



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**İZMİR TEPECİK EĞTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ**  
**BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ**

**PARKİNSON HASTALARINDA DERİN BEYİN STİMULASYONU**  
**UYGULAMASININ ACTH VE KORTİZOL ÜZERİNE ETKİSİ VE**  
**DEPRESİF BOZUKLUK GELİşİMİ İLE İLİşKİSİ**

**DR. BİNAY DAVASLIGİL**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR/ 2019**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ**

**PARKİNSON HASTALARINDA DERİN BEYİN STİMULASYONU  
UYGULAMASININ ACTH VE KORTİZOL ÜZERİNE ETKİSİ VE  
DEPRESİF BOZUKLUK GELİŞİMİ İLE İLİŞKİSİ**

**DR. BİNAY DAVASLIGİL**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. OSMAN FİKRET SÖNMEZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR/ 2019**

|                                                                      |          |
|----------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....                                             | I        |
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                                | II       |
| <b>KISALTMALAR</b> .....                                             | III-IV   |
| Şekiller.Tablolar,Resimler,Ekler dizini.....                         | V-VI-VII |
| <b>ÖZET</b> .....                                                    | VIII     |
| <b>SUMMARY</b> .....                                                 | IX       |
| <b>ÇALIŞMANIN AMACI</b> .....                                        | X        |
| <b>GİRİŞ</b> .....                                                   | 1        |
| 1.Parkinson hastalığının Etiolojisi .....                            | 2        |
| 2.Parkinson hastalığının Kliniği.....                                | 2        |
| 2.A.Motor Belirtiler.....                                            | 3        |
| 2.B.Non-Motor Belirtiler .....                                       | 6        |
| 3. Parkinson hastalığının Tanısı.....                                | 9        |
| 4. Parkinson hastalığının Mekanizması .....                          | 10       |
| Direk ve İndirek yollar.....                                         | 14       |
| Bazal ganglionlar ve Subtalamik Nükleus (STN) .....                  | 16       |
| Parkinson Hastalığının patofizyolojisi.....                          | 20       |
| 5.Parkinson Hastalığının Genetiği .....                              | 25       |
| 6. Parkinson Hastalığının Tedavisi.....                              | 28       |
| Cerrahi Tedavi ve Nörostimulasyon , Nöroprotektif tedavi.....        | 33       |
| Derin Beyin Stimulasyonu (DBS) ,STN DBS etkiler, mekanizma.....      | 34       |
| Neden STN DBS?,STN'da oluşan etkiler ve mekanizması.....             | 39       |
| DBS endikasyon ,kısıtlayıcı faktörler ve uygulama.....               | 41       |
| 7.DEPRESYON.....                                                     | 43       |
| Depresyon Patogenezi .....                                           | 44       |
| 7.2:Depresyon ve nöroendokrin faktörler.....                         | 45       |
| Depresyon Tedavisinde cerrahi açılımlar ve DBS.....                  | 49       |
| <b>MATERYAL METOT</b> .....                                          | 52       |
| <b>BULGULAR</b> .....                                                | 62       |
| <b>TARTIŞMA</b> .....                                                | 80       |
| <b>SONUÇLAR</b> .....                                                | 91       |
| <b>KAYNAKLAR</b> .....                                               | 93       |
| <b>EK 1 MODİFİYE HAHN&amp; YAHR ÖLÇEĞİ</b> .....                     | 117      |
| <b>EK 2:BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI TANI KRİTERLERİ</b> .....       | 118      |
| <b>EK 3:BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ</b> ..... | 119      |
| <b>EK 4: KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU</b> .....         | 128      |
| <b>EK 5 : HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU</b> .....        | 129      |
| <b>EK 6: HASTANE ANKSİYETE DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ</b> .....            | 134      |
| <b>EK 7: HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ</b> .....                         | 137      |
| <b>EK 8: STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST</b> .....                      | 143      |

## TEŞEKKÜR

Tezin planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, tezin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini, bilgilerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Osman Fikret Sönmez'e, Tez vakalarımın tamamlanmasına imkan veren ve 6 aylık "Fonksiyonel ve streotaktik Nöroşirurji" rotasyonu Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilimdalı Başkanı Prof. Dr. Taşkın Yurtseven'e , tüm asistan eğitimimde adım adım eksiklerimi tamamlayan , daima her konuda yardım eden , insan olarak kendime yakın hissettiren , yorulmadan geliştiren ,örnek aldığım eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Füsün Demirçivi Özer' e, asistanlığım boyunca ilk günden itibaren kendi evladı gibi hoşgörülü olarak her türlü sorunda ve mesleki eğitimimde destek veren idari sorumlumuz Doç. Dr. Mehmet Şenoğlu'na , Tez Etik Kurul onayı sırasında desteği ve tezin her aşamasındaki katkılarından dolayı Dokuz Eylül Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisinden tez koordinatörüm Doç.Dr. H.Selim Karabekir'e ve Etik Kurul yöneticisi Fadime Şakar'a, sakin, öğretici tavrı ile tüm asistan arkadaşlarımızın desteği olan ama benim için bir kardeş kadar her sorunumda yanımda olan ve tüm asistanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve bilgileri paylaşan Op. Dr. Mahmut Çamlar 'a Psikiyatrik değerlendirmeler ve klinik çalışma aşamasında yardımlarını esirgemeyen SBÜ İzmir Tepecik E.A.H. Psikiyatri Uzmanı Kadir Aşçıbaşı'ya, Tezimdeki klinik çalışmadaki bilgi ve emekleri ile Ege Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim dalından Op. Dr. Hüseyin Biçeroğlu'na , tüm değerli uzmanlarım ve diğer hocalarıma teşekkür ederim .

Hayatımın her aşamasında daima yanımda olan anneme , nişanlıma ve **son olarak uzmanlığımın ve tezimin esas mimarı içimdeki gücü, azmi yaşatan beni var eden ona layık olmaya çalıştığım uzmanlığımı göremeyen, başarımın tek sahibi, yaşama sebebim BABAM METİN DAVASLIGİL'e** teşekkür ederim.

**Dr.Binay Davaslıgil**

**İZMİR, 2019**

## **KISALTMALAR**

**PH** : Parkinson Hastalığı

**STN** : Subtalamik Nükleus (Çekirdek)

**DBS** : Derin Beyin Stimulasyonu

**HADÖ** : Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği

**HAM-d** : Hamilton Depresyon Ölçeği

**MMDD (MMT)** : Minimental Durum Değerlendirmesi(Mini Mental Test)

**GPe** : Globus Pallidus Pars Eksternus

**GPe** : Globus Pallidus Pars İnternus

**SNr** : Substansiya Nigra Pars Retikülaris

**GABA** : Gama–Aminobütirik asit

**NMDA** : N-metil-D-aspartik asit

**cGMP** : Siklik Guanozin Monofosfat

**NE** : Nordrenalin

**5HIAA** : 5-hidroksi indolasetik asit

**DA** : Dopamin

**CRH**: Kortikotropin Releasing Hormon

**ACTH** : Adrenokortikotropik Hormon

**TRH** : Tiroit Releasing Hormon

**HPA** : Hipotalamopitüiter Adrenal Aks

**PPN** : Pedinkülopontin nükleus

**MTDD** : Medikal tedaviye dirençli depresyon

**VSS** : Vagal sinir stimülasyonu

**DSM-IV** : Amerikan Psikiyatri Birliği Teşhis ve İstatistik El Kitabı(4.Baskı)

**SCID-5-CV** : DSM-5 için Yapılandırılmış Klinik Görüşme  
(Structured Clinical Interview for DSM-5)

**MRG** : Manyetik Resonans

**Kr. MRG** : Kranial MRG

**BBT**: Bilgisayarlı beyin tomografi

**Bazal Ganglion**: BG



## **ŞEKİLLER, TABLOLAR ,RESİMLER VE EKLER**

### **ŞEKİLLER**

Şekil 1: Bazal çekirdek yerleşimi

Şekil 2: Direkt ve indirekt yollar ve bağlantılı yapılar

Şekil 3: Bazal çekirdek devrelerinin şematik resmi

Şekil 4: Parkinson ve Subtalamik Nukleus

Şekil 5: Parkinsonizmde Kortiko-Bazal yolda meydana gelen değişiklikler

Şekil 6: Bazal çekirdeklerin lokalizasyonu

Şekil 7: Alfa sinüklein yapısı

Şekil 8: DBS kranial elektrotlar ve göğüs batarya şematik resmi

### **TABLOLAR**

Tablo 1 : Demografik Özellikler

Tablo 2 : DBS öncesi yakınmalar

Tablo 3 :DBS Öncesive Sonrası kan ACTH düzeyleri ve rakamsal farkları

Tablo 4 : DBS öncesi ve sonrası kan ACTH düzeylerinin grafiksel dökümü

Tablo 5 : DBS Öncesive Sonrası kan kortizol düzeyleri ve rakamsal farkları

Tablo 6: : DBS öncesi ve sonrası kan kortizol düzeylerinin grafiksel dökümü

Tablo 7 : DBS Öncesi ve Sonrası Hamilton Ölçek Skorları

Tablo 8 : DBS öncesi ve sonrası HAM-d skorlarının karşılaştırılması

Tablo 9 : MMT Skorları

Tablo 10: DBS Öncesi ve Sonrası MMT Skorlarının grafiksel dökümü

Tablo 11 : DBS Öncesi ve Sonrası Hastane Depresyon Ölçeği Skorları

Tablo 12: DBS öncesi ve sonrası HADÖ depresyon skorlarının şematizasyonu

Tablo 13 : DBS Öncesi ve Sonrası Hastane Anksiyete Ölçeği Skorları

Tablo 14 : DBS öncesi ve sonrası HADÖ anksiyete skorlarının şematizasyonu

Tablo 15: ACTH ve kortizol değerlerinin mean,median ,max .min.

## **RESİMLER**

Resim 1 : DBS kranial elektrotlar ve göğüs batarya şematik resmi

Resim 2 : STN yüksek resolusyonlu MRG görüntüsü

Resim 3 : Kontrastlı kranial MRG aksiyel kesitte Hedef STN alan kontrolü

Resim 4 : Lexel frame şematizasyonu

Resim 5 : Lexell frame takılmış bir olguda Kr. MRG ve BBT füzyon görüntüsü

Resim 6: Preop planlama aşamasında Kr.MRG'da hedef STN

Resim 7 : Preop planlama aşamasında burhole yeri

Resim 8 :STN elektriksel aktivite kaydı

Resim9 : STN'den mikroeletod tek nöron kaydı (STN,SN)

Resim 10: Perop mikroeletrot yerleşim skopi görüntüsü

Resim 11: DBS sonrası füzyon görüntü üzerinde önceki STN hedef ile karşılaştırma

## **EKLER**

Ek 1 : Modifiye Hahn and Yahr Ölçeği

Ek 2 :Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası  
(UK Parkinsons Disease Society Brain Bank) Tanı Kriterleri

Ek 3:Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

Ek 4 : Olgu Onam Formu

Ek 5: Minimental Test

Ek 6 : Hastane Depresyon ve Anksiyete Envanteri

EK 7 : Hamilton Ölçeği

## ÖZET

**Amaç:** Bilateral subtalamik çekirdek üzerine uygulanan derin beyin stimülasyonu ameliyatı olmuş Parkinson hastalarında DBS sonrası ACTH ve kortizol düzeylerindeki değişiklikleri ve depresyon ile ilişkisini ortaya çıkarmaktır.

**Gereç ve yöntem:** Bilateral STN DBS ameliyatı olmuş, demans, depresyon ve anksiyete bozukluğu ekarte edilmiş Parkinson hastalarında DBS öncesi ve DBS sonrası “on” döneminde iken ACTH, kortizol, Hamilton Depresyon ölçeği skoru, Hastane Anksiyete ölçeği kullanılarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Subtalamik çekirdeklere yerleştirilmiş olan elektrotların açık ya da kapalı olmasının hormon düzeyleri üzerine bir etkisi yoktu .DBS öncesi bir olguda ACTH düzeyi normalin üst sınırındadır. DBS sonrası hiçbir olguda kan ACTH ve kortizol değeri normalin üzerinde yada altında çıkmamıştır. Olgulara uygulanan Hamilton -d skorlamasında DBS sonrası skorlarda anlamlı düşüş olmuş ancak bu olgularda ve skoru değişmeyenlerde ACTH kortizol düzeyi DBS öncesine göre daha yüksek saptanmıştır. Hastane Anksiyete Değerlendirmesinde DBS sonrası anksiyete puanlarında DBS sonrası bazı olgularda artış olmuş ancak depresyon puanlamasında artış olmamıştır.

**Sonuç:** DBS uygulaması sonrası olgularda depresif bulguların gerilediği olgularda ACTH ve kortizol daha yüksek saptanmış olup gelişecek olan duygu-durum değişikliklerinde DBS'in ACTH ve kortizol hormonları yani Hipotalamo-hifofizeradrenal aks üzerindeki etki dışındaki bir mekanizma ile ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** DBS, depresyon, kortizon, ACTH

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the changes in ACTH and cortisol levels after DBS and its relationship with depression in patients with Parkinson's disease who underwent deep brain stimulation surgery on bilateral subthalamic nuclei.

**Materials and methods:** ACTH, cortisol, Hamilton Depression Scale scores were compared by using the Hospital Anxiety Scale in the pre-DBS and post-DBS periods in patients with Parkinson's disease who had bilateral STN DBS surgery and dementia, depression and anxiety disorder.

**Results:** Open or closed electrodes placed in the subthalamic nuclei have no effect on hormone levels. ACTH level is in the upper limit of normal in a case before DBS. ACTH cortisol levels were found to be higher than DBS precursor in these cases and those whose scores did not change. In the Anxiety Assessment of the hospital, anxiety scores after DBS increased in some cases after DBS, but depression scoring did not increase.

**Conclusion:** It was concluded that depressive symptoms regressed after DBS application and ACTH and cortisol were higher in the patients who developed DBS.

**Keywords:**DBS, depresion, cortizol, ACTH

## GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) nörodejeneratif bir hastalıktır. Alzheimer dan sonra ikinci sıklıkta görülür<sup>1</sup> . Fransız nörolog Jean Marie Charchot hastalığın ana işaretleri olan bradikinezi ve rijidite kavramlarını tanımlamış ve hastalığın adını vermiştir.<sup>2</sup>

PH yavaş başlangıçlı ancak ilerleyici seyirlidir ve tüm sosyoekonomik sınıflarda görülmesi dikkat çekicidir <sup>3</sup>.

Hastalığın insidansında en önemli belirleyicisi yaştır. Yaş arttıkça ile görülme sıklığı artar Ortalama başlangıç yaşı 62.4 olarak bildirilmiştir ancak %5 hastada hastalık 40 yaşından önce başlar<sup>4</sup>. PH'nın klinik bulgularının 40 yaşından önce başladığı olgularda genetik mutasyonların rolü olduğu saptanmıştır.<sup>5</sup> Hastalık 55-60 yaşlarda %1 civarında <sup>6</sup>.80 yaşından sonra ise %4 olarak bildirilmiştir <sup>7</sup> . Ortalama olarak prevalansı yaklaşık 130-150/100.000 olarak saptanmıştır <sup>8</sup> . Ülkemizde prevalans değeri Mersin bölgesinde yapılan çalışmada ise 310,4/100.000 olarak bulunmuştur <sup>9</sup>.

Çalışmalarda hastalığın yıllık insidansı farklı populasyonlarda 8-20/100.000 arasında bildirilmiştir <sup>10</sup>.

Hastalığın erkek populasyonda biraz daha sık görüldüğü gözlenmiştir <sup>11</sup>.

---

<sup>1</sup> A.J. Hughes (1993)

<sup>2</sup> S. Fahn N.Ann(2003)

<sup>3</sup> A.H.Ropper ,M.A. Samuel (2009)

<sup>4</sup> A.H.Rjput ,S.Birdi 1997-2006)

<sup>5</sup> M:M. Wickremati(2009)

<sup>6</sup> Mouradian 2002

<sup>7</sup> De M.Lau De2006

<sup>8</sup> J.. M. Errea,J. ,C.Aibar (1999)

<sup>9</sup> O.Doğu, M.Emre (2010)

<sup>10</sup> de L.M.Deu Lau ,M.M. Breteler (1995)

<sup>11</sup> K.Stephen, Van Den Eeden ,M. Caroline (2001)

## 1. PARKINSON HASTALIĞININ ETYOLOJİSİ

Hastalığın kliniğinde esas rolü olan substansiya nigradaki dopaminerjik hücrelerin kaybının asıl sebebi bilinmemekle beraber multifaktöryel etioloji sonucu ortaya çıktığı kabul görmüştür. Çevresel faktörler ,yaşlanmanın dışında belirlenen genetik etmenlerin belirlenen etkili rolü ön plana çıkmıştır. Son yıllarda Parkinson hastalığıyla doğrudan ilişkili genler tanımlanmıştır. PH'da bulgulara yol açanhücre kaybının sebebi olarak hasarlı proteinlerin yıkımından sorumlu olan ubiquitin-proteozom yolunun çalışmasındaki bozukluk olduğu kabul görmektedir.Bu da genetik ve/veya çevresel faktörlerin etkisi altında oluşmaktadır <sup>12</sup> .

## 2. PARKINSON HASTALIĞININ KLİNİĞİ

Klinik bulguları heterojen olan PH'nın hastalığının başlangıç belirtileri de hastadan hastaya farklılık gösterebilir. PH tanısı postmortem doğrulanmış hastalarda en sık karşılaşılan başlangıç belirtisinin tremor olduğu bildirilmiştir <sup>13</sup> .

Parkinson hastalığının klinik belirtileri başlangıçta motor belirtiler olarak fark edilmektedir. Bunlar bradikinezi, rijidite, tremor ve postüral instabilitedir. Hastalık tek taraflı başlar daha sonra ilerledikçe belirtiler önce aynı taraf diğer ekstremiteye, sonra da karşı taraf ekstremitelere yayılır. Hastalık asimmetrik tutulum gösterir. Şikayetler hastalığın başladığı tarafta daha ağır seyreder <sup>14</sup> .

PH'da motor bu belirtilerin başlamasından önce diğer motor olmayan bulgular ortaya çıkmış olabilir. yapılan çalışmalarda son dönemde koku duyusunda azalma, uyku bozuklukları gibi motor olmayan belirtilerin önemi vurgulanmaktadır. Motor belirtilerin başlamasından önce 5-20 yıl kadar sürebilen promotor dönem varlığı bildirilmiştir<sup>15</sup> .

---

<sup>12</sup> Samuel M.G. ,C.TannerJ.M.

<sup>13</sup> A.J. Hughes (1993)

<sup>14</sup> S.Fahn, S. Przedboski (2000), H.L. Paulson ,M.B.Stern (2004)

<sup>15</sup> R.Savica,W.A. Rocca

Yakın zamanda 358 hastada yapılmış bir çalışmada tremorun, hastaların yaklaşık yarısında başlangıç belirtisi olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastaların %44'ünün akinetik-rijid fenomen, %7'sinin ise yürüyüş bozukluğu ile prezente olduğu saptanmış, hastalığın başlangıç yaşı ile klinik prezentasyon arasında bir ilişki olduğu görülmüştür. Genç hastalarda başlangıç bulguları daha çok bradiknezi, rijidite iken yaşlı ogularda tremor ve yürüyüş bozukluğu ile başvurdukları dikkati çekmiştir <sup>16</sup>.

PH' nın başlangıç belirtileri istirahat tremoru veya bradikinezi olup daha nadiren de distoni ile başlayan vakalar görülmektedir.

Parkinson hastalığı progresif bir hastalık olduğundan hastalık şiddetini belirlemek için klinik evreleme yapılmaktadır. Evrelemede Margaret Hoehn ve Melvin Yahr tarafından geliştirilmiş olan Hoehn ve Yahr (H&Y) skalası kullanılmaktadır<sup>17</sup>. Ölçeğe göre hastalar, klinik tutulumlarına göre 1 ve 5 arasında değerlendirilmektedirler. (Ek 1 :Hoehn ve Yahr (H&Y) ölçeği).

## **PARKİNSON HASTALIĞINDA BELİRTİLER**

### **A.Motor Belirtiler**

**A1. Bradikinezi** : Ekstremiteler hareketleri, yürüyüş ve yüzde mimik hareketleri gibi istemli hareketlere başlamada gecikme, devam eden hareketi sürdürmede ve bir hareketten diğerine geçmede zorlanma, aynı anda iki hareketi yapamama ve hareketin amplitüdünde azalma şeklinde hastalarda görülür. Göz kırpması ve yürümeye eşlik eden asosiyet kol hareketleri gibi otomatik hareketlerde azalma olur. Hipomimiye ve buna bağlı donuk bir yüz ifadesi gelişir. Hipofonik ve zor anlaşılan bir konuşma vardır. Yutmada rol alan kasların da yavaşlaması ile ilişkilendirilen siyalore görülebilir. Yazı bozulur, satırın sonuna doğru harflerin küçüldüğü dikkati çeker. Hasta işaret ve baş parmağının tekrarlayan birbirine vurulması ayağı yerden kaldırıp indirme , avuç açıp kapama gibi hareketler ile muayen edilir. Ayrıca hareket tekrarlandıkça amplitüdünün azaldığı gözlenir.

<sup>16</sup> M.M.Wickrematij, Ben Shlomo, H.M.Morris (2009)

<sup>17</sup> M.D. Yahr, M.M. Hoehn (1967)

Ekstremitte hareketlerinde gözlenen bu özellik konuşma, yazı ve yürüme için de söz konusu olabilir. Bu nedenle bradikinezi en önemli yaşam kalitesini bozan şikayettir.

