu da tütünün henüz tanımlanamayan bir mekanizma yoluyla koruyucu etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (9).

Enfeksiyonlar: Parkinsonizmle ilişkilendirilmiş birçok enfeksiyon vardır; ensefalitis letarjika, influenza, sifilis, nokardiya,

asteriodes, herpes simpleks, Japon B ve doğu at ensefaliti vb. Tüm bu vakalarda ortaya çıkan parkinsonizm, PH'dan farklıdır (2).

Kapalı kafa travması: Bazı alışmalarda, PH vakalarında bilinç kaybıyla birlikte önemli kafa travmaları insidansının eşleştirilmiş kontrollerden daha yüksek olduğu öne sürülmekle birlikte, başka çalışmalarda buna karşı çıkılmaktadır. Boksrlerdeki kronik travmatik ensefalopatide sık görülen nörolojik işlev bozuklukları arasında kişilik değişiklikleri, bellek bozuklukları, dizatri, tremor, ataksi gibi PH'nın bazı belirti ve bulguları sayılabilir. Fakat bunun nedeni beyin sapına ve rotasyonel torklara gelen ve büyük olasılıkla bir dizi mikrohemoraji yaratan ağır darbelerdir (2,10).

Nöron dejenerasyonunda serbest radikaller: Yüksek konsantrasyonda nöromelanin ve demir içeren substantia nigradaki dopamin içeren hücrelerde serbest radikal üretimi hızlanmıştır. Demir, ferritin ile tamponlanır, aksi durumda nöromelanin serbest demiri bağlar ve ona bir elektron vererek demiri ferrus formuna geçirir. Aynı zamanda, dopaminin metabolizması sonucu hidrojen peroksit oluşur ve normalde oksiradikal kullanan enzimlerce ortamdan temizlenir. Fakat hidrojen peroksit aşırı miktarda yapılırsa, temizleme mekanizmaları yetersiz kalabilir ve hidrojen peroksit ferrus demirle birleşip, sitotoksik özelliği olan hidroksil radikallerini oluşturabilir (2).

İdiopatik Parkinson Hastalığı'nın kesin etiyolojik nedeni saptanamamış olsa da, hastalığın; ileri yaş, genetik yatkınlık,

toksinlere maruziyet ve oksidatif mekanizmalardaki anormalliklerin kombinasyonu sonucu geliştiği düşünülmektedir (2).

2.2.3 Fizyopatoloji

Bazal Ganglionlar: Parkinsoniyen bozukluklardan sorumlu patolojinin yeri, beyin ve ventral orta beyindeki bir grup gri madde yapısı olan bazal ganglionlardır. Bazal ganglionlar şunlardan oluşur;

- Nukleus kaudatus
- Putamen
- Globus pallidus
- Substantia nigra
- Nukleus subtalamikus

Eksrapiramidal sistem anatomik olarak bazal ganglionlarla, bunların korteks, talamus ve beyin sapında bağlantıda oldukları yapıları belirtir. Bu sistemi etkileyen patolojik durumlar istemli harekette üç temel bozuklukla ilişkili bulunmuştur; hareketlerde yavaşlama, istemsiz hareketler, postür ve kas tonusu değişiklikleri. Sistemin merkezini oluşturan bazal ganglionların fonksiyonu, motor davranışın tüm yönlerini kapsayan kompleks bir planlama ve kontrol mekanizması olarak tanımlanır, ayrıca bir taraftan da kognisyon, motivasyon ve duygulanım gibi fonksiyonlarla da ilişkilidir.

Bazal ganglionlar çok farklı nörotransmitterler kullanmalarına rağmen (esas olarak asetilkolin, GABA ve dopamin), talamus üzerine

net etkisi inhibe edicidir. Bazal ganglionların fonksiyonu genellikle “fren hipotezi” ile tarif edilir. Hareketsiz durmak için dik postürü sağlayan refleksler haricindeki tüm hareketlerin frenlenmesi gereklidir. Hareket etmek için postural reflekslerin bazılarını frenlerken, istemli hareket üzerindeki freni kaldırmak gereklidir. Böyle komplike bir sistemdeki küçük karışıklıkların bütün sistemi bozacağı açıktır (11).

Dopamin: Beyindeki dopaminerjik nöronlarla diğer nöronlarda, L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-Dopa) ara bileşiği yoluyla L-tirozin aminoasidinden sentezlenen dopamin, nöronların depo veziküllerinde toplanır ve fizyolojik koşullarda kalsiyuma bağımlı bir mekanizmayla sinaptik boşluğa salınıp; ya hedef hücreler üzerindeki postsinaptik reseptörlere, ya da aynı nöron üzerindeki özgül hücre yüzey reseptörlerine (otoreseptör) bağlanır. Birincil olarak geri-alım işlemiyle inaktive edilen dopamin, yeniden salgılanmak üzere veziküllerde depolanabilir. Ayrıca hem monoamin oksidaz tip-B (MAO-B), hem de katekol-O-metil transferaz (COMT) ile de enzimatik yoldan inaktive edilebilir. Dopaminin başlıca metaboliti homovanilik asittir (HVA).

Günümüzde en az altı farklı dopamin reseptörü bilinmekte ve bunlar D1-benzeri ile D2 benzeri olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. Genellikle uyarıcı olan D1; D1 ve D5 alt tiplerine, inhibitör tip D2 ise; D2-kısa, D2-uzun, D3, D4 alt tiplerine ayrılmaktadır. D2-kısa ve D2-uzun reseptörleri dışındaki alt tiplerin farmakolojik profili ve beyindeki bölgesel dağılımı farklıdır.

Fizyolojik olarak striatonigral ve striatal-globus pallidus eksterna yolları dopamin etkisiyle eksite olurken, striatal-globus pallidus interna yolu inhibe olur. Dopaminin, dopamin eksikliğinin yol açtığı bradikinezi, rijidite ve tremoru tersine çevirme kapasitesi her iki reseptör tipinde de etki göstermesini gerektirir (2,10).

Dopaminin PH'daki rolü; PH'nın en önemli patolojik özelliği substantia nigra pars kompaktadaki pigmentli dopamin nöronlarının ölümüdür. Bununla birlikte, yaklaşık % 80 civarında striatal dopamin kaybı oluncaya dek açık parkinsonizm görülmez. Zira bir yandan geride kalan nigrostriatal nöronlar dopamin sentezini ve salınımını arttırırken, diğer yandan da dopamin inaktivasyonunun hızı yavaşlayarak kayıplar telafi edilir. Telafi mekanizmaları yetersiz kaldığında; direkt ve indirekt striatal götürücü yollar arasındaki denge bozulur, striatopallidal GABAerjik nöronlar üzerindeki glutamat ve asetilkolin etkisi denetimsiz kalır. Striatumda pre- ve postsinaptik D2 inhibitör kontrolün kaybı, bazal ganglionların dolaylı yoldan inhibitör çıktısında belirgin artışa yol açar, bu da rijidite ve akinezi semptomlarını ortaya çıkartır (2).

Parkinson Lezyonu; PH'da birincil lezyon beyin sapında özellikle de substantia nigranın pars kompaktasında nöromelanin içeren nöronlarda çıplak gözle bile ayırdedilebilecek ölçüde soluklaşmaya yol açan dejenerasyondur. Mikroskopik olarak, pigmentli nukleuslarda belirgin hücre kaybı ve gliosis izlenir. Sağlam nöronlarda muhtemelen, Lewy cisimleri olarak bilinen, periferik haleli, eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri içereceklerdir. Bunlar, PH'nın

patolojik imzası olarak tanımlanabilir. Patolojik değişiklikler substantia nigra alanı ile sınırlı değildir, başta serebral korteks, bazal ganglionlar, talamus, okulomotor nukleus, lokus seruleus ve vagusun dorsal motor nukleusu olmak üzere, tüm beyin ve beyin sapını tutan yaygın nöron kaybı vardır (2,10).

2.2.4 Patogenez

PH'da nigral dopamin yıkımının nedeni hala bilinmemekle birlikte, hastaların postmortem substantia nigra araştırmalarında üç önemli değişiklik saptanmıştır (12):

1. Oksidatif strese ilişkin kanıtlar ve indirgenmiş glutatyon eksikliği
2. İndirgenmiş ferritin tamponuyla birlikte yüksek total demir düzeyleri
3. Mitokondriyal kompleks I eksikliği

Oksidatif Stres Kuramı: Beynin nöronal membranlarının yüksek oranda radikallere duyarlı çoklu doymamış yağ asidi içermesi, düşük glutatyon düzeyleri, hemen hiç katalaz bulunmaması ve glutatyon peroksidaz ve E vitamini konsantrasyonlarının görece düşük oluşu, yüksek oksijen tüketimi nedeniyle beyin oksidatif strese karşı özellikle duyarlıdır.

PH, progresif supranükleer felç, Huntington hastalığı ve multisistem atrofisi bulunan hastaların postmortem incelemelerinde

beyinlerindeki glutatyon ve okside formu glutatyon disülfid düzeylerini karşılaştıran kontrollü bir çalışmada, sadece PH olanların glutatyon düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır (13).

Günümüzde dejeneratif hastalıklardaki nöron ölümünün “programlı hücre ölümü” de denilen apoptozla olduğu düşünülmektedir. Bu süreçte önce plazma membranı buruşur, nükleus ve sitoplazma membranla sınırlı apoptotik cisimcikler halini alır. Mitokondrinin morfolojik olarak normal kaldığı bu süreç sonunda ölmekte olan hücre komşu hücreler tarafından fagosite edilir ve apoptoz tamamlanır (2,14).

Demir: Nörodejenerasyonun en önde gelen biyokimyasal özelliklerinden biri demir alımı ve depolanmasındaki bozukluktur. Lipid peroksitlerin dekompozisyonunu ve hidroksil radikallerinin oluşumunu kolaylaştıran serbest demirin, nörodejeneratif hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine katkısı olduğunu düşündüren bulgulardan biri; PH’nın yanı sıra, Huntington hastalığı, progresif supranükleer felç, multisistem atrofisi ve Alzheimer hastalığında da beyindeki konsantrasyonunda belirgin artış saptanmasıdır (15).

Mitokondri Hasarı: PH’da mitokondrial işlev bozukluğu olabileceğine dair ilk ipucu MPTP’nin etki mekanizmasının anlaşılmasıyla elde edildi. MPTP’in MAO-B ile dönüştürülmesiyle ortaya çıkan metilfenilpiridinyum iyonu, dopaminerjik nöronlara alınarak, mitokondride biriktirilir ve burada solunum zincirinin ilk enzimi olan kompleks I’i (NADH Co Q1) özgül olarak inhibe edip, ATP

sentezinde azalmaya yol açarak dopamin içeren nöronların ölümüne neden olabilir (16).

Ayrıca, Parkinsonlu hastaların substantia nigra pars kompaktasında, aktive olmuş mikroglia ile birlikte astrositoz bulunması ve artmış düzeylerde interlökin-1 β , interferon- γ ve tümör nekrozan faktör- α içermesi enflamatuvar bir sürecin nörodejenerasyona katkısı olabileceğini düşündürmektedir (17).

2.2.5 Tanı

Parkinson Hastalığı; sinsi başlayan, yavaş ilerleyen bir hastalıktır. PH'nın ana bulgu ve belirtileri toplu halde bulunduklarında iyi bilinen bir tablo oluştururken, erken evre belirtileri dikkatten kaçacak ölçüde hafif olabilir ve tanı öncesi bu dönem yıllarca sürebilir. Bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural instabilite önde gelen bulgulardır. Bu bulgulara; postür bozuklukları, ayakları sürüyerek küçük adımlarla yürüme, monoton konuşma, bradimimi, sebore, yutma problemleri, ağızda salya birikmesi ve akması, depresyon, anksiyete ve huzursuzluk, pareteziler, kas ve eklem ağrıları, kramplar, becerilerde azalma, cinsel fonksiyon bozuklukları ve otonomik belirtiler eşlik edebilir. Hiperaktif glabellar refleks (Meyerson belirtisi), palmomenta refleks, emme refleksi, dudak büzme ve hiperaktif çene refleksi alınabilir. Klinik tanıda, semptomların vücudun bir yarısında başlaması (asimetri) ve levodopa testine olumlu yanıt oldukça önemlidir (3).

Bradikinezi, hastayı günlük aktivitelerinde en fazla kısıtlayan belirtidir. İnce işlerde beceriksizlik ile başlar, akineziye dek ilerleyebilir. Hastalığın karakteristik tremoru 4-6 Hz.lik distal istirahat tremoru şeklindedir, elde para sayma, ayakta pedala basma olarak tarif edilir ve hastalık ilerledikçe istemli hareket sırasında bile görülebilir. Rijidite, fleksör kasları ekstansörlerden daha çok tutan, dirsek, diz, el ve ayak bileği gibi eklemlerdeki pasif harekete karşı sürekli bir dirençtir. Dişli çark fenomeni gözlenebilir. Postür bozukluğu, hastalığın ana özelliklerinden biri olmasına karşın genellikle geç ortaya çıkar ve tanı spesifitesi sınırlıdır (3).

İlk başvurunun nadiren tam gelişmiş bir tabloyla olduğu PH'da tanısal yaklaşım şu şekilde sınıflandırılmıştır (18):

- **Klinik olarak olanaklı PH;**

Temel özelliklerden herhangi birinin varlığı:

- İstirahat tremoru
- Rijidite
- Bradikinezi
- Postural reflekslerde bozulma

- **Klinik olarak olası PH;**

Ana özelliklerden herhangi ikisinin varlığı, alternatif olarak ilk üçünden herhangi birinin asimetric oluşu

- **Klinik olarak kesin hastalık;**

Dört özellikten üçünün herhangi bir kombinasyonu, alternatif olarak ilk üçünden herhangi ikisinde asimetri oluşu

Hastalığın seyri sırasında, erken dönemde gözlenebilen bazı küçük bulgular, klinik olarak olası bir tanıya ulaşmaya yardımcı olabilir(5):

- Meyerson işareti; burun ya da glabellaya vurulduğunda göz kırpmamayı becerememe
- Parmak direnci; tremoru engellemek ya da bir tremor ritmi tutturabilmek için hızlı, alternan hareketler yapma eğilimi
- Kol sallama hareketlerinin ortadan kalkması
- Babinski işaretinin yokluğu ya da tutulan ekstremitelerde tendon reflekslerinde artış olmaması kortikospinal lezyonu dışlamaya yardım eder.
- Yakalama refleksinin yokluğu premotor bir serebral bozukluğu dışlamaya yardım eder.

