

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH
SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**PARKİNSON HASTALARININ SERUM ÜRİK ASİT
SEVİYELERİNİN L-DOPA TEDAVİSİ VE HASTALIK
EVRELERİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Eugeniu VIERU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Ayhan KÖKSAL

İSTANBUL - 2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL İLİ BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH
SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

**PARKİNSON HASTALARININ SERUM ÜRİK ASİT
SEVİYELERİNİN L-DOPA TEDAVİSİ VE HASTALIK
EVRELERİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Eugeniu VIERU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. Ayhan KÖKSAL

İSTANBUL - 2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Bakırköy Bölgesi İstanbul İli Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEZ DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI: DR. EUGENIU VIERU

UZMANLIK DALI: NÖROLOJİ

TEZİN ADI: PARKİNSON HASTALARININ SERUM ÜRİK ASİT SEVİYELERİNİN
L-DOPA TEDAVİSİ VE HASTALIK EVRELERİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

1-Sayfa Sayısı: : 64
2-Tablo Sayısı : 6
3-Şekil Sayısı: : 11
4-İstatistik Sayısı: : 7
5-Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu : 70
6-Yazı Tertibi : BAŞARILI
7-Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet : BAŞARILI
8-İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu : BAŞARILI
9-Orijinal Olup Olmadığı : ORJİNAL

SONUÇ: BAŞARILI

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Üye
Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş Hast.
Nöroloji Eğitim Görevlisi
Sicil No: 29644

Üye
Doç. Dr. H. Dilek ATAKLI
B.Köy Prof. Dr. Mazhar Osman
Ruh Sağlığı ve Sinir Hast. Eğt ve Arş.Hast.
Nöroloji Eğitim Görevlisi
Sicil No: 31930

Üye
Doç. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR
İstanbul Fatih Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği
Genel Sekreterliği Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Eğitim Görevlisi
Sicil No: 56817

Doç. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR
Sicil No: 56817
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Eğitim Görevlisi
Doç. Dr. Mazhar Osman
Sicil No: 29644

ONAY
...../...../2015
Doç. Dr. Erhan KURT
Hastane Yöneticisi/ Başhekim

I. ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, kendisini her zaman yanımda hissettiğim, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam sayın Doç. Dr. Sevim BAYBAŞ'a ve Nöroloji Kliniğinin diğer hocası Doç. Dr. Aysun SOYSAL'ya sonsuz teşekkür ederim.

Eğitimim süresince kısa süre de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum eski klinik şefi Doç. Dr. Baki ARPACI, Prof. Dr. Dursun KIRBAŞ ve eski şef yardımcımız Dr. Fikret AYSAL'a, Psikiyatri, İç Hastalıkları, Kardiyoloji, Endokrinoloji, Radyoloji ve Çocuk Nörolojisi rotasyonlarımda deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. M. Cem İLNEM'e, Doç. Dr. Özlem HARMANKAYA'a, Prof. Dr. Osman KARAKAYA'ya, Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, Doç. Dr. Ercan İNCİ'ye, Prof. Dr. Zuhâl YAPICI'ya, desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Ayhan KÖKSAL'a ve kliniğimizin diğer uzmanları, her konuda yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin, yoğun bakım ve acil nöroloji servisinin hemşire ve personeline herşey için teşekkür ederim.

Ayrıca, tezi hazırlamamda emeği geçen Doç. Dr. Dilek ATAKLI'ya sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda oldukları ve beni her konuda sabır ve anlayışla destekledikleri için değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Eugeniu VIERU

İstanbul, 2015

II. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığının Tanımı, Tarihiçesi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.1. Klinik	4
2.1.2. Nöroanatomik Mekanizmalar	5
2.2. Etiyopatogenez.....	7
2.2.1. İdiyopatik Parkinson Hastalığının Etiyopatogenezindeki Temel Mekanizmalar.....	9
2.2.1.1. Nörodejenerasyon	9
2.2.1.2. Hücre ölümünün patogenez ve Mekanizması:.....	10
2.2.1.3. Nöronal Hücre Hasarının dört Mekanizması:.....	10
2.2.1.4. Nörotrofik faktörler:.....	11
2.2.1.5. İmmun faktörler:	11
2.2.1.6. Serbest radikaller ve antioksidan mleküller:.....	11
2.3. Ürik Asit Metabolizması	12
3. MATERYAL VE METOD	16
3.1. Çalışmada Kullanılanlar	18
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
7. KAYNAKLAR	33

8. EKLER	39
EK 1 - Etik Kurul Onayı	39
EK2- Sosyo-Demografik Veri Formu.....	40
EK 3- Hoehn-Yahr skalası	43
EK 4- Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS).....	44
EK 5- Birleşik Krallık için Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri	52

III. ÖZET

PARKİNSON HASTALARININ SERUM ÜRİK ASİT SEVİYELERİNİN L-DOPA TEDAVİSİ VE HASTALIK EVRELERİYLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Eugeniu VIERU

AMAÇ: Bu çalışmada Parkinson hastalarının serum ürik asit (ÜA) seviyelerinin L-Dopa tedavisi ve hastalık evreleriyle ilişkisinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Çalışmamıza Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hareket Bozuklukları Polikliniğinden İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) tanısı ile takip edilen 80 hasta ile yaş ve cins açısından benzer 80 sağlıklı birey alındı. Hastalar, L – Dopa tedavisi alanlar ve L- Dopa tedavisi almayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. İPH olanlar Hoehn-Yahr evrelemesine göre değerlendirilerek, iki gruba ayrıldı. Erken evre: evre 1 olan hastalar, Geç evre: Evre 2 ve üzeri olan hastalar olarak kabul edildi. Hasta ve kontrol grubunun serum ÜrikAsit (ÜA) seviyelerine bakıldı. Serum ÜA seviyesi ile hastalık evrelerinin ve L-Dopa tedavisinin ilişkisi incelendi.

BULGULAR: İPH hastalarının ÜA seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p= 0,000$). L- Dopa tedavisi almayan hastaların ÜA seviyeleri L-Dopa tedavisi alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p= 0,000$). Ayrıca, erken evre İPH hastaların evre 2 ve üzeri olan hastalara göre ÜA seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p= 0,000$).

SONUÇ: Çalışmamızın sonucunda, parkinson hastalığının progresyonu ile ÜA seviyesi arasındaki ilişki olduğu gösterildi. Endojen anti-oksidan olan ÜA'nın Parkinson hastalığının patogeneğinde yer alan oksidatif stresi azaltarak neuro-protektif rolü olabileceği ve PH'nın koruyucu tedavisinde bir seçenek olarak kullanabileceği düşünüldü.

ANAHTAR KELİMELER: Antioksidan, Evre,L-dopa,İdiyopatik Parkinson hastalığı, Ürik asit,

İLETİŞİM ADRESİ: jenya118@gmail.com

IV. ABSTRACT

ASSOCIATION OF SERUM URIC ACID LEVELS WITH THE L-DOPA TREATMENT AND DISEASE PROGRESSION IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS

Dr. Eugeniu VIERU

BACKGROUND: This study aimed to evaluate whether the serum Uric Acid (UA) level was associated with the disease progression and L-Dopa treatment in Parkinson's Disease (PD) patients.

METHODS: Eighty Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) patients followed in Bakirkoy Psychiatry and Neurology Research and Training Hospital and age and sexually similar 80 healthy people serum UA levels were measured. IPD patients were divided according to pharmaceutical treatment into two subgroups. First group was consisted of IPD Patients who used L-Dopa treatment and second group IPD Patients who did not use L-Dopa. IPD patients were divided into two subgroups according to Hoehn and Yahr (H&Y) scale. First group consisted of IPD patients scaled at first stage and second group included IPD patients scaled at 2 stage and upper.

RESULTS: IPD patients were found to have significantly lower levels of serum UA than controls ($p=0,000$). Differences between IPD patients according to pharmaceutical treatment, the serum UA levels were gradually reduced in group which used L-Dopa treatment ($p=0,000$). According to PD stages, the serum UA levels were gradually reduced in IPD patients at second stage and upper ($p=0,000$).

CONCLUSION: Association of serum UA levels and PD disease progression was found. Serum UA levels may lead to endogen antioxidant capacity which could decrease the oxidative stress in pathogenesis of Parkinson Disease. As a result of our study, UA could play a neuro-protective role and may be a treatment option in Parkinson's Disease.

KEY WORDS: Antioxidant, Idiopathic Parkinson's Disease, L-dopa, Stage, Uric acid

CONTACT ADDRESS: jenya118@gmail.com

V. KISALTMALAR

- BG** : Bazal ganglionlar
- ECFV** : Ekstrasellüler sıvı hacmi
- İPH** : İdiyopatik Parkinson hastalığı
- MAO** : Monoaminoksidaz
- NMDA** : N metil-D-aspartat
- PH** : Parkinson Hastalığı
- RNS** : Reaktif nitrojen sistemi
- ROS** : Reaktif oksijen sistemi
- SOD** : Süperoksit Dismutaz
- ÜA** : Ürik Asit
- URFE** : Ürat Renal Fraksiyonel Ekskresyonu

VI. TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Kontrol ve hasta grubunun yaş ortalaması.....	19
Tablo 2: Kontrol ve hasta grubunun cinsiyet dağılımı	19
Tablo 3: Kontrol ve hasta grubunun ürik asit seviyelerin ortalaması.....	21
Tablo 4: Hasta grubunda L-Dopa tedavisi alan ve almayan hastaların dağılımı	22
Tablo 5: Hasta grubunda L-Dopa alan ve almayan hastaların ürik asit seviyeleri karşılaştırması.....	23
Tablo 6: Hasta grubunda evrelere göre ürik asit seviyeleri	24

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Bazal gangliyonların mekanizmaları.....	7
Şekil 2: Azalmış enerji metabolizması ve apoptoz gelişimi	10
Şekil 3: Antioksidan savunma sisteminin bileşenleri	12
Şekil 4: Ürik asit oluşumu	13
Şekil 5: Üratın renal fraksiyonel atılımı etkileyen ilaçlar	14
Şekil 6: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	20
Şekil 7: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı	20
Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunun ürik asit seviyeleri.....	21
Şekil 9: Hasta grubunda L-Dopa tedavisi alan ve almayan hastaların dağılımı.....	22
Şekil 10: Hasta grubunda L-Dopa alan ve almayan hastaların ürik asit seviyeleri karşılaştırması.....	23
Şekil 11: Hasta grubunda evrelere göre ürik asit seviyeleri.....	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antioksidan özelliği olduğu bilinen ÜA'nın serumdaki düşük seviyelerinin İPH ile bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir (1). PH, en sık görülen hareket bozukluğu olması ve etiyojisinin gösterdiği karmaşıklık nedeniyle nörodejenerasyon konusundaki araştırmaların ilgi odağını oluşturmaktadır. Etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, nörotoksik mekanizmaların, çevresel ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Patolojik olarak substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların selektif dejenerasyonu ve Lewy cismi olarak bilinen intraselüler inklüzyon cisimcikleri ile karakterizedir. Genetik olgular PH olgularının yalnızca %5'ini oluşturmaktadır (2,3,4,5,6,7).

Son yıllarda PH'nın etiyojisi ve patogeneze yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. Yapılan araştırmalar sonucunda hastalığın oluşturan mekanizmalar arasında en çok kabul gören 3 temel hipotez bulunmaktadır. Bunlar; oksidatif stress, inflamasyon ve mitokondrial disfonksiyondur. Bu mekanizmalar ve dopamin metabolizmasının kendisinin de oksidatif stres üreten bir reaksiyonlar zinciri olması nedeniyle, dopaminerjik nöronların hücresel strese ne kadar duyarlı oldukları ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla hücresel stres yaratan etkenler (toksinler, serbest radikaller, ubikülin/proteozom sistemindeki işlev bozuklukları vb.) dopaminerjik hücreleri apoptotik ölüme götürebilmektedir (8,9,10). ÜA pürin katabolizmasının son ürünüdür. Ksantin oksidaz enzimiyle hipoksantin ve ksantine dönüşür. Ksantin oksidaz, genellikle ksantindehidrogenaz ve ksantin oksidaz holoenzimi olarak bulunur. Dehidrogenaz formu ÜA ve NADH oluştururken, oksidaz formu ÜA ve süperoksid üretir. ÜA normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir. Organizmada oksidatif stres olduğunda, örneğin aterosklerotik süreçte, ÜA düzeyleri artmaktadır (11,12,13). Yapılan çalışmaların sonucunda PH ve ÜA değerleri arasında bir ilişki olduğu iddia edilmektedir. Bu çalışmalarda, PH olanlarda, PH olmayanlara göre serum ÜA değerlerinin daha düşük olduğu görülmüş ve buna göre yüksek ÜA seviyelerinin PH'na karşı koruyucu etkisi olduğu hipotezi ileri

sürülmüştür. ÜA endojen anti-oksidan olarak görev yaptığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur ve bu nedenle de yüksek ÜA değerlerinin neuro-protektif rolü olduğunu düşünölmektedir (1,14,15,16). PH'da nigrostriatal nöronlarda oksidatif stresin olduğunu ve apoptozisi tetiklendiği düşöndüğünde buna karşı olan mekanizmaların da azaldığını kabul etmemiz gerekmektedir. Buna göre, bu savunma mekanizmalardan biri olan ve endojen anti oksidan olarak görev yapan ÜA değerin düşöklüğü ve dopaminerjik ilaçların da PH gelişimde rolü olduğu düşünebilir. İPH sinsi başlayan ve yavaş ilerleyen nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu bozuklukta erken evrede hafif derecede gözlenebilen bir tremordan, ileri evrede tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlılığa kadar değişen hastalık evreleri mevcuttur. PH'da dejeneratif sürecin etiyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır (17,18,19). Bu nedenlerle, biz de PH olanlarda serum ÜA seviyelerinin normallere göre düşük olabileceğini ve ilave olarak hastalık evrelerinin ve dopaminerjik tedavinin de ÜA seviyelerini etkileyebileceğini düşöndük. Bu hipotezle ilişkili olarak, İPH'nda ÜA seviyesinin, dopaminerjik tedavilerin ve hastalık evrelerinin birbirleriyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık .

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞININ TANIMI, TARİHÇESİ, SINIFLANDIRILMASI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Parkinson Hastalığı, dopamin içeren nöronlardaki dejenerasyonun sebep olduğu ilerleyici, nörolojik bir hastalıktır. Hastalık, ayrıntılı bir şekilde ilk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından tanımlanmıştır. İlk zamanlar, Shaking Palsy veya paralizi ajitans olarak tanımlanmıştır. Zamanla eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar (lewy cisimcikleri) içeren melaninli dopaminerjik nöronların kaybının sonucu olarak Substantia Nigra (SN)'nin depigmentasyonunun spesifik patolojik bulgularıyla ilişkili, sıklıkla istirahat tremoru ile birlikte asimetric parkinsonizm klinik sendromuna Parkinson hastalığı veya idiyopatik PH, adını almıştır. İPH; Alzheimer Hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. 65 yaş üstü popülasyonun % 1'ini etkilemektedir (5,8,21,22).

Hastalık prevalans değerleri değişkenlik göstermektedir ve 80,6-187/100 000 arasındadır. Türkiye için ise prevalans 111/100000 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlarda görülme sıklığından 1.5 kat daha fazladır. Tipik olarak orta-ileri yaş grubunun hastalığıdır, ortalama 60 yaş (40-70 yaş) civarında başlayıp 20 yıllık süreçte progresif olarak ilerler. İPH nadiren 50 yaşından önce başlamaktadır ve yaklaşık %5'lik bir grubun 40 yaşından önce başladığı bilinmektedir. 40 yaşından önce başlayanlara Genç başlangıçlı İPH, 20 yaşından önce başlayanlara Jüvenil başlangıçlı İPH denilmektedir (23,24,25,26).

İdiopatik Parkinson hastalığının yıllık insidansı ülkeler arasında değişkenlik göstermekle birlikte 4,5-21/100000 arasındadır. İPH parkinsonizm tabloları arasında en sık görülen form olarak, tüm oranın %75-80'ini oluşturmaktadır. En sık beyaz ırkta, sonra sarı ırkta, en az da siyah ırkta görüldüğü kabul edilmektedir (3,4,9).

2.1.1. Klinik

İdiyopatik PH hipokinetik hastalıklar için prototip olup, tipik olarak 4 kardinal bulgusu mevcuttur, bradiknezi, istirahat tremoru, rigidite ve postural instabiliteden oluşmaktadır. Bunlar motor sistem semptomlarıysa da, bugün artık motor ve nonmotor (otonomik, davranışsal, bilişsel ve duysal) semptomların görüldüğü kompleks bir hastalık olduğu bilinmektedir. Hastalık sinsi şekilde, genellikle müphem ve çabuk yorulma, halsizlik, ağrı ya da kişilik değişiklikleri gibi prodromal semptomlarla başlamaktadır. Bulgular genellikle asimetric olarak, üst ekstremiteden başlar ve zaman içinde aynı taraf alt ekstremiteye ve daha sonra karşı vücut yarısına yayılır (5,27,28).

Olguların %70'inde ilk semptom tremordur, klinik izlem boyunca tremor saptanma sıklığı %85'e ulaşır. %15 oranında hastada hastalığın hiçbir döneminde tremor gözlenmez. Tremor tipik olarak 4-6 Hz frekanslı istirahat tremorudur. Tremor en sık ellerde görülmekle birlikte, ayaklar, dil, çene ve dudakta da görülebilmektedir; ancak, baş remoru gözlenmez. Tremor emosyonel stres ve egzersiz sırasında artar, uyku, anestezi esnasında ve o ekstremitenin harekete başlamasıyla kaybolur (6,7,29,30,31).

Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan, o bölgenin pasif hareketi esnasında bir kurşun boruyu bükmesine devamlı bir direnme şeklinde kendini gösteren kas tonusundaki artışı ifade eder. Proksimal (boyun, omuz, kalça bölgesinde) ve distal (el ve ayak bilekleri) yerleşimli olabilir. Rijidite de tremor gibi tek taraflı başlayıp zaman içinde karşı vücut yarısına yayılır. El bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda dişli çark belirtisi alınır. Beceriksizlik, kuvvetsizlik, ağrı veya rahatsızlık hissi yapabilir ve sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte dir. Tremora göre daha az değişken bir bulgu olup, hastanın fonksiyonel dizabilitesini daha iyi yansıtır (6,27,32).

Bradiknezi hareketleri başlatmada güçlük ve uygulamada yavaşlık olarak tanımlanır. Rigiditeden bağımsız bir semptomdur ve globus pallidusdaki inhibitör dopaminerjik uyarılarındaki azalma sonucu talamusun ventrolateral nükleusundaki nöronların inhibisyonunda artış ve nihayetinde motor korteksdeki noronların stimulusundaki kayıp sonucu oluşmaktadır. Hastaların hemen tamamında bradiknezi mevcuttur. İPH'da bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomu bradiknezidir. "UK Brain Bank" tanı kriterlerine göre İPH tanısı için bradiknezi

varlığı şarttır. Manifestasyonları arasında bradimimi, göz kırpmada azalma, mikrografi, monoton konuşma, yutma işlevinin yavaşlamasına bağlı ağızda salya birikimi ve siyalore, yürüme sırasında assosiye hareketlerin kaybı sayılabilir. Bradikinezi de diğer parkinsoniyen bulgular gibi hastanın emosyonel durumu ile ilişkilidir, buna en iyi örnek paradoksal hiperkinezi fenomeni olarak adlandırılan ani emosyonel uyaran ile hastaların hızlı hareketleri yapabilmesidir (5,6,27,32,33).

Postural instabilite İPH'nin en az spesifik; ancak, en fazla özürülük yapan kardinal bulgusudur. Postural reflekslerin kaybına bağlı gelişen denge bozukluğudur ve hastalığın ilerleyen devrelerinde ortaya çıkar. İPH'da düşmenin en sık nedenlerinden biridir. Düşmenin yönüne göre anteropulsiyon, retropulsiyon, lateropulsiyon olarak tanımlanır. Özellikle gövdede fleksiyon postürü varlığında "festinasyon" şeklinde giderek hızlanan yürüyüş ve durmada zorlanma ortaya çıkar. Postural instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (14,27,34).

PH'da bu 4 kardinal bulguların yanı sıra demans, bradifreni, vizyospasyal defisitler, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, delüzyon, halüsünasyon gibi psikiyatrik bozukluklar, ortostatik hipotansiyon, konstipasyon, aşırı terleme, anormal termoregülasyon, üriner problemler gibi otonomik bozukluklar, kramp, ağrı ve pareteziler gibi duysal semptomlar, yürüyüş bozuklukları, maske yüz, göz kırpmının azalması, akomadasyonda bozulmaya bağlı bulanık görme, olfaktör bozukluklar, disfazi, siyalore, mikrografi ve kilo kaybı gibi sekonder semptomlar da görülebilir (35).

2.1.2. Nöroanatomik Mekanizmalar

Hareket bozukluklarının çoğu formunun patofizyolojiden bazal ganglionların yapısal veya işlevsel bozuklukları sorumludur. Bazal ganglionlar (BG) birbirine paralel yapıda organize olmuş motor, limbik, asosiyatif ve okülomotor devrelerin kontrolünü yapan büyük bir çekirdek grubudur. Korteksten gelen uyarıları alıp, bu veriyi kendi iç devrelerinde işlemdikten sonra, talamus üzerinden kortekse geri gönderirler. Buna bazal ganglion-thalamo-kortikal devre ismi verilir (46).

BG'ların temel parçalarını kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus (eksternus ve internus) oluşturur. Diğer 2 subkortikal çekirdek, subtalamik nükleus ve

substantia nigra(pars kompakta ve pars retikülata) BG'nın spesifik kısımları olmadıkları halde, bu sistemle fonksiyonel olarak ilgilidirler (47).

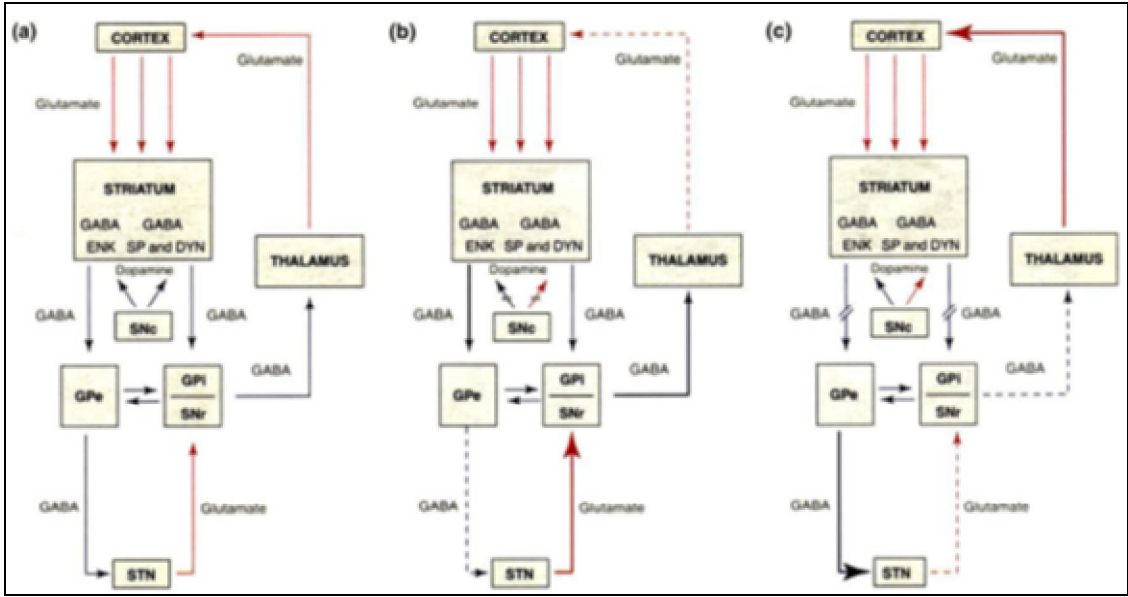
Tüm kortikal bölgelerden gelen afferent projeksiyonlar BG'lerin girdi bölgesini oluşturan striatum (kaudat nukleus ve putamen)'dan giriş yapar. BG'lerde işlem gören bilgilerin çıkış kapısı Globus pallidus internus (GPi) ve substantia nigra pars retikülata (SNr)'dır. BG'lerin efferent sinyallerinin büyük bir kısmı talamusa, küçük bir kısmı ise beyin sapındaki pedinkülopontin nukleusa giderler.

Serebral korteks ve BG 'lar arasında biri direk, diğeri indirek olmak üzere iki yolak vardır. Direkt yolakta korteksten gelen uyarılar motor striatumu oluşturan putamenden girdikten sonra BG içindeki diğer yapılara uğremadan, yani monosinaptik projeksiyonla, doğrudan çıkış kapısı olan GPi ve SNr'ya yönelir ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler. İndirekt yolakta ise putamenden giren uyarılar polisinyaptik bir şekilde, GPe ve STN ara istasyonlarından geçtikten sonra çıkış kapısına, yani GPi ve SNr'ya yönelir ve talamus üzerinden kortekse geri dönerler.

Her iki yolağın putamendeki başlangıç noktaları benzer şekilde GABAergic (bastırıcı/inhibe edici) hücreler olmakla birlikte, içerdikleri nöropeptitler ve reseptörler farklıdır. Direkt yolak GABA ile nöropeptid olarak Substans P ve dinorfin içerir ve hücre gövdelerinde D1 reseptörü olan nöronlardan köken alır. SNr ve GPi'yi innerve eder. İndirekt yolak GABA ile nöropeptid olarak enkefalin içerir ve hücre gövdelerinde D2 reseptörü olan nöronlardan köken alır. GPe'yı innerve eder.

Bu iki yolağa ek olarak, korteksten STN'a doğrudan gelen hiperdirekt yolak adı verilen glutamatergic eksitatuvar projeksiyon daha bulunmaktadır. Hiperdirekt yolak korteksten gelen eksitatuvar uyarıları GPi ve SNr'ya direk ve indirek yollardan daha hızlı iletir (Şekil 1).