**A2. Donma:** Donma motor harekette, özellikle yürümede geçici bir duraklama periodudur . İstemli motor hareket agonist ve antagonist kasların simültane ve izometrik kasılmasına bağlı olarak durur ve gerçekleşemez.. Tipik olarak yürüme ile ilgili olarak bacaklarda görülmekle beraber bazen üst ekstremitelerde veya konuşmada da olabilir. Sıklıkla yürüme başlangıcında, dönüşlerde, dar aralıklardan geçişlerde veya hedefe yaklaşma sırasında ortaya çıkar.

**A3. Rijidite:** Bir tonus artışı belirtisi olup; agonist ve antogonist kaslarda eş zamanlı olarak tonisitesinde artım sonucu ortaya çıkar. Bir ekstremitenin her yöne pasif hareketi sırasında tonus artışı saptanır. Bu tonus artışı hareketin başlangıcından sonuna kadar aynı düzeyde kalır ve hareketin hızından etkilenmez. Bu tipte rijidite “kurşun boru” bulgusu olarak isimlendirilmiştir<sup>18</sup>. Dişli çark rijiditesinde ise pasif eklem hareketi sırasında kesik kesik bir direnç hissi alınır. Rijidite en sık el bileklerinde bulunsa da boyun, sırt ve alt ekstremitte kaslarında da görülebilir. Rijiditenin sebep olduğu tek taraflı omuz ağrısı hastanın önce ortopedi doktoruna başvurması ile sonuçlanabilir <sup>19</sup>.

**A4. Tremor:** İstirahat tremoru PH için tipik bir bulgudur. Frekansı 4-7 Hz arasında olup en sık ellerde görülür. Ayrıca dil, dudak, çene, kol, bacak ve ayaklarda da görülebilir <sup>20</sup> .Hareketle azalır. Ellerde, baş ve işaret parmağında fleksiyon-ekstansiyon şeklinde ya da önkolda pronasyon-supinasyon şeklinde görülebilir <sup>21</sup>. Yürürken ellerdeki tremor artabilir. İstirahat tremoru için hastanın elleri kucağında iken muayene yapılır. Muayene sırasında dikkatin odaklanmasını gerektiren eylemler tremorun ortaya çıkmasını ya da artmasını sağlayabilir. Tremor ayakta olduğu zaman pedala basma hareketini andırır tarzda ayak bileğinin ritmik fleksiyon-ekstansiyon hareketinden oluşur. İstirahat tremoru dışında hastalık seyri boyunca aksiyon tremoru

---

<sup>18</sup> W.W Campell(2005)

<sup>19</sup> M.B. Madden ,D.A. Hall(2010)

<sup>20</sup> A.Arıkanoglu (2012)

<sup>21</sup> L.J. Findley (1993)

ya da postural tremor da ortaya çıkabilir <sup>22</sup> . Parkinson hastalarının yaklaşık dörtte birinde ise tüm hastalık seyri boyunca tipik istirahat tremorunun görülmediği bildirilmiştir<sup>23</sup>.

**A5. Postural instabilite:** Postüral refleks kaybı sonucunda dik durma , yürüme ve dönme esnasında denge kaybı yaşanır. PH'nın ileri evrelerinde ortaya çıkar ve ciddi özürllük sebeplerinin en sık nedenini oluşturur <sup>24</sup>.

**A6. Yürüme bozukluğu:** Hastalığın farklı evrelerinde farklı tipte yürüyüş bozukluğu görülebilir. Erken dönemde sadece yürürken bir kolda asosiye hareketlerin azalması olabilir. Sonra yürüme yavaşlar, adım uzunluğu kısalar. Hastalık ilerledikçe hasta öne eğik postürde ayaklarını sürüyerek yürür. Dönüşler yavaşlamış ve kesik kesiktir. erken evrede yürüyüş bozukluğu işlevsel kısıtlılık yaratmaya başlar. Daha ileri evrede işlevselliği önemli ölçüde etkileyen yürüyüşün ya da hareketin aniden duraksaması ile donma hali yaşanması ve ayrıca yürüyüşün öne doğru istemsiz hızlanmasıdır Olgular yürümeye başladığında ve dönme sırasında tutukluk yaşar ve zamanla giderek donma süreleri artar.

**A7. Distoni:** Sıklıkla Levodopa tedavisinin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. PH ile ilişkili distoni için risk faktörleri genç yaş, kadın cinsiyet ve uzun hastalık süresi olarak bildirilmiştir<sup>25</sup> .Distoni, genç başlangıçlı, özellikle Parkin gen mutasyonu olan hastalarda ilk belirti olabilir <sup>26</sup>.

**A8. Konuşma bozukluğu:** Ses volümü düşük, monoton ve yavaş bir konuşma söz konusudur. Yürüyüş bozukluğunda olduğu gibi, konuşma giderek hızlanan tarzda olabilir, buna takifemi denir. Burada kelimeler arasında alışılmış aralar yoktur, kelimeler iç içe geçmiş gibidir. Yürümede olduğu gibi konuşmanın donması PH'nda görülebilen konuşma bozuklukları arasındadır <sup>27</sup>.

---

<sup>22</sup> J. Jancovic (2008)

<sup>23</sup> Hughes (1993)

<sup>24</sup> M:B:Madden., D.A Hall . (2010)

<sup>25</sup> M.Macht (2007)

<sup>26</sup> E.Lohmann E., M Periquet , V.Bonifati , N.W.Wood ,G. De Michele , A.M.Bonnet ,V. Fraix (2011)

<sup>27</sup> J.Jancovich (2008)

**A9. Disfaji:** Laringeal veya özefageal hareketlerin uzaması sonucu yutma işlevinin başlaması ve devamı aksar <sup>28</sup>. Salya artışı yutmanın azalmasına bağlı olabilir. İleri evrelerde aspirasyon pnömonisine neden olarak ölüme sebep olabilir <sup>29</sup>.

**A10. Okülomotor işlev bozukluğu:** Parkinson hastalarında göz kırpma frekansında azalma görülür.

**A11.Postural refleks kaybı :**Hastalarda en çok özürüllüğe neden olan semptomdur. Genellikle orta evreden sonra görülür (Hoehn&Yahr evre 3,4,5 Postural reflekslerin bozulması sonucu denge bozukluğu ve düşmeler görülmeye başlar. Hastalar özellikle oturduğu yerden kalkarken, kapı aralıklarından geçerken ve dönme esnasında düşebilirler.

### **Motor Olmayan Belirti ve Bulgular**

Braak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar, Lewy cisimciklerinin varlığı gibi patolojik değişikliklerin önce medulla oblongata, pons ve olfaktör bulbusta ortaya çıktığını, zamanla mezensefalon ve neokortekse yayıldığını göstermiştir <sup>30</sup>. Dolayısıyla PH'nın bir nigrostriatal hastalıktan fazlası olduğu düşünülmüştür. Etkilenen bölgelere göre hastalarda motor belirtiler yanında çeşitli motor olmayan belirtiler görülebilmektedir. Hatta motor olmayan belirtiler PH'nın motor belirti ve bulgularından önce ortaya çıkabilir<sup>31</sup>.Koku duyusunda azalma, ağrı, REM uykusu davranış bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar motor belirtilerden önce ortaya çıkabilmektedir. Bazı otonomik belirtiler erken evrede görülebilir mesela; konstipasyon gibi ancak genellikle otonomik belirtiler hastalığın ileri evrelerinde karşımıza çıkarlar. Parkinson hastalarında koku duyusunda azalma hastalığın ilk belirtilerinden biri olabilir. Bir çalışmada hiposminin PH için erken bir belirteç olabileceği gösterilmiştir.

---

<sup>28</sup> J.Jancovich (2008)

<sup>29</sup> H.H.Fernandez ,K.L Lapane (2002)

<sup>30</sup> H.Braak H(2003)

<sup>31</sup> I-G-G Hou ,E.C.Lai E.C (2007)

## PARKİNSON HASTALIĞINDA MOTOR OLMAYAN BELİRTİLER

**B1.Ağrı** Parkinson hastalarında sık olarak görülür. En sık bacaklarda daha seyrek olarak da kollar, boyun, bel, epigastrium ve karında duyumsandığı bildirilmiştir <sup>33</sup>. Ayrıca brakinezi ya da rijidite ile ilişkili olmayan talamus ve bazal gangliyonlardaki duyusal yolların bozukluğu sonucu geliştiği düşünülen merkezi ağrı görülebilir. Bu durumda ağrı, baş, yüz, epigastrium, karın, pelvis, rektum ve genital bölgelerde görülebilir . Ayrıca distoniye bağlı ağrı görülebilir. Bunun en sık şekli sabah saatlerinde görülen ağrılı ayak distonisidir <sup>34</sup>.

**B2. Duyu bozuklukları:** Parkinson hastalarında uyuşma, yanma, karıncalanma gibi subjektif pareteziler de sık olarak görülür. Bu hastalarda objektif duyu kusuru bulunmaz <sup>35</sup>.

**B3. Otonomik belirtiler:** Bir çalışmada Parkinson hastalarının %47'sinde otonomik belirti olduğu bildirilmiştir <sup>36</sup>. Başka bir yayında konstipasyonun PH'da görülme sıklığının %50'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir <sup>37</sup>. Mide boşalmasının aksaması, submukozal Meissner pleksusundaki sinüklein inklüzyonları ile ilişkilendirilmiştir.

PH'da özellikle ileri evrelerde ortostatik hipotansiyon ortaya çıkabilir <sup>38</sup>.

**B4 Üriner Bozukluk :** Hastalığın özellikle ileri evrelerinde santral bozukluk sonucu noktüri, pollaküri, idrar inkontinansı ayrıca idrar boşaltılmasındaki istemli kontrol altında olan üretral sfinkter kası ve pelvisi döşeyen kasların bradikinezi sonucu idrar yapmada tutukluk ve idrar akımında azalma görülebilir <sup>39</sup>.

**B5. Hiperhidroz ve termoregülasyon bozukluklarının** sıklığı Parkinson hastalarında %30-50 oranında bildirilmiştir <sup>40</sup>. Terleme artışının, ter bezlerinin

<sup>33</sup> E.G.Silva ,M.A Viana (2008)

<sup>34</sup> B. Ford , R.F. Pfeiffer

<sup>35</sup> D.D. Truong , R.Bhidayasiri and E. Wolters. (2008)

<sup>36</sup> L.M Allcock ,k. Ulyart ,R.AKenny (2006)

<sup>37</sup> -Magerkurth C., Schnitzer R., Braune S.,(2005)

<sup>38</sup> S.Ertan (2005),E.G.Silva 2008),S.M.Ceon (2008)

<sup>39</sup> H. Braak ,KD Tredici (2003)

<sup>40</sup> C. Magerkurth , R.Schnitzer,S.Braune (2005)

kontrolünün zayıflaması sonucu olabileceği düşünülmektedir. Bu durum dopaminerjik tedavinin yetersiz olduğu hastalarda daha sıktır.

**B6. Nöropsikiyatrik belirtiler:** Bir çalışmada Parkinson hastalarının %40'ında depresyon ve/veya anksiyete olduğu saptanmıştır <sup>41</sup>. Başka bir çalışmada hastaların %58'inde depresyon, %49'unda ise anksiyete görüldüğü bildirilmiştir <sup>42</sup>. Parkinson hastalığında depresyon hafif şiddette seyrederek ve anksiyete, tedirginlik, kendine güvensizlik ön planda görülür. Depresyonun tedavisinde antidepresanlar kullanılmakla birlikte dopamin agonistlerinden pramipeksolün antidepresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir <sup>43</sup>.

PH'nda depresyon ve anksiyete dışında canlı rüya görme, varsanılar, sanrılar, mani, hiperseksüalite, dürtü kontrol bozukluğu ve dopamin disregülasyon sendromu gibi bir kısmı tedavi ile ilişkili komplikasyonlar şeklinde farklı psikiyatrik belirtiler de görülebilir.

**B7. Demans:** Yapılan çalışmalarda PH'nda demans prevalansının %16-48 arasında değiştiği bildirilmiştir <sup>44</sup>. Mevcut tanı kriterlerine göre parkinsonizm semptomları olan hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozukluk, ilk motor semptomların başlamasından oniki ay sonra ortaya çıkıyorsa bu durum Parkinson hastalığı demansı olarak değerlendirilmektedir <sup>45</sup>. PH 'da demans olmadan da dikkat, bellek, görsel uzaysal yetilerde kötü performans sergiledikleri gösterilmiştir <sup>46</sup>. PH'da özellikle ileri evrede bellek, dikkat bozukluğu daha sık gözlenmektedir.

**B8. Uyku bozuklukları:** Gece Levodopa etkisi tükenme gösterir bu nedenle motor belirtilerin dışında diskinezi, distoni, ağrı, kramp uykuya dalmayı güçleştirir ve uykunun devamını bozar. PH'nın tedavisinin yan etkisi olarak ortaya çıkan diskinezi, uykusuzluk gündüz uyku haline sebep olur <sup>47</sup>. Parkinson hastalarında;

<sup>41</sup> R.G. Brown, S Landau Aarsland D., Bronnick K., (2011)

<sup>42</sup> D.Aarsland D.,K. Bronnick (2007) U. Ehrt (2007)

<sup>43</sup> E. Tolosa E., Katzenschlager R. (2007)

<sup>44</sup> A.Taş,A. Akyüz (2003)

<sup>45</sup> H.Apaydın, M.Emre (2003)

<sup>46</sup> C.J.Ketcham, C.Kennard (2003)

<sup>47</sup> D.E.Hobson., A.E. Lang, (2002) ,S.Ertan (2005)

uykusuzluk, uykuya dalmada zorluk veya uyku bölünmesi şeklinde uyku bozuklukları görülebilir<sup>48</sup>. Depresyon da uyku düzenini bozabilir<sup>49</sup>.

### 3. PARKİNSON HASTALIĞININ TANISI

Rutin uygulamada PH tanısı klinik özellikler ile konur. Parkinsonizmi olan hastalarda PH ile Parkinsonizmin diğer nedenlerini ayırabilmektir. Öncelikle hastanın klinik tablosu iyi belirlenmelidir. Akut başlangıç, hızlı seyir, erken dönemde demans varlığı , ataksi ya da supranükleer bakış felcini olması, Levodopaya zayıf yanıt, eşlik eden piramidal ya da serebellar bulguların olması, simetrik tutulum PH ile uyumsuz olan bulgulardır. Parkinsonizmin ayırıcı tanısında PH dışında multisistem atrofisi, progresif supranükleer felç, kortikobazal dejenerasyon gibi Parkinson artı sendromları ile normal basınçlı hidrosefali, intoksikasyonlar, nöroleptikler gibi ilaçlar, bazı metabolik ya da dejeneratif hastalıklar, vasküler Parkinsonizm gibi durumlar yer alır<sup>50</sup>.

Klinik tanı kriterlerinin tanımlaması için, klinikopatolojik araştırmalara dayanarak oluşturulan İngiltere Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası klinik tanı kriterleri kullanılmaktadır<sup>51</sup>.

Birleşik Kırallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerini basamaklayarak tanımlamıştır<sup>52</sup>. İlk olarak klinik belirtiler tanımlanır, ikincisinde dışlama kriterlerinin yokluğu gereklidir, son aşamada ise tanıyı destekleyen diğer kriterlere bakılır. Kesin PH tanısı için üç veya daha fazla destekleyici kriter varlığı gereklidir. Bir ve birden fazla dışlama kriteri varlığında farklı bir tanı düşünülmelidir . Bu standart kriterlere göre bradikineziye ek olarak, rijidite, istirahat tremoru veya postüral instabiliteden en az birinin bulunması gereklidir. Bununla birlikte nörologlar tarafından bu kriterler kullanıldığında, otopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında tanısal kesinlik %75-90 olarak bulunmuştur<sup>53</sup> .

<sup>48</sup> J.M .Boczarska, G.Opala (2005)

<sup>49</sup> D.İ.Günel (2002)

<sup>50</sup> HL Paulson ,M B Stern(2004) , S,.Fahn , S. Przedborski (2000)

<sup>51</sup> EK 2 A.J.Hughes (1992)

<sup>52</sup> LV. Kalia LV, AE. Lang AE (2015)

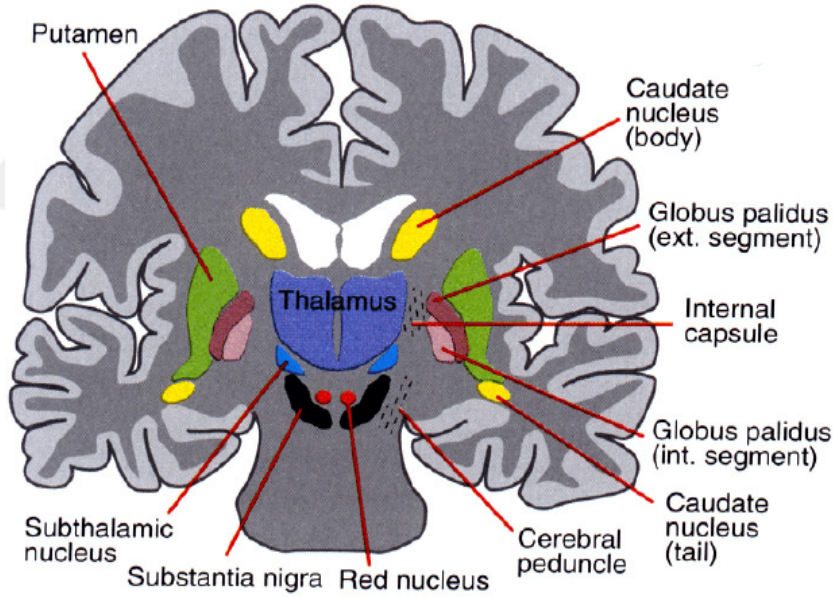
<sup>53</sup> DW. Hughes (2001) , A.J.Dickinson (2009)

#### 4. PARKİNSON HASTALIĞININ MEKANİZMASI

PH, motor işlevlerin yürütülmesinde piramidal sistem dışında bir kontrol merkezi olan bazal ganglionların yürüttüğü ekstrapiramidal sistemin dejeneratif, progresif bir hastalığıdır.

Bazal gangliyonların (BG) ana bölümlerini kaudat nükleus, putamen ve globus pallidus (GP) oluşturur. Ancak iki subkortikal çekirdek SN ve subtalamik nükleus ise işlevsel olarak sistemle ilişkilidirler. Bazal gangliyonlardan kaudat nükleus ve putamene birlikte striatum; GP, kaudat nükleus ve putamene ise korpus striatum adı verilmektedir .

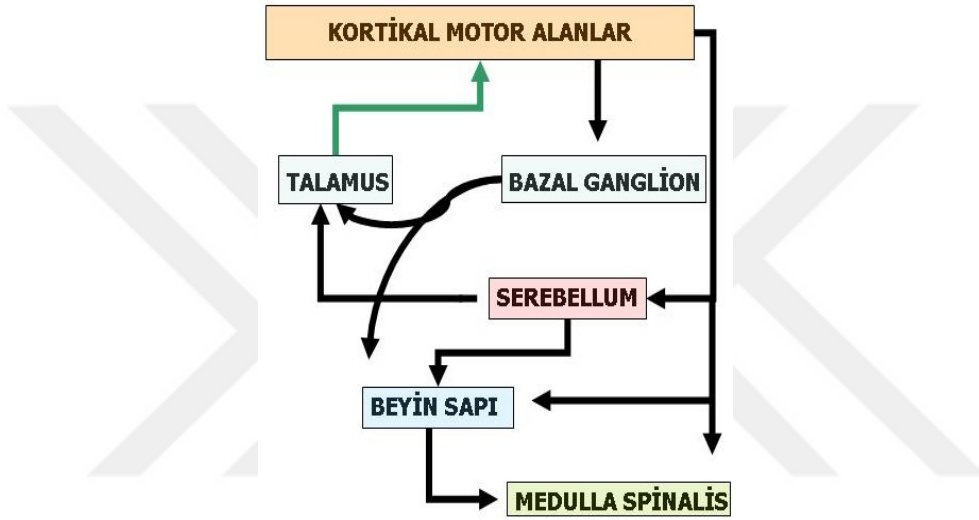
Kaudat nükleus, putamen ve nükleus akkumbens neostriatumu, globus pallidus ve substansiya nigra ise paleostriatumu oluşturur.(şekil 1).



Şekil 1: Bazal çekirdeklerin koronal kesitte şematik yerleşimi<sup>54</sup>

<sup>54</sup> W.Jonathan The Basal Ganglia, Fundamental Neuroscience (Fourth Edition), 2013

İstemli bir hareketin başarıyla gerçekleştirilebilmesi için sensorimotor bilginin doğru işlenmesi gerekir. Bu; korteks, BG ve talamusu içeren bir sistem ile sağlanır. Hemen hemen tüm neokorteksten girdiler alan BG bu bilgileri işler ve işlenen bilgi talamusun özgün çekirdekleri aracılığı ile tekrar kortekse iletilir. BG'nin esas motor işlevi de öğrenilmiş hareket paternlerinin korteks tarafından başlatılmasını ve sürdürülmesini düzenlemektir. (Şekil 2).