Hastalık ilerledikçe diğer birçok bulgu ve belirti görünür hale gelebilir (5):

MOTOR BELİRTİLER

Yürüyüş ve aksiyal yapılar;

- Dik postürde değişiklik
- Yatakta dönme güçlüğü
- Yavaş, ayaklarını sürüyerek yürüme
- Öne doğru düşercesine ve hızlı yürüme

Üst ve alt ekstremiteler

- Mikrografi
- İnce hareketlerde bozulma
- İstirahat tremoru
- Ayakta ve ayak parmaklarında distoni

Kranial yapılar;

- Maske yüz
- Hafif, duraksayarak ya da dizartrik konuşma
- Göz kırpmada azalma
- Oküler akomodasyonda bozulma
- Blefarospazm
- Disfaji
- Salya akması

MOTOR OLMAYAN BELİRTİLER

Psikiyatrik ve uyku;

- ?Premorbid kişilik
- Depresyon
- Anksiyete
- Canlı rüyalar
- Uyku bölünmesi

Duyusal;

- Uyuşukluk, karıncalanma
- Paresteziler (duyusal, termal)
- Akatizi
- Olfaktör defisit
- Görsel kontrast duyarlılığında azalma

Otonom;

- Ortostatik hipotansiyon
- Gastrointestinal motilite azalması
- Mesane disfonksiyonu
- Termoregülasyonda bozulma
- Refleks pupiller yanıtta azalma
- Seboreik dermatit
- Kilo kaybı
- Cinsel işlev bozukluğu

PH, aşağıdakilerin ortaya çıkmasıyla büyük olasılıkla erken dönemde dışlanabilir (4):

- Erken demans ve otonomik bozukluk
- Ataksi ve kortikospinal bulgular

Parkinson Hastalığı klinik tanısında kullanılan İngiltere Parkinson Hastalığı Birliğinin tanı kriterleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir(19):

1- Parkinsoniyen Sendromun Tanısı

- Bradikinezi (tekrarlayan hareketlerin hız ve amplitüdünde progresif azalma ile istemli hareketlerin başlamasının yavaşlaması)
- Ve aşağıdakilerden en az biri
 - Kas rijiditesi
 - 4-6 Hz. İstirahat tremoru
 - Primer görsel, vestibüler, serebellar veya progresif disfonksiyona bağlı olmayan postür bozukluğu

2- Parkinson Hastalığı Dışlama Kriterleri

- Parkinsoniyen özelliklerin ilerlemesi ile tekrarlayan inme öyküsü
- Tekrarlayan kafa travması öyküsü
- Kesin ensefalit öyküsü
- Okulojirik kriz
- Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi
- Birden fazla aile bireyinin etkilenmesi
- Kalıcı remisyon olması
- Üç yıl sonra unilateral özelliklerin devam etmesi
- Supranükleer bakış felci
- Serebellar bulgular
- Erken ve ciddi otonomik tutulum
- Bellek, dil ve praksi bozuklukları ile erken ciddi demans
- Babinski bulgusu

- Bilgisayarlı beyin tomografisinde kommunikan hidrosefali veya serebral tümör varlığı
- Levodopaya yanıt olmaması
- MPTP'ye maruz kalma

3- Parkinson Hastalığını Destekleyen Kriterler

(Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir.)

- Tek taraflı başlangıç
- İstirahat tremoru
- İlerleyici olması
- Başlangıçta etkilenen tarafta kalıcı asimetri
- Levodopaya çok iyi yanıt
- Levodopaya bağlı ciddi yan etkiler
- 5 yıl ve daha fazla levodopaya cevap
- 10 yıl ve fazla klinik gidiş

2.2.6 Ayırıcı Tanı

PH'nın klinik tanısındaki başlıca zorluk, hastalığı parkinsoniyen sendromlardan ve her ikisinin de özelliklerini andıran aşağıdaki durumlardan ayırt etmektir (2,4):

- Esansiyel tremor
- Arteriyosklerotik parkinsonizm
- Binswanger hastalığı

- Normal basınçlı hidrocefali
- Progresif supranükleer felç
- Striatonigral dejenerasyon
- Anerjik ya da hipokinetik depresyon
- İlaç kullanımının yol açtığı parkinsonizm

Esansiyel Tremor: Genellikle erişkinlik döneminin başlarında ortaya çıkan bu kalıtsal-ailesel hareket tremoru, PH'dan düşük amplitüdü ve daha yüksek frekansı, istemli hareket sırasında belirginleşme ve ekstremiteler dinlenme halindeyken yok olma eğilimi ile beraberinde bradikinezinin, fleksiyon postürünün ve benzerlerinin bulunmayışıyla ayırt edilir (4).

Arteriyosklerotik Parkinsonizm: Arteriyosklerotik parkinsonizmin nedeni, beyindeki dopaminerjik sistemde bozukluğa yol açan, bazal gangliyonlarda hasar yapan beyin infarktıdır. Beyinde makroskopik olarak atrofi, beyin sapı ve bazal gangliyonlarda multipl laküner infarkt, bir ya da iki hemisferde geniş infarkt alanları görülebilir. Hastada, parkinsonizm bulgularına ek olarak; tekrarlayan geçici iskemik atak ya da minör felç öyküsü, bir ya da daha fazla infarkt atağı ile uyumlu hikaye ve muayene bulgusu, demans, bilateral beyin tutulumunun göstergesi olan psödobulber emosyonel tepki bulunabilir.

Postensefalitik Parkinsonizm: 1930'dan beri kesin bir ensefalitik letarjika vakası bildirilmediği için ortadan kalktığı söylenebilir.

Binswanger Hastalığı: Korteks ve bazal ganglionların görece korunduğu, beyaz maddede birçok enfarkt ve lakünle karakterize bir durum olan Binswanger hastalığı, yavaşlık ve rijidite gibi PH'nın belli özelliklerini taklit eden bir psödobulber palsiye neden olabilirse de tek veya çift taraflı kortikospinal traktus bulguları, hiperaktif yüz refleksleri, spazmodik ağlama ve gülme gibi özellikleriyle PH'dan ayrılabilir.

Normal Basıncılı Hidrosefali: Yürüyüş, postür dengesizliği ve bazen bradikineziyle giden parkinson benzeri bir durum yaratabilir.

Progresif Supranükleer Felç: Boyun ve omuzlarda rijidite ve distonik postürlerle karakterize olan bu sendromdaki sabit bakışlar ve hareketsiz bir çehre ile yürürken tökezleme eğilimi PH'nı düşündürse de çoğu vakada hastaların dikine sakkadik hareketleri yapamayışı progresif supranükleer felç tanısını koydurur; ilk önce aşağı, sonra da yukarı bakış felci gelişir ve en sonunda da refleks göz hareketleri korunurken yana bakış felci ortaya çıkar (4).

Striatonigral Dejenerasyon: Multisistem atrofisi kategorisinde bir parkinson-plus bozukluğu olan striatonigral dejenerasyon; tipik rijidite, katılık ve bradikineziyle PH'na klinik olarak benzer. Postmortem incelemelerde substantia nigranın pars kompaktasında yaygın nöron kaybı görülmekle birlikte, geri kalan hücrelerde Lewy cisimlerine rastlanmaz. PH'daki lokalize tablonun aksine striatal putamen ve kaudat nukleusta Huntington hastalığındakine benzer dejeneratif değişiklikler görülür. Ayrıca yaygın olivopontoserebellar dejenerasyon ve argirofilik glial inklüzyon cisimcikleri de bildirilmiştir. Klinik tablo

PH'nın aksine simetrik bradikinezi ve rijidite, yürüyüşte yavaşlama, postural dengesizlik ve düşmelerle karakterize ağır atipik parkinsonizm erken dönemde ortaya çıkar. Levodopaya yanıt yoktur veya kötüdür ve gerçek piramidal bulgular eşlik etse de, etmese de tendon refleksleri artmıştır.

Multisistem Atrofisi: Parkinson plus hastalıkların önemli bir alt sınıfını temsil eden multisistem atrofisi (MSA), değişen derecelerde parkinsonizm bulguları, otonom disfonksiyonu ve ataksiyi içerir.

Aşağıdaki bulgular, saf parkinsoniyen özelliklerle seyreden MSA'ni PH'dan ayırt ettirir (4):

- Daha hızlı ilerleme
- Simetrik başlangıç
- Tremor olmayışı
- Dopaminerjik tedaviye yanıtızsızlık
- Erken başlayan ve şiddetli otonom disfonksiyon

Anerjik Depresyon: Bu durum hareket azlığı, değişmeyen tutumlar, hafifçe katı ve dengesiz bir yürüyüşle birlikte görülebilir. PH vakalarının çoğunda depresyon da bulunduğundan ayırdedilmesi zor olabilir.

Lewy Cisimli Demans: Bilişsel gerileme PH'da sık görülen bir özellik olmakla birlikte, genellikle Lewy cisimli demansdaki gibi ilk ortaya çıkan ve baskın özellik değildir.

İlaç Kullanımına Bağlı Parkinsonizm: Aralarında nöroleptikler, rezerpin, amiodaronun da bulunduğu pekçok ilaç parkinsonizme yol açabilir ve bunu PH'dan ayırdetmek güç olabilir. Akinezi, rijidite, postür anormallikleri ve tremor bulunabilir. Bradikinezi en erken, en sık ve çoğu kez tek belirtidir. Genellikle dişli çark belirtisi olmaksızın rijidite, istirahat tremoru, esansiyel tremoru andıran postural tremor da görülebilir (4).

2.2.7 Laboratuvar Bulguları

PH'nı klinik öncesi dönemde saptayacak özgül bir test henüz bulunmamaktadır, kesin tanı yalnızca otopsi ile mümkündür. İki ayrı çalışmada, klinik olarak PH tanısı alanların, gerçekte yalnızca % 76'sının patolojik ölçütlerle uyumlu olduğu, diğerlerinde farklı parkinsonizm nedenleri olduğu saptanmıştır (20).

Manyetik Rezonans Görüntüleme; MRG ile yapılan bir çalışmada yalnızca multisistem atrofisi olduğu düşünülen hastalarda striatumda sinyal değişiklikleri saptanmıştır (21).

Pozitron Emisyon Tomografisi; striatal dopaminerjik terminalleri değerlendirme olanağı sunan tetkik ile, PH bulunan hastalarda, erken dönemlerde bile özellikle putamende fluoradopa alımındaki karakteristik azalma gösterilebilmektedir.

Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi; bugün elimizde pre ve postsinaptik sistemi SPECT ile görüntülemek için ligandların bulunması, parkinson plus sendromlarıyla, saf bir presinaptik bozukluk olan PH arasındaki ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlamış ve PH'da nigrostriatal nöronların dejenerasyonunu görüntülemek ve kantitatif olarak değerlendirmek olanaklı hale gelmiştir (22).

2.2.8 Değerlendirme Ölçekleri

Parkinsonlu hastaların evreleme, değerlendirme ve takibi için genellikle basit ve hızlı yöntemler olan kalitatif testler kullanılır. En yaygın kullanılanlardan biri olan “Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği” (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale-UPDRS), hastaların mental durumlarını, günlük yaşam aktivitelerini, motor işlevlerini ve tedavinin komplikasyonlarını belirlemek için kullanılır. Margeret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından 1960’larda geliştirilen Hoehn-Yahr skalası ise hastalığı şiddetine göre beş evreye ayırmaktadır. Ayrıca “Adım-saniye” (Step-second) testi, “Schwab ve England Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği” uygulanabilir.

2.2.9 Tedavi

PH tedavisi; hastalığın semptomlarına yönelik semptomatik tedavi, hastalığın fizyopatolojik mekanizmalarını engellemeye yönelik koruyucu tedavi ve yeni nöronlar kazandıracak ya da geri kalan nöronların büyümesini ve işlevini uyaracak onarıcı tedavi olmak üzere üç kavramsal kategoriye ayrılabilir.

Levodopa PH'daki semptomlara yönelik mevcut en etkili ilaç olmayı sürdürürken, son yıllarda kaydedilen farmakolojik ilerlemeler tedavide önemli katkı sağlamıştır;

- Periferik dopadekarboksilaz (DDC) inhibitörleri
- Kontrollü salınlı levodopa / DDC inhibitörü kombinasyonları
- Dopamin agonistleri
- Katekol-O- metil transferaz (COMT) inhibitörleri
- Monoaminooksidaz tip-B (MAO-B) inhibitörleri

PH tedavisinde ilk adım, semptomların hastayı nasıl etkilediği gözönüne alınarak medikal tedavinin gerekliliğine karar vermektir. Hastalığın medikal tedavisindeki hedef, semptom ve bulguların yeterli kontrolü yanında uzun süreli yan etkilerin en aza indirilmesidir. Tedaviye başlama kararı doğrultusunda, levodopa ya da diğer antiparkinsoniyen ilaçlar arasında seçim yapılmalıdır. Levodopa, PH'nın tedavisinde en etkili olan ilaçtır. Fakat levodopa kullanımının uzun süreli tedavideki komplikasyonları ve özellikle genç hastalarda yanıtta dalgalanmalar görülme olasılığının yüksekliği, levodopa tedavisini geciktirmek için diğer seçeneklerden faydalanmayı gerekli kılar. Levodopa kullanımının oksidatif stresi artırarak, PH'daki nöronal dejenerasyonu hızlandırdığı da ileri sürülmektedir. Bu nedenlerle son yıllarda PH'nın erken dönem tedavisinde hemen levodopa başlanmaması, onun yerine dopamin agonistleri ile tedaviye başlanarak levodopa kullanımının olabildiğince ertelenmesi önerilmektedir. Hastanın semptomları aktivitelerini bozmaya

başlamışsa levodopa tedavisi uygundur. Hafif semptomları olan hastalarda seçenekler şunlardır;

- L-dopa başlanması uygun görülene dek semptomatik ilaçları ertelemek
- Olası nöron koruyucu etkisi için selegilin vermek
- Antikolinerjik bir ilaçla, amantadin ya da bir dopamin agonistiyle tedaviye başlamak (2,4,23).

Antikolinerjikler: PH'da kolinerjik sistem görece korunmuş olmasına rağmen, dopamindeki azalma striatumda asetilkolin-dopamin dengesini kolinerjik yollar lehine bozar. Bu durumda PH semptomlarının, dopaminerjik nöron kaybıyla disihibe olan kolinerjik nöronlara antagonistik etki gösteren ajanlara yanıt vermesi beklenir. Tedavide kullanılan en eski ve hala yararlı olabilen ilaç grubu olan antikolinerjikler tremora etkili iken rijidite ve bradikineziye yararları kısıtlıdır. Özellikle motor dalgalanmalar olmak üzere bazı durumlarda tedaviye yardımcı olarak kullanılabilirler. Antipsikotiklerle birlikte kullanılmaz. Ağız kuruluğu, dar açılı glokom, kabızlık, idrar retansiyonu, bellek bozukluğu, konfüzyon ve varsanılar gibi yan etkileri olan antikolinerjikler, terapötik indekslerinin dar olması nedeniyle yaşlılarda çok dikkatli kullanılmalıdır (2,4).

Amantadin: Antiparkinsoniyen etkisi kanıtlanmış antiviral bir ilaç olan amantadin; periferik ve santral sinir sistemindeki nöronal depolardan dopamin salınımını sağlar, dopamin gerilimini bloke eder, NMDA reseptörlerinin potent antagonistidir. Tedavi edici etkisi zayıftır,

fakat kullanışlı bir yardımcı ilaçtır. Erken evredeki antikolinerjiklere yanıt vermeyen hastalarda yararlı olabilir. Tolerans geliştiğine dair sağlam kanıtlar bulunmayan amantadin, hastalığın daha geç evrelerinde de etkili olabilir ve levodopanın maksimum dozuna yaklaşmış ya da bu ilaçtan daha az yarar görmeye başlamış hastalara ek yarar sağlayabilir, diskinezileri de azalttığı düşünülmektedir. Antikolinerjiklere göre daha az olan yan etkileri arasında; varsanılar, bacaklarda ödem ve livedo retikularis, iştahsızlık, bulantı, konsantrasyon güçlüğü, döküntü, lökopeni sayılabilir (2,24).