Dopamin striatumda çift etkilidir; direkt yolu uyarıp indirekt yolu baskılayarak talamokortikal çıkış sinyallerini her iki yolakta arttırır ve korteksi aktive eder. Normalde bu yollar denge olan osilatuar aktiviteyle çalışırlar. Direkt ve indirek yollar arasındaki dengesizlik BG çıkış nükleuslarının ortalama ateşleme hızını değiştirirler. Denge direk yolak lehine bozulursa hiperkinetik hareket bozuklukları, indirekt yolak lehine bozulursa hipokinetik hareket bozuklukları ortaya çıkar (48).



Şekil 1: Bazal gangliyonların mekanizmaları

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

2.2. ETİYOGENEZ

PH'da hücre ölümüne sebep olan etiyopatogenetik mekanizmaların; oksidatif stres ve serbest radikallerin oluşması, mitokondriyal disfonksiyon, glutamat reseptör aracılı eksitotoksinite, inflamasyon, oligodendrosit interaksyonu ve nörotrofik faktörler, ubiquitin-proteozom sistemi, otofaji ve apoptozdan oluştuğu düşünülmektedir (10).

PH için temel patolojik değişiklikler, substantia nigra pars kompaktadaki nöromelanin içeren dopaminerjik hücrelerin kaybı ve Lewy cisimciği olarak adlandırılan küresel eozinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimlerinin saptanması şeklindedir. Lewy cisimcikleri hiperfosforile nörofilament proteinleri, lipidler, demir, ubiquitin ve α -sinüklein içermektedir. Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %70-80 seviyelerinde gerçekleşmesi gerekmektedir (23,36,37).

Patolojik alışmalar karakteristik nörodejeneratif değişikliklerin sadece substantia nigrada değil, santral sinir sisteminin birçok bölgesinde varlığını ortaya koymaktadır. Rastlantısal olarak Lewy cismi patolojisi saptanan otopsi olgularında saptanan patolojik bulgular aslında patolojinin substantia nigradan önce olfaktör bulbus ve beyin sapının diğer pigmentli nükleuslarında (locus serulous ve vagusun dorsal motor nükleusu gibi) başladığını göstermektedir. Ayrıca mezenterik intestinal ve kardiyak pleksuslarda da Lewy cisimciklerinin saptanması PH'nın sadece santral sinir sistemini etkileyen bir hastalık olmadığını göstermektedir. Hastalığın premotor ve motor klinik süreçleri ile patolojik bulgular arasında paralellik var gibi görünmektedir. (27,38,39,40)

PH'da dejeneratif sürecin etiyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır ve muhtemelen genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etki etmesine bağlı olduğu dşnlmektedir. Özellikle geçen aşta başlayan PH olgularında kalıtsal geçişin daha etkili olduğu dşnlmektedir.

Monogenik kalıtsal formlar hastalığın %5-10 kadarını oluşturmaktadır (27).

PH'nın genetik ve çevresel faktörlerin ikisine de bağlı multifaktöriyel bir hastalık olduğunu dşnlmektedir. En önemli çevresel risk faktörü yaşlanmadır. SNe'daki pigmentli nöronların toplam sayısının, yaşa göre eşlendirilmiş kontrollerdekinin %31'ine düştüğü bulunmuştur. Yaşlanma ile İPH prevelansında artış görülmesi olasılıkla yaşın ilerlemesiyle nöronal zayıflamanın arasında korelasyon olduğunu düşündürmektedir.

Aynı yaş grubundaki kadın ve erkekler kıyaslandığında erkeklerde İPH görülme sıklığı kadınlara göre 1,2-1,5 kat daha fazladır (4, 41,42).

Nigrostriatal nöronlardaki toksik değişikliklerin Parkinson hastalığı için muhtemel bir faktör olduğu dşnlmektedir. MPTP (1-metil-4-fenil1236-tetrahidropridin), manganez, tetrahidroizokinolon ve karbonmonoksit, parakuat ve rotenon benzeri pestisitler, kaynakçılık, kuyu suyu gibi eksojen toksinlere maruziyet sonrası parkinsonizm geliştiği gösterilmiştir (43,44).

Betakarbolinler ve tetrahidroizokuinolinler gibi endojen toksinler de dopaminerjik hücre ölümüne yol açarak parkinsonizme sebep olabilmektedir. Travmatik

beyin hasarının da parkinsonizme sebep olabileceği bildirilmiştir. Kahve ve sigara kullanımının ise PH riskinde azaltıcı faktör olduğu gösterilmiştir.

2.2.1. İdiopatik Parkinson Hastalığının Etiyopatogenezindeki Temel Mekanizmalar

2.2.1.1. Nörodejenerasyon

Nöronlar arası ileti elektriksel ve kimyasal haberci moleküller tarafından sağlanmaktadır. Bu iletişim sisteminin düzenlenebilmesi için beyinde enerji ihtiyacının sağlıklı olarak karşılanması gereklidir. Beyin dokusu enerjisini yalnızca oksidatif metabolizmadan elde eder ve vücuttaki oksijenin büyük bölümünü kullanır. Nöronal oksidatif fosforilasyon esnasında mitokondrial elektron transport zincirinden yüksek enerjili elektronların kaçışı serbest radikallerin oluşumunu sağlar. Beyin dokusu oksidan strese özellikle duyarlıdır. Beyin hücre zarları büyük oranda doymamış yağ asitlerinden oluşur, bunlar lipid peroksidasyon reaksiyonlarında serbest radikallerin başlıca substratlarıdır (55).

Bununla beraber beyinin savunma mekanizması oldukça zayıftır, hemen hemen hiç katalaz içermez, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimleri ile glutatyon ve E vitamini düzeyleri sınırlıdır. Nöronal ağ anatomik açıdan hasara uğramaya uygundur. Periferik hasara bağlı olarak aksonların uzama yeteneği de sınırlıdır. Rejenerasyon kapasitesi sınırlı olan beyinde, serbest radikallerin oluşmasını sağlayan metaller (örneğin demir) spesifik bölgelerde birikebilir (56).

Beyin nörokimyasal oksidasyon ve otooksidasyonun yüksek olduğu bir organdır. Belirli beyin bölgelerinde ortak özelliklere sahip nöron popülasyonlarının ölümü sonucunda nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Nörodejeneratif hastalıklar, farklı klinik fenotiplere ve genetik etyolojiye sahip bir grup heterojen hastalıktır. Bunlar arasında Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla birlikte, epilepsi, Friedrich ataksisi, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) yer almaktadır (57).

2.2.1.2. Hücre ölümünün patogenezi ve Mekanizması:

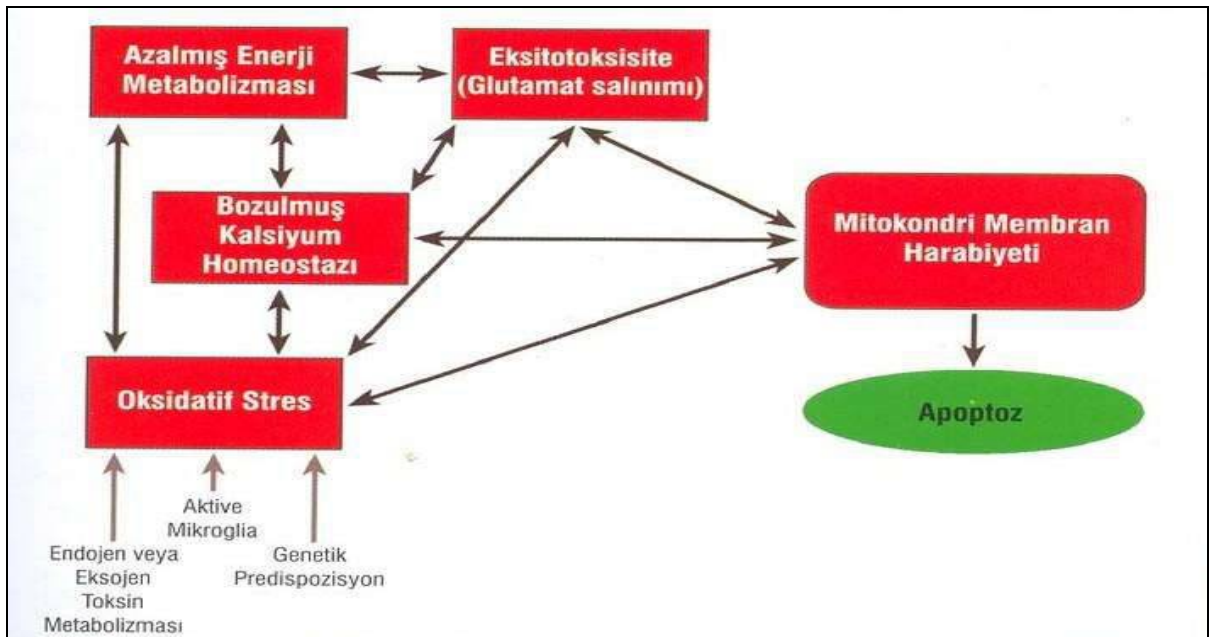
İnsanlarda, substantia nigra pars kompakta yaklaşık 450.000 dopaminerjik noron içerir. Pozitron emisyon tomografi (fluoro-l-dopa) ile yapılan çalışmalar ve post mortem incelemeler nigral noron kaybının başlangıçta daha hızlı olduğunu ancak daha sonra normal yaş ilintili azalmaya eriştiğini ortaya koymaktadır. Parkinson hastalığından sorumlu olan hücre ölümünün mekanizması halen bilinmemektedir. SN pars kompaktaki hücre ölümünün apoptotik bir mekanizma altında gerçekleştiği yaygın bir kanı olarak benimsenmesine rağmen, evrensel bir düşünce olarak kabul görmemiştir. (49,50,51,52).

2.2.1.3. Nöronal Hücre Hasarının dört Mekanizması:

Norodejeneratif prosesler arasındaki sinerjistik etkileşim PH'nın gelişimini açıklayabilir. Nöronal hücre hasarının temel 4 basamağı şu şekilde sıralanabilir:

1. Azalmış enerji metabolizması
2. Oksidatif stres
3. Ekzotoksinite (Glutamat salınımı)
4. Bozulmuş kalsiyum (Ca^{+2}) homeostazı ve enzim sistemlerinin induksiyonu

Bu basamaklar özellikle mitokondri membranında harabiyete yol açar ve farklı uyarılarla apoptozu başlatabilir.



Şekil 2: Azalmış enerji metabolizması ve apoptoz gelişimi

Bu norodejenerasyonda mitokondriyal disfonksiyonun, oksidatif stresin, ekzotoksinlerin, norotrofik destek yetersizliğinin ve immun mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

2.2.1.4. Nörotrofik faktörler:

Noronal yaşamda, gelişim sürecinde ve hasar sonrasında norotrofik faktörler çok önemli rol oynamaktadır. Pek çok sistemde, norotrofik desteğin yeterli olmaması apoptotik noronal ölüme yol açmaktadır. Glial-deriveli-norotrofik faktör (GDNF) ve beyin-deriveli norotrofik faktör (BDNF), dopaminerjik nöronlar üzerinde koruyucu ve rejeneratif özelliğe sahiptir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, bu desteğin azalmasının dopaminerjik hücrelerde dejenerasyona yol açtığı ortaya konmuştur (21,53).

2.2.1.5. İmmun faktörler:

İmmun faktorlerin en azından sekonder olarak progresif nigral hücre kaybına yol açtığı ortaya konmuştur. Bu ihtimal, HLA-DR pozitif reaktif mikroglialının bulunması ile desteklenmiştir. Hastalığın gec dönemlerinde interlökin-1 ve tumor nekroz faktör gibi sitokinler SN pars kompakta da artan seviyelerde saptanmıştır (20).

2.2.1.6. Serbest radikaller ve antioksidan mleküller:

Serbest radikaller, hücrelerin lipit, protein, DNA ve karbonhidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Bu etkilerden ilki hücre membranında gözlenir. Hücre zarında bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı çok zararlı ve geri dönüşümsüz olan lipit peroksidasyonu olarak bilinir. Vücudumuzda bulunan antioksidan mleküller arasında ‘antioksidan enzimler’ veya enzim olmayan bileşikler yer almaktadır (11,12,13).