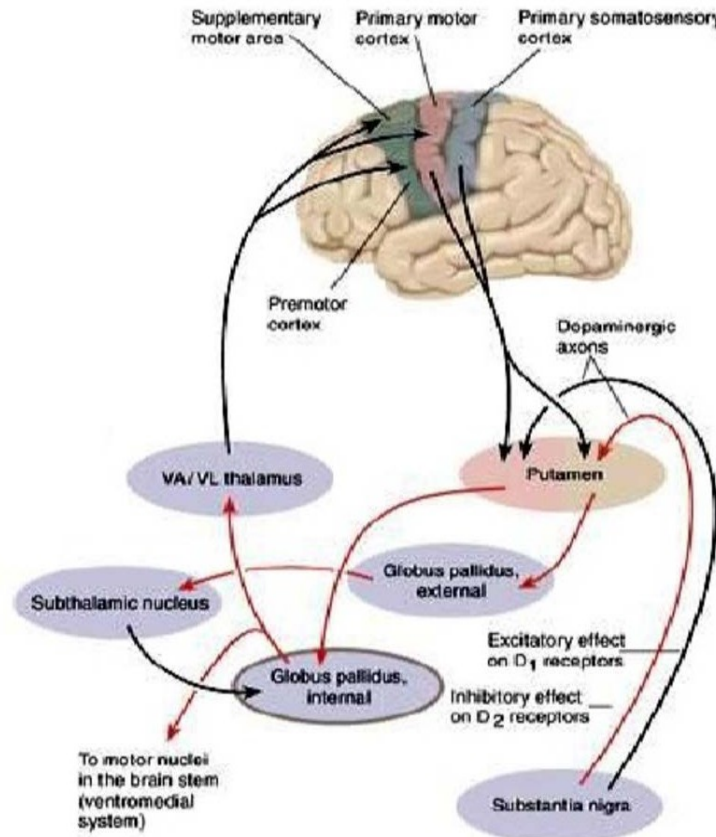
**Şekil 2: Motor sistemin belli başlı yapıları arasındaki ana ilişkilerin, geri-dönen vedesendan yolların şematik görünüşü.**<sup>55</sup>

BG'ı oluşturan yapıların içinde fonksiyonel olarak birbirinden farklı ve birbirinden bağımsız olarak organize olmuş devreler tanımlanmıştır. En çok bilinen ve üzerinde çalışmalar bulunanlar ise; motor, okülomotor, asosiyatif ve limbik devrelerdir<sup>56</sup>. Bu devrelerin her biri serebral korteksin farklı bölgelerinden bilgi alırlar, BG içinde farklı bağlantı yolları izledikten sonra talamus üzerinden bilgi aldıkları korteks bölgesine tekrar bilgi gönderirler. Motor ,premotor, ek motor alan ve parietal somatosensoriel korteksten gelen bilgilerin putamene ulaşmasıyla; motor

<sup>55</sup> Murat Emre , Haşmet A. Hanağası, Hüseyin A. Şahin, Jale Yazıcı(2019)

<sup>56</sup> G E Alexander ,M.R. DeLong ,P.L. Strick(1986)

devre , frontal göz alanı ve posterior parietal korteksten gelen bilgilerin kaudat nukleusun gövde kısmına ulaşmasıyla ; okülomotor devre ,frontal dorsolateral ve frontal orbital korteksten gelen bilgilerin kaudat nukleusun baş kısmına ulaşmasıyla; asosiyatif devre ve singulat korteksten gelen bilgilerin ventral striatuma (ventromedial kaudat, ventral putamen, nukleus akkumbens ve olfaktör tüberkülden oluşur) ulaşmasıyla; limbik devre tanımlanmıştır <sup>57</sup>.



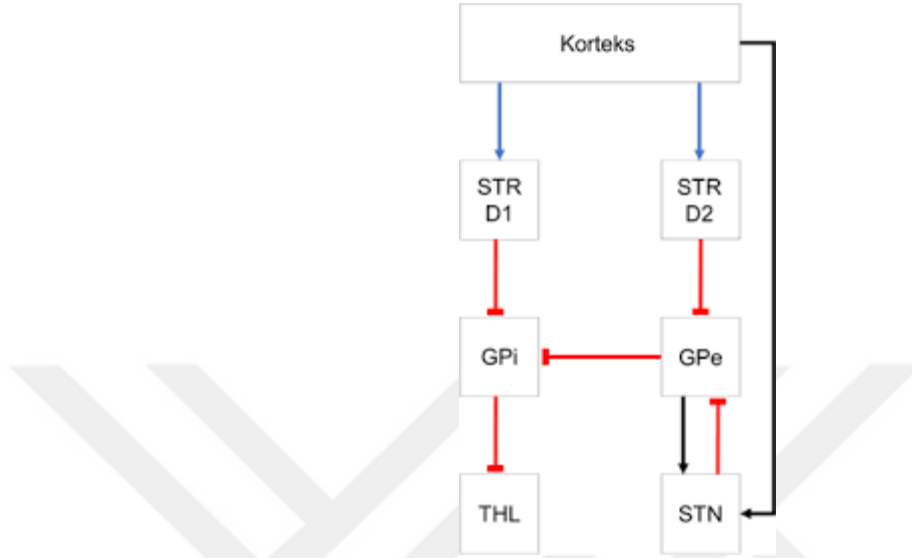
**Şekil 3:Korteks ve bazal ganglioanların ilişkisi** <sup>58</sup>

Bazal ganglionların motor işlevleri yanında dikkat, öğrenme, ödül ile ilişkili davranışlar ve duygular üzerinde de etkisi vardır. Bu sebepten dopaminerjik

<sup>57</sup> Rosin B., Nevet A., Elias S.,(2007)

<sup>58</sup> G. Leisman (2013)

bozukluğun yürütücü işlevlerde bozulma, motivasyonda azalma, depresyon gibi motor olmayan etkilerinin de olması beklenen bir durumdur. Motor devre en çok bilinen devredir<sup>59</sup>.



**Şekil 4: Bazal çekirdek devrelerinin, sematik resmi.<sup>60</sup>**

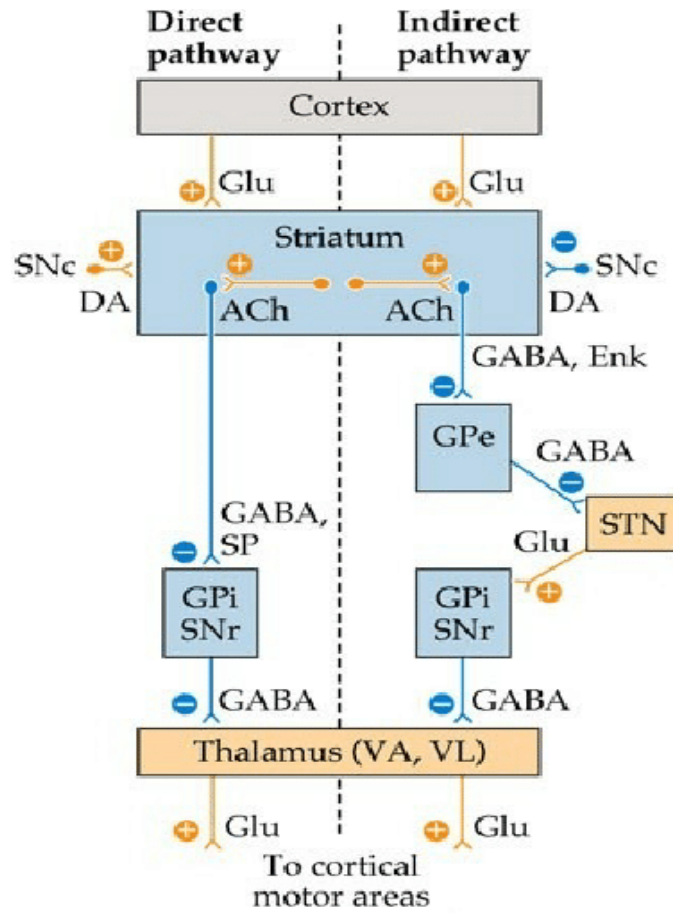
Kırmızı bağlantılar inhibe edici, siyah ve mavi bağlantılar uyarıcı özellik göstermektedir. Dopamin sinir ile Kortexten striatuma gelen mavi bağlantıları dopamin düzenler -- STR D1 GPi THL yolu doğrudan, STR D2- GPe- GPi- THL yolu dolaylı, Kortex → STN yolu ise doğrudan üstü yolak olarak adlandırılmaktadır.

Serebral korteksten BG'a gelen afferent sinyallerin BG'a giriş yaptığı ana yapı striatumdur.(şekil4) . BG'da işlem gören bilgilerin BG'dan çıkış kapısı ise GPi ve SNr'dır. BG'dan kortekse doğrudan giden bir yol bulunmamaktadır. Bunun için bilgiler ya direkt yol ile Gpi/SNr üzerinden talamusa ve oradan kortekse ya da polisinaptik bir seyir izleyen indirekt yol ile Gpe üzerinden STN'a ve buradan GPi/SNr'ya, sonrasında da talamusa ve kortekse ulaşırlar.(Şekil 5 <sup>61</sup>)

<sup>59</sup> -Gross R.E., Lozano A.M. (2000)

<sup>60</sup> R. Elibol, S.Sengör, Bazal çekirdeklerin Yığın Modeli (2015)

<sup>61</sup> Gerry Leisman ,2013



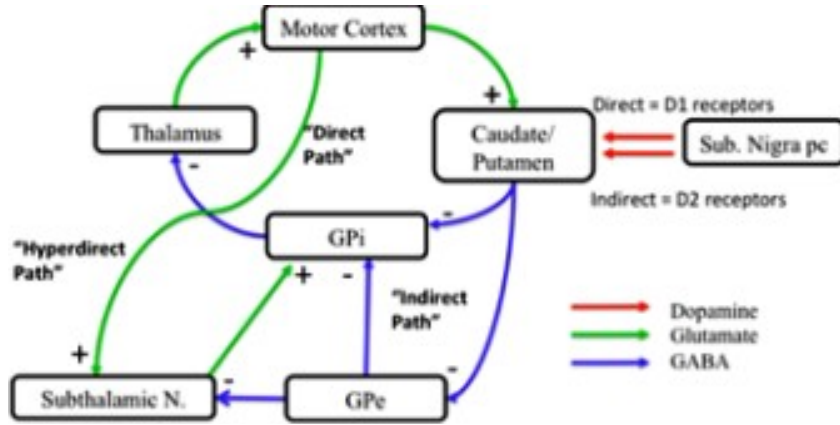
**Şekil5 : Direkt -indirekt yol ve extatör -inhibitör nörotransmitterler**

Substansiya nigradan gelen dopaminerjik aksonlar (nigrostriatal dopaminerjik nöronlar) striatumda yaygın dallanmalar oluşturur ve striatumu bir kafes şeklinde sarar <sup>62</sup>. Korteksten striatuma olan Glutamaterjik ve SN 'dan striatuma olan dopaminerjik afferentler arasındaki etkileşim çeşitli klinik bulguları açıklamakta önemlidir.

### **Direkt ve İndirekt Yollar**

Direkt ve indirekt yollar, striatumdaki farklı nöronlardan kaynaklanır. Bu yollarda görev yapan nörotransmitterler ve reseptörler de farklıdır. Direkt yol, D1 reseptörleri bulunan nöronlardan köken alır. Bu nöronlar esas olarak GABAerjik (gama-amino bütürük asit) olmakla birlikte dinorfin ve Substans P de içerir.

<sup>62</sup> J. Moss, J.,P Bolam (2008)



**Şekil6 : Direkt ve indirekt yollar ve nörotransmitterler Hiperdirek yola vurgu<sup>63</sup>**

Monosinaptik olan direkt yolda, korteksten striatuma gelen glutamerjik nöronlar, gabaerjik nöronlarla bazal gangliyonların çıkış kapısı olan SNr ve GPi'dan geçerek talamus üzerinde inhibisyon etkisi yaratırlar. Bu durum, korteksin uyarılabilirliğini artırarak başlatılan hareketi kolaylaştırmaktadır. SNc'dan salınan Dopamin, D1 reseptörleri uyararak direkt yolu başlatmakta ve striatal nöronları aktive etmektedir<sup>64</sup>.

İndirekt yol, D2 reseptörleri bulunan nöronlardan köken alır. Bu nöronlar ise nörotransmitter olarak GABA ve enkefalin içerir. SNc'dan salınan Dopamin, D2 reseptörleri inhibe ederek ise indirekt yolu başlatmakta ve striatal nöronları inhibe etmektedir. Trisinaptik olan indirekt yolda, korteksten striatuma gelen glutamerjik nöronlar, GPe ve STN'dan geçerek bazal gangliyonların çıkış kapısı olan SNr ve GPi'ya ulaşmaktadır. İndirekt yolun net etkisi korteksin baskılanmasıdır. Yani Dopamin D1 reseptörler aracılığıyla direkt yolu aktive etmekte, D2 reseptörler aracılığıyla da indirekt yolu baskılamaktadır<sup>65</sup>.

Dopamin, D1 reseptörlerini uyararak direkt yolu kolaylaştırırken, D2 reseptörlerini inhibe ederek indirekt yolu baskılar. Bu iki yola ek olarak korteksten

<sup>63</sup> Kaynak: "https://apackofneurons.files.wordpress.com/2012/06/basal-ganglia-scheme.png w=48

<sup>64</sup> A.Galvan A, ,T. Wichmann (2008)

<sup>65</sup> A.Galvan A, ,T. Wichmann (2008)

STN'a doğrudan gelen, hiperdirekt yol olarak adlandırılan glutamaterjik bir yol da bulunmaktadır<sup>66</sup>. Hiperdirek yol striatumu atladığı ve korteksi doğrudan subtalamik nukleusa bağladığı ve GPi'ye uyarı yolladığı için benzersizdir.

### **Bazal Çekirdekler ve Subtalamik Nükleus**

STN, BG aktivitesinin düzenlenmesinde ve PH patofizyolojisinde yeri olan önemli bir yapıdır. Talamusun altında yerleşmiştir ve bikonveks yapıdadır. İnternel kapsül aracılığı ile globus pallidustan ayrılır . Anterior koroidal arter, posterior komünikan arter ve posteromedial koroidal arter tarafından beslenir. Daha önce PH tedavisi için önerilen anterior koroidal arter ligasyonunun antiparkinson etkileri STN ve ilişkili yapıların infarktı ile ilişkili olabilir.

STN içinde; motor, limbik ve asosiyatif alanlar olmak üzere fonksiyonel olarak birbirinden farklı üç alt birim vardır <sup>67</sup>(Şekil7) .STN, üçte ikilik rostral ve üçte birlik kaudal kısımdan oluşur. Rostral kısım ise medial ve lateral kısımlarda incelenir. Motor devreler ile ilgili kısımlar lateral rostral kısım ve üçte birlik kaudal kısımda yerleşmiştir <sup>68</sup>. Bu bölümde üst ekstremité ile ilişkili hücreler daha lateral ve kaudal yerleşimli iken, bacak ile ilişkili hücreler daha santral ve medialdedir. Yüzün temsil edildiği yer ise en lateraldedir <sup>69</sup> . Bu fonksiyonel topografi nedeniyle çekirdeğin dorsolateralinin uyarılmasının en iyi motor etkiyi sağlaması beklenir <sup>70</sup>.

---

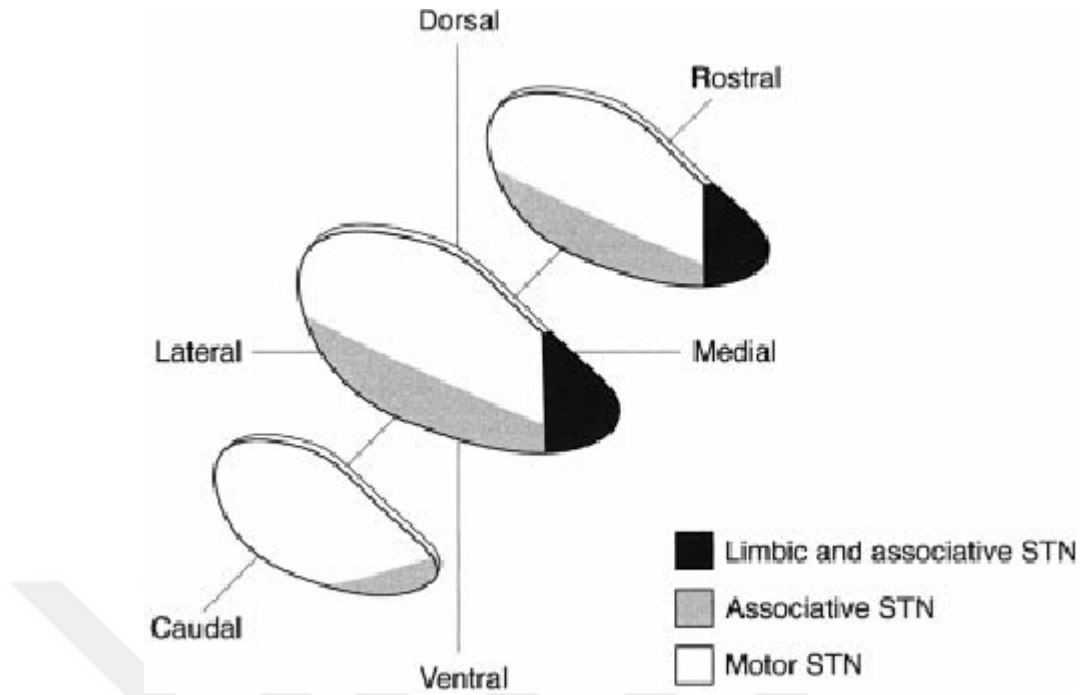
<sup>66</sup>N. Mallet N, B.Ballion.(2006)

<sup>67</sup> Joel Weiner (1997)

<sup>68</sup> Parenti Hazrati 1995 Joel Weiner (1997)

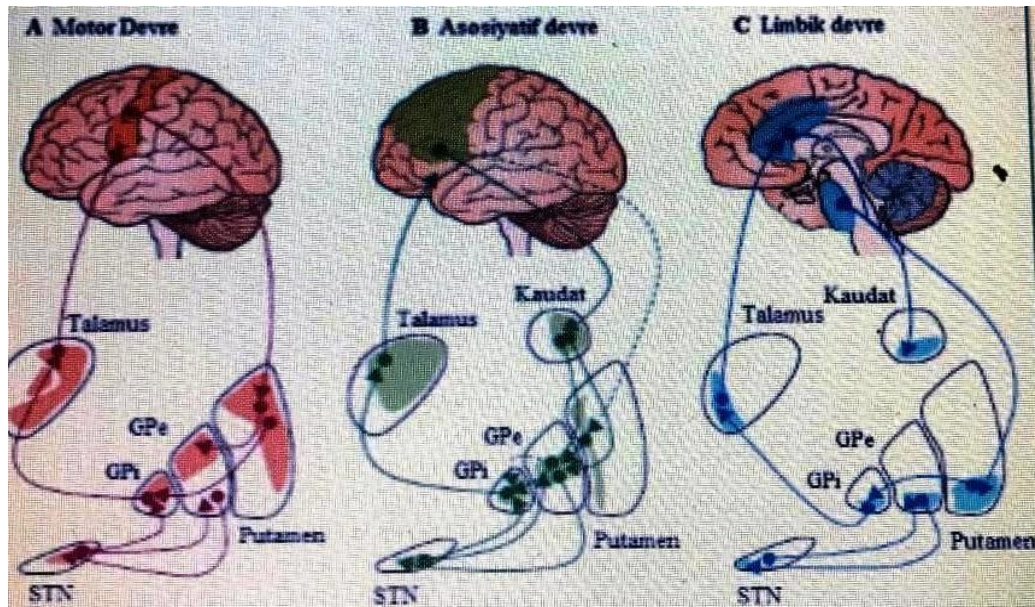
<sup>69</sup> Delong (1985) ,Theodosopoulos (2003)

<sup>70</sup> Herzog (2004)



Şekil

Şekil 7 : Motor, limbik ve asosiyatif alanlarKaynak:Hamani (2003)



Şekil 8 : STN 'da motor , asosiyatif, ve limbik devreler

STN'un afferentleri; çoğu kortekten olmak üzere; korteks, GPe, talamus ve beyin sapından kaynaklanır. Kortikal afferentleri esas olarak primer motor, ek motor ve premotor alanlardan kaynaklanmakla birlikte, singulat korteks, somatosensoriyel ve insular korteksten de afferentler aldığı bildirilmiştir <sup>71</sup>. Bu yollar esas olarak glutamaterjiktir. Pallido-subtalamik yollar ise GABAerjiktir. STN'un deşarj paterni GPe'tan gelen GABAerjik nöronlar ile korteksten gelen glutamaterjik nöronlar arasındaki ilişkiye bağlıdır. <sup>72</sup>. Talamo-subtalamik yollar, talamusun parafasiküler ve sentromediyen nükleuslarından kaynaklanır ve esas olarak glutamaterjiktir. Beyin sapı yapılarından SNc, pedinkülopontin nükleus (PPN) ve laterodorsal tegmental nükleus ve dorsal rafe nükleustan afferentler alır <sup>73</sup>. SNc'dan kaynaklanan nöronlar esas olarak dopaminerjik, PPN'tan kaynaklananlar ise kolinergiktir.

STN'tan kaynaklanan efferent nöronların çoğu palliduma (GPi/GPe) projekte olurlar <sup>74</sup>. Bunlar glutamaterjik nöronlardır. Pallidum dışında, STN efferentleri substansiya nigra, striatum, PPN ve ventral tegmental alana projekte olurlar. Bu bilgilerin çoğu hayvan deneyleri ile elde edilmiştir.