Selegilin: Reversibl MAO-B inhibitörüdür. Levodopaya yanıtta azalma gösteren hastalarda ek tedavi olarak ayrıca erken evredeki hastalar ile 65 yaşın altındaki hastalarda monoterapi veya dopamine ek olarak kullanılabilir. Önceleri bu ilacın nöroprotektif olduğu söylenmiş ancak son çalışmalarda fazla nöroprotektif etkisinin olmadığı, hastalığın ilk dönemlerinde semptomatik düzelme sağladığı bildirilmiştir. Yan etkileri arasında hipotansiyon, bulantı, konfüzyon, psikoz, ajitasyon, ağız kuruluğu, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, uykusuzluk, idrar retansiyonu, diskinezilerde kötüleşme sayılabilir. Selegilinin serotoninergik veya sempatomimetik ilaçlarla ve tiraminden zengin besinlerle etkileşebileceği unutulmamalıdır (2,25).

Dopamin agonistleri: İşlevini yitirmiş olan nigrostriatal yolları atlayarak direkt normal striatumdaki reseptörleri uyarabilen dopamin agonistleri PH'da levodopadan sonra en etkili ilaç grubudur. Bromokriptin, lisurid maleat, pergolid, pramipeksol, ropinirol, kabergolinden oluşan dopamin agonistleri, hastalığın erken evrelerinde

levodopa kadar yararlı olabilirler ve levodopa gereksinimini geciktirerek etkili bir tedavi stratejisi sunabilirler.

Uzun yarılanma ömrü olan dopamin agonistleriyle diskinezi gelişme riskinin levodopadan daha az olduğuna ve dopamin agonistleriyle levodopa tedavisinin geciktirilebileceğine ilişkin kanıtlar, hastalığın erken evrelerinde özellikle genç hastalarda diskinezi gelişmesinden kaçınmak ya da geciktirmek için levodopaya başlamadan önce bu ilaçların monoterapi şeklinde kullanımının daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Deneysel çalışmalarda D2 reseptörünün antiparkinsoniyen etkilerinin esas oluşmasını sağlayan reseptör olduğu, ancak optimal fizyolojik etkilerini elde etmek için D1 ve D2'yi birlikte stimüle etmenin gerekli olduğu gösterilmiştir.

Apomorfin: Mikst D1 ve D2 reseptör agonistidir, etki süresi çok kısadır. Taşınabilir mini pompa ile sürekli apomorfin infüzyonu kısıtlı durumlarda kullanılır. Oral formu nefrotoksiktir. Apomorfin, sadece diğer antiparkinsoniyen tedavilere bağlı tahmin edilemeyen ani "açılma-kapanma" periyodu olan ve postoperatif durumlar gibi oral alımın olmadığı durumlarda kullanılır. Yan etkileri; postural dengesizlik ve düşmeler, kognitif fonksiyonlarda bozulma, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon, tremor, sersemliktir. Subkutan enjeksiyon yerinde inflamatuvar yanıt gelişebilir (2,4).

COMT İnhibitörleri: Levodopanın çoğunluğu barsaklar ve karaciğerde katekol-O-metiltransferazla inaktif metaboliti 3-O-metildopaya dönüştürülür. Periferde bulunan dopadekarboksilaz

(DDC), benserazid veya karbidopa ile inhibe edildiğinde, levodopanin COMT yolu ile metabolizması güçlenir. Kronik levodopa/DDC inhibitörü tedavisinde 3-OMD plazma düzeyleri yükselir. PH'da 3-OMD hem inaktiftir hem de zararlı olabilir; kan-beyin bariyerini geçişte levodopa ile 3-OMD yarışma halindedir ve 3-OMD artışı beyne geçen levodopa miktarını azaltabilir. COMT inhibitörleri olan tolkapon ve entakapon bu yıkımı engelleyerek levodopanin yarılanma ömrünü uzatır ve beyne taşınmasını artırarak dopamin düzeylerini yükseltir. COMT inhibitörleri motor fluktuasyon gösteren hastalarda kullanılabilir, kullanımı sırasında levodopa kullanımı sıklığı ve dozu azaltılabilir.

Tolkapon; hem periferde hem de beyinde etkili, potent, seçici ve geri dönüşümlü bir COMT inhibitörüdür. Hem erken evre ve hafif PH'da , hem de levodopayla ilişkili motor dalgalanmalarla komplike olmuş ileri evredeki hastalıkta yardımcı tedavi olarak araştırılmıştır. Levodopaya ek olarak tolkaponla yapılan çalışmalarda "off" süresinde anlamlı azalma, "on" süresinde artış ve levodopa gereksiniminde azalma saptanmıştır. Yan etkileri; diskinezi, bulantı, kusma, iştahsızlık, postural hipotansiyon, uykusuzluk, konfüzyon, varsanılar, nadiren fulminan hepatik nekrozdur (2,26).

Entakapon; sadece periferde etkili, potent, seçici ve geri dönüşümlü COMT inhibitörüdür. Geçici diskineziler ve hafif bulantının daha sık görüldüğü entakapon, genellikle iyi tolere edilir ve aynı zamanda levodopaya yanıt süresini artırır (2,27).

Levodopa: Periferik DDC inhibitörleri ile kombine kullanılır. Böylece hem periferik yıkımı, hem de gastrointestinal yan etkileri azalır. Hastalık ilerledikçe, nigrostriatal dopamin sisteminin dejenerasyonu ve dopamin depolarının azalması ile ilişkili olarak levodopaya yanıt azalması olabilir.

Karbidopa / Levodopa: Kan-beyin bariyerini geçebilecek metabolize olmamış ilaç oranını arttırmak için levodopa, bir DDC inhibitörü olan karbidopayla kombine halde verilir. Karbidopa eklenmesi, levodopa dozunun azaltılmasını sağlar ve vasküler endotelde büyük dozların dopamine dönüştürülmesinin ardından görülen bulantı, kusma, hipotansiyon gibi etkileri önler. Karbidopa / levodopa tedavisinin yan etkileri arasında; istemsiz hareketler, paranoid fikirler ve psikotik atakları içeren ruhsal değişiklikler, bulantı, iştahsızlık, kardiyak düzensizlikler, ortostatik hipotansiyon sayılabilir (2).

2.2.10 Parkinson Hastalığının ve Tedavisinin Komplikasyonları

İleri evredeki PH'nın, genellikle kaçınılmaz kabul edilen tedaviyle ilişkili motor ve motor olmayan komplikasyonları tedavi planında önemli değişikliklere neden olabilir.

Levodopa Dozuyla İlişkili Motor Dalgalanmalar

Motor anormallikler, levodopanin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden etkilenmektedir (Tablo-I) (28).

Tablo-I: Levodopayla İlişkili Motor Dalgalanmalar İçin Olası Mekanizmalar

Levodopayla İlişkili Motor Dalgalanmalar İçin Olası Mekanizmalar
• Periferik farmakokinetik: -Gastrik boşalmada gecikme -Protein yarışması • Merkezi farmakokinetik: -Striatal levodopa düzeylerinde değişkenlikler (depolamada azalma) -Dopamin metabolizmasının toksik ürünleriyle dopaminerjik nöron hasarı • Merkezi farmakodinamik: -Dopamin reseptörlerinde değişiklik -Dopamin reseptör duyarlılığı profilinde değişiklik

Gastrointestinal aktivite levodopanın beyne ulaşmasında anahtar rol oynar. Gastrik boşalmayı etkileyen etmenler; gastrik asiditede artış, antiparkinsoniyen ilaçlar (özellikle antikolinerjikler) ve gıdadır. Ayrıca gıda ile alınan aminoasitlerin levodopanın taşınmasını engelleme potansiyeli mevcuttur. Yüksek miktarda yüksüz aminoasit içeren fazla protein levodopa alımını bozabilir. Fiziksel aktivite

mezenterik kan akışını yavaşlatarak, levodopa emilimini azaltabilir ve dalgalanmaları arttırabilir.

Merkezi farmakokinetiği etkileyen faktörler arasında striatal levodopa düzeylerinde değişkenlikler ve ilerleyici nigral nöron kaybına bağlı dopaminin depolanma kapasitesinin azalması sayılabilir. Levodopa tedavisinin ilk birkaç yılında semptomlar sık olmayan doz düzenlenmesiyle denetlenebilir, geride kalmış nigrostriatal nöronlar yeterli dopamin depolayabilir ve beyin levodopa miktarındaki oynamaları tamponlama yeteneğini korur. Fakat 3-5 yıl içinde, nigral hücre ölümü arttıkça levodopanın etkinliği gerilemeye başlar; bu gerileme, yanıt azalması (wearing off) ve açılma-kapanma (on-off) motor dalgalanmalar paterni şeklinde ortaya çıkar ve anormal istemsiz hareketler ya da diskinezilerle komplike olur.

İlacın minimal etkili dozu zaman içinde ya da hastalığın şiddeti ile değişmiyor gibi görünse de, diskinezi eşiği düşmektedir ve stabil hastalara kıyasla dalgalanmalar yaşayanlarda eşik çok daha düşüktür. Yani ilaç bir antiparkinsoniyen etki yaratmakta ve büyük olasılıkla farklı dopamin reseptör alt tipleri yoluyla ayrı mekanizmalarla diskinezi oluşturmaktadır. D1(eksitatör) reseptörleri diskinezilerle ilişkilendirilirken, D2(inhibitör) reseptörlerinin D2 agonistleriyle stimülasyonu, levodopayla görülenden az diskineziyle seyreden motor yararlar sağlamaktadır (29).

Motor anormallikler şunlardır (28):

- Yanıt azalması (wearing off) dalgalanmaları
- Açılma-kapanma (on-off) dalgalanmalar
- İlaça yanıtsızlık
- Diskineziler
- Doz başlangıcı kötüleşmesi
- Donma
- Düşmeler

Yanıt azalması (wearing off) dalgalanmaları: Her levodopa dozunun ardından yarar görülen sürenin giderek kısalması olarak tanımlanabilen “wearing off” fenomeni, PH’da görülen motor dalgalanmaların en yaygın tipidir, nigrostriatal dejenerasyonla bağlantılıdır, düzenli ve öngörülebilirdir, levodopa alımından 2-4 saat sonra ortaya çıkar. Bu dönemde hastalar motor dalgalanmaların yanısıra duysal, psikiyatrik ve otonom dalgalanmalar da gösterebilirler. Off dönemlerinde sıklıkla parestezi, ağrı, taşikardi, terleme, kabızlık, geğirme ve nefes darlığı ortaya çıkar. Tedavi stratejileri, ilaç dozunun optimal etkiye göre ayarlanmasına dayanmaktadır.

On-off dalgalanmalar: Tedavinin yetersiz kaldığı durumlarla, gerekenden fazla olduğu durumlar arasında ani, öngörülemez geçişlerle karakterizedir, presinaptik dopamin terminallerindeki nörotransmitter düzeylerinde dalgalanmadan kaynaklanıyor olabilir. Off durum semptomları dört grupta incelenir; motor, duysal, otonom ve

psikiyatrik belirtiler. Tedavisi güçtür. Dopamin agonistinin eklenmesi, dozunun yükseltilmesi ya da daha yüksek dozlarda levodopa denenebilir fakat on süresini arttıran bu girişimlerin çoğu diskinezileri de arttırır. Bunun bir istisnası, ilerlemiş PH diskinezilerini azaltabilen klozapindir. Bu stratejilerle önlenemeyen şiddetli dalgalanmalarda sıvı levodopa denetim sağlayabilir.

Diskineziler: Distonik hareketler PH'da yaygındır, nedeni hastalık sürecinin kendisi veya yetersiz tedavi olabilir. Koreiform/koredistonik diskineziler ise uzun süreli levodopa tedavisiyle ilişkilidir. Diskinezi genellikle, levodopanin maksimum doz konsantrasyonunda ortaya çıkar (pik-doz diskinezi), bazen off ve on yanıtlar arasındaki dönemlerde de görülebilir. Diskineziler de yanıt azalması fenomeni gibi, levodopanin striatal biyoyararlanımındaki değişikliklerin bir sonucudur. Diskinezilerin tedavisinde ilk seçenek levodopanin dozlarını azaltmaktır. Dopamin agonistinin eklenmesi, semptomları kontrol altında tutarak levodopa dozunu azaltmamıza olanak sağlar. Bifazik diskinezilerde sıvı levodopa kullanımı gerekebilir. Amantadinin de diskinezileri ve motor dalgalanmaları azalttığına dair bazı yayınlar vardır (30).

İlaç Yanıtsızlığı: Levodopaya yanıtsızlık, genellikle akşamüstü ortaya çıkan, yetersiz emilim veya gastrik boşalımın yavaşlığına bağlı olabilir.

Doz Başlangıcı Kötüleşmesi: Bazı hastalar, levodopa alımından sonra yaklaşık 20 dakika süren bir kötüleşmeden sözederler. Genellikle tedavi gerektirmeyen geçici bir etkidir.

Donma: İlerlemiş olgularda görülür. Hasta aniden durur ve tekrar yürümeye başlamada zorlanabilir. Donma artmış dopamin etkisini veya uygunsuz dopamin doz ayarlamasını gösterebilir. Hastanın semptomları belirgin ve donma sırasında rigidite de varsa hastanın aldığı levodopa dozunu arttırmak olumlu sonuç verebilir. Uygun levodopa tedavisine rağmen donma gelişen ve diğer parkinsonizm bulgularında düzelme sağlanan hastalarda ise levodopa dozu azaltılarak tedaviye dopa agonisti eklenmelidir. Yürümeye başlama esnasında sayma, hayali bir objenin üzerinden atladığını düşünme gibi işitsel ve görsel proprioseptif uyaranlar yarar sağlayabilir.

Düşmeler: İlerlemiş PH'nın kardinal özelliklerinden postural dengesizlik sonucu düşmeler levodopaya yanıt vermez (1,2,28).

Otonom Disfonksiyon

Otonom sinir sistemi bozuklukları PH'da sıktır, nedeni sempatik ve parasempatik aktivitede rol alan santral ve periferik otonom merkezlerin ilerleyici nöron kaybıdır. Ayrıca yaşlanma, ilaçlar, DM ve diabetik nöropati gibi diğer kronik hastalıkların varlığı gibi faktörlerde otonom disfonksiyonda rol oynar (2).