Antioksidan Enzimler	Diğer Antioksidanlar
Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz sistemi	Alpha Tokoferol*
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Beta – karoten*
Katalaz	Askorbik asit
Glutatyon Peroksidaz	Melatonin
Glutatyon S- transferaz	Ürik Asit
Hidroperoksidaz	Serüloplazmin
	Transferrin
	Laktoferrin
	Ferritin
	Selenyum
	Albumin
	Glutatyon
	Bilirubin
	Ubikinon
	* Lipit fazda bulunanlar

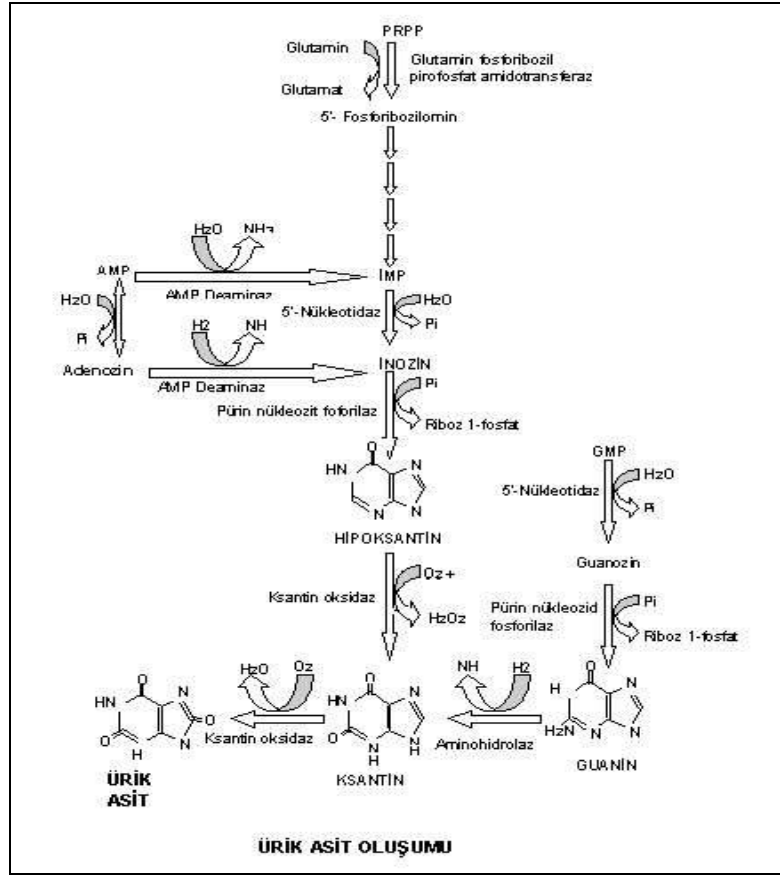
Şekil 3: Antioksidan savunma sisteminin bileşenleri

2.3. ÜRİK ASİT METABOLİZMASI:

ÜA, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vücuttaki ÜA endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalar) kaynaklı olabilir (62).

Pürin nükleotidleri; nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ÜA'dır. Primatlar dışındaki memelilerde ÜA; allantoin, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanabilir. ÜA'in canlı dokuda kuvvetli bir radikal çöpçü ve antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir (63).

ÜA 'in insan vücudundan başlıca atılım yolu idrarladır. Az bir kısmı gastrointestinal sistemden elimine edilir. Plazmada % 98'i sodyum-ürat şeklinde serbest olarak dolaşır ve glomerüler filtrasyona tabidir; % 5'ten azı da proteine bağlıdır (64,65). ÜA sentezinde yer alan reaksiyonlar şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4: Ürik asit oluşumu

Plazma seviyeleri hayat boyunca farklılıklar gösterir, miadında doğan bir bebekte 310 mikrom İken birkaç gün içerisinde 140 seviyesine iner. İlerleyen yıllarda seviye cinsiyet ayırımı gözetmeksizin artar ve pubertede erkeklerde daha yüksek bulunur. Postmenopozal dönemdeki kadında erkeklerle eşit düzeylere çıkar. Plazma ürat seviyelerindeki bu farklılık renal fraksiyonel ekskresyon farklılığına dayanır, çünkü sağlıklı insanda üratın renal fraksiyonel ekskresyonu (U R F E) kadınlarda (% 12) erkeklerden (% 8) daha fazladır.

Filtrasyon ile tübüllere ulaşan total ÜA 'in yaklaşık %10'u fraksiyonel ekskresyonla idrarla atılır (en etkili ürikozürük ilaçlarla bile bu oran ancak % 30-50 'e çıkarılabilir), geri kalan %90'ı buradan reabsorbe olur. Ürat aynı zamanda az da olsa sekrete de edilir (63).

Diabetes insipidus, hipertansiyon, anjiyotensin infüzyonu, hiperinsülinemi gibi Na^+ reabsorbsiyonunun arttığı durumlarda URFE 'de azalma saptanmıştır. URFE, idrar

pH'sındaki değişimlerden çok az etkilenir (solunumsal ve metabolik asidozda pH düşer). pH daki bu düşüş ÜA'le etkileşebilen laktik asit , B-hidroksi bütirat ve asetoasetik asit gibi maddelerde artışa neden olur. Laktik asit ve keton cisimlerinin artışına neden olabilecek herhangi bir durum (diabetik ketoasidoz, açlık, obeslerde kilo kaybı, fiziksel egzersiz, doğumsal fruktoz intoleransı) ürik asid retansiyonunu indükleyebilir. Vücuttaki bu ÜA mekanizması pek çok ürikozürük ve antiürikozürük etki gösteren ajan tarafından etkilenir (64,70). Probenesid, sulfinpirazon, benzbromaron, hiperürisemi tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır. Genellikle URFE'yi yaklaşık %30 civarında arttırlar. Salisilik asid ise yüksek dozlarda ürikozürük, düşük dozlarda ise antiürikozürük etki gösterir; buna urat atılımındaki paradoksal etki denir ve başka ürikozürük ajanlarda da buna rastlanır. Losartan adlı Angiotensin 2 receptör antagonisti olan antihipertansif ilaçların da ürikozürük etkisi vardır.

URFE'da artma	URFE'da azalma
Ürikozürük ilaçlar : Probenesid Sulfinpirazon Benzbromaron	Çeşitli İlaçlar: Aspirin (düşük doz) Siklosporin PZA Etambütol Nikotinik asit Tiazidler
NSAID/ Analjezikler: Fenilbutazon Aspirin(yüksek doz) Diflunisal	
Antikoagülanlar: Dikumoral Etilbiskumasetat	
Antihipertansifler: Losartan Enapril	
Antikolinergik: Diazepinler	

URFE : Urate's Renal Fractional Excretion (uratın renal fraksiyonel atılımı)

Şekil 5: Üratın renal fraksiyonel atılımı etkileyen ilaçlar

Nörodejeneratif hastalıklarda nöronal hücre ölümünün etiyolojisi henüz tamamen aydınlatılamamıştır. Santral sinir sinir sisteminde görülen ve farklı hücre popülasyonlarının kaybına neden olan mekanizmalar arasında eksitoksisite, mitokondriyal enerji metabolizması bozuklukları, artan hücre içi kalsiyum düzeyleri ve serbest radikaller yer almaktadır (17,18,19). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu mekanizmaların birlikte etkin olabileceğine ilişkin hipotezler mevcuttur.

ÜA, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Vucüttaki ÜA, endojen (özellikle kas hücrelerinin nükleik asitlerinin dönüşümü ile oluşan) ve eksojen (gıdalardan) kaynaklıdır. ÜA'in canlı dokuda kuvvetli bir temizleyici ve antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir.

PH'da nigrostriatal nöronlarda oksidatif stresin olduğu ve apoptozisi tetiklendiği düşünüldüğünde buna karşı olan mekanizmaların da azaldığını söylenmektedir. Buna göre, bu savunma mekanizmalardan biri olan ve endojen anti oksidan olarak görev yapan ÜA değerinin düşüklüğünde PH'nın gelişiminde rolü olduğu düşünülebilir. Ancak PH'da dejeneratif sürecin etiyolojisi hala tam olarak açıklanamamıştır (17,18,19).

Bu nedenlerle, biz de PH olanlarda serum ÜA seviyelerinin normallere göre düşük olabileceğini ve ilave olarak hastalık evrelerinin ve dopaminerjik tedavinin da ÜA seviyelerini etkileyebileceğini düşündük. Bu hipotezi araştırmayı amaçlayan çalışmamızda, İdiyopatik PH'da ÜA seviyesinin, dopaminerjik tedaviler ve hastalık evreleriyle olan ilişkisini araştırmaya hedefledik.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesinden 05.05.2014 tarihinde 2014-71 protokol no ile Etik Kurul onayı alınmıştır. Hasta ve kontrol bireyler çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onam alındıktan sonra çalışma grubuna kabul edilmiştir.

Çalışmamıza, Bakırköy Prof. Dr .Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hareket Bozuklukları polikliniğinde İPH tanısı ile takip ve tedavi edilen 80 hasta ile yaş ve cins açısından benzer 80 sağlıklı birey olarak dahil edildi.

Çalışmaya alınan İPH tanılı olguların ayrıntılı anamnez, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri, kullandığı ilaçlar sorgulandı, nörolojik muayeneleri yapıldı, Hoehn-Yahr skalasına ve UPDRS klinik skorlarına göre değerlendirildi. İdiopatik Parkinson Hastaları Hoehn-Yahr skalasına göre, erken evre ve ileri evre olarak iki gruba ayrıldı. Evre 1 olan hastalar erken evre olarak , evre 2 ve üzeri olan hastalar ise ileri evre olarak kabul edildi. Hastalar, tedavi şemalarına göre, 1- L-Dopa ve/veya diğer dopaminerjik tedavileri alanlar ve 2- L-Dopa dışındaki diğer dopaminerjik tedavileri kullanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hasta Grubu için Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Muhtemel Parkinson Hastalığı için Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Kriterlerine göre İPH tanısı almış olan,
2. 50-80 yaş arası,
3. Çalışmaya katılmak için onam veren,
4. Ürik Asit düzeyinin artmasına yol açabien, gut hastalığı, preeklamsi ve eklampsi, pnömoni, lösemiler, hemolitik anemiler, pernisiyöz anemi, lenfomalar, polisitemiler, böbrek yetmezliği, hipoparatiroidi, iskemik kalp hastalığı, down sendromu, glikojen depo hastalığı, a-alfa lipoproteinemi Tip III hiperlipoproteinemi, kurşun zehirlenmesi, gibi hastalığı olmayan hastalar,

5 .Ürik Asit düzeyinin düşük saptanabildiği, akut hepatit, uygunsuz ADH sendromu, wilson hastalığı, akromegali fankoni sendromu ve kanser olmayan hastalar,

6. Ürik Asit seviyesini etkileyen antihipertansif ilaçlar (losartan, çeşitli diüretikler; hidrokloriazid furosemid, etakrinik asit), kortikosteroid ilaç kullanımı olmayan hastalar,

7. Alkol veya sigara kullanmayan hastalar,

8. Demans tanısı almamış hastalar çalışmaya alındı.

Kontrol Grubu için Çalışmaya alınma kriterleri:

1-50-80 aş arasında olan,

2- Çalışmaya katılmak için onam veren,

3- Ürik Asit düzeyinin artmasına yol açabien, gut hastalığı, preeklamsi ve eklampsi, pnömoni, lösemiler, hemolitik anemiler, pernisiyöz anemi, lenfomalar, polisitemiler, böbrek yetmezliği, hipoparatiroidi, iskemik kalp hastalığı, down sendromu, glikojen depo hastalığı, a-alfa lipoproteinemi Tip III hiperlipoproteinemi, kurşun zehirlenmesi, gibi hastalığı olmayanlar,

4 .Ürik Asit düzeyinin düşük saptanabildiği, akut hepatit, uygunsuz ADH sendromu, wilson hastalığı, akromegali fankoni sendromu ve kanser olmayanlar,

6. Ürik Asit seviyesini etkileyen antihipertansif ilaçlar (losartan, çeşitli diüretikler; hidrokloriazid furosemid, etakrinik asit), kortikosteroid ilaç kullanımı olmayanlar,

7. Alkol veya sigara kullanmayanlar,

8. Demans tanısı almamış kişiler çalışmaya alındı.

Her iki grubun serum ÜA seviyelerine bakıldı. ÜA seviyelerinin ölçümü Architect c sistemi üzerinde yapıldı ve kantitatif olarak ölçüldü. Standart damar delme teknikleri vasıtasıyla jel bariyerli plastik tüplere alınmış serum kullanıldı.

Her iki grub arasında ve hasta grubunda hastalık evrelerine ve tedavi şemalarına göre ÜA seviyeleri karşılaştırıldı.

3.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN SKALALAR

I.SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Çalışmaya alınacak hastalar sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirmek amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan sosyodemografik veri formu uygulanmıştır. Bu formda hastanın yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, hastalığın evresi, tedavi öyküsü yer almıştır. Tedavi öyküsü bilgileri görüşme esnasında kullandıkları ilaç dozları ve süreleri kapsayacak şekilde hastadan ve yakınlarından alınan ayrıntılı anamnez ve hastanemizdeki tıbbi kayıtların incelenmesi ile oluşturulmuştur.

Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr skalasına göre yapılmıştır (93).

Klinik skorlama için Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) kullanılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma sonrasında elde edilen veriler ‘‘SPSS (Statistical package for the social sciences) Sürüm: 21.0’’ paket programında değerlendirildi. Çalışmanın biyoistatistiksel çözümlemesinde, ele alınan ölçütler Ortalama, Standart Sapma, frekans ve yüzde değerleri ile tanımlandı. Hasta ve kontrol grubu arasında frekans ve yüzdelerin kıyaslanmasında ‘‘Ki-kare’’ ve ‘‘Fisher kesin testi’’ kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda ÜA düzeylerin ortalamalarının karşılaştırılması için iki grup kıyaslamasında Student's t testi kullanıldı. Hasta grubu arasında cinsiyet ve Hoehn Yahr evrelenmesi açısından farklılık olup olmadığı ki kare testi ile değerlendirildi. Hasta grubunda Serum ÜA Seviyelerinin L-Dopa Tedavisi ve Hastalık Evreleriyle korelasyon analizi Pearson ve Spearman's korelasyon analizler ile değerlendirildi. Yorumlamalarda anlamlılık sınırı $p < 0.05$ alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 35 (% 44) kadın ve 45 (%56) erkek olmak üzere 80 İP hastası ve 41 (%51) kadın, 39(%49) erkek olmak üzere 80 kontrol olgusu alındı. Hasta grubumuzun yaş ortalaması $67,99 \pm 10,233$ kontrol grubumuzun yaş ortalaması $66,51 \pm 9,394$ olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0.344$) (Tablo 1, Şekil 6 ve Şekil 7).