Sonuçta STN afferentlerinin çoğu kortikal glutamaterjik nöronlardır. STN'ta glutamatin N-metil-D-aspartat (NMDA), 2-aminometil-fenilasetik asit (AMPA) ve metabotropik reseptörleri gösterilmiştir. Bu reseptörlerin glutamaterjik sinyal iletimindeki rolleri açıklanamamış olmakla birlikte, STN'ta birden fazla glutamat reseptör tipinin yer aldığı açıktır. STN nöronlarının da çoğu glutamaterjiktir. Ancak, toplam nöron topluluğunun yaklaşık %7'sini oluşturan GABAerjik internöronlar da vardır. Bu internöronlar daha çok limbik ve asosiyatif alanlarla ilişkili alt bölgelerde bulunur. Dopamin ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Dopaminerjik agonistlerin topikal olarak STN'a uygulanmasıyla yapılan çalışmalarda, bazı yazarlar D1 reseptörleri aracılığı ile uyarıcı bir etki

<sup>71</sup> Rinvik Ottersen (1993), Takada (2001)

<sup>72</sup> Bevan (2007)

<sup>73</sup> Francoise (2004) Parent Lavolie (1994)

<sup>74</sup> J. Feger, O.K. Hassani (1997)

ortaya çıktığını <sup>75</sup> diğerleri ise D1, D2 ve spesifik olmayan dopamin agonistlerinin STN aktivitesini azalttığını bildirmişlerdir <sup>76</sup>.

Ayrıca STN afferentlerinin kaynaklandığı yapıların çoğu dopamin ile düzenlendiğinden, dopaminerjik ajanların sistemik olarak uygulanmasının farklı yapılarda pek çok yanıtı neden olacağı açıktır. Dopamin eksikliğinde STN gibi GPi ve korteksi de kapsayacak şekilde tüm bazal gangliyon-korteks halkasında aşırı senkronizasyon kaydedilir <sup>77</sup>. PH'da nigral dopaminerjik hücrelerdeki kaybın, STN ve globus pallidusta anormal osilasyonlara neden olduğu gösterilmiştir <sup>78</sup>.

STN'un motor devredeki ana görevi ana çıktı çekirdeklerini aktive ederek hareketin baskılanmasına sebep olacak inhibitör bir çıktı sağlamaktır. STN'un, devam eden hareketin durdurulması ile ilişkili olduğu fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir<sup>79</sup>. Parkinson hastalarında STN'ta anormal frekanslar ve ateşlenme paternleri gösterilmiştir. yapılan çalışmalarda PH'da çeşitli ateşleme deşarjları kaydedilmiştir: 37 Hz. frekansında anormal ve irregüler ateşlenme<sup>80</sup>, 59 ve 69 Hz. arasında; tonik, fazik ve ritmik olmak üzere üç ayrı biçimde ateşlenen deşarjlar<sup>81</sup> harekete duyarlı ortalama 33.1 Hz.lik tonik, irreguler ve osilatuvar olmak üzere üç farklı biçimde ateşlenme paterni şeklinde sunulmuştur. STN'taki ateşlenme, hastalık ilerledikçe artıyor gibi görünmektedir <sup>82</sup>.

Özetle; Monosinaptik olan direkt yolda, korteksten striatuma gelen glutamerjik nöronlar, gabaerjik nöronlarla bazal gangliyonların çıkış kapısı olan SNr ve GPi'dan geçerek talamus üzerinde inhibisyon etkisi yaratırlar. Bu durum, korteksin uyarılabilirliğini artırarak başlatılan hareketi kolaylaştırmaktadır. SNe'dan salınan Dopamin, D1 reseptörleri uyararak direkt yolu başlatmakta ve striatal nöronları aktive etmektedir.

<sup>75</sup> Hassani O.K., Feger J., M.MOuroux(1999)

<sup>76</sup> D.S.Kreiss D.S., Mastropietro, S.SRawji, J.R.Walters (1997)

<sup>77</sup> A.Parent, L.N Hazrati. (1995)

<sup>78</sup> M.S.Remple, C.S.Bradenham, C.C.Kao, P.D.Charles, J.S. Neimat, P.E. Konrad. (2011)

<sup>79</sup> E.B.Montgomery (2012)

<sup>80</sup> W.D.Hutchison, R.J. Allan, (1998)

<sup>81</sup> CM. Magariños-Ascone. (2000)

<sup>82</sup> E.B. Montgomery (2012)

## Parkinson Hastalığı Patofizyolojisi

PH'da temel patoloji, SNc'daki dopaminerjik nöronların dejenerasyonudur.

Korteksin uyarılabilirliği ve hareketin doğru bir şekilde gerçekleştirilebilmesi için direkt ve indirekt yol arasında olması gereken denge Dopamin ile sağlanmaktadır. Substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronların kaybı sonucu oluşan Parkinson Hastalığı'nda bu denge bozulmakta, Dopamin eksikliği nedeni ile direkt yolun uyarılabilirliği azalır, indirekt yol üzerindeki inhibisyon ise kalkar. Sonuçta GPi/SNr'nın nöronal aktivitesi artar ve talamokortikal yolun inhibisyonuna bağlı başlatılan hareket inhibe olmakta<sup>83</sup>. Bu model, bradikineziyi açıklamakta yeterli olmakla birlikte hastalığın diğer bir kardinal bulgusu olan tremoru açıklamada bu mekanizma yeterli olmamaktadır<sup>84</sup>.

Tremorun kesin sebebi belli olmamakla birlikte birkaç farklı hipotez bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar; tremor baskın PH'da SNc'daki dopaminerjik nöron kaybının non-tremor baskın PH'larına göre daha az olduğunu göstermiştir (şekil 9). Bu durum tremor baskın alt tipte kliniğin daha yavaş seyretmesini açıklamaktadır<sup>85</sup>.

Sonuç olarak PH'da SNc'daki dopaminerjik nöronların harabiyetine bağlı direkt yol uyarılamamakta ve indirekt yol hakimiyeti artmaktadır. Bunun sonucunda motor korteksin uyarılması azalmaktadır.

SNc'daki dopaminerjik nöron kaybının yanı sıra tüm Parkinson hastalarında bulunan bir diğer patoloji, nöronlarda intraselüler  $\alpha$ -sinüklein birikimidir<sup>86</sup>. Bu birikimler Lewy cisimciği olarak adlandırılmaktadır. Bir protein olan  $\alpha$ -sinüklein beyinde eksprese olmaktadır<sup>87</sup>.

---

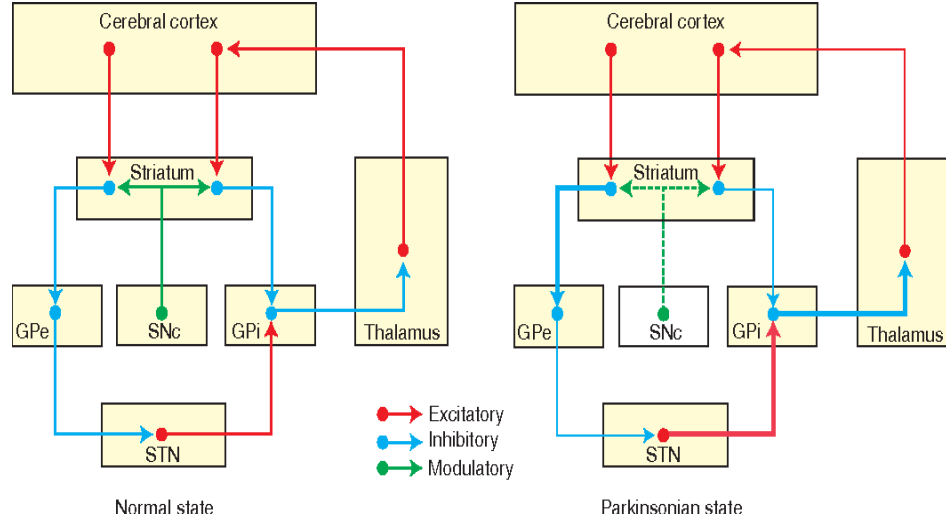
<sup>83</sup> Obesso (2008)

<sup>84</sup> Mallet N, Ballion B, 2012

<sup>85</sup> Helmich RC, Hallett M, Deuschl G (2012)

<sup>86</sup> Montgomery E.B.(2012)

<sup>87</sup> M.Martinez-Vicente



**Şekil 9: Orijinal bazal ganglion modelinin şematik özeti.** Motor devresi bir kortikostriatal (putaminal) projeksiyon, doğrudan ve dolaylı yollara yol açan iki ana striatofugal projeksiyon sistemi ve motor döngüsünü kapatmak için efferent pallido-talamo-kortikal projeksiyonlardan oluşur. Okların kalınlığı verilen bir devrenin işlevsel durumunu temsil eder. Daha kalın oklar hiperaktif yolları gösterirken, ince oklar hipoaktif devreleri temsil eder<sup>88</sup>.

Sonuç olarak PH'da SNc'daki dopaminerjik nöronların harabiyetine bağlı direkt yol uyarılamamakta ve indirekt yol hakimiyeti artmaktadır. Bunun sonucunda motor korteksin uyarılması azalmaktadır.

## 5. Parkinson Hastalığının Genetiği ve $\alpha$ -Sinüklein

SNc'daki dopaminerjik nöron kaybının yanı sıra tüm Parkinson hastalarında bulunan bir diğer patoloji, nöronlarda intraselüler  $\alpha$ -sinüklein birikimidir<sup>89</sup>. Bu birikimler Lewy cisimciği olarak adlandırılmaktadır. 140 aminoasitlik bir protein olan  $\alpha$ -sinüklein beyinde eksprese olmaktadır<sup>90</sup>.

**Alfa sinüklein** ; nöron ve glialarda bol miktarda bulunan bir presinaptik protein olup fizyolojik rolü net bilinmemektedir. Presinaptik lokalizasyonundan dolayı sinaptik vezikül dinamiğinde görevli olduğu düşünülmektedir<sup>91</sup>. Bunun yanı sıra nükleus ve mitokondride de bulunduğu düşünülmekte ve şaperon görevi görerek

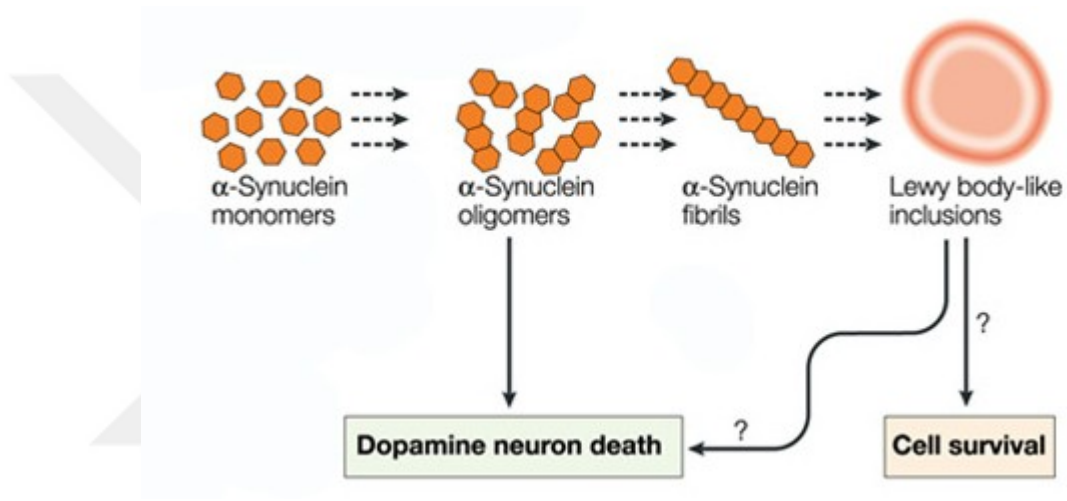
<sup>88</sup> JL . Lanciego (2012)

<sup>89</sup> Montgomery E.B.(2012)

<sup>90</sup> M.Martinez-Vicente

<sup>91</sup> J.Burre (2015)

mitokondriyal fonksiyonlarda da görevli olabileceği düşünülmektedir <sup>92</sup> . Normalde monomer yapıda olan  $\alpha$ -sinüklein oligomer yapıya döndüğünde protofibriller oluşturur ve bu protofibrillerin agregasyonu Lewy cisimciklerini oluşturur .Bu yapısal değişikliğin çeşitli sebepleri olabilir. Örneğin; proteinin fazla üretilmesi, ilgili gende bir mutasyon sonucu hatalı protein oluşumu veya yanlış katlanmış proteini degrade eden moleküler yollarda bozukluk sonucu oligomerizasyon meydana gelebilmektedir <sup>93</sup>(Şekil 10).



**Şekil 10 : Alfa sinüklein yapısı :**Sitozolik  $\alpha$ -sinüklein monomerik yapıdadır. Sinaptik veziküle bağlanır ve fonksiyonel hale gelir. Yanlış katlanma sonucu oligomer halini alıp Lewy cisimciklerine dönüşmektedir ; İntranöronal Lewy cisimciği <sup>94</sup>:

Ubikutin-proteazom sistemi ve lizozomal otofaji sistemi (LOS) <sup>95</sup> Bu iki sistem sayesinde nöron içindeki oligomerik yapılar temizlenir. Bu sistemlerde bir bozulma nöron içinde  $\alpha$ -sinüklein birikimine neden olmaktadır.  $\alpha$ -sinüklein oligomerleri ubikutin-proteazom sistemini ve lizozomal otofaji sistemini inhibe etmektedir <sup>96</sup>  $\alpha$ -sinüklein birikiminin en büyük nedenlerinden biri yaşlanmadır.

<sup>92</sup> M. Martinez-Vincente,Z.Tallocyz ,S.KaushiW.Poewe (2003)

<sup>93</sup> Montgomery E.B.(2012)

<sup>94</sup> The role of  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease: insights from animal model  
Nature Reviews Neuroscience vol. 4, s 727–738 (2003)

<sup>95</sup> W.Poewe (2003)

<sup>96</sup> Y. Chu ,H. Dodiya ,P. Haebischer (2009)

Parkinson hastalarında substantia nigra, özellikle  $\alpha$ -sinüklein birikimi olan nöronlarda, lizozomal enzim düzeylerinin düşük olduğu belirlenmiştir<sup>97</sup>.

Yapılan çalışmaların sonuçları,  $\alpha$ -sinüklein agregatlarının intra-aksonal yol ile diğer beyin bölgelerine yayıldığını göstermektedir. Hücre kültürü çalışmaları LOS'taki bozulmanın  $\alpha$ -sinukleinin eksozomlar aracılığıyla ekstrasellüler alana salınmasına sebep olduğunu, endositoz ile de diğer hücreler tarafından hücre içine alındığını göstermiştir<sup>98</sup>. Bu olayların uzun yıllar içinde olduğu düşünülmektedir. Hastalığın motor belirtileri başlamadan yıllar önce (prodromal dönem) koku azlığı ve konstipasyon gibi non-motor belirtilerin görülmesi  $\alpha$ -sinüklein agregasyonunun ilk olarak olfaktör bulbus ve enterik nöronlarda başladığını düşündürmektedir<sup>99</sup>.

Parkinson hastalığında patoloji,  $\alpha$ -sinukleinin doğal kıvrılmamış ve çözünür formunun çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ile yanlış katlanması ve  $\beta$  levhaları halinde agregasyonu ile başlar.

Braak evrelemesine göre; hastalığın preklinik evresinde alfa sinüklein birikimi vagal motor nükleus, anterior olfaktör nükleusu ve periferik otonom sinir sistemindedir. İkinci evrede, Lewy nöritleri lokus seroleus, raphe nükleusu ve magnosellüler alana ilerler. Üçüncü evrede SNc, amigdala ve bazal ön beyinde  $\alpha$ -sinukleinin patolojisi başlarken lokus seroleus, raphe nükleusu ve magnosellüler alanda nöron kaybı izlenir. Dördüncü evrede Lewy nöritleri ilk kez kortekste görülmeye başlar. Bu alan, anteromedial temporal mezokortektir. Neokorteks bu evrede etkilenmez. Substantia nigra pars kompaktada nöron kaybı başlar; A9 grubu olarak adlandırılan ventral medial lemniskus ve red nükleus laterale yayılır. Beşinci evrede, Lewy patolojisinin yoğunluğu insula, singulat korteks ve asosiasyon korteksine yayılmaktadır. Altıncı evrede ise primer sensoriyel korteks ve heteromodal korteks de etkilenir. Yine bu evrede substantia nigra pars kompaktada melanin içeren dopaminerjik nöronlar kaybolmuştur<sup>100</sup>.

---

<sup>97</sup> C.T.Chu(2012)

<sup>98</sup> T. Tyson , J.P.Steiner. Brundin . (2016)

<sup>99</sup> W.Poewe(2015)

<sup>100</sup> H.Braak (2003)

PH'nın patolojik evrelemede presemptomatik evrede (Evre 1-2) inklüzyon cisimcik patolojisi medulla oblongata/pontin tegmentum ve olfaktor bulbus/ön olfaktor nukleusta sınırlıdır. Evre 3-4'te ,substantia nigra ile diğer ön ve orta beyin çekirdekleri de önce hafif daha sonra ciddi şekilde patolojik değişikliğe uğrarlar. Evre 3-4'te İPH'nın klinik fazı ortaya çıkar. Evre 5-6'da neokorteks de etkilenir ve hastalık tüm klinik boyutlarını gösterir <sup>101</sup>.

**Mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres:** PH patogenezinde rol alan bir diğer mekanizma mitokondriyal disfonksiyondur. Mitokondrideki elektron transport zinciri (ETZ)'nin en önemli komponenti kompleks I'dir. Post-mortem çalışmalarda Parkinson hastalarının frontal korteks ve substantia nigra gibi beyin bölgelerinde kompleks I aktivitesinin azaldığı ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir . Normalde mitokondride düşük seviyelerde bulunan  $\alpha$ -sinukleinin mitokondride akümüasyonu, mitokondriyal kompleks I hasarına ve oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyon ve artan oksidatif stres lizozomlarda azalmaya ve lizozomal otofaji sisteminde bozulmaya neden olmaktadır <sup>102</sup>.  $\alpha$ -sinukleinin dışında bazı genler de (PARK6, PARK7, PARK8, PARK 13) farklı mekanizmalarla mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır <sup>103</sup>.

**Nöroinflamasyon:** Santral sinir sisteminde (SSS) inflamatuvar yanıtın sorumlu en önemli hücre tipi mikrogliadır. Parkinson hastalarında yapılan postmortem çalışmalarda SNpc'da reaktif mikrogliaların varlığının gösterilmesi, PH patogenezinde nöroinflamasyonun rol aldığını düşündürmüştür. Daha sonraki çalışmalarda Parkinson hastalarının orta beyin kısımlarında tümör nekrosis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ve interferon-  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) gibi proinflamatuvar belirteçlerin artması bu düşüncüyü desteklemiştir <sup>104</sup> . Nöroinflamatuvar yollar PH tedavisi için bazı hedefler oluşturmakta ve buna yönelik çalışmalar yapılmaktadır <sup>105</sup>.

---

<sup>101</sup> H.Braak (2003)

<sup>102</sup> W.Poewe (2008), SR. Subramaniam , MF.Chesselet (2013)

<sup>103</sup> J.Burre (2008)

<sup>104</sup> Wang Q, Liu Y, (2015)

<sup>105</sup> E.C.Hirsch (2008)

## 5. PARKİNSON HASTALIĞININ GENETİĞİ

Son 20 yıla kadar PH'nın etiolojisinde genetik nedenler önplanda düşünülmemekteydi. Son zamanlarda yapılan araştırmalar ile artık genetik nedenlerin çevresel etmenlerle ön plana çıktığı ortaya konuldu. Parkinson hastalarının %5-10'luk kısmının monogenik / Mendelian formdan, ailesel kalıtılan nadir mutasyonlardan etkilendiği görülmektedir.. Ancak hastaların geri kalan kısmının DNA sekans varyasyonları, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve epigenetik faktörlerin birleşiminden etkilenebilmektedir <sup>106</sup>. Lewy cisimlerinin ve Lewy parçacıklarının ana bileşeni olan  $\alpha$ -sinükleinlerdeki mutasyonların Nussbaum ve çalışma arkadaşları tarafından 1997'de keşfedilmesiyle Parkinson hastalığı genetiği üzerine çalışmalar hızlanmıştır.. Günümüzde tanımlanmış ve PARK adı verilmiş 18 spesifik kromozomal bölge, lokus, bulunmaktadır. Bu lokuslar tanımlanma sıralarına göre numaralandırılmıştır . Bunlardan otozomal dominant kalıtımda rol oynayanlar SNCA (PARK1 ve 4), LRRK2 (PARK8) ve VPS35 (PARK17), otozomal resesif kalıttan sorumlu olanlar ise PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7), ATPaz tipi 13A2 (ATP13A2/PARK9) ve Parkin(PARK2)'dir <sup>107</sup>.

SNCA;  $\alpha$ -sinüklein proteinlerinden sorumlu olan SNCA geni üzerinde meydana gelen mutasyonlar nadir olmakla birlikte nokta mutasyon ve tüm-lokus multiplikasyonları, duplikasyon ve triplikasyon, tipindedir <sup>108</sup> . SNCA duplikasyonuna sahip hastalar klasik PH fenotipi gösterirken triplikasyona sahip hastalar SNCA gen dozajının artmasına bağlı olarak daha şiddetli bir fenotip gösterirler<sup>109</sup>.