Ortostatik Hipotansiyon: PH'da semptomatik ortostatik hipotansiyon prevalansı % 20'den fazladır. Bu yüksek prevalansı açıklayabilen iki önemli faktör; dopaminerjik ilaçların kullanımı ve periferik sinir sisteminin primer otonomik yetmezliğidir. Ortostatik hipotansiyon şiddetliyse veya diğer otonom belirtilerle birlikteyse

multisistem atrofisi ya da Shy-Drager sendromu olasılığı akla gelmelidir. Başdönmesi, göz kararması kısa süreli veya hafifse; antihipertansif tedavi alıyorsa kesilmesi, sabah yataktan aniden kalkılmaması, sıvı ve tuz alımının arttırılması, elastik varis çorabı kullanımı gibi öneriler yararlı olabilir. Kan basıncını yükseltmek için en sık kullanılan farmakolojik ajanlar mineralokortikoidler (fludrokortizon) veya $\alpha 1$ -adrenoreseptör agonistleridir (midodrin) (31).

Üriner Sistem Sorunları: Sıkışma, sık idrara çıkma, noktüri ve inkontinans yaşlı hastaların çoğunda görülür. Semptomların geçmemesi, retansiyon veya obstrüksiyon şüphesi ayrıntılı ürolojik muayeneyi gerektirir (2).

Kabızlık: Hastalık süreci boyunca otonom sistemle ilişkili en sık yakınmalardan biridir. Etyoloji büyük olasılıkla multifaktöryeldir; diyetle lifli gıda eksikliği, yetersiz sıvı alımı, fiziksel aktivite azlığı, yaşlanma, antiparkinsoniyen ilaçlar vb. Liftten zengin diyet, sıvı alımı, egzersiz programı, düzenli tuvalete gitme alışkanlığı önerilir (1,2,28).

Seksüel Problemler: Erkeklerde erektil disfonksiyon ve ejakulasyon bozuklukları, kadınlarda ise vaginismus ve anorgazmi ile karakterize seksüel sorunlar sık görülür. Antiparkinsoniyen ilaçlar hipo ve bazen de hiperseksüaliteye yol açarlar. Tedavisi altta yatan nedenin bulunmasını gerektirir (2).

Termoregülasyon Anormallikleri: PH'nın bulgusudur ve ilaçlarla şiddetlenir. En sık şikayet periyodik terlemedir, hipertansiyon,

taşikardi ve yüzde kızarıklık eşlik edebilir. Propranolol gibi beta blokerlere genellikle iyi yanıt verir. L-dopa dozunu azaltmak ve dopamin agonisti eklemek yararlı olabilir (2).

Disfaji: Akıcı olmayan yutma hareketleri PH'da sıktır. Yumuşak gıda alımı, öğünlerin on dönemine alınması faydalı olabilir.

Salya Artışı: İlerlemiş PH'da sıktır. Antikolinerjik ajanlar yararlı olabilir.

Minimal Kontrast Sensitivitesinde Kayıp: İlerlemiş vakalarda görülebilir; hasta loş ışıktaki aynı renkteki farklı iki cisim algılama güçlüğü çeker. Levodopa veya dopamin agonisti yardımcı olabilir.

Ağrı: Distonik kasılmalar ağrıya yol açabileceği gibi gövde ve ekstremitelerde ağrı, psöдорadiküler ağrı, paraspinal ağrı, kas ağrıları ve yanma şeklinde dizestezi olabilir. Radiküler ağrı, artritik ağrı ve nöropatiye bağlı dizestezi inceleme ve tedavi gerektirir. Distonik ağrılar levodopa dozunun artırılması ve dopamin agonisti eklenmesiyle tedavi edilebilmektedir (2,28).

Davranışsal ve Psikiyatrik Bozukluklar

İlerlemiş PH ile ilişkili önemli nöropsikiyatrik bozukluklar; demans, depresyon, varsanılar, psikozlar ve uyku bozukluklarıdır. Bu problemler önemli ölçüde yeti yitimine yol açabilir (1,2,28).

Demans: Parkinson hastalarında yaygın nöron kaybı mevcuttur ve hastaların yaklaşık % 25-40'ında demans gelişmektedir. Alzheimer hastalığı, Pick hastalığı, kortikobazal dejenerasyon, diffuz Lewy cisimcikli demans, supranükleer palsi ve multisistem atrofi gibi konkomitant bir demans sebebinin olup olmadığı araştırılmalıdır. Tedavi edilebilir demans sebeplerinin (B12 vitamin eksikliği, hipotiroidi, nörosifilis, normal basınçlı hidrosefali, yer kaplayan lezyonlar) dışlanması şarttır. Bütün ilaçlar tekrar değerlendirilmeli ve levodopa etkili en düşük dozda verilerek, diğer antiparkinsoniyen ilaçlar kesilmelidir. Antikolinerjik ilaçlardan kaçınılmalı ve bellek kaybından yakınanlarda kesilmelidir (2).

Depresyon: Hastaların yaklaşık % 40-60'ında hastalığın süresi ile ilişkiliymiş gibi görünen depresyon gelişmektedir. Depresyonun frontal dopaminerjik projeksiyonlardaki kayıpla mı, serotonin eksikliğiyle mi ilişkili olduğu veya PH'na psikolojik bir yanıt olarak mı ortaya çıktığı henüz netlik kazanmamıştır. Bununla beraber, depresyonun off dönemleriyle yakın ilişkisi vardır ve motor belirtiler üzerindeki denetim arttıkça hafifler. Genellikle klasik antidepresanlara yanıt olumludur. Uyku bozuklukları olanlarda sedasyon yapan trisiklikler, apatik depresyonu olanlar için daha uyarıcı etki gösteren serotonin geri alım inhibitörleri uygun olabilir (2).

Varsanılar ve Psikoz: PH'da varsanı, sanrı ve ajitasyon şeklindeki psikotik semptomlara oldukça sık rastlanır. Psikotik semptomların görülme sıklığı genellikle % 4-40 oranları arasında değişmekle birlikte ileri yaş ve demans varlığında % 80'lere ulaşabilen

oranlar bildirilmiştir (32). Demans, ileri yaş, premorbid psikiyatrik hastalık varlığı veya levodopa dozlarının yüksekliği, hastalarda psikiyatrik istenmeyen etkilerin ortaya çıkışını kolaylaştırır. Fazla miktarda levodopa, dopamin agonistleri, selegilin, amantadin ve antikolinergikler varsanılar ve psikozun ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu ilaçlar kombine edildiğinde konfüzyonel psikoz olasılığı artar. İlaç kullanımına bağlı psikozda en sık rastlanan klinik özellik görsel varsanılardır. Daha önce normal olan bir hastada ani gelişen psikoz varlığında; idrar yolu ve pulmoner enfeksiyonlar, metabolik ensefalopati, serebrovasküler olaylar, yer kaplayan lezyonlar gibi tetikleyici etkenler araştırılmalıdır.

İlaç kullanımına bağlı varsanılar veya psikoz tedavisinde ilk adım, yardımcı tedavileri kesmek veya azaltmaktır, fakat bu parkinsonizmi kötüleştirebilir. Varsanılar ve psikozun devamı halinde nöroleptik düşünülebilir, standart nöroleptikler hastalığın motor belirtilerini kötüleştirebilir ancak atipik antipsikotikler ekstrapiramidal semptomları kötüleştirmeden başarıyla kullanılabilir, yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır (2,28,31).

Uyku Bozuklukları: PH'da sık rastlanan uyku bozuklukları; insomni, canlı rüyalar, uykuda konuşma, gündüz uyuklamaları, uyku-uyanıklık siklusunda bozulma, uykuda periyodik ekstremiteler hareketleri ve huzursuz bacaklar sendromudur.

Hastaların çoğunda insomni görülür ve en sık nedeni uyku siklusunun bozulmasıyla hastaların öğleden sonra uyumasıdır.

Hastanın gündüz uyanık ve aktif olmasına çalışılmalı, depresyon eşlik ediyorsa antidepresan başlanmalı ve uyku sersemliği yapan benzodizepinler gibi ajanlardan kaçınılmalıdır.

Canlı rüyalar, kabuslar ve gece konuşmalarının ilaçlara bağlı olduğu tahmin edilmektedir ve genellikle varılanlardan önce ortaya çıkar. Uyku saatine yakın alınan dopaminerjik ilaçlar azaltılır. Demans gelişmiş PH'da gece kabusları daha belirgin bir problemdir ve düşük doz klozapin tedavisine yanıt verir. Hastanın partneri gece agresif davranışlar tarifliyorsa polisomnografik inceleme yapılmalıdır. Gece huzursuzluğunun bir sebebi de hastaların bradikineziye bağlı olarak yatakta rahat dönememeleri olabilir, ilaç dozunun yetersiz kaldığına işaret eder ve yatma zamanı verilen uzun etkili levodopa veya uzun etkili dopamin agonistleri kullanılabilir. Selegilin ve amantadin insomni yapabilir.

Huzursuz bacaklar sendromu, yatma vakti uykuda artan, ekstremitelerini önlenemez biçimde hareket ettirme isteğidir, bazı vakalar akatiziye bağlıdır. Levodopa yavaş salınımlı formu veya pergolid, pramipeksol uygulanabilir. Bazıları düşük doz klonazepam ve kodein gibi opiatlardan faydalanır. Uykuda periyodik ekstremit hareketleri gece verilen kontrollü salınımlı levodopa tedavisine iyi yanıt verebilir (2,28).

2.2.11 Genel Önlemler

Parkinson hastalarının kapsamlı tedavisi için birinci basamak hekimi, nörolog, aile bireyleri, fizik tedavi, uğraşı ve konuşma

terapistlerinden oluşan bir ekip çalışması gereklidir. Hastaların semptomlarının azaltılması ve iyileştirilmesinde, postural kontrol ve dengenin sağlanması, eklem hareket açıklığının korunmasında, ev ve iř yaşamında hareketlerinin kolaylaştırılmasına yardımcı olunmasında, hastaların grup oluşturularak sosyal uyumlarının sağlanmasında rehabilitasyon tedavisinin onemi buytr (3).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde takip edilmekte olan 171 Parkinson hastası dahil edildi. PH tanısı, İngiltere Parkinson Hastalığı Birliği'nin tanı kriterleri esas alınarak, dışlama kriterlerinin bulunmaması koşuluyla konulmuştu. Hastaların yaş ortalaması 67.62 ± 8.3 (35-85) olup 76'sı kadın, 95'i erkekti. İdiopatik Parkinson Hastalığı dışında parkinson plus sendromu, sekonder parkinsonizmi olanlar (ilaç kullanımı, vasküler nedenler, tümör gibi), dosyaları açıldıktan sonra kontrole gelemeyen veya vefat eden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalığın evrelendirilmesi için Hoehn-Yahr skalası ve ciddiyetinin derecelendirilmesi için UPDRS skorlaması (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Birleştirilmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği) kullanıldı.

UPDRS;

1. Motor değerlendirme
2. Günlük yaşam aktiviteleri
3. Mental durum, davranış ve duygudurum
4. Tedavi komplikasyonları bölümlerinden oluşmaktadır ve maksimum 183 puandır.

Hoehn-Yahr skalasında hastalık bulgularının şiddetine göre beş evre tanımlanmaktadır. Evre I; hastalığın başlıca bulgularının unilateral olması ile karakterize iken, Evre V; hastanın tekerlekli iskemle kullanma zorunluluğunu veya yatağa bağımlı olduğunu ifade etmektedir.

Hastaların değerlendirilmesi için Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde kullanılan takip formlarına ek olarak incelenecek demografik verilerin kayıtlandığı yeni bir form kullanılmıştır. Bu şekilde hastaların yaş, cins, eğitim, meslek, başlangıç şikayetleri, eklenen şikayetleri, kullandığı ilaçlar, ilaçlara bağlı olarak gelişen yan etkiler, aile hikayesi, hastanın özgeçmişi, hastaya yapılan görüntüleme tetkikleri, otonomik yakınmaları, uyku problemleri sorgulanmıştır. Depresif yakınmaları veya psikoza olan hastalar psikiyatrist tarafından değerlendirilmiştir.

Değerlendirme, hastaların polikliniğe ilk başvuruları esnasında alınan bilgiler ile kontrole geldiklerindeki anamnez ve muayene bulguları ışığında yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows Release 9.0 paket programının rehberliğinde Student's t testi, Tek Yönlü Varyans Analizi, Khi-Kare testi, Pearson Korelasyon Analizi kullanılarak yapılmıştır.

En küçük anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Polikliniğinde İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı ile takip edilen hastalardan 171'i dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 67.62 ± 8.3 idi.

Hastalığın başlangıç yaşı 62.9 ± 9.2 , ortalama hastalık süresi 4.6 ± 4.4 yıl olarak saptandı. Parkinson Hastalığı, hastalarımızın % 2.3'ünde (4) 40 yaş öncesinde, % 14'ünde (24) 40-55 yaş arasında, % 83.6 (143) oranında 55 yaş üzerinde başlıyordu.

Hastaların % 65.6'sı (95) erkek, % 44.4'ü (76) kadındı.

111 hasta (% 64.9) okuma yazma bilmiyordu.

Mesleksen dağılımlarına bakıldığında; hastalarımızın % 44.4'ü (76) ev hanımı, % 16.4'ü (28) memur, % 15.8'i (27) serbest meslek sahibi, % 14.6'sı (25) çiftçi, % 6.4'ü (11) işçi ve % 2.3'ü (4) işsizdi.

Polikliniğimize başvuruları esnasında mevcut olan semptomları gözönüne alındığında; hastaların % 91.8'i (157) tremor şikayeti ile başvururken, % 68.4'ünde (117) hareketlerde yavaşlama, % 35.1'inde (60) uyuşma, % 25.7'sinde (44) yürüme bozukluğu, % 16.4'ünde (28)

ağrı, %16.4'ünde (28) düşmeler ve % 13.5'inde (23) başdönmesi şikayeti mevcuttu.

Başlangıç semptomu tremor olan hasta sayısı 143 (% 83.6), hareketlerde yavaşlama olan hasta sayısı 30 (% 17.5), ağrı olan hasta sayısı 9 (% 5.3), uyuşma olan hasta sayısı 6 (% 3.5), başdönmesi olan hasta sayısı 3 (% 1.8), düşme olan hasta sayısı 1 (% 0.6) idi.

Hastalarımızın başlangıç semptomlarına eklenen belirtiler ise; % 54.4 hastada hareketlerde yavaşlama, % 33.9 hastada uyuşma, % 21.1 hastada yürüme bozukluğu, % 19.3 hastada tremor, % 15.2 hastada düşmeler, % 11.7 hastada başdönmesi, %10.5 hastada konuşmada bozulma, % 8.8 hastada ağrı, % 4.1 hastada idrar-gaita problemleri ve % 2.3 hastada diskinezilerdi.

Hastalığın başlangıç lokalizasyonuna bakıldığında çoğu hastamızın başlangıç lokalizasyonu sağ taraftandı (% 51.5). % 17 hasta ise bilateral başlangıçlı şikayetlerle başvurmuştu.

Kullanmakta olduğu antiparkinsoniyen ilaçlar incelendiğinde; hastalarımızın % 41.5'i (71) levodopa + dopamin agonisti, % 13.5'i (23) dopamin agonisti, % 12.3'ü (21) levodopa + dopamin agonisti + COMT inhibitörü, % 8.2'si (14) levodopa + dopamin agonisti + MAO inhibitörü, % 5.8'i (10) sadece levodopa, % 5.8'i (10) levodopa + MAO inhibitörü, % 5.3'ü (9) dopamin agonisti + MAO inhibitörü, % 1.8 (3) MAO inhibitörü, % 0.6'sı (1) levodopa + dopamin agonisti + apomorfin, % 0.6'sı (1) levodopa + dopamin agonisti + COMT inhibitörü +

amantadin, % 0.6'sı levo dopa + COMT inhibitörü + amantadin, % 0.6'sı levodopa + dopamin agonisti + MAO inhibitörü kullanmaktaydı.