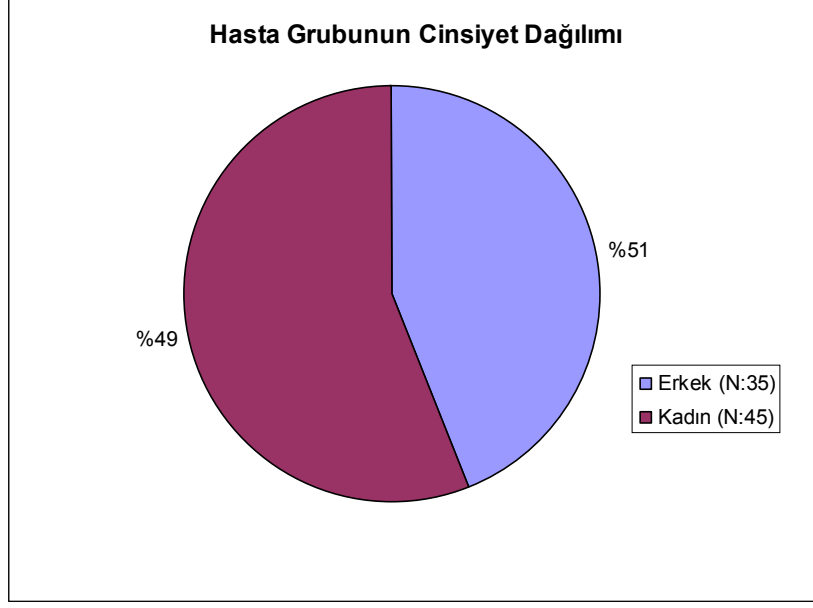
Tablo 1: Kontrol ve hasta grubunun yaş ortalaması

YAŞ				
	Sayı	Mean	SD	P
Kontrol	80	66,51	9,394	0,344
Hasta	80	67,99	10,233	

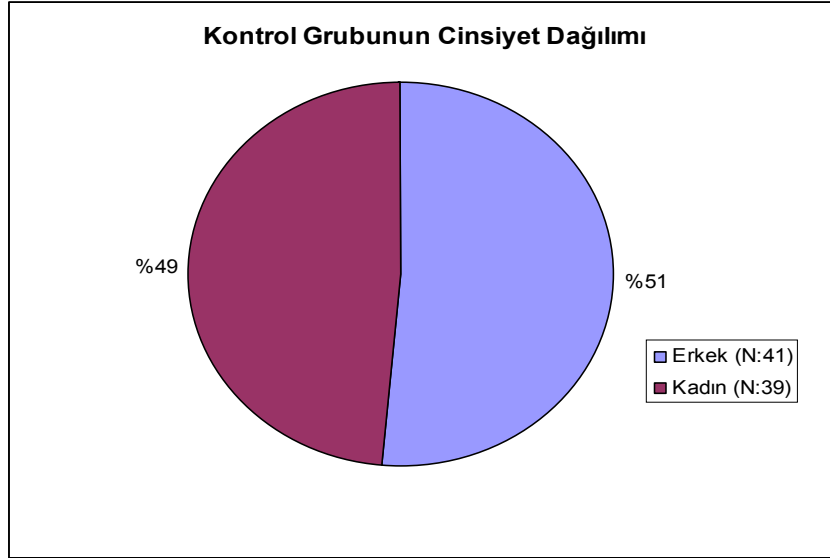
Gruplar, cinsiyet açısından değerlendirilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p = 0.342$) (Tablo 2).

Tablo 2: Kontrol ve hasta grubunun cinsiyet dağılımı

	KONTROL GRUBU		HASTA GRUBU		Ki-kare	p
	Sayı	%	Sayı	%		
ERKEK	41	0,51	35	0,44	0,902	0,342
KADIN	39	0,49	45	0,56		



Şekil 6: Hasta grubunun cinsiyet dağılımı

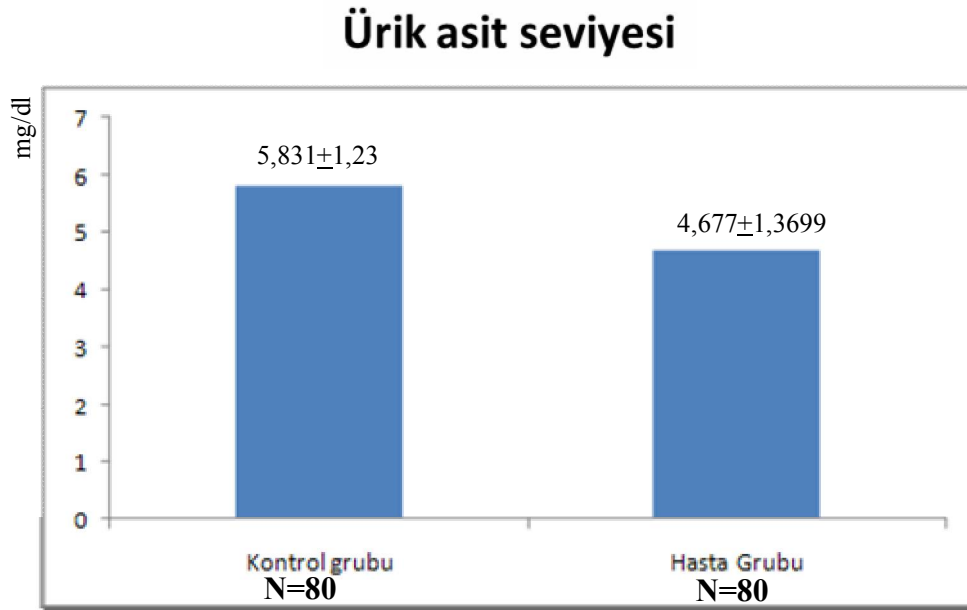


Şekil 7: Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Hasta grubunda ürik asit seviyeleri $4.677 \pm 1,3699$ mg/dl olarak, kontrol grubunda ise 5.831 ± 1.23 mg/dl olarak saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p= 0,000$) (Tablo 3, Şekil 8).

Tablo 3: Kontrol ve hasta grubunun ürik asit seviyelerin ortalaması

Değişken	KONTROL GRUBU (Sayı:80)		HASTA GRUBU (Sayı:80)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
ÜRİK ASİT SEVİYESİ (mg/dl)	5,831	1,2300	4,677	1,3699	0,000



Şekil 8: Hasta ve kontrol grubunun ürik asit seviyeleri

Tedavi şemalarında göre hastalar, Grup 1; L-Dopa ve/veya diğer dopaminerjik ilaçları alanlar ve Grup 2; L-dopa tedavisi haricindeki diğer dopaminerjik ilaçları kullanan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. L Dopa tedavisi almayan 9 (% 11.25) ve L Dopa tedavisi alan 71 (% 88.75) hasta saptandı. L-Dopa tedavisi almayan 9 hastadan 5

hasta Non-ergot dopamin agonisti+ Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) tedavisi, 2 hasta Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) tedavisi, 2 hasta Non-ergot dopamin agonisti tedavisi almakta idi. Hastalık evresine göre L-Dopa almayan 9 hastanın 7'si evre 1 kalan 2 hasta evre 2 olarak saptandı. L-Dopa almayan hastalar medikal tedavi olarak non ergot dopamin agonisti +Monoamin oksidaz inhibitörü alanlardan oluştu. L-dopa tedavisi alan 71 hastada ise çok çeşitli tedavi protokolleri mevcuttu. L-Dopa tedavisi alan hastalara ilave olarak Non-ergot dopamin agonisti, Monoamin oksidaz inhibitörleri ve amantadin çeşitli kombinasyonları kullanmakta idi (Şekil 9).



Şekil 9: Hasta grubunda L-Dopa tedavisi alan ve almayan hastaların dağılımı

Grup 1 'de yer alan hastaların yaş ortalaması 67,92(\pm 10,315) Grup 2'de yer alan hastaların yaş ortalaması 68.56(\pm 10.138) olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (P=0.861) (Tablo 4).

Tablo 4: Hasta grubunda L-Dopa tedavisi alan ve almayan hastaların dağılımı

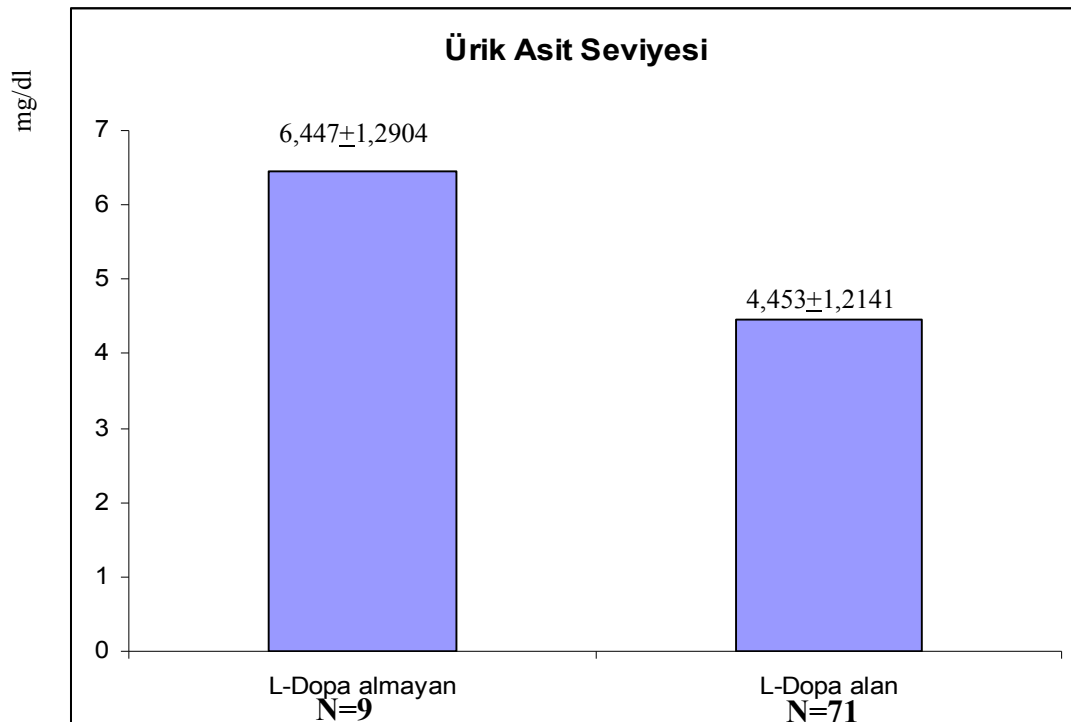
Değişkenler	L Dopa Almayan (Sayı: 9)		L Dopa Alan (Sayı: 71)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
YAŞ	68,56	10,138	67,92	10,315	0,861

Grup 1’de yer alan hastaları ÜA seviyeleri 4.453 (\pm 1.2141) mg/dl olarak, grup 2’de yer alan hastaların ÜA seviyeleri 6.447(\pm 1.2904) mg/dl olarak saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0,000) (Tablo 5 ve Şekil 10).

L- Dopa tedavisi almayan İdiyopatik Parkinson hastalar L- Dopa tedavisi alan hastalara göre ÜA seviyesi hastalık evresinden bağımsız olarak daha yüksek bulundu (p:0,000).

Tablo 5: Hasta grubunda L-Dopa alan ve almayan hastaların ürik asit seviyeleri karşılaştırması

Değişkenler	L Dopa Almayan (Sayı:9)		L Dopa Alan (Sayı:71)		P
	Mean	SD	Mean	SD	
ÜRİK ASİT SEVİYESİ	6,447	1,2904	4,453	1,2141	0,000



Şekil 10: Hasta grubunda L-Dopa alan ve almayan hastaların ürik asit seviyeleri karşılaştırması

İdiyopatik Parkinson hastaları Hoehn ve Yahr evrelenmesine göre gruplara ayrıldı.