LRRK2; Mutasyonları PH'nin otozomal dominant kalıtımında en sık görülen nedendir <sup>110</sup>. Hasta patolojilerine bakıldığında ise genel olarak SN'de dopaminerjik

---

<sup>106</sup> C.M..Lill (2016)

<sup>107</sup> C.Klein , A.Westenberger .(2012)

<sup>108</sup> Wang Q, Liu Y (2015)

<sup>109</sup> P. Ibanez , S.Lesage., S.Janin , E.Lohmann, F.Durif , A.Deste (2009)

<sup>110</sup> C.Klein ,A. Westenberger.(2012)

nöronların kaybı ve gliyoz ile karakterizedir ve çoğu hastada Lewy cisimcikleri mevcuttur<sup>111</sup>.

En son olarak bulunan VSP35 geni otozomal dominant PH kalıtımına neden olduğu kabul edilmiştir <sup>112</sup> . Hastaların fenotiplerine bakıldığında levodopa-duyarlı/cevap veren parkinsonizm<sup>113</sup>, tremor, diskinezi, distoni ve bazen de demans görülmektedir.

PARK2 (PARKIN); İnsan genomunun ikinci en büyük genidir. Bundaki mutasyonlar juvenil PH'nin (başlangıç yaşı 21) en sık nedenidir <sup>114</sup> .Parkin mutasyonuna bağlı PH olgularının en önemli belirteci olguların çok büyük kısmında Lewy cisimciğinin bulunmamasıdır. Yapılan çalışmaların sonuçları ışığında, Parkin genindeki mutasyonun ve Parkin proteinindeki işlev kaybının, nöronları sitotoksik etkilere karpütatif kinaz 1 (PINK1) mutasyonları erken dönem PH'nin oluşumuna neden olan 2. sıklıkta görülen mutasyonlardır<sup>115</sup>.

Genetik nedenlere bağlı PH tüm Parkinson hastalarının %10 kadarını oluşturmaktadır. Dominant etkili mutasyonlar (SCNA, LRRK2) genellikle fonksiyon kazanımı etki yaratarak patojeniteye sebep olmaktadır<sup>116</sup>.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla Parkinson hastalığının genetik nedenleri oldukça farklı kromozom özellikleri içermekle beraber GBA (glukoserebrozidaz) ve Parkinson hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur <sup>117</sup>

GBA geni 1. Kromozomda lizozomal bir enzim olan Glukoserebrozidazı (GCase) kodlamaktadır. GBA mutasyon taşıyıcılarında artmış Parkinson hastalığı riskinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Klinik ve patolojik bulgular değerlendirildiğinde idiyopatik Parkinson hastalığında olduğu gibi GBA taşıyıcısı olan Parkinson hastalarında da  $\alpha$ -sinüklein birikimi, mitokondrial hasar, otofajik disfonksiyon, inflamasyon, oksidatif ve endoplazmik retikulum stresinin hastalık

<sup>111</sup> C.Paisan-Ruiz , S.Jain , EW.Evans (2004)

<sup>112</sup> A.Zimprich,A.Benet-Pages, W.Struhal ,E.Graf , S.H. Eck , M.N.Offman ,D. Maubenberg (2011)

<sup>113</sup> Trinh J, Farrer M. 2013

<sup>114</sup> Vila M, Przedborski S (2004)

<sup>115</sup> Vila M, Przedborski S(2004)

<sup>116</sup> C.M.Lill (2016)

<sup>117</sup> JM.Shulman , De Jager PL(2011) , AMigdalska-Richards A(2016)

gelişiminde ve progresyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir . GBA ilişkili Parkinson hastalığı hem otozomal resesif hem de otozomal dominant (OD) geçiş paterni gösterebilir.OD geçişli GBA heterozigot mutasyonu glukoserebrozidaz enziminin yanlış katlanmasına neden olmaktadır. Yanlış katlanmış glukoserebrozidaz enzimi  $\alpha$ -sinüklein ile direk etkileşime girmekte ve  $\alpha$ -sinüklein birikimine neden olmaktadır <sup>118</sup>.

## 6. PARKINSON HASTALIĞININ TEDAVİSİ

PH'nda substansiya nigra pars kompakta dejenerasyonunun nedeni kesin olarak anlaşılamadığı için, tamamen önleyici bir tedavi halen bulunamamıştır. Genel olarak tedavide amaç: belirtileri azaltabilmek, fonksiyonel işlev kaybı ve hareket kısıtlılığını azaltmak, farmakolojik tedavinin uzun dönem komplikasyonlarını azaltmak veya geciktirmek ve motor fluktuasyonları azaltmak, diskinezilerin önüne geçmektir. Tedavide medikal tedavi ajanlarının dışında cerrahi tedaviye ek olarak en güncel yaklaşımlardan biri de hastalığın progresyonunu yavaşlatmak amacı ile gündeme gelen nöroprotektif tedavidir. Protektif tedavinin başlama zamanı tartışmalı olmakla beraber kesin nöroprotektif tedavi henüz bulunmamıştır. Hastalığın ilk dönemlerinde klinik yarar daha fazladır.

Günümüzde PH'nın medikal tedavisindeki temel yaklaşım dopaminerjik etkinliği arttırmaya yönelik dopamin replasman tedavisidir. Levodopa PH tedavisinde en etkili tedavi olarak kabul edilir .

Zaman içinde bir taraftan kapalı dönemlerin (off dönemleri) süresinin artması diğer taraftan diskinezilerin artması şeklinde teröpatik yarar penceresi daralmaktadır. Son zamanlarda bilateral subtalamik nükleus derin beyin stimülasyonu (STN DBS); dopamin replasman tedavisine dirençli tremor ve tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur. STN DBS ile PH'nın klinik belirtilerinde ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ile DBS sonrası dopaminerjik tedavi gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlanır.

---

<sup>118</sup>A. Migdalska-Richards (2016)

## Medikal Tedavi

Parkinson hastalarının tedavisinde kullanılan ilaçları dört ana başlık altında toplamak mümkündür.

**a: Dopamin seviyesini artıran ilaçlar:** Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide dopamin öncülü olan levodopa kullanılır. Levodopa: (L-dopa) dopamin prekürsörü olup, PH tedavisinde altın standart tedavi olarak kabul edilir<sup>119</sup>. PH’da birçok belirtiyi hızlı ve etkin olarak tedavi eder. Oral olarak alınan L-dopa, barsak emilimi sonrası kan dolaşımına geçer. Daha sonra periferde aromatik L-aminoasit dekarboksilaz tarafından dopamine dönüştürülür; kan-beyin bariyerini aşar striatal dokuya ulaşır. Verilen levodopanın periferde dopamine çevrilmesini önleyip santral sinir sistemine geçen levodopa oranının artmasını sağlayan dopamin dekarboksilaz inhibitörleri (karbidopa, benserazid) ile birlikte kullanılır. Bu ajanlar kan beyin bariyerini geçemez ve bu sayede Ldopa dozu % 80 azaltılabilir. Büyük dozların dopamine dönüştürülmesi vasküler endotelde periferik dopaminerjik yan etkiler ortaya çıkarır. Karbidopa gibi ajanlar sayesinde bulantı–kusma, hipotansiyon, sinüs taşikardisi gibi bu periferik dopaminerjik yan etkiler de azaltılmış olur. L-dopa’nın yan etkileri arasında ayrıca baş dönmesi, ortostatik hipotansiyon, aritmi, halüsinasyonlar, psikotik bulgular, dürtü kontrol bozuklukları, hiperhomosisteinemi yer alır<sup>120</sup>.

Günümüzde PH’nın medikal tedavisinde kullanılan birçok ilaç semptomatik olarak etki eder. Bununla birlikte farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan zorlukları olabilir. Levodopa, bir aminoasit olması dolayısı ile hem barsak emilimi aşamasında hem de kan beyin bariyerini geçmesi sırasında diğer aminoasitler ile yarışa girer. Bu nedenle proteinli gıdalar ile alınırsa beyne geçen miktar azalır<sup>121</sup>. Farmakodinamik açıdan bakıldığında ise zamanla dopamin replasman tedavisi çoğu hastada faydalı olmakla birlikte bir grup hastada tremor yüksek doz tedaviye dahi yanıt vermeyebilir. Uzun süreli tedavi ise motor dalgalanmalar ve diskinezi gibi motor komplikasyonlarla ilişkilidir. L-dopa; motor fonksiyonları (özellikle

<sup>119</sup> S. Fahn, Oakes D, I. Shoulson I, C. Tanner ,; Parkinson Study Group 2004

<sup>120</sup> R.B.Dewey (2000)

<sup>121</sup> L.Varella, CA Jastremski ,MM.Gottschlich ,MA.Fuhrman ,KA.Hammond KA( 2001)

bradikinezi ve rijidite), günlük yaşam ve hastaların yaşam kalitesini artırır. Ancak postural instabilite ve düşme, donma epizodları, dizartri, otonomik disfonksiyon, demans ve uyku bozuklukları L-dopa tedavisine iyi yanıt vermez. Zaman içinde bir taraftan kapalı dönemlerin (off dönemleri) süresinin artması diğer taraftan diskinezilerin artması şeklinde teröpatik yarar penceresi daralmaktadır <sup>122</sup> . Son zamanlarda bilateral subtalamik nükleus derin beyin stimülasyonu (STN DBS); dopamin replasman tedavisine dirençli tremor ve tedaviye yanıt vermeyen motor dalgalanmaları ve diskinezileri olan hastalarda önemli bir semptomatik tedavi yöntemi olmuştur. Zaman içinde levodopanin etkinliği azalır ve motor komplikasyonlar ortaya çıkar. Doz sonu kötüleşmesi (wearing-off), Levodopa klinik etkisinin bir sonraki Levodopa saatine kadar sürmemesi ya da bir Levodopa dozunun etkisinin dört saatten kısa sürmesidir <sup>123</sup> . Uzun süreli Levodopa tedavisinin genellikle ilk komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Doz sonu kötüleşmesi ile ilgili olarak motor ya da motor olmayan belirtiler görülebilir. Bir çalışmada beş yıldır Levodopa alan hastaların %100'ünde doz sonu kötüleşmesi gösteren en az bir belirti olduğu, %52'sinin ise ilk yıl içinde doz sonu kötüleşmesi gösterdiği bildirilmiştir <sup>124</sup> . Yapılan bir çalışmada (ELLDOPA) doz sonu kötüleşmesi, plasebo grubunda %13, 150 mg/gün levodopa alan grupta %16, 300mg/gün levodopa alan grupta %18 ve 600 mg/gün levodopa alan grupta %30 oranında saptanmış ve hastalığın erken dönemlerinde bile artmış levodopa dozunun artmış doz sonu kötüleşmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir <sup>125</sup> . Pergolid, kabergolin, pramipeksol ve ropinirol gibi dopamin agonistleriyle yapılan çalışmalarda tedaviye dopamin agonisti ile başlanıp mümkün olduğunca bu tedavi ile devam edildiğinde daha az oranda doz sonu kötüleşmesi olduğu gösterilmiştir. STN DBS ile PH'nın klinik belirtilerinde ve günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ile ameliyat sonrası dopaminerjik tedavi gereksiniminde anlamlı bir azalma sağlanırken ayrıca bilateral günlük off süresinin %35-83 oranında azaltıldığı çalışmalarla gösterilmiştir <sup>126</sup> .

<sup>122</sup>RL. Stowe , Ives NJ, C. Clarke (2008)

<sup>123</sup> Limousin P., Krack P., Pollak P., A. Benazzouz., C. Ardouin ., D. Hoffmann (1998)

<sup>124</sup> Katzenschlager, R., C. Sampaio, J. Costa (2003)

<sup>125</sup> Parkinson study group (2004)

<sup>126</sup> M. Akbostancı (2001), V.S.C. Funk, Morris, J. G. L., (1987)

Doz sonu kötüleşmesi, dalgalanmalar, diskineziler , off- distonisi ve sabah tutukluğu dopaminerjik tedavi ile düzelebilen sorunlar olup; donma ,düşme, kamptokormi ve konuşma ve yutma bozuklukları genelde dopamin tedavisinden ifayda görmez<sup>127</sup>.

**On-off fenomeni**, hastanın aniden ve rastgele bir zamanda parkinsonizm belirtilerinin artmasıdır <sup>128</sup> . Bu durumda hasta aniden kötüleştiği gibi yine aniden yeni bir Levodopa dozu almaksızın iyilesebilir. Tedavisi çok güç olan bu durumda agonistlerin, Amantadinin ve Selegilinin denenmesi yararlı bulunmamıştır. Levodopanin gün boyunca dört veya beş etkili dozda alınması ve hasta off durumuna girdiğinde subkutan Apomorfine kullanımı kısmen yararlı olabilir. Bu yaklaşımdan yararlanmayan hastalar için devamlı Apomorfine uygulanımı veya alternatif olarak gastrostomi veya duodenal yolla Levodopanin devamlı verilmesi denenebilir <sup>130</sup>. Diskineziler genellikle motor dalgalanmalara eşlik etmekle beraber, bazen, özellikle kronik tedavinin erken dönemlerinde tek baslarına da görülebilirler. Diskinezi eşiği zaman içinde belirgin olarak düşer ve neticede "terapötik pencere" (motor cevap eşiği ile diskinezi eşiği arasındaki ilaç dozu farklılığı) giderek daralır <sup>131</sup> . Diskineziler koreik, ballistik, stereotipik veya genellikle ağrılı olan distonik formlarda olur <sup>132</sup> .Levodopa dozu ile ilgili ortaya çıkış zamanlarına göre sınıflandırılırlar. İlacın en faydalı olduğu zaman ortaya çıkanlar **tepe dozu diskinezileri**; ilaç faydalı olmaya başladığında ve/veya faydası kaybolurken görülenler **difazik diskineziler**; off dönemlerinde veya erken sabah saatlerinde ortaya çıkanlar **off diskinezileri** olarak adlandırılırlar.

Tepe dozu diskinezisi levodopanin etkili olduğu dönemde jeneralize kore saptanması olarak tanımlanır. Ağız ve yüz bölgesinde görüldüğünde daha çok distoni şeklindedir. Diskinezi, parkinsonizmin belirgin olduğu tarafta daha şiddetlidir. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe diskineziye neden olan levodopa eşiği düşer. Tepe dozu diskinezisi genellikle iyi motor yanıt ile birlikte görüldüğü bilinmektedir

<sup>127</sup> Tolosa, E., Marti, M. J., & Katzenschlager, R. (2015)

<sup>128</sup> K.Østergaard , N.Sunde (2006)

<sup>130</sup> M. Filali., W.D.Hutchison , P.V.Palter ., Lozano A.M(2004)

<sup>131</sup> T.Wichmann., MR.DeLong (2001)

<sup>132</sup> K.H.Lee, Chang S.Y., Roberts D.W., Kim U(2004)

ve bazen hastaya rahatsızlık vermez, hatta hasta tarafından farkedilmemiş olabilir. Bu nedenle saptandığında öncelikle hastaya rahatsızlık verip vermediği anlaşılmalıdır, rahatsız değilse tedaviye ihtiyaç yoktur. Bu hareketler Levodopa tedavisinin erken döneminde de görülebilmekle beraber insidansı kronik tedavi ile artmaktadır<sup>133</sup>. Tepe dozu diskinezişinin tedavisinde subtalamik cerrahi oldukça etkilidir<sup>134</sup>. İleri evre Parkinson hastalığı tedavisinde en zorlu semptomlardan biri difazik diskinezidir. Levodopa etkin kan düzeyine çıkarken ve o düzeyden düşerken gelişen alt ekstremitelerde distonik kasılmalar şeklindedir. Yürümeye engel olur ve oldukça ağrılıdır. Kasılmalara aşırı terleme ya da anksiyete eşlik edebilir. Tedavide en etkin yöntem levodopanin kesilmesidir. Tedavide STN DBS cerrahisi levodopa ihtiyacını ortadan kaldırılabileceğinden yararlı olabilir.

**Off- Distonisi ve sabah tutukluğu** ise uzun süre levodopadan yoksun kalma sonucu görülen alt ekstremitelerde olan ağrılı kasılmalardır. Sıklıkla plazma levodopa düzeyinin düşüklüğü nedeni ile sabaha karşı olur. Yatmadan önce alınacak uzun etkili bir levodopa preparatı verilmesi en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Kimi hastalar ise sabah erken saatte ek doz levodopa alarak ya da uyandığında apomorfın enjeksiyonu yaparak gelişecek ‘off’ dönemini atlattırılar. Tüm bu uygulamalarda fayda görmeyen hastalarda STN-DBS cerrahisi tercih edilebilir.

Levodopa, oral preparat olarak Dopa Dekarboksilaz inhibitörleri (Benserazid/Karbidopa) ile kombine olarak standart veya kontrollü salınımlı formlarda ya da COMT (Katekol-O-Metiltransferaz) enzim inhibitörlerinin (Entekapon, Tolkapon) eklendiği kombine formlarda bulunmaktadır.

**Dopamin reseptörlerini uyaran ilaçlar:** Dopamin reseptör agonistleri, dejenere dopaminerjik nöronları atlayarak direkt olarak denerve postsinaptik dopamin reseptörlerini uyarır. PH'da L-dopadan sonra en etkili ilaçlardır ve hastalığın erken evresinde L-dopa kadar etkili olabilirler. Parkinson hastalığının tüm motor belirtileri üzerine etkili olabilirler. Uzun yarılanma ömrü olan Dopamin

---

<sup>133</sup> Galati S., Mazzone P (2006)

<sup>134</sup> JG.Nutt(1990) P. Limousin., P.Krack ,P. Pollak ( 1998), Galati S., Mazzone P (2006)

agonistlerinin, L-dopa'ya göre diskinezi geliştirme riski daha azdır. Oral formları, parenteral (Apomorfin) ve transdermal (Rotigotin) formu bulunmaktadır.

**Dopamin metabolizmasını inhibe eden ilaçlar:** Bu gruptaki ilaçlar Katekol-O-Metil Transferaz (KOMT) inhibitörlerinden Tolkapon, Entakapon ve Monoamino Oksidaz B (MAO-B) inhibitörü olarak selegilin, Selegilin, dopaminin kimyasal olarak yıkımında rol oynayan monoamino oksidaz B (MAO-B) enzimi ile parçalanmasını engelleyerek dopaminin etkinliğini arttırmaktadır. KOMT inhibitörleri L-Dopa'nın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkılmasını önler ve böylece beyne fazla miktarda dopaminin ulaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca Selegilin dopamin içeren sinir hücrelerini hasardan koruduğu iddia edilmektedir. Selegilin önemli bir yan etkisi olmamakla birlikte L-Dopa'nın yan etkilerini attırdığı görülmektedir <sup>135</sup>.

Günümüzde klinikteki genel yaklaşım genç hastalarda (65 yaş altı), erken evrede Rasajilin gibi Monoamino Oksidaz B inhibitörleri ya da gerekiyorsa Pramipeksol ve Ropinirol gibi Dopamin agonistleri ile tedaviye başlamaktır. 65 yaş üstü hastalarda da hastanın kognitif durumu iyi ise benzer bir yaklaşım olmakla birlikte semptomatik etki ihtiyacına göre doğrudan Levodopa ile tedaviye başlanabilir.

**6.1.d-Antikolinerjik ilaçlar:** PH<sup>+</sup> da kolinerjik sistem etkilenmez ama ancak Dopamin'de belirgin eksiklik olduğundan striatumdaki asetilkolin/dopamin dengesi, kolinerjik yollar lehine bozulur. Antikolinerjik ilaçlar tremora etkili olduğu için diğer tedavilere yanıt alınamamış tremor dominant genç PH<sup>+</sup>larında ekleme tedavi olarak tercih edilebilir. Antikolinerjik ilaçlar Dopamin ve Dopamin agonistleri ile birlikte kullanıldığında zaman etkisi artmaktadır. Ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu, terleme kaybı antikolinerjik ilaçların en sık görülen yan etkileridir. Antikolinerjik ilaçlardan olan amantadin presinaptik depolardan dopaminin salınmasına neden olur, dopaminin geri alınımını bloke eder ve dopamin reseptörlerini uyarmaktadır. Amantadin daha çok erken evrelerde bulunan ve L-

---

<sup>135</sup> R.B.Dewey .(2001)

Dopaya başlanması istenmeyen genç ve orta yaşlardaki hastalarda birçok semptomaya yönelik olarak kullanılmaktadır<sup>136</sup>.

### **Cerrahi Tedavi ve Nörostimülasyon ,Nöroprotektif Tedavi**

Medikal tedavi ile yeteri kadar kontrol altına alınamayan veya L-Dopaya bağlı olarak gelişen motor komplikasyonları önlenemeyen, hastalığı erken başlangıçlı olan, kognitif bozukluğu ve başka majör medikal problemi olmayan ve beyin görüntüleme tetkikleri normal olan PH'da cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Cerrahi tedaviler ile hastaların progresyonunu durdurmak mümkün değildir. Ancak semptomatik olarak kontrol sağlanmaktadır.

Parkinson hastalığı ve diğer hareket bozuklukları 1950'li yıllara kadar tedavisi mümkün olmayan hastalıklardı. Bu hastalıkların tedavisindeki ilk etkin ve düşük riskli cerrahi yaklaşımlar stereotaktik nöroşirürjinin geliştiği yıllarda başlamıştır.

Lezyon temelli uygulamalar, talamotomi ve pallidotomi ve hareket bozukluğuna yol açan merkezlerde radyofrekans ile lezyon (harabiyet) oluşturulmasıdır.