Özgeçmişleri açısından değerlendirildiğinde, hastalarımızın % 39.2'sinde (67) ek bir hastalık yokken, % 32.2'sinde (55) hipertansiyon, % 6.4'ünde DM, % 41.5'inde (71) ise diğer hastalıkların (KOA, guatr, osteoartrit, osteoporoz, BPH gibi) bulunduğu saptanmıştır.

Hastalarımızın % 62'sinin (106) ek ilaç kullanımı yoktu. Ek ilaç kullanımı olan hastalarımızın % 30.4'ü (52) antihipertansif, % 15.8'i (27) antidepresan, % 10.5'i (18) antipsikotik, % 6.4'ü (11) antidiabetik, % 28.1'i (48) diğer (antitiroid, bronkodilatör, antiagregan, hiperlipidemik, analjezik gibi) ilaçları kullanmakta idi.

Alışkanlıkları incelenen hastalarımızın, % 7'sinde (12) sigara kullanımı mevcut iken % 84.8'i (145) kullanmamakta, % 8.2'si (14) sigarayı bırakmıştı. Hastalarımızın % 97.7'sinde (167) alkol kullanımı hikayesi yoktu, % 1.2'sinde (2) halen alkol kullanımı ve % 1.2'sinde (2) ise alkolü bırakma hikayesi vardı.

Hastaların % 17.5'inde premorbid ağrı öyküsü ve % 29.8'inde morbid ağrı vardı.

11 hastamız (% 6.4) kafa travmasına maruz kalmıştı.

Hastalarımızın, % 12.3'ünde (21) ailede PH, % 5.3 hastada ailede esansiyel tremor öyküsü mevcuttu.

132 hastamızda bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile görüntüleme yapılırken, 15 hastamız beyin MRG ile değerlendirilmiş olup, BBT görüntülemesi olan hastalarımızın %11'inde , MRG'si olan hastalarımızın % 4.1'inde anormallik (yapısal anomaliler, iskemik gliotik alanlar, hafif kortikal atrofi) tespit edildi.

24 (% 14) hastamız levodopa tedavisi almıyordu. 108 (% 63.2) hastanın tedavisine levodopa ile başlanırken, 32 (%18.7) hastada levodopa ile tedaviye başlanmamıştır. % 9.4 (16) hasta 0-1 yıl içinde levodopa ihtiyacı duyarken, % 5.3 (9) hasta 5 yıl sonra, % 3.5 (6) hasta 1-5 yıl arasında levodopa ihtiyacı duymuşlardır.

Tedavi komplikasyonları açısından baktığımızda, hastalarımızın % 43.9'unda (75) motor komplikasyon gelişmişti. Bu hastaların % 22.9'unda (39) diskinezi, % 18.1'inde (31) on-off fenomeni, % 2.9'unda (5) wearing off fenomeni mevcuttu. Motor komplikasyonlar, hastaların % 33.3'ünde hastalığın 1-5. yılları arasında ortaya çıkarken, % 66.7'sinde 5. yıldan sonra ortaya çıkmıştı.

142 (% 83) hasta COMT inhibitörü tedavisi almazken, COMT inhibitörü tedavisi alan 29 hastanın, % 44.8'inde (13) motor komplikasyonlarda azalma tespit edilmiştir. Tedavisine COMT

inhibitörü eklenen hastaların % 27.5'inde (8) levodopa dozu azaltılmıştır.

Hastaların, % 38.6'sında (66) konstipasyon, % 29.8'inde (51) salya artışı, % 16.4'ünde (28) sersemlik, % 14'ünde (24) terleme, % 10.5'inde (18) ortostatik hipotansiyon, % 6.4'ünde (11) idrar problemleri, % 3.5'inde (6) yutma bozukluğu, % 1.2'sinde (2) cinsel fonksiyon bozukluğu şeklinde otonomik bulgular mevcuttu.

35 (% 20.5) hastada psikoz ve varsanılar izlenirken, 53 (% 31) hastada depresyon mevcuttu.

Çalışmamıza alınan hastaların % 67.8'inde (116) kognitif bozukluk saptanırken % 32.2'sinde (55) kognitif bozukluk yoktu.

71 hastada (% 41.5) uyku bozukluğu mevcuttu. 100 hastanın (% 58.5) uyku sorunu yoktu.

Baş ağrısı yakınması hastalarımızın % 14'ünde (24) vardı.

Hastaların, hareket bozuklukları polikliniğine başvuruları sırasında saptanan ilk UPDRS skorları ile çalışmanın yapıldığı süreçte elde edilen kontrol UPDRS skorları karşılaştırıldığında; hastaların UPDRS başlangıç skoru ortalama 32.6 ± 24.5 , son kontroldeki UPDRS skoru ise ortalama 32.5 ± 23.6 idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Yaş arttıkça UPDRS başlangıç skoru artıyordu ($p= 0.01$). Hastaların polikliniğe başvuru yaşı ile UPDRS başlangıç skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

UPDRS başlangıç skoru, kadın hastalarımızda 35.1 ± 26.4 , erkek hastalarımızda 30.6 ± 22.7 iken, son UPDRS skoru kadınlarda 34.9 ± 26.2 , erkeklerde 30.6 ± 21.3 olarak bulundu. Her iki grup, istatistiksel olarak karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark tespit edilemedi. Başlangıç UPDRS ve son UPDRS skorları arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Okuma yazma bilen hastaların başlangıç UPDRS'si (okuma yazma bilenler: 28.2 ± 21.5 , bilmeyenler: 40.8 ± 25.5) ve son UPDRS'si (okuma yazma bilenler: 27.2 ± 19.6 , bilmeyenler: 41.3 ± 27.7), okuma yazma bilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p < 0.001$). Her iki grup arasındaki UPDRS farkı ise istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$).

Hoehn-Yahr skalasına göre, kontrol değerlendirmelerinde hastaların; % 32.2'i (55) Evre I, % 48.5'i (83) Evre II, % 11.1'i (19) Evre III, % 7'si (12) Evre IV ve % 1.2'si de (2) Evre V ile uyumlu idi. Hoehn-Yahr evresi yüksek olan hastalarda UPDRS başlangıç skoru da anlamlı olarak yüksek bulundu ($p< 0.05$).

Hastalığın başlangıç lokalizasyonu bilateral olanlarda UPDRS ilk ve son skorları anlamlı olarak daha yüksekti. Şikayeti sol taraftan başlayan hastaların ise UPDRS başlangıç ve son skoru anlamlı olarak

daha düşüktü. Ancak her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Yine hastalığın başlangıcı bilateral olan hastalarda Hoehn-Yahr evresi daha yüksekti ($p < 0.01$). Tremorla birlikte hareketlerde yavaşlaması olan hastaların başlangıç lokalizasyonları, istatistiksel olarak anlamlı oranda bilateral idi ($p < 0.01$).

Premorbid ağrısı olan hastalarımızda Hoehn-Yahr evresi anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.01$). Morbid ağrısı olanlarda böyle bir istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Sigara ve alkol kullanımı ile UPDRS ilk ve son skorları arasında herhangi bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$).

Ailesinde PH olan ve olmayanlar arasında UPDRS skorları ve Hoehn-Yahr evreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

5 yıldan uzun süredir levodopa kullanımına bağlı diskinezi olanların başlangıç ve son UPDRS'si ile Hoehn-Yahr evresi, levodopa kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti ($p < 0.05$).

Depresyon, psikoz, varsanılar ve uyku bozukluğu olan hastalarda ilk ve son UPDRS ile Hoehn-Yahr evreleri, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p < 0.01$).

5. TARTIŞMA

Parkinson Hastalığı, nörodejeneratif hastalıklar içinde Alzheimer Hastalığı'ndan sonra ikinci sıklıkta görülen bir yaşlılık hastalığıdır. Ortalama başlangıç yaşı 55'tir. Hastalığın insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir (6,8). Çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 62.9 ± 9.2 olarak saptanmıştır. Gibbs ve Lees, 80 kişilik çalışmalarında hastalığın ortalama başlangıç yaşını 61.7 yıl, Bernheimer ve arkadaşları ise 65.3 olarak bulmuşlardır. 1967'de Hoehn ve Yahr 627 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortalamasını 55.3 yıl olarak bulmuşlardır (33). Olgularımızın hastalık başlama yaşı da daha önce yapılan bu geniş serili çalışmalar ile uyumluydu. Başlangıç yaşı arttıkça, başlangıç UPDRS skoru da anlamlı olarak artmaktaydı.

Takip ettiğimiz hastaların % ⁵55.6'sı erkekti. İncelenen literatürlerde hastalığın erkek popülasyonda daha fazla olduğu belirtilmiştir (1,2,3,34).

Hastalığın etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, suçlanmakta olan bazı faktörler bulunmaktadır. Eksojen kaynaklı toksik maddelere maruz kalma bunlardan birisidir. Daha önce yapılan geniş serili çalışmalarda, aşağıdaki faktörlerden en az bir tanesi ile ilişki bulunduğu tespit edilmiştir. Bu faktörler; çiftçilik, kırsal yaşam, kuyu suyu içme, herbisid ve pestisidlerle temastır (2,5,35,36).

Çalışmamızda hastalarımızın mesleksel dağılımlarına baktığımızda, ev hanımı oranının en yüksek olduğunu (% 44.4), bunu % 16.4 ile memur, % 15.8 ile serbest meslek ve % 14.6 ile çiftçilerin takip ettiğini görmekteyiz. Kadın hasta grubumuzun sosyo kültürel düzeyi göze alındığında ev hanımı oranının yüksek olması beklenebilir bir bulgudur. Ayrıca hastalarımızın %14.6'sının çiftçi olması tarım ilaçları ile temasın rolü olabileceğini akla getirmektedir.

Vaka grubumuz incelendiğinde hastalarımızın % 83.6 gibi büyük bir oranının ilk yakınmasının tremor olduğunu, yine % 91.8'inin başvuruları sırasında tremordan yakındıklarını gördük. Hughes ve arkadaşları da, 100 vakalık serilerinde % 70 oranındaki hastada tremoru başlangıç bulgusu olarak saptamışlardır (33).

Parkinson hastalığının tedavisi günümüzde ağırlıklı olarak semptomatiktir. Tedavinin amacı hastanın işlevsel yitimini azaltmaktır. Hastalığın tedavisi genellikle bireysel olarak planlanmaktadır. Halen levodopa en etkili semptomatik tedavi sağlayan ajandır. Ancak levodopanin tedavide uzun süreli kullanımının neden olduğu komplikasyonlar, özellikle genç hastalarda bu tedaviyi geciktirme gereğini doğurmakta ve bu aşamada dopamin agonistlerinden faydalanılmaktadır. Hastalığın başlangıcında ve ilerlemiş PH'da ek tedavi olarak MAO inhibitörleri ve COMT inhibitörleri de kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın yüksek bir oranının (% 41.5), levodopa ve dopamin agonistini kombine olarak kullandığı görülmektedir. Günümüzdeki tedavi yaklaşımında, genç ve erken evre Parkinson Hastalığı'nda öncelikle dopamin agonistlerinin kullanımı

önerilmektedir. Bunun nedenleri arasında, dopamin agonistlerinin olası nöroprotektif etkisi, hem semptomatik düzelme sağlayıp hem de daha az yan etki profiline sahip olması (diskinezi), levodopaya başlama süresini geciktirmesi, ek tedavi olarak kullanımında da levodopa dozunun azaltılmasını sağlayarak yan etki riskini düşürmesi sayılabilir (2,37).

Parkinson Hastalığı ileri yaş grubunu etkileyen bir hastalıktır. Bu nedenle, ileri yaş grubundaki hastalarda ek hastalık bulunması olasılığı da yüksektir. Bu beklentiyle uyumlu olarak, çalışmaya dahil edilen hastalarımızın, % 32.2'sinde hipertansiyon, % 6.4'ünde diabetes mellitus bulunduğu saptanmıştır.

Birçok epidemiyolojik çalışmada, sigara içimi ile Parkinson Hastalığı arasında ters bir ilişkinin bulunduğu bahsedilmektedir. Grandinetti ve arkadaşlarının, 8006 erkek hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, çalışma öncesinde sigara içen erkeklerde Parkinson Hastalığı gelişme riskinde azalma olduğu saptanmıştır. Sigara ile olan bu ilişkinin fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok hipotez vardır (9). Sigara dumanındaki komponentlerin sitokrom oksijenazı indüklediği ve dopamin metabolizması sonucunda oluşan serbest radikallerin etkilerini nötralize ettiği (38), ayrıca sigara dumanının içeriğindeki maddelerin, beyin monoaminooksidazı ile yarıştığı da düşünülmektedir (39). Dolayısıyla sigara içimi, eksojen veya endojen oksidatif strese karşı koruyucu olabilir (40). Çalışmamızda sigara kullanımı oranını % 7 gibi düşük bir oranda saptadık.

Kafa travması, sıklıkla Parkinson Hastalığı için bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Bazı retrospektif vaka kontrol çalışmalarında da, kafa travması ile PH arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (5). Stern ve arkadaşlarının yaptıkları vaka kontrol çalışmasında, PH gelişimi öncesinde yüksek oranda kafa travması öyküsü bulunduğu saptanmıştır (38). Fakat prospektif olarak bilgi toplanarak yapılmış bazı çalışmalarda ise bu ilişki saptanamamıştır (41). Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada, kafa travması öyküsü veren hasta oranımız % 6.4 olarak bulunmuştur. Bu hastaların, başlangıç UPDRS skorları da anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kafa travmasının, Parkinson hastalığındaki nigral hücre ölümüne sebep olan kimyasal ve metabolik olay döngüsünü indükleyen pekçok predispozan faktörden biri olabileceği düşünülmektedir (5,41).

Parkinson Hastalığı olgularının çoğu sporadik olarak görülmekle birlikte, hastaların akrabaları sorgulandığında, PH'nın görülme sıklığında bir artış dikkati çekmektedir. Bir çalışmada Parkinson hastalarının % 6-41'inin hasta bir akrabasının bulunduğu ve bu oranın da normal bireylere kıyasla 2-10 kat fazla olduğu bildirilmektedir (42). Diğer bazı çalışmalarda, hastaların birinci dereceden akrabalarında Parkinson Hastalığı gelişme riskinin 2-3 kat artmış olduğu belirtilmektedir (5,9). Bugüne kadar birçok gende spesifik mutasyonlar belirlenmiş ve dört ek lokus kalıtsal PH ile bağdaştırılmıştır. Belirlenmiş olan gen mutasyonları α -synuclein, Parkin, UCH-L1, DJ-1'dir. Ancak bu genetik mutasyonlar daha çok erken başlangıçlı, aile hikayesi olan ve genellikle atipik

semptomatolojisi bulunan hastalardır (6,8). Çalışmamızda hastaların % 12.3'ünde ailede Parkinson hastalığı hikayesi mevcuttu.