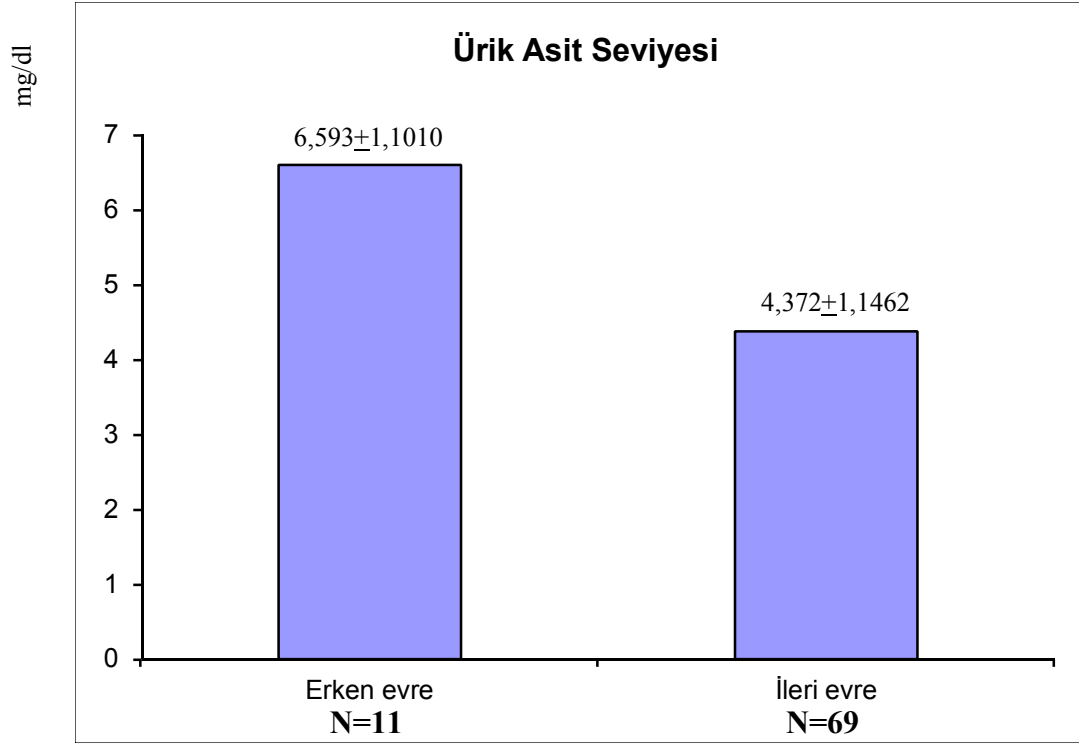
Erken evre; Evre 1

İleri evre; Evre 2 ve üzeri grup olarak İkiye ayrıldı.

Erken evrede toplam 11 hasta, ileri evrede toplam 69 hasta mevcuttu. Erken evre hastalarının, yaş ortalaması $69.09 \pm 9,961$, ileri evre hastaların yaş ortalaması $67.81 \pm 10,336$ olarak bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark asaptanmadı ($p=0.703$). Erken evre 1 hastaların ÜA seviyeleri $6.593 \pm 1,101$ mg/dl olarak, ileri evre hastaların ÜA seviyesi $4,372 \pm 1,146$ mg/dl olarak saptandı. Yapılan analizler sonucunda Evre 1 olan erken evre hastalar ile Evre 2 ve üzeri ileri evre olan hastalar arasında ÜA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu. ($p=0,000$) Erken evre olan İPH hastaların evre 2 ve üzeri olan idiyopatik Parkinson hastalara göre ÜA seviyesi L-dopa tedavisinden bağımsız olarak ÜA değerleri daha yüksek bulundu ($p:0,000$) (Tablo 6 ve Şekil 11).

Tablo 6: Hasta grubunda evrelere göre ürik asit seviyeleri

Değişkenler	EVRE 1(Erken evre) (Sayı:11)		EVRE 2 VE ÜSTÜ(İleri evre) (Sayı:69)		p
	Mean	SD	Mean	SD	
YAŞ	69,09	9,964	67,81	10,336	0,703
ÜRİK ASİTSEVİYESİ	6,593	1,1010	4,372	1,1462	0,000



Şekil 11: Hasta grubunda evrelere göre ürik asit seviyeleri

5. TARTIŞMA

PH, en sık görülen hareket bozukluğu olması ve etiyojisinin gösterdiği karmaşıklık nedeniyle nörodejenerasyon konusundaki araştırmaların ilgi odağını oluşturmaktadır. Etiyojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, nörotoksik mekanizmaların, çevresel ve genetik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Patolojik olarak substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların selektif dejenerasyonu ve Lewy cismi olarak bilinen intraselüler inklüzyon cisimcikleri ile karakterizedir (2,3,4,5,6,7).

ÜA pürin katabolizmasının son ürünüdür. Ksantin oksidaz enzimiyle hipoksantin ve ksantine dönüşür. Ksantin oksidaz, genellikle ksantindehidrogenaz ve ksantin oksidaz holoenzimi olarak bulunur. Dehidrogenaz formu ÜA ve NADH oluştururken, oksidaz formu ÜA ve süperoksid üretir. ÜA normal düzeylerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu rapor edilmektedir. Organizmada oksidatif stres olduğunda, örneğin aterosklerotik süreçte, ÜA düzeyleri artmaktadır (11,12,13). Son yıllarda, oksidatif stresin hastalıklarla bağlantısının anlaşılmasından sonra, antioksidanların medikal tedavide kullanımının önemi daha da artmıştır. Her biyolojik sistem için geçerli olan hipotez, reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (RNS) deriveleri oluşum ve atılım dengesinin kurulma gerekliliğidir. ROS ve RNS fazla oksidatif stres veya normal organ fonksiyonları neticesinde oluşur. Superoksid (O_2^-), hidrojen peroksid (H_2O_2), hidroksil radikali (HO.), nitrojen oksid (NO.), peroksinitrit ($ONOO^-$), hipoklorikasit (HOCl) normal insan metabolik yolların ürünleridir, ancak belli koşullarda artan konsantrasyonlarında, zararlı bileşikler haline dönebilirler. Superoksid, mitokondride elektron transfer zinciri esnasında oluşur ve in vivo başlangıç radikal oluşumunun en önemli radikalidir. Oksido/redoks balansını sağlamak amacıyla, organizma, ROS/RNS toksisitesinden, endojen ve ekzojen antioksidanlar yardımıyla kendisini korur.

Doğal yolla oluşan antioksidanlar, kimyasal özelliklerine, etki mekanizmalarına, içeriklerine göre sınıflanırlar: Enzimler: Superoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon

peroksidaz ROS/RNS'i kararlı bileşikler haline çevirerek potansiyel oksidanları uzaklaştırırlar (62,63).

Yüksek moleküler ağırlıklı proteinler: Albumin, seruloplazmin, transferin ve haptoglobulin, plazmada var olup, redoks aktif metallere bağlanıp, metal-katalize serbest radikallerin oluşumunu önlerler. Albumin ve seruloplazmin bakır iyonlarını bağlarken, transferrin ise serbest demiri bağlamaktadır. Haptoglobulin demir içeren proteinleri bağlar ve bunların sirkulasyondan temizlenmesine katkıda bulunur. Hem serbest hem de demir içeren proteinlerin, prooksidan özellikleri olup, kolaylıkla lipid peroksidasyonuna yol açabilirler (62,63). Düşük moleküler ağırlıklı proteinler: Yağda çözünen (tokoferol, karotenoidler, bilirubin, ve bazı polifenoller) ve suda çözünen (askorbik asit, urik asit ve bazı fenoller) olmak üzere iki gruba ayrılır. Serbest radikalleri yıkmaya özellikleri nedeniyle hücre hasarı geciktirir veya inhibe ederler. Oksijen derivativesi serbest radikaller, ateroskleroz, diabet, epilepsi, inflamatuvar hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalığın patogeneğinde rol oynamaktadır (62,63).

Özellikle mitokondriler, endoplazmik retikulum ve çekirdek membranında yer alan serbest radikaller aracılığı ile oluşan oksidatif stres, Parkinson hastalığında nörodejenerasyon oluşumu ve ilerleme sürecinde önemli rol oynamaktadır. Mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon ile moleküler oksijenin suya redüksiyonu sırasında reaktif oksijen türleri olarak tanımlanan süperoksid radikal, hidrojen peroksid, hidroksil radikali oluşur. Serbest radikal üretimi ile, artmış kalsiyum akımı, nitrojen monooksid sentaz (NOS) aktivasyonu, amiloid beta-peptid ve enzimlerde yaşa bağlı fonksiyon kaybı gerçekleşir. Mitokondriyal solunum zincirinin Kompleks I ile inhibisyonu sonucu hasarlanması oksidatif stresi aktive olur. Ayrıca, 4-hidroksi-2-nonenal (HNE), malondialdehit (MDA) ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHDG) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumu, mitokondriyal solunum zincirinin inhibisyonuna (Kompleks I ve II) ve apoptoz gerçekleşene kadar kaspaz kaskadının aktivasyonuna neden olur. Dopaminerjik nöronlarda monoaminoksidaz (MAO) aracılığı ile dopaminin oksidatif deaminasyonu ve otooksidasyonu ile hidrojen peroksid ve diğer oksijen radikalleri oluşur. Tersine MAO inhibitörleri, radikal üretimini inhibe edebilirler. Melanin, dopamin veya levodopa otooksidasyonunun son ürünüdür. Melanin oluşumu deneysel olarak, oksidasyon seviyesi ile ilgili bilgi sağlamaktadır. Pigmente nöronların (özellikle pars kompaktada lokalize olan, nöromelanin içeren Tip I nöronlar)

reyonel duyarlılığı, nöromelanin içeren hücelere bağı olabılır. Melanin MPP+ veya demir gibi metallerle bağı oluşturabilir. Demir, serbest radikal oluşumunu ve böylece membran yapılarının lipid peroksidasyonunu sağlar (11,12,13).

Serbest radikaller tarafından uyarılmış lipid peroksidasyonu, hucrenin lizisi ile sonuclanan hucre membran hasarının temel nedenlerinden biridir (13).

Vucut, bu potansiyel toksik uerunlere karşı vitamin E, vitamin C, vitamin A, glutasyon ve antioksidan enzimleri içeren kompleks bir antioksidan sistem kullanmaktadır. Bu enzimler glutasyon reduktaz, glutasyon peroksidaz, superoksid dismutaz ve katalaz'dır. PH'da substansia nigra (SN) hucrelerin progresif olumu sız konusudur. Dopaminin oksidatif metabolizmasının sitotoksik serbest radikal oluşturma potansiyeli olması nedeniyle SN nuronları oksidan strese daha duyarlıdır. Dopamin ya monoaminoksidaz veya hidrojen peroksid (H₂O₂) oluşumu ile sonuclanan otooksidasyon yolu ile okside olur. H₂O₂, ferroziyonların varlığında hidroksil radikaller oluşturarak noronu direkt veya indirekt yolla hasara uğratur. SN nuronlarında yer alan nöromelanin, bölgesel spesifik birikim potansiyeline sahip olup, bu yolla demir reduksiyonu, demir-indüklenmiş lipid peroksidasyonuna ve hucre olümüne neden olur. H₂O₂, redükte glutasyon (GSH) ile detoksifiye olur, dolayısıyla dopamin turnover hızının artması veya GSH eksikliği oksidatif strese yol acar. Özet olarak, serbest radikaller SN noronlarının destruksiyonuna neden olan en önemli ajanlardır ve bu yolla Parkinson hastalığı ortaya çıkmaktadır (54).

Buna örnek olarak, bazı ęalıřmalarda İdiyopatik Parkinson Hastalığı ile serum ÜA seviyelerinin ilişkisi araştırılmıştır. Yüksek ÜA seviyelerinin neuro-protectif rolü olduğu düşünölmekte, ürik asidin normal seviyelerde toksik reaktanları temizlediği ve oksidatif strese karşı koruyucu olduğu belirtilmektedir. Yani, bir endojen anti-oksidan görevi yapmaktadır. Bundan dolayı hücrenel stres yaratan etkenlerden biri olan serbest radikallerin dopaminerjik hüceleri apoptotik ölümüne götürmesi engellenebilmektedir. Bilindiği gibi, PH'nın patolojisi substansiya nigradaki dopaminerjik nuronların selektif dejenerasyonu kabul edilir. Yapılan araştırmalar sonucunda nörodejenerasyonun patogenezinde yer alan temel mekanizmalar arasında mitokondriyal disfonksiyonun, oksidatif stresin, ekzotoksinlerin, norotrofik destek yetersizliğinin ve immun mekanizmaların rol oynadığı düşünölmektedir. Bunun sonucu olarak da ortak ozelliklere

sahip noron populusyonlarının ölümü nedeniyle nörodejeneratif hastalıklardan olan PH'nı ortaya çıkmaktadır (54,55,66).

Bizim çalışmamızda, idiyopatik Parkinson hastalarında serum ÜA seviyelerinin düşük olduğu hipotezinden yola çıkarak, hastalık progresyonunun ve tedavisinin de ÜA seviyelerini etkileyebileceğini düşünerek, PH'nın serum ÜA seviyelerinin L-Dopa tedavisi ve hastalık evreleriyle ilişkisini araştırdık.

Cipriani ve arkadaşları tarafından 2010 tarihinde yapılan çalışmada PH ile serum ÜA seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu vurgulanmış ve PH riski ve prognozu açısından serum ÜA seviyesinin bir biomarker olarak önemli bir gösterge olduğu belirtilmiştir. Nörodejeneratif bir hastalık olan PH'da bir endojen anti- oksidan görevi yapan ÜA'in nöroprotektif rolünün tartışılmıştır. (66).