Talamotomi özellikle tremorun ön planda olduğu ve ileri bradikinezi bulunmayan vakalarda endikedir <sup>137</sup> . Artık uygulama sıklığı olarak pallidotomi ve nörostimülasyonun gerisinde kalmıştır.

Pallidotomi halen kullanılmakta olup özellikle levodopaya bağlı on-diskinezi ortaya çıkmış PH 'da semptomatik yarar sağlamaktadır.Buna karşın off - dönemi uzun hastalarda yararı azdır ve iyilik hali 3-6 yıl ancak sürer <sup>138</sup> . Bu sürenin sonunda bradikinezi ön plana geçer ve STN nörostimülasyon için adaydırlar.

Nörostimülasyon uygulamaları ; başlıca derin beyin yapıları olan, subtalamik nukleus (STN), pallidum (internal-posterior segment) ve talamus (nucleus

<sup>136</sup> R.Katzenschlager, ,C.Sampaio (2001)

<sup>137</sup> RR.Tasker (1990)

<sup>138</sup> MS.Okun (2004)

ventrointermedium) gibi merkezlere yüksek frekanslı stimülasyonun yerleştirilmesidir.

Nörostimulasyon yöntemleri, kalıcı lezyon oluşturmaması, etkinin ayarlanabilir olması ve bilateral uygulanabilmesinden dolayı daha fazla hastada kullanılmaktadır.

Derin beyin stimülasyonu; ilk defa 1987 yılında Benabid ve Pollack tarafından Parkinson hastalarının cerrahi tedavisine alternatif olarak çıkarılmıştır<sup>139</sup>. İlk uygulama Talamusun ventral-intermediat nukleusuna yapılmıştır<sup>140</sup>.

Başlangıç olarak 1952'de Hodgkin ve Huxley tarafından tanımlanan uyarma mekanizması ile aksiyon potansiyelleri üretebilen bir elektrik alanı üreten dokuda elektrik potansiyellerini yeniden dağıtır<sup>141</sup>. Son yıllarda geliştirilen ve deneyimler arttıkça en başarılı bölge olduğu anlaşılan subtalamik nukleus stimülasyonu; hareket yavaşlığı, Levodopan kullanımına bağlı olarak gelişen motor komplikasyonlar ve tremorun düzelmesi için uygulanmaktadır.

Derin beyin stimülasyon tedavisi ilk olarak 1995'te Avrupa'da esansiyel tremor için ve 1997'de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı<sup>142</sup>.

### **6.3 .DBS ,STN DBS Etkiler , Mekanizma**

Derin beyin stimülasyonunda talamusun ön intermediat nukleusunun stimülasyonu tremor için etkili olmaktadır ancak Parkinson hastalarının diğer semptomlarına etkili değildir<sup>143</sup>. Globus pallidusun pars interna ve subtalamik nukleusun derin beyin stimülasyonu sadece tremorda değil aynı zamanda Parkinson hastalarının diğer ana bulgularında da iyileşme sağlamaktadır. Klinik çalışmalar sonucunda subtalamik nukleusun bilateral stimülasyonu klinik semptomlar için iyi bir hedef alan olduğu tespit edilmiştir. Bilateral subtalamik nukleus stimülasyonu

<sup>139</sup> M.Akbostancı(2003), AL.Benabid, P. Pollak( 1991)

<sup>140</sup> Funk, V. S. C., Morris, J. G. L (1987)

<sup>141</sup> A. L. Hodgkin and A. F. Huxley(1952).

<sup>142</sup> S.Micinovic, S. Somayajula (2013)

<sup>143</sup> A.Benazzouz, S.Breit , A.Koudsie ,P. Pollak,P.Krack ,AL.Benabid ( 2002)

ciddi immobilité ile birlikte on/off oynamaları olan, off distonik postürü ve Levodopa ile artan diskinezileri olan hastalar için uygun bir cerrahi yöntemdir <sup>144</sup>.

Hareket bozukluklarında veya diğer nörolojik hastalıklarda derin beyin stimülasyonunun terapötik etkisi için etki mekanizmaları üzerinde henüz bir fikir birliği yoktur. Anormal beyin aktivitesini nötrale çevirerek ve hedef alanlarda beyin işlevlerinin düzelmesini sağlayarak motor aktivitelerde iyileşme sağladığı düşünülmektedir. Yüksek frekanslı uyarımla patolojik olan pallidal çıkışı baskılamak, depolarizasyonu engellemek, glabrus pallidusun eksternal kısmından çıkan baskılayıcı rol oynayan Gamaaminobutirik asit (GABA) kanallarını engellemek, nörol enerjiyi boşaltmak, sinaptik yetersizlik, uyarıcı nörotransmisyonun aktivasyonunun baskılanması derin beyin stimülasyonunun olası mekanizmaları olarak ifade edilmektedir <sup>145</sup>.

Prensip olarak, DBS sistemi aktif hale gelince sinirsel bir yanıt ortaya çıkar ve yoğun aksonal dallanma yoluyla binlerce sinaptik olay ortaya çıkar. Yapay elektrik stimülasyonu ile indüklenen sinaptik olaylar uyarılan spesifik yola bağlı olarak uyarılma veya inhibisyonla ortaya çıkabilir. Yapılan araştırmalar yapay elektirksel stimulasyon ile sinaptik olayların uyarılmasını ya da inhibe olmasını, afferent ya da efferent aksonların etkilenmesini ve sonuçta yerel mi yoksa sistematik mi etkilere neden olduğunu saptamaya yöneliktir. Beyindeki elektriksel stimülasyonun etkilerini araştırmak için DBS sırasında nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikleri ele almak için hücre dışı kayıtlar, alan potansiyel kayıtları ,fonksiyonel görüntüleme<sup>146</sup>ve mikrodializ çalışmalarına dayanmaktadır. Çalışmalar için dahil edilen hayvan modellerinde karakteristik semptomlara neden olabilecek dopamin kaybını provoke etmek için nörotoksinler kullanma gereği ve hayvan ve insan nöronal davranışındaki arasındaki tutarsızlık kısıtlayıcı olmuştur <sup>147</sup>. DBS'in parkinsondaki tremor ve sertlik gibi aynı hastalıktan **farklı semptomları farklı zaman noktalarında değiştirdiği** gözlemleri, BG içindeki farklı salınımlara

<sup>144</sup> Østergaard K, Aa Sunde N(2006)

<sup>145</sup> Parkinson Study Group(2004)

<sup>146</sup> P. Zsigmond, M. Nord, A. 2014 ), H.-K. Min, S.-C. Hwang, M. P. Marsh, I. Kim(2012).

<sup>147</sup> K. Ashkan, P. Rogers, H. Bergman (2017)

dikkat çekmiştir. Örneğin, tremor, talamik patlama aktivitesine  $\sim 4$  Hz<sup>148</sup> 'da bağlanırken, bazal gangliyonlarda katılık  $\sim 20$  Hz de etkiler<sup>149</sup>.

DBS mekanizmaları aydınlatmak için ana zorluklardan biri **belirtileri düzeltme zamanlamasıdır**. Bu, DBS etkisinin PH'da tremor için; saniyeler içinde yine PH'da sertlik için veya obsesif kompulsif bozuklukta kaygı için dakikalar içinde gözlemlenebilir ancak gibi Tourette sendromunda motor tikler veya epilepside nöbet sıklığı gibi etkilerin gözlemlenebilir olması günler, haftalar veya aylar sürebilir<sup>150</sup>.

DBS'nin terapötik etkisini açıklayan ilk hipotez, İlk hipotezler yüksek frekanslı stimülasyonun ablatif süreçleri taklit eden etkisine dayanarak ortaya atılmıştır. Yüksek frekanslı stimülasyonun nöronları inhibe ettiği ve etkilediği bölgeden veri çıktısında azalmaya yol açtığı düşünülmüştür. Uyarılmış bölgedeki önerilen nöronal inhibisyon, elektriksel uyarıma nöral yanıtın temel fizyolojik prensibi göz önüne alındığında tartışmalı olduğu ortaya çıktı<sup>151</sup>. Aktivitenin inhibisyonu ilk olarak fare STN-DBS çalışmalarında gösterilmiştir. Benzer bulgular insan ve maymunlarda STN ve GPi uyarımında da gözlenmiştir.<sup>152</sup> Uyarılan bölgede presinaptik inhibitör aff erentlerin aktivasyonunun bu etkinin altında yatan mekanizma olabileceği iddia edilmiştir. Talamik DBS ile ilgili bir çalışmada ağırlıklı olarak exitatör afferent alan talamik nöronların stimülasyonla uyarılabilir olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar, GPİ ve STN'nin terapötik yüksek frekanslı ( $\sim >100$  Hz) etkilenmesinin gerçekten GPİ çıktısını arttırdığını göstermiştir<sup>153</sup>. Son hipotezler **DBS'in etkilerini yerel etkilerine odaklanmak yerine sistemik** bir perspektiften düşünmeye eğilimlidir. Nöronlar kimyasal veya elektriksel olarak ve manyetik uyarılar uygulayarak ve daha yakın zamanda mekanik olarak ultrason yoluyla terapötik amaçlar için uyarılmaya duyarlıdır<sup>154</sup>. Sinir sisteminin elektriksel uyarımı elektrotunun konumunu ayarlayarak daha lokalize ve kontrol edilebilir bir şekilde

<sup>148</sup> T. Zirh, F. Lenz, S. Reich, and P. Dougherty (1998)

<sup>149</sup> A. A. Kühn (2009).

<sup>150</sup> K. Ashkan, P. Rogers (2017)

<sup>151</sup> J. B. Ranck Jr, (1975)

<sup>152</sup> P. Limousin, P. Krack P (1998)

<sup>153</sup> T. Hashimoto, C. M. Elder, M. S. Okun, S. (2003.) E. B. Montgomery (2006), M.E. Anderson, N. Postupna, and M. Ruffo, (2003)

<sup>154</sup> S. Hameroff, M. Trakas, (2013).

elde edilir. DBS'de olduğu gibi klinik uygulamalarda, elektriksel stimülasyon, nöronal elemanları çevreleyen hücre dışı boşluğa akım enjekte edebilen nispeten büyük elektrotlar kullanılarak uygulanır. **Elektrik stimülasyonunun etkisinin temeli, aksiyon potansiyellerinin, uyarılabilir dokuya yakın değişen bir elektrik alanı uygulayarak tetiklenebilmesidir.** Deneysel olarak gösterilmiş olmasına rağmen, elektrik alanı ve nöronlar arasındaki etkileşimin temel ilkeleri hala tam olarak anlaşılamamıştır <sup>155</sup> Uygulanan akım **dokuyu bir elektrik alanı içinde elektriksel olarak uyarabilir yada nöronal düzeyde oluşturulan elektrik alan bir nöron membran potansiyelini etkilemesi sonucunda aksiyon potansiyeli ortaya çıkar yada engellenir** <sup>156</sup>.

#### 6.4. Neden STN DBS? , STN'da oluşan etkiler ve mekanizması

STN DBS ile Parkinsonizm belirtilerinin azalmasının mekanizması net değildir. Subtalamik nükleusun elektriksel olarak ablasyona uğratıldığını iddia eden **“supresyon hipotezi”** geçerli gibi görünmektedir <sup>157</sup>. **DBS, hücreler üzerinde inhibe edici, elektrodun hemen yanındaki lifler üzerinde ise uyarıcı etkiye sahiptir** <sup>158</sup>. DBS ile bazal gangliyonlardaki hücrelerin ateşleme hızı ve paterninin değiştiği gösterilmiştir . <sup>159</sup> **Uygulanan elektrik akımından sinapslar ve komşu astrositler de etkilenir, astrositlerde kalsiyum deşarjı olur ve lokal olarak bazı nörotransmitterler salınır** <sup>160</sup>. Tüm bu etkilerden geniş bir nöral ağ etkilenir. Örneğin, STN DBS ile SNr'deki deşarj artmaktadır .

STN, glutamaterjik sinyalleri ile talamusu inhibe eden bazal gangliyon çekirdeklerini aktive eder, böylece hareket baskılanır. PH tedavisinde **STN'nin ablasyonu veya elektriksel stimülasyonu ile baskılanması sonucu, talamus üzerindeki inhibitör etki azalır.** Bu durum, klinikte bradikinezinin azalması şeklinde karşımıza çıkar.

<sup>155</sup> D. Durand and J. Bronzino, 2000.

<sup>156</sup> M. van Dongen and W. Serdijn, "Design of Efficient and Safe Neural Stimulators," 2015.

<sup>157</sup> Filali M., Hutchison W.D., Palter V.N., Lozano A.M(2004)

<sup>158</sup> T.Wichmann,M.RDeLong (2006)

<sup>159</sup> K.HLee ,S.Y Chang ., Roberts D.W(2004)

<sup>160</sup> S.Galati , P.Mazzone (2006)

Uyarılan çekirdeğin veri çıktısının artmış olduğunu gösteren başka çalışmalar da mevcuttur. Parkinsonlu maymunlara STN-DBS uygulanan bir çalışmada GPİ'da ve GPE'da artmış aktivite görülmüştür<sup>161</sup>. Bu bölgelerin her ikisi de eksitator glutamaterjik afferentler alırlar. Benzer bulgular inhibitör afferentlerde de görülmüştür. Ek olarak insan PET çalışmalarında STN DBS esnasında GPi bölgesinde artmış kan akımı ve talamik DBS esnasında kortikal kan akımında artış gösterilmiştir. Benzer bir şekilde fonksiyonel MRI çalışmasında STN DBS'li hastalarda GPİ'da kan oksijen seviyesi artışı gösterilmiştir. Uyarılan çekirdekteki ateşlemenin inhibisyonu ve diğer yapılardaki aktivitenin eş zamanlı artışının birlikteliği bir paradoks yaratmaktadır. Modelleme çalışmalarında elektriksel uyarımın aksonları direkt olarak aktive ederken; hücre gövdelerini baskıladığı gösterilmiştir. Bunu inhibitör sinaptik terminallerin aktivasyonu aracılığıyla sağlamaktadır. Etki, elektrottan uzaklıkla doğru orantılıdır. Nöron bir uyarıya maruz kaldığı zaman, aksiyon potansiyeli başlangıcını hücreden ziyade aksonda yapar. Böylelikle hücre gövdesinin inhibisyonu ile aksonal aktivasyon eş zamanlı olur. Çalışmalar nöronal aktivasyonun düzenlenmesine yol açan aksonal cevabın zaman bağımlı olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler bizi şu sonuca götürür: **DBS ile alınan terapötik etki; hedefteki düzensiz ve patolojik aktivitenin ortadan kaldırılıp uyarı bağımlı düzenin yerine konması durumudur. Bu etki aşağıya doğru tüm bazal ganglionlara ve talamokortikal yollara yayılır. STN-DBS sadece pallidal aktiviteyi etkilemekle kalmaz, aynı zamanda talamustaki pallidal ve serebral bölgedeki nöronların aktivitelerinin de daha periyodik ve regüler olmalarını sağlar.** Parkinson hastalığı bazal ganglionlarda 15-30 Hz aralığında değişen ritmik osilatör aktivite gelişimi ile karakterizedir. Levodopa tedavisi bu osilatör aktivite üzerine etkilidir. STN-DBS de benzer şekilde pallidal ve talamik osilatör aktivite üzerine etkide bulunur. Son dönemlerdeki çalışmalar; **uyarılan bölgelere komşu fiber yolların aktivasyonunun** da gözlenen klinik etkilere katkıda bulunabileceğini göstermiştir. STN'in uyarımı nigrostriatal, pallidotalamik, serebellotalamik ve pallidonigral yolları aktive edebilir ve tüm bunlar terapötik etkinliğe katkıda bulunurlar.

---

<sup>161</sup> T.Hashimoto , CM. Elder MS. Okun ( 2003)

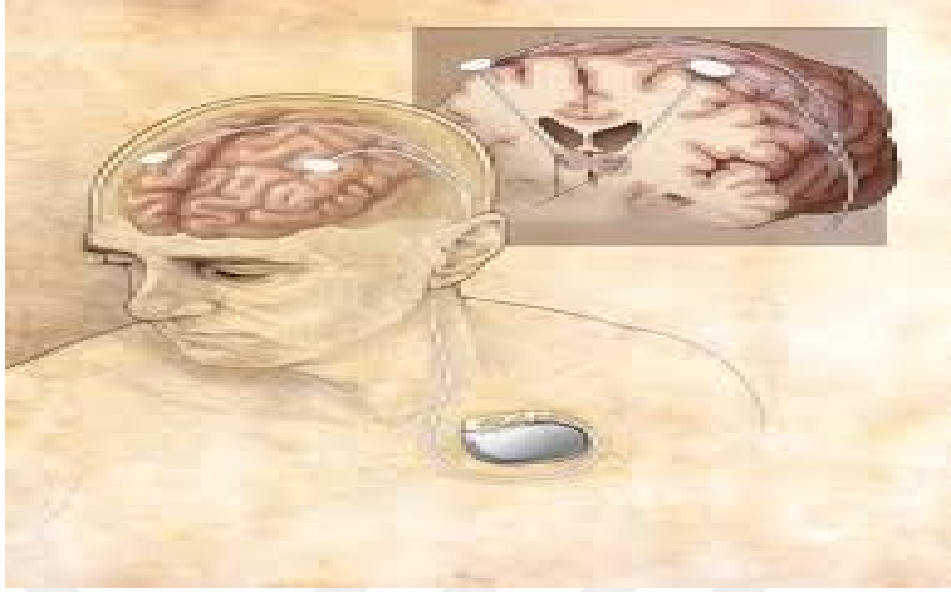
**Özet olarak DBS uyarılan çekirdeklerden veri çıktısını artırır, kompleks aktivatör ve inhibitör bir modelle komşu yolakları aktive eder ve tüm bazalganglio talamokortikal ağı modüle eder.** Bu yolla hastalık semptomlarının düzelmesine neden olur.

Bilateral subtalamik çekirdek stimülasyonu ile yapılan çalışmalarda cerrahi sonrası tüm parkinsonizm parametrelerinde (tremor, rijidite, bradikinezi vb) düzelme olduğu bildirilmektedir. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerinde ortalama %50 oranında artış olduğu ifade edilmektedir<sup>162</sup>. Savaş ve arkadaşları STN DBS cerrahi sonrasında günlük ortalama kullanılan levadopa dozunda azalma olduğunu ifade etmektedir. Derin beyin stimülasyonunun lezyon temelli uygulamalara göre minimal yan etkilerin olması, uygulamanın bilateral yapılabilmesi, semptomları iyileştirmek ya da yan etkileri en aza indirmek için postoperatif uygulamanın geri dönüşümlü olması en önemli avantajlarıdır.

DBS uygulaması ile beyinde herhangi bir hasar yapmaksızın hedef dokuların yüksek frekanslı stimülasyonu sağlanır. Stimülasyon için genellikle 50–180 Hz arası frekanslar tercih edilmektedir. Uyarının enerji kaynağı göğüs ön duvarına yerleştirilen bir pildir.(Resim 1) . Pil ile beyin içerisine yerleştirilen elektrotlar arasındaki bağlantı cilt altı dokusundan iletiletilen tellerle sağlanır. Her bir elektrot belirlenen ilgili hedef nükleusa yerleştirilir. Klinik etki, her bir elektrodun uyguladığı uyarının frekans, genişlik, voltaj ve derinliğinin değiştirilmesi ile elde edilen çeşitli kombinasyonlarla hedef bölgenin nöronal aktivitesinin baskılanmasıyla sağlanır.

---

<sup>162</sup> M.Akbostancı ,A. Savaş. (2001) , H. Brozova, I. Barnaure, M., Moreau, C. (2009)



**Resim1: DBS kranial elektrotlar ve göğüs batarya şematik resmi<sup>163</sup>**

Olgular lokal anestezi altında uyanık ya da genel anestezi altında cerrahi işleme alınır. Olgulara DBS öncesi STN DBS için uygun adayın seçiminde yayınlanmış literatür ve klinik deneyimden elde edilen veriler dikkate alınarak her hasta için beklenen yarar ve riskler belirlenmelidir. Daha önce yapılmış çalışmalarda STN DBS ile sağlanan motor fayda için motor belirtilerin DBS öncesi Levodopaya yanıtının iyi belirlenmiş bir belirleyici faktör olduğu bulunmuştur.

PH'nın hayvan modellerinde, hastalığın patofizyolojisinde STN hiperaktivitesinin rol aldığı bulunması STN lezyonlarının deneysel Parkinsonizm bulgularında düzelme sağlaması ve Parkinson hastalarındaki ilk deneyimler PH tedavisinde STN DBS'nun bir cerrahi tedavi seçeneği olarak sunulmasını sağlamıştır<sup>164</sup>. DBS, 2002'de FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu) tarafından, ilaç tedavisi ile yeterince düzelme göstermeyen ileri evre levodopa yanıtı Parkinson hastalığının bazı belirtilerinin azaltılması amacı ile uygulanabilecek bir tedavi olarak onaylanmıştır.

<sup>163</sup> DBS sistemi.(Mayo Tıp Eğitim ve Araştırma Vakfı kaynaklarından kullanılmıştır.