Parkinson hastalığının tanısında, klinik muayene halen en değerli yöntemdir. Ancak görüntüleme tetkikleri geliştikçe hastalığın erken teşhisinde ve ayırıcı tanısında kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bilgisayarlı beyin tomografisi, hastalığın ayırıcı tanısında kısıtlı da olsa fikir vermektedir. Kranial MRG ile yapılan pekçok çalışma bulunmaktadır. Duguid ve arkadaşları, Parkinson hastalarının MRG görüntülerinde pars retikülata ve nukleus ruber arasında pars kompaktayı gösteren bir yüksek intensite sinyali saptamışlardır (43). Bu çalışmada Parkinson hastalığında pars kompakta genişliğinin azaldığı gösterilmiştir. Drayer ve arkadaşları, substantia nigra pars kompaktada demir birikimindeki artışa bağlı olarak intensite azalması saptamışlardır (44). Subklinik ve erken hastalık tanısında PET (pozitron emisyon tomografisi) ve SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi)'in önemi gün geçtikçe artmaktadır. Hastalarımıza BBT çektilmiştir. 15 hastamız ise kranial MRG ile değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemleri neticesinde sekonder parkinsonizm nedenlerin bir kısmı dışlanmıştır.

Parkinson hastalığının tedavisinde, levodopa halen en etkili ajandır. Hastalığın ilk yıllarında, levodopa ile oldukça iyi bir düzelme sağlanabilir (45). Ancak hastalığın progresyonu ve levodopanin uzun süreli kullanımı ile tedavinin başlangıcından sonra 5 yıl içerisinde levodopaya yanıtta değişkenlikler ve motor komplikasyonlar ortaya çıkabilir (46). En sık rastlanan motor anormallikler; wearing off (yanıt

azalması), on-off (açılma-kapanma), ilaca yanıtızsızlık, diskineziler, doz başlangıcı kötüleşmesi, donma ve düşmelerdir. Levodopa ile ilişkili motor komplikasyonlar ve fluktuasyonlar için, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleriyle ilişkili pekçok mekanizma öne sürülmüştür. Gastrik boşalmada gecikme, proteinlerle yarışma, striatal levodopa düzeylerindeki değişkenlikler, dopamin metabolizmasının toksik yan ürünleriyle dopaminerjik nöronların hasarlanması, dopamin reseptörlerinde ve dopamin reseptör duyarlılığı profilinde değişiklik bunlar arasında sayılabilir (2,28). Parkinson hastalığında oral levodopanin intermitant uygulanması, intermitant absorpsiyona ve plazma seviyelerinde fluktuasyonlara neden olmaktadır, bu da dopaminerjik aktivasyonda artma ve azalmalarla sonuçlanmaktadır (47). Levodopa tedavisi almakta olan hastalarımızın % 43.9'unda motor komplikasyon geliştiğini saptadık. Motor komplikasyonlar hastaların % 66.7'sinde 5 yıldan sonra ortaya çıkmıştır. Bulgularımız literatürle uyumludur. Motor komplikasyonların geliştiği hastalarda, UPDRS skorları ve Hoehn-Yahr evresi, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (1,48).

Motor fluktuasyonları ve komplikasyonları olan hastaların tedavisinde, COMT inhibitörleri kullanımı bir seçenek oluşturabilir. COMT inhibitörlerinin tedaviye eklenmesi, hastanın klinik bulgularına göre levodopa dozunun azaltılmasını mümkün kılabilir (2,27,49). Ülkemizde, reversibl periferik etkili COMT inhibitörü olan entakapon bulunmaktadır. Entakapon; levodopanin barsak emilimini arttırarak, yıkımını azaltır ve sonuçta levodopanin yarılanma ömrünü uzatır (27). Çalışmaya alınan hastaların, % 17'si (29) entakapon kullanmaktaydı.

Bu hastaların ve yakınlarının tuttuğu günlüklerden elde edilen bilgilere göre, % 44.8'inde motor fluktuasyon ve komplikasyonlarda azalma tespit edilirken, % 27.5'inde kullanmakta olduğu levodopa dozu azaltılmıştır. Entakapon, İskandinavya ve Kuzey Amerika'da yürütülen çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü iki çalışma ile wearing off fenomeni olan hastalarda araştırılmış ve her iki çalışmada da on süresinde artma saptanmıştır (27,49).

Otonom sinir sistemi bozuklukları PH'da sıktır, nedeni sempatik ve parasempatik aktivitede rol alan santral ve periferik otonom merkezlerin ilerleyici nöron kaybıdır. Ayrıca yaşlanma, ilaçlar, DM, ve diabetik nöropati gibi diğer kronik hastalıkların varlığı gibi faktörlerde otonom disfonksiyonda rol oynar (2). Parkinson hastalığındaki otonomik disfonksiyonun, Shy Drager sendromundaki kadar ağır olmadığına, hastalık ilerledikçe bu bozuklukların belirginleştiğine veya kullanılan ilaçlarla ortaya çıkmasının kolaylaştığına inanılmaktadır (50). Bu antite ayrıca, "Parkinson hastalığının eşlik ettiği otonom yetmezlik" şeklinde isimlendirilmiştir. Genellikle periferik kaynaklıdır. Hastalar ileri yaştadır ve uzun süre levodopa ve diğer antiparkinsoniyen ilaçları kullanmışlardır (51). Bu antitenin tanı kriterleri; levodopaya uzun süre iyi cevap alınmış olması, progresif sistemik otonomik yetmezlik bulunması (otonomik disfonksiyon yapıcı ilaçlar dışlanmalıdır), parkinsonizmden başka somatik semptomların olmaması ve sekonder parkinsonizm nedenlerinin dışlanmasıdır (52).

Parkinson hastalığında sık görülen otonomik bozukluklar arasında; ortostatik hipotansiyon, üriner sistem sorunları,

konstipasyon, seksüel problemler, termoregülasyon anormallikleri, disfaji, salya artışı, minimal kontrast sensitivitesinde kayıp ve ağrılar sayılabilir (2). Çalışmamıza alınan PH olgularında sık rastlanan otonomik şikayetler; konstipasyon (% 38.6), salya artışı (%29.8), terleme (%14), ortostatik hipotansiyon (%10.5), idrar problemleri (% 6.4), yutma bozukluğu (% 3.5) ve cinsel fonksiyon bozukluğu (%1.29) olarak saptanmıştır.

İlerlemiş PH ile ilişkili nöropsikiyatrik bozukluklar olan demans, depresyon, varsanılar, psikoz ve uyku bozuklukları hastalarda yeti yitimine yolaçabilmektedir.

Kognitif bozukluk, demans ile birlikte veya demans olmaksızın Parkinson hastalarında oldukça yaygındır. Parkinson hastalarının yaklaşık %25-40'ında kognitif bozukluk ve demans gelişebilir (2,33,53). Selektif kognitif bozukluk olan Parkinson hastalarında; medial nigrada dopaminerjik nöronlarda, lokus seruleusta noradrenerjik nöronlarda, Meynert nukleus bazalisdeki kolinerjik nöronlarda hasar vardır. Nöronlardaki kayıp, motordışı subkortikal-kortikal devreleri inhibe edebilir. Sonuçta bellek kaybı, dikkat azalması, bilgilerde yavaşlama ve uygunsuz davranış olabilir (53). Hastaların kognitif durumları, UPDRS skorlamasındaki "Mental durum, davranış ve mood" bölümüne göre değerlendirildi. Bu değerlendirmeye göre hastalarımızın % 67.8'inde kognitif bozukluk bulunduğunu saptadık. Ancak çalışmamızdaki hastaların kognitif bozukluğunun derecesini belirlemek amacıyla "Mini Mental Durum Değerlendirmesi" (MMSE / Mini Mental State Examination) uygulanmamıştır.

Depresyon, PH'nın önemli bir psikiyatrik bulgusudur. Yapılan çalışmalar hastalıktaki depresyon sıklığının yaklaşık % 40 oranında olduğunu göstermiştir (54). PH ile depresyon arasındaki ilişkinin sebebi tam olarak çözümlenmiş değildir. Bazı yazarlar, PH'daki nörokimyasal değişikliklerin depresyona sebep olabileceğini düşünmektedirler. Serotonerjik metabolik yollardaki azalan serotonin seviyelerinin depresif semptomlara yol açabileceği bildirilmiştir (55). Diğer bazı çalışmalar medial frontal ve singulat korteksteki dopaminerjik projeksiyonlardaki tutulumun, PH'daki depresyona sebep olabileceğini göstermiştir (56). Bir başka alternatif açıklama ise hastalıktaki depresif semptomların, progresif fiziksel bozukluğa bir reaksiyon olarak ortaya çıktığı yönündedir (57). Parkinson hastalarında iki tip depresyon gelişebilir; iştah, uyku, konsantrasyon değişiklikleri ve psikomotor retardasyon ile giden major depresyon ve normal moodun genellikle benzer bulgularla seyreden aralıklı periyodlarla sonlandığı distimik depresyon (58).

Uyku bozuklukları da Parkinson hastalığının ve hastalığa eşlik eden depresyonun sık rastlanan bir bulgusudur. Hastaların %67-88'i uyku bozukluklarından yakınmaktadır (59). PH'da sık rastlanan uyku bozuklukları; erken dönemde görülen uyku bölünmeleri, canlı rüyalar, uykuda konuşma, gündüz aşırı uykululuk, uyku-uyanıklık döngüsünde bozulma, uykuda periyodik ekstremiteler hareketleri ve huzursuz bacaklar sendromudur. Parkinson hastalığındaki uyku bozukluklarının nedeni halen tartışmalıdır; hastalığın yol açtığı immobilizasyon, dopamin, serotonin, noradrenalin metabolizmasındaki değişiklikler,

tedavide kullanılan ilaçlar (levodopa, dopamin agonistleri, antikolinergikler) ve eşlik eden depresyon varlığı ile ilişkili olabilir (2,59). Çalışmaya alınan hastaların sorgulanması ile elde edilen bilgilerden; % 31'inde depresif semptomlar, % 41.7'sinde uyku problemleri bulunduğu görüldü. Bu hastalar, psikiyatri uzmanı tarafından da değerlendirildi ve gerekli görülenlere antidepresan tedavi başlandı.

Parkinson Hastalığı seyrinde varsanı, sanrı, paranoya, ajitasyon gibi psikotik semptomlara oldukça sık rastlanmaktadır. Beraberinde demans ve premorbid psikiyatrik hastalık varlığı, ileri yaş, dopaminerjik ilaç dozlarının yüksekliği gibi nedenler PH'da psikoz gelişme riskini artırır. Psikotik semptomların görülme sıklığı genellikle % 4-40 arasında değişkenlik göstermekle birlikte, ileri yaşlarda % 60, demans varlığında ise % 80'lere ulaşabilir (32). İlaçların neden olduğu psikozda görülen en önemli özellik, görsel varsanılardır. Bunlar hastaların % 20-30'unda bulunur ve merkezi serotonerjik yollardaki bozukluk neden olarak ileri sürülmektedir (28,60). Hasta ve hasta yakınlarından alınan hikayelere göre, psikotik belirtileri olan hastalar psikiyatri uzmanı tarafından konsülte edildi, öncelikle antiparkinsoniyen ilaçları düzenlendi, gerekli görülenlere antipsikotik tedavi verildi. Hastalarımızın % 20.5'inde psikotik belirtiler mevcuttu. Depresif ve psikotik belirtileri olan hastalarda UPDRS skorları anlamlı olarak yüksekti.

6. TABLO VE GRAFİKLER

TABLO I: Hastaların yaş, hastalığın başlama yaşı ve hastalık sürelerine göre ortalama değerleri.

	ORTALAMA $\pm$ STANDART SAPMA
YAŞ	67,62 $\pm$ 8,33
HASTALIĞIN BAŞLAMA YAŞI	62,96 $\pm$ 9,20
HASTALIK SÜRESİ	4,66 $\pm$ 4,43

TABLO II: Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı.

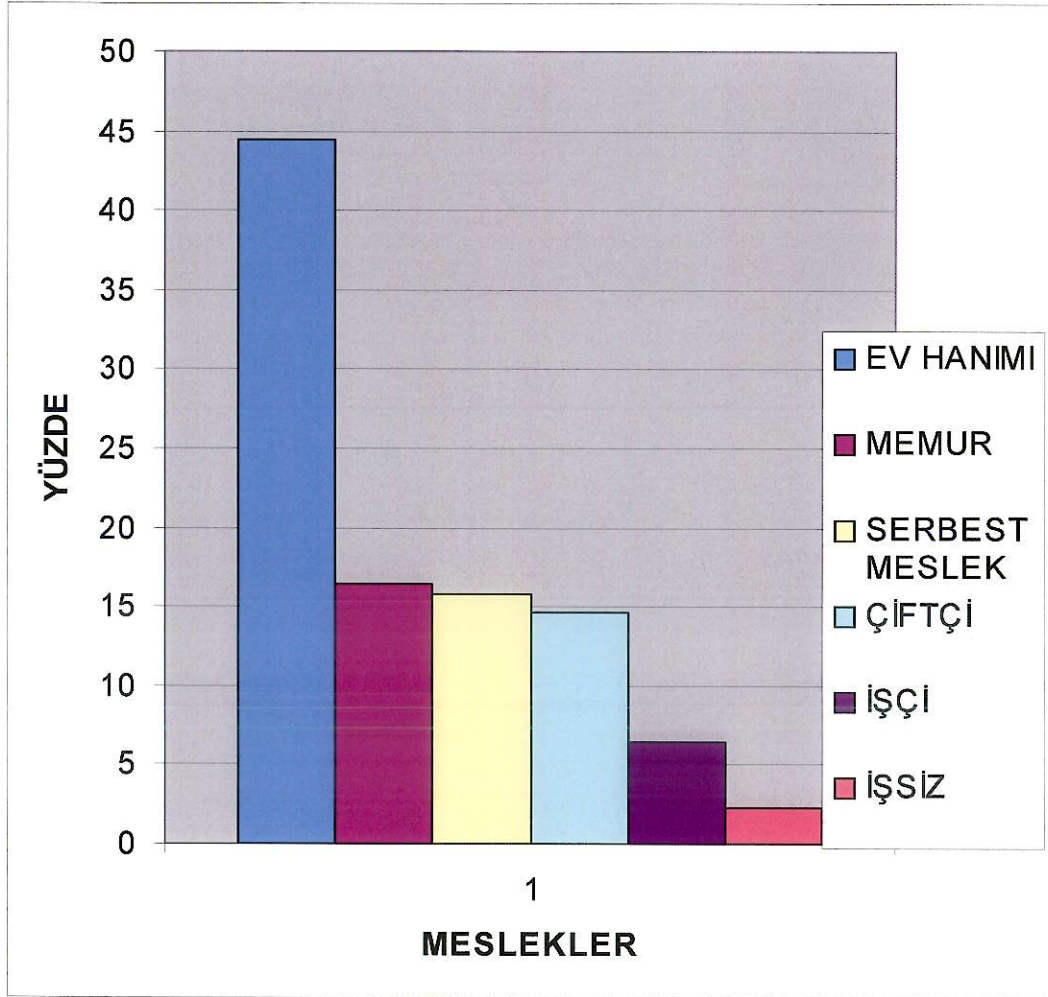
	HASTA SAYISI VE YÜZDESEL DAĞILIMI
KADIN	76 (% 44,4)
ERKEK	95 (% 55,6)
TOPLAM	171

TABLO III: Hastaların ilk ve son UPDRS skoru ortalamaları.