Liang ve arkadaşları, PH hastalarında ÜA seviyelerini ölçen çalışmaları taranmış ve 2013 tarihindeki bir Meta-analiz çalışması ile İdiyopatik PH olanların ÜA seviyeleri daha düşük olduğunu göstermişlerdir (15). Bu çalışmanın sonucu olarak, PH'da oksidatif stresin önemli bir role sahip olduğunu, organizmanın endojen ve ekzojen antioksidanlar yardımıyla ROS/RNS toksisitesinden kendisini koruduğunu ve Reaktif oksijen (ROS) ve nitrojen (RNS) deriveleri oluşum ve atılım dengesinin kurulmasında ÜA endojen anti-oksidan olarak görev yaptığı ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada Parkinson hastaları evrelere ve tedavilerine göre değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın sonucunda yüksek ÜA değerlerinin neuro-protektif rolü olduğu düşünülmüş, PH olanlara purinden zengin bir diyet verilmesinin uygun olduğu görüşüne varılmıştır (56).

Bucay yaptığı çalışmada, ÜA'in bir nörotransmitter olarak görev yapabileceği ve yüksek ÜA seviyelerinin eksik olan dopaminerjik görevi üstlenebileceğini ileri sürmüştür. Ancak bunu tam olarak ispat etmek için ayrıntılı fizyolojik çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade etmiştir (67).

Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak İPH'da ÜA seviyeleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Çalışmamızda İPH'da cinsiyet açısından, ÜA seviyeleri değerlendirildi ve anlamlı bir fark bulunmadı. Zhang ve arkadaşları, genel populusyonda kadınların ÜA

seviyelerinin erkeklere göre daha düşük saptamışlar ve bu farkın nedeni östrojen faktörü olarak düşünülmüştür(68). Bizim çalışmamızda 50 yaş üzeri hastalar değerlendirildiğinden ve hastaların büyük bir çoğunluğunun menopoza döneminde olması nedeniyle östrojen faktörünün etkili olmadığını düşünüyoruz.

Davis ve arkadaşları 1996 tarihinde yaptıkları çalışmada hiperurisemi saptanan erkeklerde İdiyopatik PH'nın % 40 oranında daha az görüldünü saptamışlardır. Bu çalışmada kişilerin bazal ÜA seviyeleri ölçülmüş ve bu kişiler 30 yıl boyunca izlenmiştir. Sonuç olarak ÜA seviyesi ile İdiyopatik PH arasında bir ilişkisi saptanmış ve İPH olanların bazal serum ÜA seviyeleri diğer sağlıklı bireylere göre daha düşük bulunmuştur. Bu da bize, ÜA seviyelerinin İPH'da koruyucu rolü olabileceğinin düşündürmektedir (69).

Church ve arkadaşlarının buluları da bu hipotezi desteklemiştir. Postmortem olarak Parkinson hastalarında kaudat nükleus ve substansiya nigrasında ÜA seviyeleri ölçülmüş ve nigrostriatal dopaminerjik nöronlarında normale göre ÜA seviyeleri daha düşük bulunmuştur (17).

Bizim çalışmamızda İdiyopatik parkinson hastaları Hoehn Yahr klinik evrelemesine göre iki gruba ayrıldı. PH'nın progresyonu ile serumdaki ÜA seviyesi arasında ilişkiyi araştırdık. Erken evre grubundakileri hastalığın başlangıç evresi olarak kabul ettik. Hastalığın doğal seyri progresif olarak ilerlemesidir. Bundan sorumlu mekanizmaların arasında en önemlisi dopaminerjik nöronların yıkımının devam etmesi; merkezi ve periferik sinir sistemlerine hastalığın yayılmasıdır. Bundan dolayı bizim hedeflediğimiz nokta hastalığın başlangıcındaki verileri hastalığın progresyonu sonrası elde ettiğimiz veriler ile karşılaştırmaktı. Yaptığımız çalışmada Parkinson hastalarının serum ÜA seviyelerinin hastalığın ilerlemesi ile belirgin olarak düştüğünü saptadık.

Schwarzchild ve arkadaşlarının PRECEPT çalışmasında da PH'nın progresyonu ile ÜA seviyesi arasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde ters orantılı bir ilişki bulunmuştur (18).

Sun ve arkadaşları da Parkinson hastasının serumdaki ÜA seviyeleri ile hastalığın progresyonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Hastaları Hoehn Yahr evrelenmesine göre erken evre, orta evre ve son evre olarak 3 gruba ayırmışlar ve hastaların evrelerine göre ÜA seviyeleri düşmekte olduğunu saptamışlardır. Orta ve son

evre olanlarda erken evre olanlara göre son evre olanların ise orta ve erken evre olanlarına göre daha düşük ÜA seviyeleri bulunmuştur. Bu sonuçlara göre PH'nın progresyonu ile serumdaki ÜA arasında bağlantı olduğu görülmüştür. PH patogenezinde, antioksidan olan ÜA serbest radikalleri yok ederek oksidatif stresi azaltması önemlidir. Bunun sonucunda da düşük ÜA seviyesinde antioksidan etkisi zayıf kalacağından PH riski ve progresyonu etkilenmektedir. (70).

Bu ilişkiyi inceleyen diğer bir çalışma da Schiess ve İrene tarafından yapılmış ve endojen anti- oksidan görev yapan ÜA'nın PH zemininde yatan nigrostriatal yıkımı yavaşlatabileceğini göstermişlerdir (19).

PH progresyonu ile ÜA seviyesinin ilişkisine başka pencereden bakmak için çalışmamızda PH olanların L- Dopa tedavisine göre ÜA seviyelerini de karşılaştırdık. Çalışmamızda çok çeşitli tedavi seçenekleri olduğu görüldü. Monoamin oksidaz inhibitörleri, ergot ve non-ergot dopamin agonisti, L-Dopa preparatları, Amantadin, Antimuskarinikler tek ve konbine olarak kullanılmaktaydı. Tedavi kombinasyonları genel olarak, Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) + non-ergot dopamin agonisti, Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) + L -Dopa preparatları, Non-ergot dopamin agonistidir+ Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) + L -Dopa, Non-ergot dopamin agonistidir+ Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) + L -Dopa + Amantadin şeklinde idi. Bu durumda İPH olan hastaların tedavisine göre ayırmak çok güç olduğundan, Parkinson Hastalığının esas tedavisi olan L- dopa preparatları alıp almadığına göre hastaları iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında ÜA seviyeleri karşılaştırıldı. Yaptığımız karşılaştırmada L- Dopa tedavisi almayan İdiyopatik PH'nın L- Dopa tedavisi alan hastalara göre ÜA seviyesi daha yüksek bulundu. Bu da bize ÜA seviyesinin yüksek olduğu hastaların daha az Dopa'ya ihtiyaç duyduklarını düşündürmüştür.

Andreadou ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında İdiyopatik PH olanların ÜA seviyeleri ile tedavinin ve hastalığın süresi değerlendirilmiş ve PH olanların ÜA seviyeleri ile hastalığın süresinin ve L-dopa tedavisi ihtiyacının arasında ters orantılı bir ilişki bulunmuştur. Yani PH süresi uzadıkça, evreleri atladıkça hastanın serumdaki ÜA seviyeleri daha düşük bulunmaktadır (1).

Sonuç olarak ÜA'nın Parkinson hastalığında koruyucu bir rolü olduğu, hastalığın ilerlemesi ile ÜA seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamızda;

1. İdiyopatik Parkinson hastalarında ÜA seviyeleri anlamlı olarak daha düşük saptandı.
2. Erken evre hastalarda, ileri evre hastalara göre ÜA seviyeleri daha yüksek bulundu
3. L- Dopa tedavisi almayan hastalarda, L- Dopa tedavisi alan hastalara göre ÜA seviyesi daha yüksek bulundu.
4. Çalışmamızın sonucunda , serum ÜA seviyesi ile İdiyopatik PH arasında bir ilişki olduğunu saptandı. Bir endojen anti-oksidan olarak görev yapan ÜA Parkinson hastalığının patogenezinde yer alan oksidatif stres azaltarak neuro-protektif rolü olduğu düşünüldü.
5. PH'nın takip açısından serumdaki ÜA seviyesi ölçülmesi yararlı olacağını düşünüyoruz.

İdiyopatik PH, hastalığın progresyonun yavaşlatılması için standart tedavilere ilave olarak ÜA gibi bir anti-oksidan tedavisi seçeneğinin de göz önünde bulundurulması yararlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Andreadou E, Nikolau C, Gournaras F, et al.: Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: their relationship to treatment and disease duration. *Clin Neurol Neurosurg* 2009, 111:724–728.
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London Sherwood, Neely & Jones 1817;66.
3. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-186.
4. Current Clinical Practice. Parkinson's disease and Movement Disorders. Ed. Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
5. Gilroy J. Movement disorders. In: Gilroy J. Eds. *Basic Neurology*, 3/e. United States of America. The McGraw-Hill Companies. 2000; Chapter 6:149-197.
6. Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins. 1993:293-313.
7. Current Clinical Practice. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Edited by Adler C, Ahlskog JE. New Jersey 2000.
8. Mehmet OZANSOY, A. Nazlı BAŞAK. Parkinson Hastalığının Genetiği ve Nörodejenerasyonun Moleküler Biyolojisi. *Parkinson Hast. Hareket Boz. Der.*, 2004;7(2): 109-120
9. Taner CM, Hubble JP, Chan P. Epidemiology and genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 1997:137-152.
10. Gallagher DA, Schapira AH. Etiopathogenesis and treatment of Parkinson's disease. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(10):860-8.
11. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza Yayınları Konya, 1995.
12. Davies K. J. A: Oxidative stress: The paradox of aerobic life. *Biochem. Soc. Symp.* 61: 1-31, 1995
13. Yalçın A.S.: Antioksidanlar. *Klinik gelişim* 11: 342-346, 1998.

14. Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997;3:175-186.
15. Shen Liang, Ji Hong Fang. Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis *BMJ Open.* 2013 Nov 18;3(11):e003620. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003620
16. Kuzuhara S, Mori H, Izuyama N. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl).* 1988;75:345-353.
17. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(suppl 1):44-45.
18. Schwarzschild MA, Marek K, Eberly S, Oakes D, Shoulson I, Jennings D, Seibyl J, Ascherio A; Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early 'Parkinson disease'. *Mov Disord.* 2011 Aug 15;26(10):1864-8. doi: 10.1002/mds.23741. Epub 2011 Apr 29
19. Schiess M, Oh I. Serum Uric Acid and Clinical Progression in Parkinson Disease: Potential Biomarker for Nigrostriatal Failure. *Arch Neurol.* 2008 Jun;65(6):698-9. doi: 10.1001/archneur.65.6.698.
20. Adams RD, Victor M, Ropper AH. *Principles of Neurology.* 6 th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1997:1067-1078
21. Forno LS. Neuropathology of Parkinson's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:259-272.
22. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's disease. *Neurol Consult* 1986;4:1-8.
23. Harada H, Nishikawa S, Takahashi K. Epidemiology of Parkinson's disease in Japanese city. *Arch Neurol* 1983;40:151-154.
24. Torun Ş, Uysal M, Gücüyener D, Özdemir G. Parkinson's disease in Eskişehir, Turkey. *Eur J Neurol* 1995;2(suppl 1):44-45
25. Waters CH. *Parkinson Hastalığının Tanı ve Tedavisi.* Çev: Büyükkal B, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000.
26. Ross RAC, Jongen JCF, van der Velde EA. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11(3):236-246.

27. Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, et al.: Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009, 154 *Curr Rheumatol Rep* (2010) 12:149–155
28. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, Burn DJ, Hawkes CH, Oertel W, Ziemssen T. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012 Apr 15;27(5):617-26. doi: 10.1002/mds.24996.
29. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, et al. Parkinson's disease:clinical analysis of 100 patients. *Neurology* 1983;23:783-790.
30. Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins. 1993:293-313.
31. Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. In: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins. 1993:293-313.
32. Hugges AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-599.
33. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
34. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*. 1967;17:427-442.
35. Stacky M. Managing late complications of Parkinson's disease. *Medical Clinics of North America*. 1999;83(2):469-480
36. Kuzuhara S, Mori H, Iziyama N. Lewy bodies are ubiquitinated. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1988;75:345-353.
37. Gibb WRG, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-752.
38. Braak H, Rüb U, Del Tredici K. Cognitive decline correlates with neuropathological stage in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006 Oct 25;248(1-2):255-8. Epub 2006 Jun 30.

39. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett*. 2006 Mar 20;396(1):67-72. Epub 2005 Dec 5.
40. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. A timeline for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Feb;16(2):79-84. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.08.007. Epub 2009 Oct 28.
41. Gibb WR, Lees AJ. Pathological clues to the cause of Parkinson's Disease. In : Marsden CD, Fahn S, eds. *Mov Disord 3*. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 1994:147-165.
42. Schoenberg BS. Descriptive epidemiology of Parkinson's disease: disease distribution and hypothesis formulation. *Adv Neurol* 1987;45:277-283.
43. Calne DB, Langston JW, Martin WR. Positron emission tomography after MPTP: observations relating to cause of Parkinson's disease. *Nature*. 1985;317:246.
44. Yoshida M, Ogawa M, Suzuki K. Parkinsonism produced by tetrahydroisoquinole (TIQ) or the analogues, in Narabayoshi H, Nagatsu T, Yanagisawa N, Mizuno Y (eds): *Advances in Neurology*, vol 60: Parkinson's Disease from Basic Research to Treatment. New York, Raven Press 1993, p 207.
45. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525-35.
46. Rosin B, Nevet A, Elias S, Rivlin-Etzion M, Israel Z, Bergman H. Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical networks. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13 Suppl 3:S437-9. doi: 10.1016/S1353-8020(08)70045-2.
47. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC. Eds. *Movement Disorders Neurologic principles and practice*. McGraw-Hill Companies. New York. 1997;11:1153-
48. DeLong MR, Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol*. 2007 Jan;64(1):20-4.
49. Paulsen HL, Stern MB. Clinical manifestations of Parkinson's Disease. In: Watts RL, Koller WC. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. The McGraw-Hill Companies. Printed USA. 1997; Chapter 13:184.
50. Youdim MB, Riederer P. Understanding Parkinson's disease. *Sci Am* 1997; 1:38-45

51. Roch-Ramel F, Guisan B. Renal transport of urate in humans . *News Physiol. Sci.* 1999;14 : 80-84
52. Dantzler WH . *Comparative Aspects of Renal Urate Transport* , 1996; 49 (6) : 1549-1551
53. Rober W, Schrier P . *Uric Acid .In:Diseases of The Kidney and Urinary Tract ., Lippincott Wilkins, 7th Edition, 2000;Volume I,Section 1 , Chapter 8*
54. Alonso A, Sovell KA. Gout, hyperuricemia, and Parkinson's disease: a protective effect? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:149–55.
55. Halliwell B., Gutteridge J. M.: Oxygen radicals and the nervous system. *Trends. Neurol. Sci.* 1: 22-26, 1985.
56. Weber G. F: The pathophysiology of reactive oxygen intermediates in central nervous system. *Med. Hypothes.* 43: 223-230, 1994
57. Gerlach M., Rieder P., Youdim M. B. H: Molecular mechanisms for neurodegeneration. Ed: Battistin L., Scarlato G., Caraceni T., Ruggieri S. *Advances in Neurology Vol 69, s.177-194, Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia, 1996.*
58. Beal M.F.: Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Biochem. Biophys. Acta* 1366: 211-223, 1998.
59. Schapira A.H.V: Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Biochem. Biophys. Acta* 1366: 225-33,198
60. Turski L., Turski W.A.: Towards an understanding of the role of glutamate in neurodegenerative disorders: energy metabolism and neuropathology. *Experientia* 49:1064-1072, 1993
61. Olenow C.W., Tatton W.G., Jener P.: Mechanisms of cell death in Parkinson's disease. In: Jankovic J.J., Tolosa E., *Parkinson's disease and movement disorders. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 4th. Edition., 38-59 (2002).*
62. Champe P.C., Harvey R.A .: *Nucleotid Metabolism In:Biochemistry . Lippincott's Illustrated Reviews , Lippincott Company 1994; 343-356.*
63. Dantzler W.H.: *Comparative Aspects of Renal Urate Transport. Kidney Int* 1996 Jun; 49(6) :1549-1551.57

64. Yeldandi A.V., Patel Y.D., Liao M., Kao F.T., Rao M.S., Reddy J.K., Le Beau M.M.: Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22. *Cytogenet Cell Genet* 1992; 61:121–122.
65. Wu X., Muzny D.M., Lee C.C., Casker C.T.: Two independent mutational events in the loss of urate oxidase. *J Mol Evol* 1992; 34:78–84.
66. Cipriani S, Chen X, Schwarzschild MA. Urate: a novel biomarker of Parkinson's disease risk, diagnosis and prognosis. *Biomark Med.*2010;4:701–12.
67. Bucay AH. A new hypothesis about the role of uric acid as a neurotransmitter. *Med Hypotheses* 2009;73:854–65
68. Zhang HN, Guo JF, He D, et al. Lower serum UA levels in Parkinson's disease patients in the Chinese population. *NeurosciLett.* 2012;514:152–5.
69. Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, Ross GW, White LR, Morens DM. Observations on Serum Uric Acid Levels and the Risk of Idiopathic Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci.*
70. SUN Cong-cong, LUO Fei-fei, WEI Lei, LEI Mi, LI Guo-fei, LIU Zhuo-lin, LE Wei-dong and XU Ping-yi. Association of serum uric acid levels with the progression of Parkinson's disease in Chinese patients. *Chinese Medical Journal* 2012;125(4):583-587

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI



BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Parkinson Hastalarında Serum Ürik Asit Seviyelerinin L-Dopa Tedavisi ve Hastalık Evreleriyle İlişkinin Araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	2014-71			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz. Dr. Ayhan Köksal, Ast. Dr. Eugeniu Vieru, Doç. Dr. Sevim Baybaş			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer ise belirtiniz: Prospektif			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.03.2014	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	26.03.2014	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	26.03.2014	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	200TL (İkiyüztürklirası) bütçe Eugeniu Vieru tarafından karşılanacaktır.
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2014/07/05	Tarih: 05.05.2014
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

BEAH KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anesteziyoloji	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Hastalıkları	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ayşe KAVAK	Dermatoloji	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatma Tülin KAYHAN	K.B.B.	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özlem KAPTANOĞULLARI	İç Hastalıkları	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Osman KARAKAYA	Kardiyoloji	BEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ufuk EMEKLİ	Plastik Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü. İst. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülsüm Nurhan İNCE	Halk Sağlığı	İ.Ü. İst. Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Abdülbaki KUMBASAR	İç Hastalıkları	İ.Ü. İst. Tıp Fak.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Can ÇELİK	Biyomedikal	Dijimed Bil. Çöz.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Rana KONYALIOĞLU	Biyoistatistik	ARK İst. Danış.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Abdullah Türk	Meclis Müşaviri	TBMM (Dolmabahçe Sarayı)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

EK2- SOSYO-DEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastanın Adı Soyadı: Cinsiyeti: Kadın Erkek

Yaşı: Eğitimi:

Kabul Tarihi: Medeni durumu: Çalışma durumu:

Veri Toplama Tarihi:

Bilgi Kaynağı: Kendisi Yakını

ÖZGEÇMİŞ:

Hastalıklar;

Diabetes Mellitus

Renal Hastalıkları

Kanser

Hiperürisemi

Polisitemi

Hioptiroidizm

Vaskulit

Pnömoni

Lösemiler

Hemolitik anemiler

Pernisiyöz anemi

İskemik kalp hastalığı

Kurşun zehirlenmesi

Down sendromu

Glikojen depo hastalığı

A-alfa lipoproteinemi

Tip III hiperlipoproteinemi

Diğer nörolojik hastalık:.....

İlaç:

Antihipertansif

diüretik

allopurinol

stereoid

antipsikotik

tüberküloz ilaçlarını

diğer ilaçlar.....

Besin.....

Risk Faktörleri:

Sigara : Alkol Aktivite Eksikliği Diğer

Hastalığın başlangıç yaşı:

Parkinson hastalığı nedeniyle aldığı tedavisi:

Hoehn-Yahr skalasına göre hastalık evresi:

Total UPDRS puanı:

Ürik Asit düzeyi:

EK 3- HOEHN-YAHR SKALASI

- Evre 1: Tek taraflı tremor, rijidite, akinezi veya postural dengesizlik
- Evre 2: İki taraflı tremor, rijidite, akinezi veya bradimimi, yutma guclukleri, aksiyel rijidite (ozellikle boyun), one eğilmiş postur, yavaş veya ayağını suruyerek yurume ve genel katılık gibi aksiyel bulgularla birlikte veya tek başına postural anormallikler
- Evre 3: Evre 2'deki bulgulara ilaveten hastada denge bozukluğunun olması, ancak hasta tum aktivitelerini bağımsız olarak yapabilir.
- Evre 4: Hasta gunluk yaşam aktivitelerinin bir kısmında veya tamamında yardım gereksinimi duymaktadır.
- Evre 5: Hasta tekerlekli sandalyeye veya yatağa bağımlıdır.

EK 4- BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ (UPDRS)

I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.

2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.

3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle baş etmede ağır bozukluk.

4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya İlaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

1- Canlı rüyalar vardır

2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da hezeyanlar, içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.

4- Sürekli hallüsinasyon, veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz

3. Depresyon

0- Yoktur

1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.

2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).

4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.

2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.

4- İçer kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

“On/off” dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde “on” ve “off” dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. “on” ve “off” dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5. Konuşma

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlaşamaz.

6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut.

7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

- 3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.
- 4- Tamamen yarım gerekir.

11. Kişisel Temizlik

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
- 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme

- 0- Normal
- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur
- 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde üçlük vardır
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsız yapamaz.

13. Düşme (Donma ile İlişkisiz)

- 0- Yoktur
- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

14. Yürürken Donma

- 0- Yoktur.
- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

15. Yürüme

- 0- Normal
- 1- İlimli güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

16. Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar

- 0- Yoktur
- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.

- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyumlar.
- 4- ızdırap verici ağrı.

III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir.İlerideki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18. Konuşma

- 0- Normal
- 1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

19. Yüz İfadesi

- 0- Normal
- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

20. İstirahat Tremoru

- 0- Yoktur
- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
- 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller

22. Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevsek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

- 0- Yoktur
- 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgin, hareketin tüm hareket açıklığı kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm hareket açıklığı güçlüklerle gerçekleştirilir.

23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

24. EI Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

26. Ayak Hareketleri (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

27. Sandalyeden Doğrulma (Hasta arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır.)

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapılabilir.

- 3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.
4- Yardımsız kalkamaz.

28. Postür

- 0- Normal erekt postür.
1- Tam olarak erekt postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.
2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.
3- Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.
4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29. Yürüme

- 0- Normal
1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festination) veya öne eğilme (propulsion) yoktur.
2- Güçlükle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.
3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.
4- Destekle bile hiç yürüyemez.

30. Postüral Denge (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir. Pull Test. Hasta önceden uyarılır)

- 0- Normal.
1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.
2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.
3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.
4- Destek olmadan ayakta duramaz.

31. Beden Bradikinezisi ve Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.)

- 0- Yoktur
1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.
2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.
3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.
4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

A. DİSKİNEZİLER

32. Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (anamnez bilgisi)

- 0- Yoktur
1- Günün %1-25'ini

- 2- Günün %26-50'sini
 - 3- Günün %51-75'ini
 - 4- Günün %76-100'ünü
33. Diskineziler ne kadar özürülük (disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)
- 0- Özürülük yaratmaz.
 - 1- Hafif derecede özürülük
 - 2- Orta derecede özürülük
 - 3- Ağır derecede özürülük
 - 4- Tamamen
34. Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?
- 0- Ağrılı diskenizi yoktur
 - 1- Hafif derecededir
 - 2- Orta derecededir
 - 3- Şiddetlidir
 - 4- Ağırdır
35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anamnez bilgisi)
- 0- Hayır
 - 1- Evet

B- KLİNİK DALGALANMALAR

36. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı ?
- 0- Hayır
 - 1- Evet
37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?
- 0- Hayır
 - 1- Evet
38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?
- 0- Hayır
 - 1- Evet
39. Gündüz uyanık olduğu zaman "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?
- 0- Yoktur
 - 1- Günün %1-25'i
 - 2- Günün %26-50'si
 - 3- Günün %51-75'i
 - 4- Günün %76-100'ü

C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR

40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?
- 0- Hayır

1- Evet

41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0- Hayır

1- Evet

42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0- Hayır

1- Evet

EK 5- BİRLEŞİK KRALLIK İÇİN PARKİNSON HASTALIĞI DERNEĞİ BEYİN BANKASI KLİNİK TANI KRİTERLERİ

Dahil etme kriterleri	Dışlama kriterleri	Destekleyici kriterler
<ul style="list-style-type: none"> • Bradiki nezi (istemli ha re ke te baş la ma da ya vaşlama, hare ketin tek rar lan ma sını da hız ve amp li tüd de prog ressiif azal ma) • Aşa ğı da ki ler den en az bi ri: • Ri ji di te • 4-6 Hz is ti ra hat tre mo ru • Postüral denge siz lik (vi zü el, ves ti bü ler, serebellar veya prop riosep tif dis fonk siyona bağ lı ol mamalı) <p>Destekleyici kriterler (Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral başlangıç • İstirahat tremoru varlığı • Progressif seyir • Başlayan tarafta belirgin 	<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonyen bulguların basamaklı ilerlemesi ile tekrarlayıcı stroke anamnezi • Tekrarlayıcı kafa travması Öyküsü • Kesin ansefalit öyküsü • Okülojirik krizler • Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü • Hastalığın birden fazla akrabada bulunması • Sürekli remisyon • 3 yıldan sonra bulguların hala ünilateral olması • Supranükleer bakış felci • Serebellar bulgular • Erken evrede ağır otonomik tutulma • Bellek, konuşma ve praksi 	<p>(Kesin PH tanısı için 3 veya daha fazlası gerekir)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unilateral başlangıç • İstirahat tremoru varlığı • Progressif seyir • Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri • Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100) • Levodopaya bağlı ağır kore • Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi • Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi

olmak üzere kalıcı asimetri • Levodopaya çok iyi yanıt (%70-100) • Levodopaya bağılı ağır kore • Levodopa yanıtının 5 yıl veya daha uzun sürmesi • Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi	bozukluklarıyla erken evrede ağır demans • Babinski bulgusu • BT’de beyin tümörü veya komünikan hidrosefalus olması • Yüksek dozda levodopaya negatif yanıt	
---	--	--