<sup>164</sup> Langston J.W., LS.Forno (1984) , Bergman H., Wichmann T, DeLong M.R. (1990), Benabid A.L., Pollak P., C.Gross ., D. Hoffmann (1994)

STN DBS'nun ileri evre PH tedavisindeki etkinliği olgu serileri <sup>165</sup> ve dört büyük randomize kontrollü çalışma ile gösterilmiştir <sup>166</sup> . Sonuçta ilaç tedavisi ile başedilemeyen off dönemleri olan hastalar ve diskinezi hastaları için güvenli ve etkili bir seçenektir Daha erken evre Parkinson hastalarında yapılmış bir pilot çalışmada STN DBS ile motor bulgular ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu gösterilmiştir <sup>167</sup> . Aynı amaçla yakın zamanda EARLYSTİM çalışması planlanmıştır <sup>168</sup> .

Uygun ilaç tedavisine rağmen doz sonu kötüleşmesi gibi motor dalgalanmaları olan ve/veya tepe dozu diskinezisi gibi motor komplikasyonların sorun oluşturduğu hastalar STN DBS için değerlendirilirler. Cerrahi için aday olan hastanın değerlendirilmesi nörolog, beyin cerrahı ve nöropsikoloğun bulunduğu bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu multidisipliner yaklaşım ile hasta için risk-yarar analizi yapılabilir ve uygun tedavi yöntemi seçilebilir <sup>169</sup> Klinik uygulamada literatürden sağlanan bilgilere dayanarak, levodopa yanıtı belirtiler, tremor, motor dalgalanmalar, yaşam kalitesini bozan diskinezileri olan hastaların STN DBS için iyi aday oldukları kabul edilir. Parkinson hastalarında uygun STN DBS adayının belirlenmesi için 1992'de Avrupa Birliği Biomed 2 programı tarafından "Core Assesment Program for Surgical Interventional Therapies in PD" (CAPSIT-PD) oluşturulmuştur<sup>170</sup>. Bu forma göre hastaların sahip olması gereken özellikler:

- 1) Levodopaya yanıtı olmaları
- 2)Hastalık süresinin 5 yıldan uzun olması
- 3) Yaşın 70 altında olması
- 4) Demans belirtilerinin ortaya çıkmamış olması
- 5) Majör psikiyatrik bozukluk olmaması
- 6) Serebrovasküler hastalık geçirmemiş olması
- 7) Kalp pili varlığı veya sondönem kalp yetmezliği olmaması

Daha önce yapılmış çalışmalarda STN DBS ile sağlanan motor fayda için motor belirtilerin ameliyat öncesi (preoperatif) Levodopaya yanıtının iyi belirlenmiş bir belirleyicifaktör olduğu bulunmuştur. Kognitif bozukluğu olan hastalarda STN

<sup>165</sup> Williams A., Gill S., Varma T., Jenkinson C., Quinn 2010, Kleiner-Fisman G.,Herzog J.(2006)

<sup>166</sup> Deuschl G., Schüpbach M., Knudsen K., Pinski 2012 ,Schrag A1, Barone P, Brown RG, 2007,

<sup>167</sup> Gross RE, Lozano AM.2000

<sup>168</sup> Deuschl G., Schüpbach M., Knudsen K., Pinski 2012

<sup>169</sup> M.S.Okun ,M. Tagliati M (2005)

<sup>170</sup> JW Langston (1984) G.LDefer ., H.Widner (1999)

DBS'a yanıtın daha az olduğu bildirilmiştir<sup>171</sup> ve ayrıca yapılan çalışmalarda yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir<sup>172</sup> 70 yaşın üstündeki hastaların ameliyat sonrası kognitif yıkım açısından artmış risk taşıdıkları, yaşlı hasta grubunda ameliyat sonrası özellikle aksiyel semptomların kötüleştiğini bildiren çalışmalar vardır<sup>173</sup>.

STN DBS'nin, yaş arttıkça cerrahinin yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin azaldığı ve yaşlı (65 ve üstü) hastalarda cerrahiye bağlı morbiditelerin daha fazla görüldüğü bulunmuştur<sup>174</sup>. STN DBS, 70 yaşından büyük hastalarda önerilmemektedir<sup>175</sup>.

STN DBS'nun hastalığın ilerleyişine etkisi yoktur<sup>176</sup>.

Sonuçta STN DBS ile sağlanan başlıca yararlar tremor, motor dalgalanmalar, diskinezilerin giderilmesi ve dopaminerjik ilaç dozunun azaltılması yoluyla yaşam kalitesini arttırmaktır. DBS'nun medakal tedaviden üstünlüğü ise etkinin sürekli olması, off dönemlerini kısaltması, hastanın on olduğu döneme eşlike eden şiddetli diskinezilerden arındırılmış işlevsellik sağlamasıdır.

DBS yapılan ve optimal fayda sağlanamayan hastaların incelendiği bir çalışmalar sonucunda tedavi başarısızlığının nedenleri olarak, hasta seçiminin iyi yapılamamış olması, elektrot yerleşiminin uygun olmaması, ameliyat sonrası pil ayarının optimal yapılamaması ve ilaç tedavisinin etkili verilmemesi görülmüştür<sup>177</sup>. Dolayısıyla klinik uygulamada cerrahi tedavi için olası adayların iyi belirlenip değerlendirilmesi gerekmektedir.

---

<sup>171</sup> Apaydın, H., Emre, M. (2003)

<sup>172</sup> H.Russmann (2004)

<sup>173</sup> MS.Okun (2007)

<sup>174</sup> JA.Saint-Cyr , LLanier , R. Kumar, AM. Lozano AE.Lang .. (2000)

<sup>175</sup> P.Limousin , I Martinez-Torres, (2008)

<sup>176</sup> Hilker R., Portman A.T., Voges J(2005)

<sup>177</sup> MS.Okun M. Tagliati (2005)

## 7. DEPRESYON

### DEPRESYON PATOGENEZİ

Depresyon sık görülen, uzun süreli ataklarla seyreden ciddi fiziksel ve psikososyal yeti kaybına neden olan bir bozukluktur.

Depresyon etiolojisi ile ilişkili bilgilerin çoğu günümüzde geçerliliğini devam ettiren monoamin kuramıdır..Bu kurama göre noradrenalin ve serotoninin kısmi yada tam eksikliğine bağlı depresyon gelişimi olduğu öne sürülmüştür.Bu aminlerin mizaç ile önemli etkileri olduğu öne sürülmüştür. <sup>178</sup> . Duygudurumun düzenlenmesinde noradrenalin ve setilkolin dengesi depresyondakolinerjik/adrenerjik etkinlik oran kolinerjik etkinlik lehine bozulmuştur. Kolinerjik aktiviteyi arttıran baz ilaçların depresif belirtiler ortaya çıkarması ve TSA’lardaki antikolinerjik etki bu hipotezi desteklemektedir <sup>179</sup> .Depresyon tanısı altındaki hastalarda yapılan çalışmalarda bu kuramı destekleyen bulgular elde edilmiştir<sup>180</sup> .

Yapılan çalışmalar sonunda, depresyon hastalarında başta hipokampus olmak üzere beynin bazı alanlarında nöroanatomik değişiklikler olduğu saptanmıştır .Bu alanlar amigdala, prefrontal korteks, bazal ganglia, talamus, korteksteiki konuşma alanı, hipotalamustur <sup>181</sup> .

Major Depresif Bozukluk hastalarının önemli bir kısmında gözlenen hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksenindeki aktivasyon artışı sonucu glukokortikoid salınımındaki artış ve kronik stresin başta hipokampus olmak üzere beyin bölgelerindeki nöroanatomik değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir<sup>182</sup> . Stres sırasında salınan glukokortikoidlerin, hipokampusda nöron atrofisine iki temel mekanizma ile sebep olduğu görüşü oluşmuştur; azalmış glukoz alımı sonucunda nörotoksik etkenlere duyarlılık artışı ve glutamaterjik iletimin aktivasyon artışı sonucu glukokortikoid düzey yükselmesidir<sup>183</sup> .Manyetik rezonans

---

<sup>178</sup> Bondy B. (2001)

<sup>179</sup> İ.Balcioğlu(2006)

<sup>180</sup> S.Kırlı (2000)

<sup>181</sup> HSAkiskal (1995)D.Ongur (1998), G.Rajkowska (2000)

<sup>182</sup>BS. McEwen ( 1999) KS.Kendler , LM.Karkowski( 1999)

<sup>183</sup> Horner H, Packan D, Sapolsky R. (2000)

spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda anterior singulat kortekste glutamat miktarında azalma gibi glutamat döngü değişikliklerinden söz edilmektedir<sup>184</sup>.

Gliyal hücreler santral sinir sisteminde glutamayı sinapstan geri alarak uzaklaştırılmasını sağlar<sup>185</sup>. Depresif bozukluklarda gliyal hücre kaybı olması, glutamat nörotransmisyonunda değişikliklere ve toksik düzeyde hücre dışı glutamat birikimi ile sonuçlanabilir<sup>186</sup>. Gliyal azalma ile glutamaterjik hipe-raktiviteye yol açar. Gliyal hücreler aynı zamanda sinaptik ağ gelişiminde rol alan trofik faktörler de salgılar. Gliyal fonksiyon anormallikleri duygudurum bozuklukları patofizyolojisinde önemlidir<sup>187</sup>. Stres ile prefrontal korteks, nükleus akumbens ve hipokampusda hücre dışı glutamat düzeyleri artar<sup>188</sup>. Hipokampus yüksek konsantrasyonda NMDA reseptörüne sahiptir; bu nedenle olasılıkla hiperkortizolemi ile birlikte glutamat, kronik stresin nörokognitif etkilerine aracılık eder. NMDA reseptörlerini antagonize eden reseptörlerin antidepresan etkiye sahip olduklarına ilişkin kanıtlar vardır<sup>189</sup>.

Gliyal hücreler aynı zamanda sinaptik ağ gelişiminde rol alan trofik faktörler de salgılar. Gliyal fonksiyon bozuklukları depresyon patofizyolojisine katkıda bulunabilmektedir<sup>190</sup>. Adrenal bezleri çıkarılmış sıçanlarda yapılan çalışmalarda beyinde hücre dışı glutamat düzeylerinde strese bağlı yükselmenin glukokortikoidler aracılığıyla olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir<sup>191</sup>.

Sonuçta glutamat reseptörlerinin aşırı stimülasyonu hücre içi kalsiyum (Ca) artışı aracılığıyla hücre ölümüne neden olur. Glutamat maruziyetine bağlı nöronal ölüm büyük ölçüde NMDA reseptör aracılı olmaktadır. Hücre içinde Ca artışı toksik döngüleri başlatarak serbest radikal üretimi, lipid peroksida-syonu, nitrik oksit sentezi ve salınması yoluyla nöronal hücre ölümüne yol açmaktadır<sup>192</sup>. Glutamat salınımının inhibisyonu, depresyon tedavisinde önemli bir yaklaşım gibi görünmektedir. MDB pratiğinde kullanılan lityum ve lamotrijinin glutamat geri

<sup>184</sup> Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. (2000)

<sup>185</sup> Schmidt WJ, Reith MEA. (2005)

<sup>186</sup> B.Moghaddam (2002), MJ..During ,DD. Spencer (1993)

<sup>187</sup> Coyle JT, Schwarcz R. (2000)

<sup>188</sup> WJ.Schmidt 2005

<sup>189</sup> J.Sadock Benjamin (2005)

<sup>190</sup> JT. Coyle , R.Schwarcz (2000)

<sup>191</sup> Lowy M, Gault L, Yamamoto B. ( Neurosci 1993)

<sup>192</sup> LL. Dugan Choi DW. 1999

alımını arttırdığı, glutamat reseptör fonksiyonunu ve glutamat salınımını azalttığı gösterilmiştir<sup>193</sup>.

Prefrontal korteks ve hipokampus gibi daha yüksek beyin yapıları hem strese bağlı HPA eksen aktivasyonunda, hem de eksenin negatif geribildiriminin düzenlenmesinde rol oynarlar<sup>194</sup>.

Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi kullanarak yapılan çalışmalarda, atak sırasında ya da tedavi altında olan depresyon tanılı olgularda adrenal hiperplazi saptanmıştır<sup>195</sup>. Ayrıca intihar eden depresyon vakalarının postmortem beyin incelemelerinde frontal kortikal CRH reseptörlerinin azalmış olduğu bildirilmiştir<sup>196</sup>.

### **Depresyonda Nöroendokrinolojik Faktörler**

Birçok psikiyatrik hastalıklar klasik nöroendokrin eksenlerin hipoaktivitesi veya hiperaktivitesi ile seyretmektedir. Bazı hormonlar klasik nörotransmitterler gibi işlev görürler ve ayrıca kan yolu ile beyne ulaşarak salınımına etki ederler. Hipotalamus, nöroendokrin eksenlerin düzenlenmesinde esas rolü oynayan beyin yapısıdır. Birçok biyogenik amin nörotransmitterleri kullanan çok sayıda nöronal girdi hipotalamusa gelir<sup>197</sup>.

Depresyonda en çok etkilenen sistemler: Hipotalamo-Pitiuiter Adrenal eksen (HPA), Hipotalamo- Pitiuiter Tiroit eksen, Hipotalamo- Pitiuiter Gonadal eksen, Hipotalamo- Pitiuiter Growth eksen, Hipotalamo- Pitiuiter Prolaktin eksen, Hipotalamo- Pitiuiter Paratiroid eksen değişiklikleridir. Bu eksenlerin dışında; endojen opiatlar, kolesistokinin, somatostatin, melatonin depresyonun patogeneğinde önemli, etiolojisinde de araştırılan hormonlardır. Bugün depresyonun biyolojik

---

<sup>193</sup> JF. Dixon (1998)

<sup>194</sup> Sullivan ve Gratton (2002).

<sup>195</sup> Axelson (1992), Rubin ve (1995)

<sup>196</sup> Nemeroff (1988)

<sup>197</sup> KJ Ressler Nemeroff CB

göstergesi olarak dekzametazon supresyon testi(DST), tiotropin salgılatıcı hormona (TRH) tiotropin (TRH) cevabı, ACTH testi ilk dikkat çeken belirteçlerdir<sup>198</sup>.

Depresif bozukluklarda en sık kanıtlanmış olan biyolojik belirleyici HPA eksen anormalliklerdir <sup>199</sup> . Strese cevap olarak beyinde neokorteks, allokorteks, hipokampus, nükleus akkumbens, lateral septum, hipotalamik çekirdekler, amigdal, dorsal rafe ve lokus seruleus uyarılır <sup>200</sup> . Bu aktivasyon ile hipotalamusun salınan HPA eksen aktivasyonu başlar ve sinerjistik olarak ön hipofizden ACTH ve endorfin salınımına neden olur. ACTH adrenal korteksten glukokortikoid salınımına yol açar. HPA eksen, CRH ve kortikosteroidlerden meydana gelir Birçok psikolojik ve fiziksel uyaran hayat için gerekli olan bu stres cevabına neden olur <sup>201</sup> . CRH hipotalamik bir nöropeptiddir ve hipofizi uyarır, ACTH salınımı sağlar. ACTH'da sürrenal bezleri uyararak kortizol salınımını sağlar. Kortizol ise 'biofeedback' bir etki ile hipotalamusta CRH salınımını kontrol eder<sup>202</sup>.

Depresyon sırasında görülen uyku bozuklukları, azalmış libido, kardiyovasküler semptomlar, kognitif bozukluklar HPA eksenin depresyon oluşumundaki rolünü kanıtlar <sup>203</sup> Majör depresyonlu hastalarının çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yükselmiş, kortizol metabolitleri artmıştır ve 24 saatlik idrar serbest kortizol konsantrasyonu yükselmiştir. Depresyon sırasındaki bu artmış kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir, yani bir durum belirleyicisi niteliğindedir <sup>204</sup> . Ayrıca depresyonlu bireylerde kortizolün sirkadiyen ritmi de bozulmuştur<sup>205</sup> .

Depresyonun başlangıcında CRH, ACTH ve kortizol artmaktadır. Depresyon kronikleştiğinde adrenokortikal hipertrofi, hiperkortikolizm ve CRH artan salınımı

---

<sup>198</sup> İ.Balcıoğlu İbrahim (2006)

<sup>199</sup> Kaplan ve saddock (2003).

<sup>200</sup> Dubrowsky (2000) Lopez ( 1999)

<sup>201</sup> L.G. Arbolieus (1999) L.V. Sott, TG.Dinan (2002)

<sup>202</sup> İ.Balcıoğlu İbrahim (2006)

<sup>203</sup> Hatzinger (2000) R.G.Brown R.G.,S. Landau S (2011)

<sup>204</sup> CB. Nemeroff (1998)

<sup>205</sup> E.Eşel (2001)

dikkati çekmektedir. Kronik stresin CRF içeren hücrelerde uzun süreli değişikliğe yol açtığı ve bu şekilde depresyona yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir<sup>206</sup>.

Bazı depresif hastalarda kortizol hipersekresyonunun varlığı depresyona bağlı bir fenomen mi yoksa strese cevap mı olduğu henüz kesin değildir ancak hiperkortikolizmin uykuda da devam etmesi, sedatif ilaçlarla bu durumun düzelmemesi depresyona özgülüğünü desteklemektedir<sup>207</sup>.

Depresyonda glukokortikoidlerin işe karışmış olabileceğinin ilk işareti Cushing hastalığı ve dışardan verilen sentetik glukokortikoidlerle ortaya çıkmasının ile ortaya konulmuştur<sup>208</sup>. Aslında, depresyonda bulunan uyku ve genellikle bu HPA eksen değişiklikleri depresyonu daha şiddetli olanlarda ve daha yaşlı depresyonlularda daha belirgindir<sup>209</sup>. Melankolik majör depresyonlu hastaların %40–50 oranında deksametazon nonsupresyonu vardır.

Depresyonlu hastalarda bildirilen başka bir bulgu da, intravenöz CRH verildikten sonra ACTH cevabının azalmış olması fakat kortizol cevabının normal olmasıdır. Kortizolun adrenal kortekste sentezi metirapon gibi bir ajanla bloke edilir ve sonra CRH verilirse ACTH cevabının oluştuğu görülür. Bu da depresyonlulardaki CRH' ya azalmış ACTH cevabının altında yatan nedenin hiperkortizolemi olabileceğini düşündürür. Ayrıca majör depresyonlu hastalarda deksametazonla kortizolün baskılanamaması ile CRH' ye körleşmiş ACTH cevabı arasında bir korelasyon vardır. Klinik düzelmeye CRH' ye ACTH cevabında düzelir. Depresyonda primer ve ya HPA eksen aktivasyonu sonucu olarak beyin kortikosteroid reseptörlerinde değişiklik olduğu, bunun "glukokortikoid direnci" yarattığı ve bu yüzden kortikosteroidlerin santral baskılanmayı yapamadığı ve kalıcı HPA eksen hiperaktivasyonuna yol açtığı ileri sürülmüştür<sup>210</sup>. Depresyonlulardaki glukokortikoid direncinin ya hiperkortizolemiye sekonder ya da primer bir genetik bozukluk olarak bulunduğu veya depresyondaki sıklık adenozin monofosfat

<sup>206</sup> P.M.Poltsky , M.J.Ovens , CB. Nemeroff (1998)

<sup>207</sup> E.Eşel,S.Sofuoğlu (2006), K.J.Ressler and CBNemeroff (2001)

<sup>208</sup> İ.Balcıoğlu(2006) D.L.Musselman ,C.M. Nemeroff (1995)

<sup>209</sup> TG. Dinan (1994)

<sup>210</sup> .LMusselman ,CB Nemeroff 1996 , J.W. Kasckow , D.Baker , TD.Geraciotti . (2001)

(cAMP)/proteinkinaz A (cAMP/Protein kinaz A) yolu bozukluğu ile ilişkili olabileceğidüşünülmektedir<sup>211</sup>.

Duygudurum bozukluklarının etyolojisinde tek tek nörotransmitterlerin rolünden ziyade,biyojenik aminlerin heterojen disregülasyonunun daha önemli olduğu günümüzde en çok kabul gören teoridir.<sup>212</sup>

Depresyonda mezolimbik dopamin yolağının işlevinde bozulma olduğu ve dopamin tip I (D1) reseptörlerinin depresyonda hipoaktif olduğuna dair deliller bulunmuştur. Yine dopamin rolüne ilişkin deliller, rezerpin gibi dopamin miktarında azalmaya yol açan ilaçların depresyona neden olması ve Parkinson hastalığı gibi dopamin konsantrasyonlarının düşük olduğu hastalıklarda depresyonun da sıklıkla birliktelik göstermesidir. Dopamin reseptörlerinin polimorfizmi ile duygulanım bozukluklarının arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artarak devam etmektedir. D4 reseptör geni ile major depresyon arasında ilişki olduğu belirtilmiştir<sup>213</sup>.

Hipotalamik-pituiter-adrenal aksalındaki çalışmalar CRH'ya ACTH cevabının azaldığının CRH'nin fazla salgılandığını ve sonuç olarak kortizol düzeyinin arttığını göstermektedir<sup>214</sup>.

Hipokampus HPA eksenin geribildirim inhibisyonunda esas bölge olmasının dışında glukokortikoid reseptörlerinin en fazla bulunduğu beyin yapısıdır. Hipokampus adaptif plastisitenin en çok görüldüğü ve stresin etkilerine en duyarlı beyin bölgelerinden birisidir<sup>215</sup>. Depresyonda hipokampal atrofi ile plazma kortizol düzeyleri arasında ve depresyonun süresi arasında bağlantı olduğu ve depresyonun düzelmesiyle atrofinin gerilediği bildirilmektedir<sup>216</sup>.