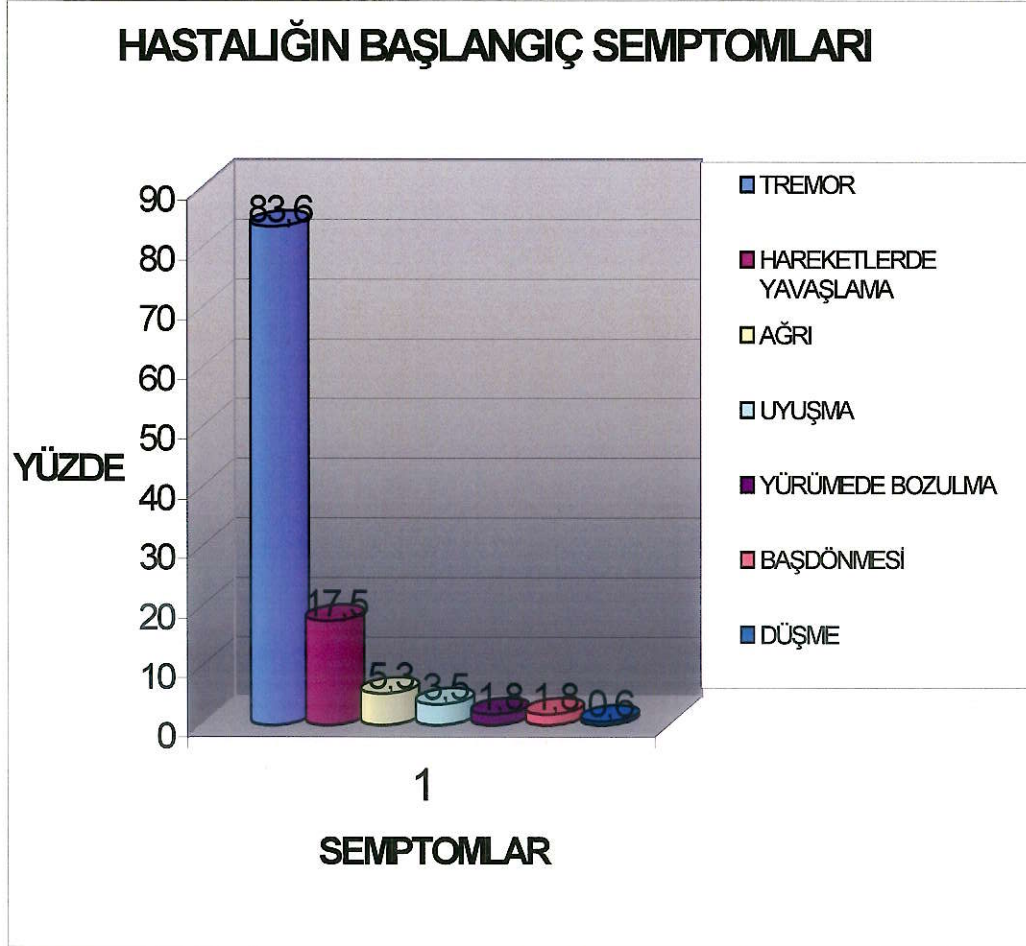
	ORTALAMA $\pm$ STANDART SAPMA
İLK UPDRS SKORU	32,65 $\pm$ 24,52
SON UPDRS SKORU	32,55 $\pm$ 23,67

TABLO IV: Hastaların Hoehn – Yahr skalası evrelerine göre dağılımları.

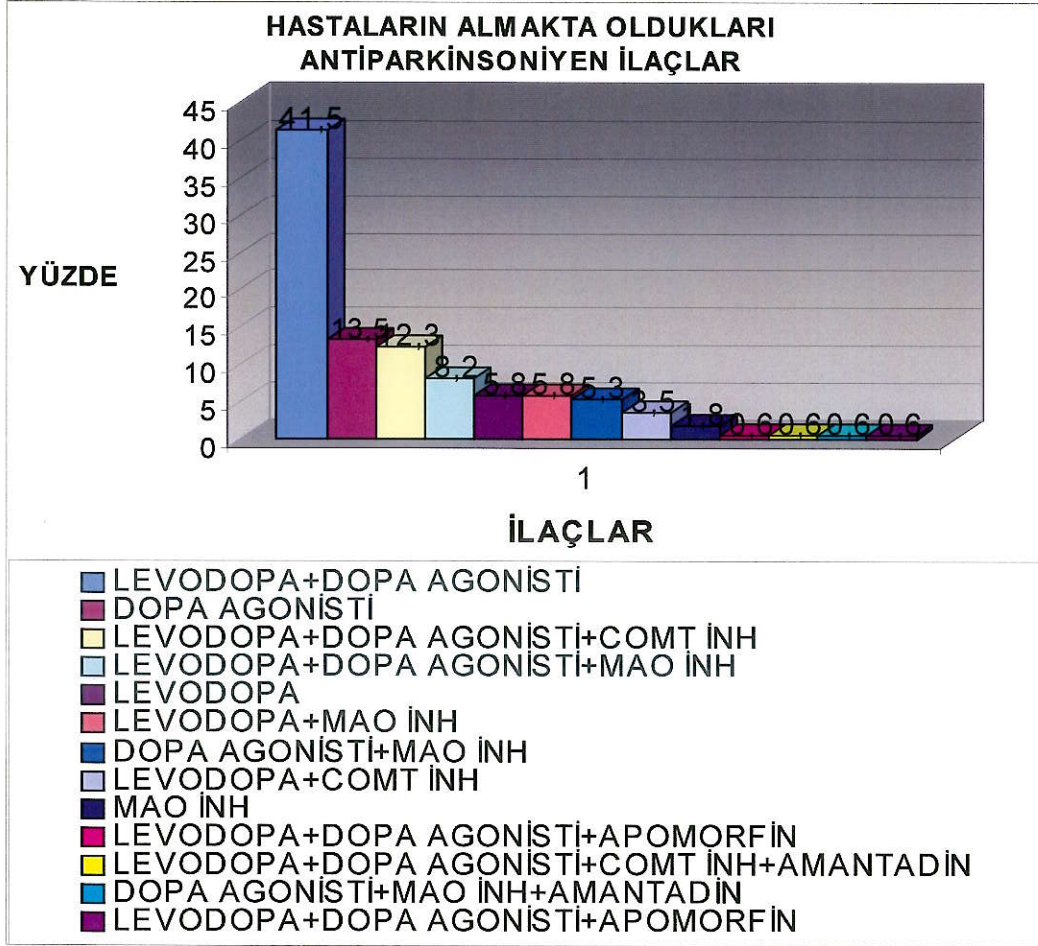
HOEHN - YAHR SKALASI	HASTA SAYISI VE YÜZDESEL DAĞILIMI
EVRE I	55 (% 32.2)
EVRE II	83 (% 48.5)
EVRE III	19 (% 11.1)
EVRE IV	12 (% 7)
EVRE V	2 (% 1.2)



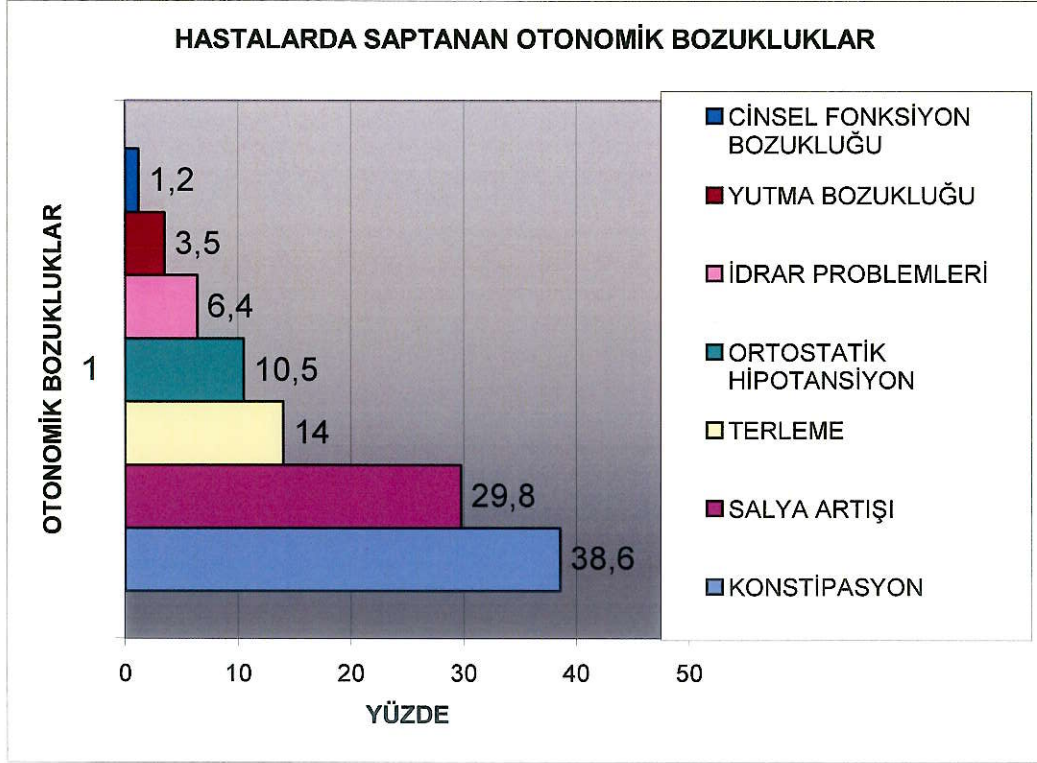
GRAFİK I: Hastaların meslek gruplarına göre dağılımı.



GRAFİK II: Başlangıç semptomlarının hastalara göre dağılımı.

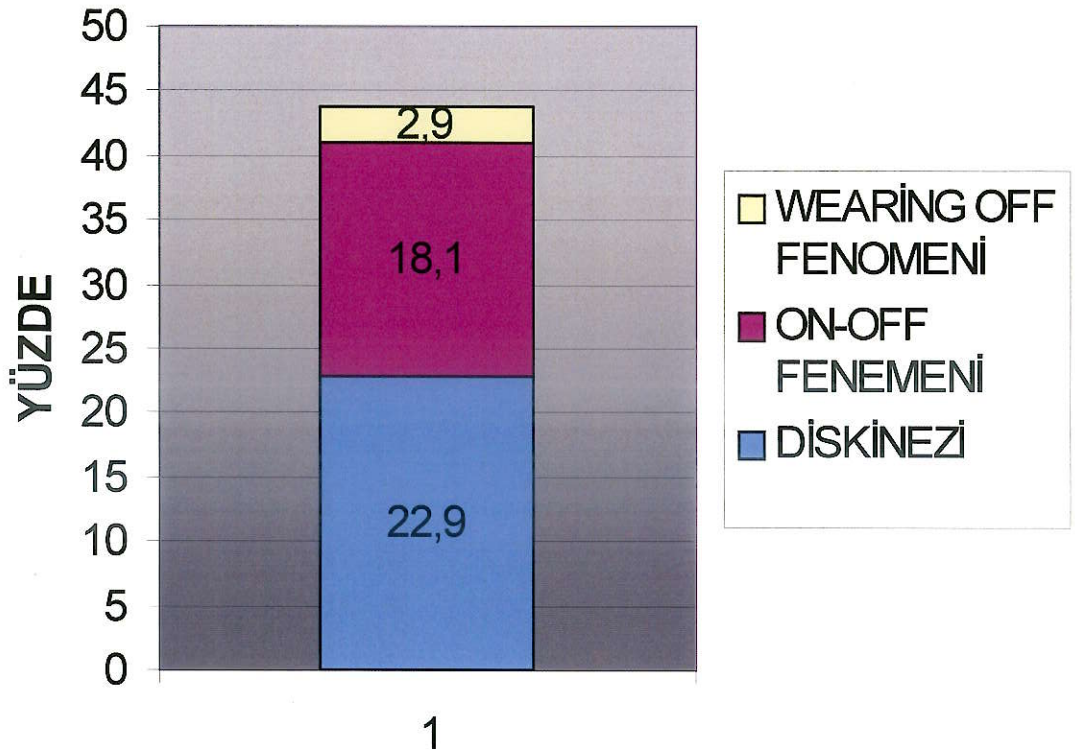


GRAFİK III: Hastaların almakta oldukları antiparkinsoniyen ilaçlara göre dağılımları.

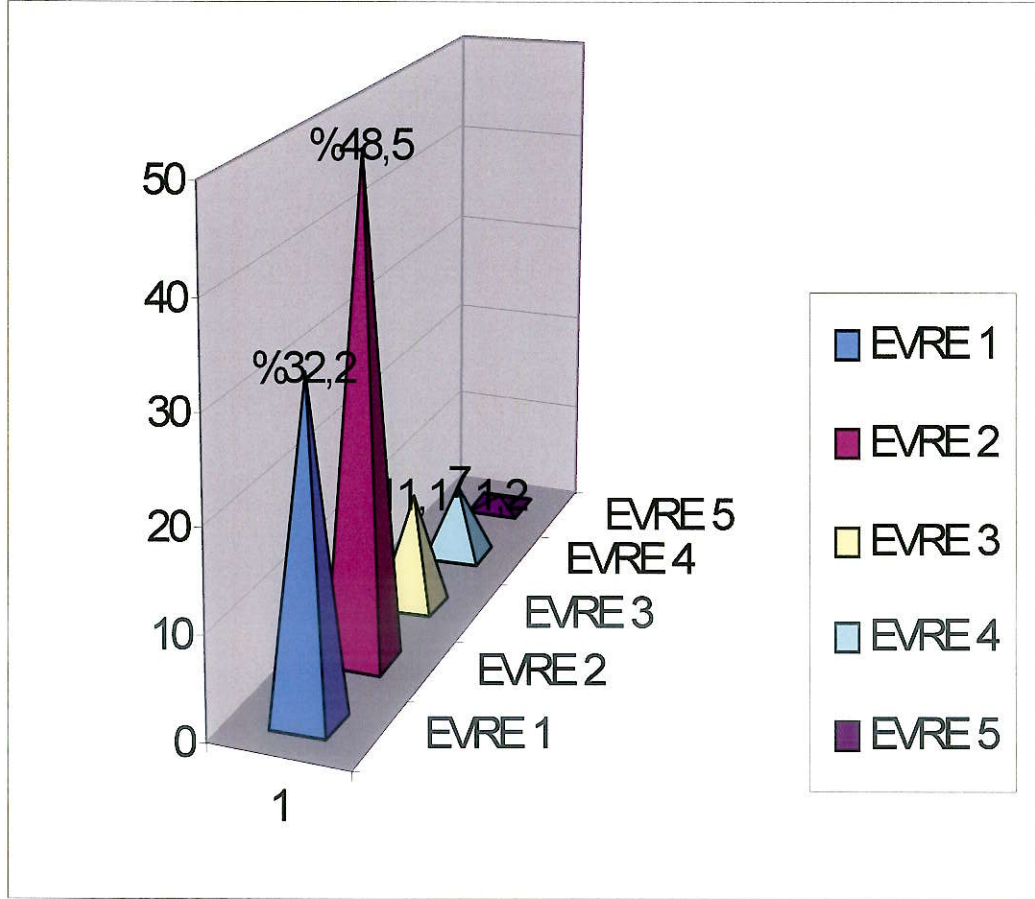


GRAFİK IV: Hastalarda saptanan otonomik bozuklukların dağılımı.

İLAÇLARA BAĞLI MOTOR KOMPLİKASYONLAR



GRAFİK V: Hastalarda antiparkinsoniyen ilaçlara bağlı olarak gelişen motor komplikasyonların dağılımı.



GRAFİK VI: Hastaların Hoehn – Yahr skalası evrelerine göre dağılımı

7. SONUÇ

Bu çalışmada, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde takip edilmekte olan Parkinson hastalarının demografik ve klinik bulguları incelenmiştir.

Çalışmamızda hastalığın ortalama başlangıç yaşı 62.9 ± 9.2 , ortalama hastalık süresi 4.6 ± 4.4 yıl olarak saptandı. Takip ettiğimiz hastaların % 65.6'sı erkekti. Hastaların meslek gruplarına göre dağılımlarını incelediğimizde; % 44.4 ile ilk sırada yer alan ev hanımlarını, % 16.4 ile memur, % 15.8 ile serbest meslek ve % 14.6 ile de çiftçiler izliyordu. Sigara kullanımı oranı % 7, kafa travması öyküsü olan hasta oranı ise % 6.4 idi. Hastaların % 12.3'ünde ailede PH öyküsü mevcuttu.

İlk başvurudaki en sık yakınma tremordu (% 83.6). Hastaların takiplerinde ilk semptomlarına eklenen başlıca belirtiler; hareketlerde yavaşlama (% 54.4), uyuşma (% 33.9), yürüme bozukluğu (% 21.1), tremor (% 19.3) ve düşme (% 15.2) olarak bulundu.

Hastaların UPDRS başlangıç skoru ortalaması 32.6 ± 24.5 , son kontroldeki UPDRS skoru ortalaması ise 32.5 ± 23.6 idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Yaş arttıkça UPDRS başlangıç skoru artıyordu. Kafa travması öyküsü olan hastaların, başlangıç UPDRS skorları da anlamlı olarak yüksekti.

Kontrol değerlendirmelerinde Hoehn - Yahr skalasına göre, hastaların % 32.2'i Evre I, % 48.5'i Evre II, % 11.1'i Evre III, % 7'si Evre IV ve %1.2'si de Evre V ile uyumlu idi.

Hastaların büyük bir bölümü (% 41.59), antiparkinsoniyen tedavi olarak levodopa ve dopamin agonisti kombinasyonu kullanmaktaydı. Levodopa tedavisi almakta olan hastaların % 43.9'unda motor komplikasyon geliştiği saptandı. Motor komplikasyonlar, hastaların % 66.7'sinde 5 yıldan sonra ortaya çıkmıştı ve motor komplikasyonların geliştiği hastalarda, UPDRS skorları ve H-Y evresi, gelişmeyenlere göre anlamlı olarak yüksekti. Çalışmaya alınan hastaların % 17'si entakapon kullanmaktaydı. Bu hastaların; % 44.8'inde motor fluktuasyon ve komplikasyonlarda azalma olduğu, % 27.5'inin de kullanmakta olduğu levodopa dozunun azaltıldığı tespit edildi. En sık rastlanan otonomik şikayetler ise; konstipasyon (% 38.6), salya artışı (% 29.8), terleme (% 14) ve ortostatik hipotansiyon (% 10.5) olarak saptandı.

Ayrıca hastaların % 67.8'inde kognitif bozukluk, % 31'inde depresif bulgular, % 41.7'sinde uyku problemleri ve % 20.5'inde psikotik belirtiler mevcuttu. Depresif ve psikotik belirtileri olan hastalarda UPDRS skorları anlamlı olarak yüksekti.

Çalışmada elde edilen demografik ve klinik bulgular, literatür eşliğinde tartışılmıştır. Bulgularımız literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

8. KAYNAKLAR

1. Fahn S., Przedborski S. Parkinsonizm. In: Rowland LP., MD: ed. Merritt's Textbook of Neurology, chapter 114. 10 th. ed. 2000 by Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia, USA:679-693
2. Gilroy John. Hareket Hastalıkları. In: Temel Nöroloji. Bölüm VI. Ankara, I. Baskı, 2002. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Rana Karabudak:149-197
3. Zarifoğlu Mehmet. Parkinson Hastalığı. In: Klinik Nöroloji. Bölüm II. Editör: Prof. Dr. Erhan Oğul. Birinci Baskı, 2002:66-72
4. Victor M., MD:, Ropper A.H., MD. Diseases characterized by abnormalites of posture and movement: Parkinson Disease(Paralysis Agitans). Adams and Victor's Principles of Neurology. 7 th. ed. 2001 NY: Mc Graw-Hill:1128-1137
5. Tanner C.M, MD. Epidemiology of Parkinson's Disease. In: Neurologic Clinics of North America, Parkinson's Disease. Eds: Cedarbaum J.M.;MD. and Ganther S.T., MD. W.B. Saunders Company. Volume 10, Num.2, 1992:317-330
6. Dauer William, Przedborski. Parkinson's Disease: Mechanism and models. Review. Neuron. 2003; Vol.39:889-909

7. Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganare D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol*. 1999; 45:577-582
8. M. Maral Mouradian, MD. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology*, Volume 58, number 2, 2002:179-185
9. Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *Ann. Neurol*. 1998; 44 (suppl 1):53-57
10. Goetz CG, Jankovic J, Koller WC, Lieberman A, Taylor RB, Waters CH. Etiology and pathogenesis. *Continuum*, 1995;1:6-25
11. Taner, Doğan. Bazal Ganglionlar (Nuclei Basales). In: *Fonksiyonel Nöroanatomi*, 2. Baskı, Kasım 1999. ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim A.Ş Yayınları:170-178
12. Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1998;44 (suppl 1):72-84
13. Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*. 1994; 36:348-355
14. Gorman AM, Mc Gowan A, O'Neill C, Cotter T. Oxidative stress and apoptosis in neurodegeneration. *J Neurol Sci*. 1996; 139:45-52

15. Levenson Cathy W, Ph.D. Iron and Parkinson's Disease: Chelators to the Rescue? Brief Critical Reviews. Nutrition Reviews, September 2003. Vol.61, No.9:311-313
16. Schapira AH, Gu M, Taanman J-W, et al. Mitochondria in the etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Ann Neurol. 1998;44 (suppl 1):89-98
17. Marsden CD, Olanow CW. The causes of Parkinson's disease are being unraveled and rational neuroprotective therapy is close to reality. Ann Neurol. 1998;44 (suppl 1):184-196
18. Calne DB, Snow BJ, Lee C. Criteria for diagnosing Parkinson's disease. Ann Neurol. 1992;32 (suppl 1):125-127
19. Gelb D.J, Oliver E, Gilman S. Diagnostic Criteria for Parkinson' disease. Archives of Neurology. 1999; Vol.56:33-39
20. Hughes AS, Daniel SE, Kilford L, Lees AS. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:181-184
21. Kraft E, Schwara J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences:a specific marker of multiple system atrophy? Arch Neurol. 1999;56:225-228

22. Tissingh G, Booij J, Winogrodzka A, van Royen EA, Wolters EC. IBZM- and CIT-SPECT of the dopaminergic system in parkinsonism. *J Neural Transm.* 1997;50:31-37
23. Stern MB. Contemporary approaches to the pharmacotherapeutic management of Parkinson's disease: an overview. *Neurology* 1997;49(suppl 1):2-9
24. Verhagen Metaman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadin as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology*, 1998; 50:1323-1326
25. Stern MB. Contemporary approaches to the pharmacotherapeutic management of Parkinson's disease: an overview. *Neurology*, 1997;49(suppl 1):2-9
26. Waters CH, Kurth M, Bailey P, et al. Tolcapone in stable Parkinson's disease: efficacy and safety of long-term treatment. *Neurology*, 1997; 49:665-671
27. Parkinson Study Group. The COMT inhibitor entacapone improves motor fluctuations in patients with levodopa-treated Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1997;42:747-755
28. Waters CH. Managing the late complications of Parkinson's disease. *Neurol.* 1997; 49(suppl 1):49-57
29. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central

pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol.* 1988;24:372-378

30. Metman LV., MD; Del Dotto P., MD; LePoole K.,BS; Konitsiotis S., MD; Fang J., MD; Chase TN., MD: Amantadine for Levodopa-Induced Dyskinesias: A - Year Follow - up Study. *Archives of Neurology*, November 1999; Vol 56:1383-1386
31. Senard JM. Blood Pressure Disorders During Idiopathic Parkinson's disease. Review. *Presse Med.* 2003 August; 32(26):1231-1237
32. Cummings JL. Neuropsychiatric complications of drug treatment of Parkinson's disease. In: Huber SJ, Cummings JL, eds. *Parkinson's disease: Neurobehavioral Aspects*. New York: Oxford University Press. 1992:313-327
33. Andrew J.Hughes, FRACP; Susan E. Daniel, MD; Siobhan Blankson; Andrew J. Lees, MD. A Clinicopathologic Study of 100 Cases of Parkinson's Disease. *Arch Neurol.* 1993, Vol 50:140-148
34. J.P.Hubble, MD; T. Cao, BS; R.E.S.Hassanein, PhD; J.S.Neuberger, Drph; and W.C.Koller, MD, PhD. Risk Factors for Parkinson's disease. *Neurology*, September 1993; 43:1693-1697

35. Joseph K.C.Tsui, MD, FRCPC, Donald B. Calne, MD, FRCPC, Yue Wang, MD, Michael Schulzer, MD, PhD, Stephen A. Marion, MD, FRCPC. Occupational Risk Factors in Parkinson's Disease. Canadian Journal of Public Health, 1999; Vol 90, No 5:334-337
36. Karen M. Semchuk and Edgar J. Love. Effects of Agricultural Work and Other Proxy-derived Case Control Data on Parkinson's Disease Risk Estimates. American Journal of Epidemiology. Vol. 141, No.8, 1995:747-754
37. Norio Ogawa, MD. Early Introduction of Dopamine Agonists in The Long Term Treatment of Parkinson's Disease. Neurology 1998;51(suppl2):13-20
38. Stern M, MD; Dulaney E, MD; Gruber SB, PhD; Golbe L, MD; Bergen M, RN; Hurtig H,MD; Gollomp S, MD; Stolley P, MD, MPH. The Epidemiology of Parkinson's Disease. A Case-Control Study of Young-Onset and Old-Onset Patients. Archives of Neurology 1991, Vol 48: 903-907
39. Testa B, Naylor R, Costall B, Jenner P, Marsden CD. Does an Endogenous Methylpyridinium Analogue Cause Parkinson's Disease? J. Pharmacol.1985;37:679-680
40. Calne DB, Langston WJ. Hypothesis: The Aetiology of Parkinson's Disease. Lancet 1984;2:1457-1458

41. Rajput AH, Offord KP, Beard MC, Kurland LT: Epidemiology of Parkinson's Disease. Incidence, Classification and Mortality. *Ann. Neurol.* 1984;16:278-287
42. Duvoisin RC. Genetics of Parkinson' disease. In: Yahr MD, Bergmann KJ eds. *Adv. Neurol.* 45, Parkinson's Disease. NY, Raven Press, 1987:307-312
43. Duguid J.R, Paz R.D, De Groot J. Magnetic Resonance Imaging of The Midbrain in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 1986;20:744-747
44. Drayer B.P, Olanow W, Burger P, Johnson G.A, Herfkens R, Riederer J. Parkinson Plus Syndrome: Diagnosis Using High Field MR Imaging of Brain Iron. *Radiology* 1996;159:493-498
45. Sage JI, Mark MH. Basic Mechanism of Motor Fluctuations. *Neurology* 1994;44(suppl 6):10-14
46. Poewe WH, Wenning GK: The Natural History of Parkinson's Disease. *Neurology* 1996;47(suppl 13):146-152
47. Jorge L. Juncos, MD: Levodopa: Pharmacology, Pharmacocinetics, and pharmacodynamics. *Neurologic Clinics of North America, Parkinson's Disease.* Eds: Cedarbaum J.M.; MD. and Gancher S.T., MD. W.B. Saunders Company. May 1992; vol 10, Number 2:487-503
48. Hurtig HI. Problems With Current Pharmacologic Treatment of Parkinson's Disease. *Exp. Neurol.* 1997;144:10-16

49. Ruottinen HM, Rinne UK. Entacapone Prolongs Levodopa Response in a One Month Double Blind Study in Parkinsonian Patients With Levodopa Related Fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:36-40
50. Koike Y., Takahashi A. Autonomic Dysfunction in Parkinson's Disease. *Eur. Neurol*. 1997;38(suppl 2):8-12
51. Mathias C.J. Autonomic Disorders and Their Recognition. *The New England J. of Med.*, 1997. Vol.336, No.10:721-724
52. Hasegawa Y., Takahashi A. (:Progressive autonomic failure with Parkinson's Disease. *Nippon-Rinsho* 1992;50:790-798) In: *Eur. Neurol*. 1997;38(suppl 2):8-12
53. Olanow CW., Koller Wc. An algorithm for the management of Parkinson's Disease: Treatment guidelines, neuropsychiatric problems. *Neurology* 1998;50(suppl 3):41-50
54. Cummings JL. Depression and Parkinson's Disease: a review. *Am J. Psychiatry* 1992;149:443-454
55. Tandberg E, MD; Larsen JP, MD; Aarland D, Md; Laake K, MD; Cumming JL, MD. Risk Factors for Depression in Parkinson's Disease. *Archives of Neurology* 1997;54:625-630
56. Ring Ha, Bench J, Trimble MR, Brooks RS, Frackowiak j, Dolan RJ. Depression in Parkinson's Disease: a positron emission study. *Br. J Psychiatry* 1994;165:333-339

57. Brown R, Jahanshahi M. Depression in Parkinson's Disease: a psychosocial viewpoint. *Adv. Neurol.* 1995;65:61-84
58. Levin BE, PhD; Tomer R, PhD; and Rey JG, PhD. Cognitive Impairments in Parkinson's Disease. *Neurologic Clinics of North America, Parkinson's Disease.* Eds: Cedarbaum J.M.; MD. and Ganther S.T., MD. W.B. Saunders Company. May 1992; Vol 10, number 2:471-481
59. Happe S, Schrödl B, Faltl M, Müller C, Auff E, Zeitlhofer J. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's Disease. *Acta Neurol Scand* 2001;104:275-280
60. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's Disease. *Neurology* 1993;43(suppl 6):547-552