Merkezi sinirsisteminin birçok uyarıya karşı uyum gösteme özelliği vardır. Nöroplastisite kavramı beyindeki nöronların ve sinapsların iç ve dış uyaranlara

---

<sup>211</sup> B.Sadock (2005)

<sup>212</sup> E.Köroğlu (1997) B.E.Leonard (1997) K.S KendleR,E.E Walters,K.R.Trutt ,A.C Health 1994

<sup>213</sup> E.Köroğlu (1997)

<sup>214</sup> E. Eşel (2001), PM. polsky (1996) , DL. Musselman D, CM. Nemeroff (1998)

<sup>215</sup> Gould ve Tanapat (1999).

<sup>216</sup> .Axelson ve ark. 1993,Sheline ve ark. (1999), Sapolsky (2000)

gösterdikleri yapı ve fonksiyolardaki değişimi tanımlar <sup>217</sup> . Çalışmalardan elde edilen bilgiler sinapsların ve denditlerin erişkin dönemde de yapılanmaya devam ettiği yönündedir . Bellekte bilginin depolanması sinapsta plastik değişime neden olduğu sanılmaktadır;bundaki aksama durumunda duygudurum bozuklukları ortaya çıkmaktadır. <sup>218</sup> Artık depresyonun oluşumunda bir nöroplastisite bozukluğunun önplana çıktığı görüşü kabul görmüştür .Nöroplastisite ve beyin yapıları Beyinde nöroplastik değişikliklerin görüldüğü bölgeler korteks, septum, amigdala ve hipokampustur<sup>219</sup>.

Medikal tedaviye dirençli depresyonun(MTDD) 'nun cerrahi tedavisinde üç yöntemden bahsedilebilir: Ablatif cerrahi, VSS(vagal sinir stimulasyonu), DBS. Ablatif cerrahi genellikle 20. Yüzyılın başları ve ortalarında uygulanmıştır. Vagal sinir stimulasyonu 20. yy'ın sonlarına doğru popülerleşmiş, 21. yy'ın başında DBS mevcut formuyla ortaya çıkmıştır. Ablatif cerrahinin sonuçları değişkendir ve yan etkiler önemli ölçüde mevcuttur. Ablatif cerrahi bildiğimiz kadarıyla günümüzde nadiren yapılmaktadır. Hem VSS hem de DBS'in sonuçları umut vericidir. Ancak uzun süreli ve büyük ölçekli kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Eldeki veriler ışığında VSS, DBS kadar etkili gözükmemektedir. Yine de kesin sonuç için karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır. Ablatif cerrahi ve DBS ile karşılaştırıldığında VSS'nin avantajı minimal invazif olmasıdır. VSS günümüzde dünya çapında birkaç merkezde yapılmaktadır.

MTDD tedavisinde DBS kullanımının ilk sonuçlarını Mayberg ve ark. yaptıkları çalışma ile yayınladılar. Kronik depresif hastalarda görüntüleme çalışmaları ile subgenual singulat girusu hiperaktif olduğu gözlenen yüksek frekanslı stimülasyonla uyarak aktiviteyi inhibe etmeyi amaçladılar.. İlk raporda medikal edaviye dirençli 6 hastaya uyarıcı elektrodlar yerleştirildi. Bu hastaların 4'ünde depresif semptomlarda çarpıcı ve uzun süreli, Hamilton Depresyon Değerleme Skalasında %50'den fazla azalma ile karakterize iyileşme görüldü. Postoperatif pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemeye stimüle edilen alanda metabolik

---

<sup>217</sup> Kulak W, Sobaniec W. (2004)

<sup>218</sup> Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. (2005)

<sup>219</sup> Uzbay T.(2005)

aktivitenin normalizasyonu görüldü. Yakın zamanda aynı grup MTDD'li 20 hastanın uzun süreli sonuçlarını yayınladılar. Olguların sonuçları 1. ,2. ,3. ve 4-6 yıl arası incelenerek depresyon skorlarında %50'den fazla iyileşme görülme oranı %62,5, 46,2, 75 ve 64,3 olarak yayınlandı..Önemli bir yan etki kaydedilmedi<sup>220</sup>.

Schlaepfer ve ark. 2007 yılında üç olguda nukleus accumbense DBS uygulayarak stimülasyon on konumunda iken tüm depresif semptomlarda yararlı etkiler kaydettiler.. PET görüntülemesinde nukleus accumbens amigdala, dorsolateral ve dorsomedial prefrontal kortekslerde metabolik aktivitede artış, ventral ve ventrolateral prefrontal kortekslerde metabolik aktivitede azalma kaydettiler. Takip eden yayınlarda aynı grup daha uzun takip süreli hastaları raporladılar . 2012 yılındaki yayınlarında da bazıları için takip süresi 4 yıl olan onbir hastayı bildirdiler. Hamilton depresyon skorlarında %50 düzelme ile onbir hastanın beşinde anlamlı düzelme sundular<sup>221</sup>

2009'da Malone ve ark. MTDD'li onbeş hastada ventral kapsül/ ventral striatum DBS uygulamasını gerçekleştirdi. İlginç bir şekilde iyi cevap verenlerin yüzdesi postoperatif 6. ayda %40 ve son takipte (4 yıla kadar) %53,3'tü. Ciddi bir yan etki görülmediklerini kaydettiler<sup>222</sup>.

Jimenez ve ark. 49 yaşında MTDD'li bayan hastada inferior talamik pedinkül bölgesine uygulanan DBS'in etkilerini yayımladılar. Hastada 20 yıl boyunca rekürren majör depresyon episodları vardı. Hastaya uygulanan DBS, depresif semptomlarda önemli derecede azalma sağladı. Globus pallidusa uygulanan DBS'in , diskinezi semptomlarını azaltmakla kalmayıp Hamilton depresyon skorlarını da %50 oranında azalttığını sundular<sup>223</sup>.

---

<sup>220</sup> H.S.Mayberg , A.M.Lozano ,V. Voon (2013)

<sup>221</sup> TE. Schlaepfer (2007)

<sup>222</sup> DA. Malone ( 2009)

<sup>223</sup> F.Jimenez ve ark. (2005)

Mevcut klinik ve preklinik kanıtlar ışığında MTDD tedavisinde en umut verici yöntem DBS'dir. Bu cesaret verici bulgular DBS'in güvenliliği ve etkinliği üzerinde toplanmaktadır <sup>224</sup>.



## MATERYAL METOT

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) uygulanan Parkinson hastalarında ACTH ve kortizol düzeylerinde değişiklik olacağı görüşü ile depresyon gelişimine sebep olduğu öngörüsü ile metodolojik dizaynda bir klinik çalışma planlanmıştır. Yapılan çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik araştırma Etik kurulu tarafından onay alınmıştır (Ek 4 ) Rutin klinik uygulama içinde 2018 Eylül Temmuz 2019 **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve sinir Cerrahisi AD ve Sağlık Bilimleri Üniveristesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi** Beyin ve Sinir cerrahisi, Nöroloji ve Psikiyatri hekimleri ile oluşturulan konseyde Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) uygulamasına karar verilmiş 7'si kadın 12'si erkek 19 adet Parkinson hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya 30-67 yaş arası ,yedisi kadın on ikisi erkek DBS yapılmasına karar verilmiş, toplam 19 Parkinson hastasında dahil edilen kriterler sıralanacak olursa:

- 1.En az beş yıldır Parkinson tanısı altında medikal tedavi almış olmak
2. Duygudurum bozukluğu olmamak
3. Tremor hariç Levodopa tedavisine yanıt vermek

---

<sup>224</sup> .H.Kennedy , P. Giacobbe , S.J.Rizvi ,F.M. Placenza , Y.Nishikawa,H.S.Mayberg ,S.H. Kennedy ,P. Giacobbe , S.J.Rizvi , F.M.Placenza ,Y. Nishikawa,H.S.Mayberg (2011)

Daha önceden duygudurum bozukluğu tanısı alan , 65 yaş üzeri, serebrovasküler olay öyküsü olan ,kalp pili yada kalp yetmezliği öyküsü olan, beş yıldan az süredir takip altındaki Parkinson hastaları çalışmaya dahil edilmedi.

DBS uygulanacak Parkinson hastalarında psikiyatrik hastalıkların dışlanması psikiyatri hekimince yapılan yapısal klinik görüşme formları kullanılarak kanıtlandı.

Gönüllü seçiminde aranacak kriterlere göre seçilen rutin cerrahi programı altındaki olgulardan gerekli bilgilendirme sonrası çalışmaya katılım onamı alınarak (Ek 5) DBS uygulanacağı cerrahi gününden önce rutin alınan kan tetkiklerine ilave olarak 2'şer cc ile kan örneği alınarak ACTH ve kortizol düzeyi alındı. Laboratuvar değerleri baz alınırken ACTH:5,6-46 ve kortizol:4,8-18,9 değerleri sınır kabul edilmiştir.

Olgulara DBS öncesi psikiyatri hekiminin uyguladığı yapısal klinik görüşme formu (SCID5), HAMILTON depresyon ölçeği (Ek 7) , HAD (Hastane Depresyon Ölçeği) ( Ek 6) , MMT (Minimental Test) (ek 8) uygulanmıştır.

HAM-d ölçeği depresyonun da ihtiva ettiği suçluluk, intihar, uyku sorunları, genital hipokondiyal semptomlar,gün içi bozulma -yavaşlama ,yeme sorunları somatik belirtiler den oluşan sorulardan oluşur . Değerlendirmede cevaplar 0-4 ve 0-2 puan arası skorlanarak kaydedilir. Toplam 22 maddeden oluşur toplam puan 54 olarak değerlendirilir .toplam puan 0-7 arası ile depresyon olmadığı,8-13 puan hafif depresyon belirtileri gösterdiği,14-18 puan ortaderece de depresif özellikleri ve 19-22 şiddetli depresyon belirtilerini ifade eder.

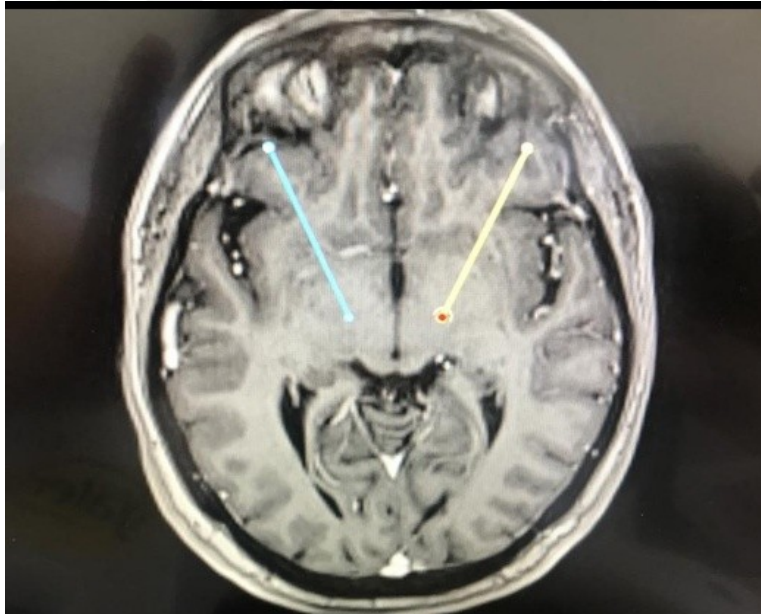
HADÖ Toplam 14 soru içermekte ve bunların yedisi anksiyeteyi, diğer yedisi depresyonu ölçmektedir. Anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği (HAD-D ) için ise 7 olarak saptanmıştır .Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilir.

Çalışmaya 19 hasta dahil edildi. Nöroloji, psikiyatri ve beyin cerrahisi heyetinden oluşan konseyde rutin DBS yapılması planlanmış vakalardan seçildi.

Daha önceden endikasyon konulmuş bu 19 olgunun çekilmiş kontrastlı kranial manyetik rezonansları (MRG) görüldü ve subtalamik çekirdek incelendi.( Resim2-3)



**Resim 2:STN yüksek resolusyonlu MRG görüntüsü**



**Resim 3:Kontrastlı kranial MRG aksiyel kesitte (T2 sekansta )Hedef STN alan kontrolü** Kaynak Sağlık Bilimleri Üniversitesinde uygulanan olgulardan birine ait planlama kayıtları

Olguların bir tanesinde DBS öncesi geçirilmiş travmaya bağlı kranial operasyon öyküsü dışında cerrahi öyküsü olmadığı öğrenildi.

Olguların ikisinde travma öyküsü vardı.

Olguların öyküsünde ikisinde hipertansiyon birinde diabetes mellitus olduğu ancak medikal tedavi altında sistem bulgusu olmadan takip edildiği öğrenildi.

Olguların hiçbirisi oral antikoagulan kullanmıyordu.

Olguların üçünde ikinci derece akrabada parkinson hastalığı öyküsü kaydedildi (hala -amca).

Olgulara çalışmanın amacı anlatıldı ,periferik venöz kan örneği alınması dışında rutin takip uygulamaların dışında ek girişim takip yapılmayacağı vurgulandı ve onam alındı.

Olgular uyanık ve entube olacaklar gece saat 00.00 dan itibaren aç bırakıldı.

Kanama ve hipertansiyon komplikasyonuna karşı rasajilin bir hafta önce kesildi.

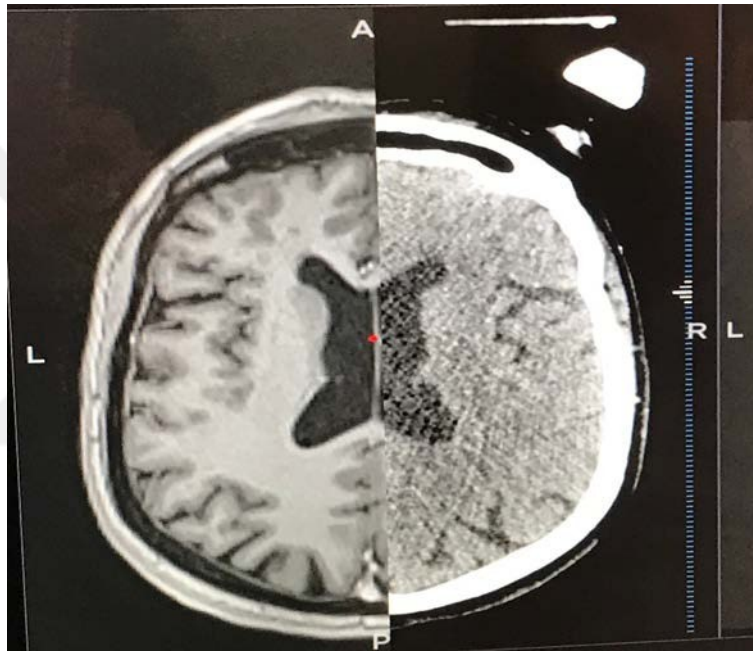
Dopaminerjik ilaçlar 12 saat önce kesildi.

Çalışmaya alınan 19 olgunun beş'ine uyanık olarak DBS uygulanacağı için işlem sabahı Lexell frame takılarak (Resim4) beyin tomografisi çekildi.



**Resim 4:**Lexel frame şematizasyonu <sup>225</sup>

Çalışmaya dahil edilen bu beş olgunun DBS merkezinde (Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi) frame uyumlu MRG cihazı bulunmadığı için preop planlama Beyin tomografisi ile yapıldı . Diğer ondört olguya genel anestezi altında entübe olarak frame takıldı sonrasında kontrastlı kranial MRG çekildi. Planlama cihazı ile frame takılmadan önceki görüntüler eşleştirdi. Frame takılma aşmasındaki sapmaları ekarte edildi. Hiçbir vakada frame kayması saptanmadı (Resim 5)



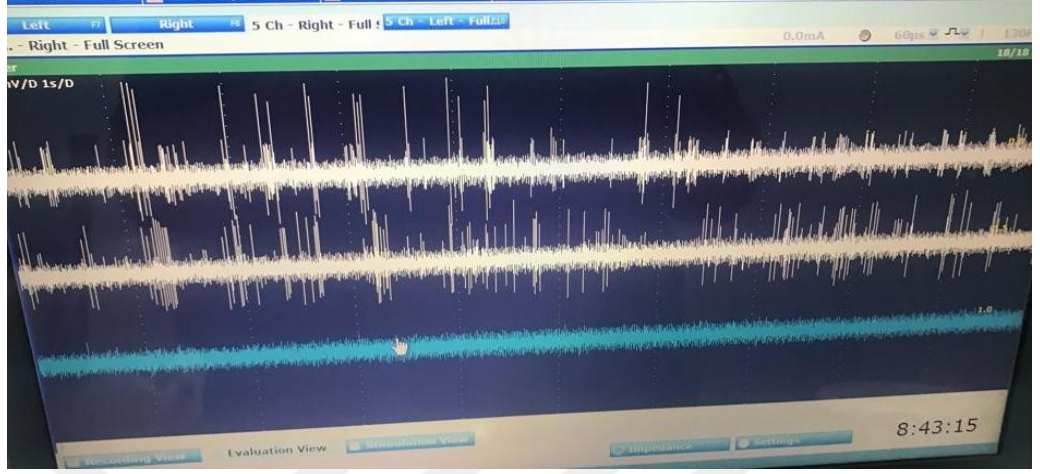
**Resim 5 : Lexell frame takılmış bir olguda kranial MRG ve frame sonrası beyin tomografi fuzyon aksiyel görüntüsü** Kaynak : (Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi) DBS olguları planlama kayıtları

Daha sonra subtalamik nukleus için hedef koordinatlar belirlendi.(Resim 6) Belirlenen koordinatlar sağ ve sol taraf için ayrı ayrı hesaplandı. Burhole

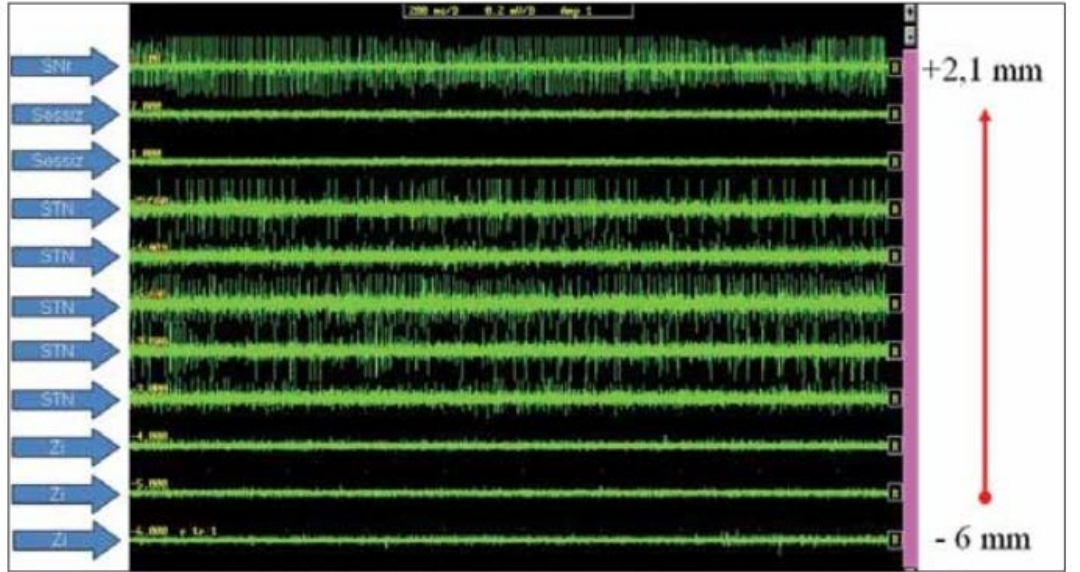
<sup>225</sup> Mayo Tıp Eğitim ve Araştırma Vakfı' kaynaklarından kullanılmıştır



hedef alan elektriksel aktivitesi monitorize edildi (Resim 8) . STN, Substantia Nigra (SN) , talamik hücre elektriksel aktivitesi konfirme edildi.



**Resim 8 :STN elektriksel aktivite: kaydı** Kaynak:Olgulardan birine ait intraoperatif mikroelettrot kayıt örneği Kaynak : (Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi intraoperatif mikroelettrot kayıtları



**Resim9 : STN'den mikroelettrot tek nöron kaydı (STN: Subtalamik nukleus, SN:substantia nigra, z.i.: zona incerta )<sup>226</sup>.**

Uyanık olarak yapılan beş olgu işlem boyunca nöroloji hekimi le beraber muayene edilerek etki ve yan etki durumu kontrol edildi . Olgunun ardışık el

<sup>226</sup> A.Savaş,C.Akbostancı (2014)

hareketleri yapabilmesi , istemli komuta uyum, distoni ve diskinezi gibi bulguların durması , rijiditenin gerilemesi , hareketlerde hızlanma gibi klinik bulgularla etki kontrol edildi. Bununla beraber kooperasyon takibi, ekstremit ve yüzde uyuşma gibi duyu bulguları varlığı , konuşma bozukluğu, , ağız kenarında çekilme gibi bulgularla yan etki kontrol edildi. Entube olgular için ise genel anestezi yüzeyellleştirildi. Hedef stimülasyon mikroelettrot kayıtlar altında etkinin en aktif olduğu çekirdek içi yerleşim ,mikroelettrot derinliği , yan etkinin görülmediği uyarım değerleri DBS sırasında belirlenmiş oldu.

Olgulara mikroelettrotlar intrakranial yerleştirildikten sonra skopi çekilerek (Resim 10) sabitleme sırasındaki yer değıştirmeler kontrol edildi.



**Resim 10:Ege Üniversitesinde uygulanan olgunun perop mikroelettrot skopi görüntüsü**

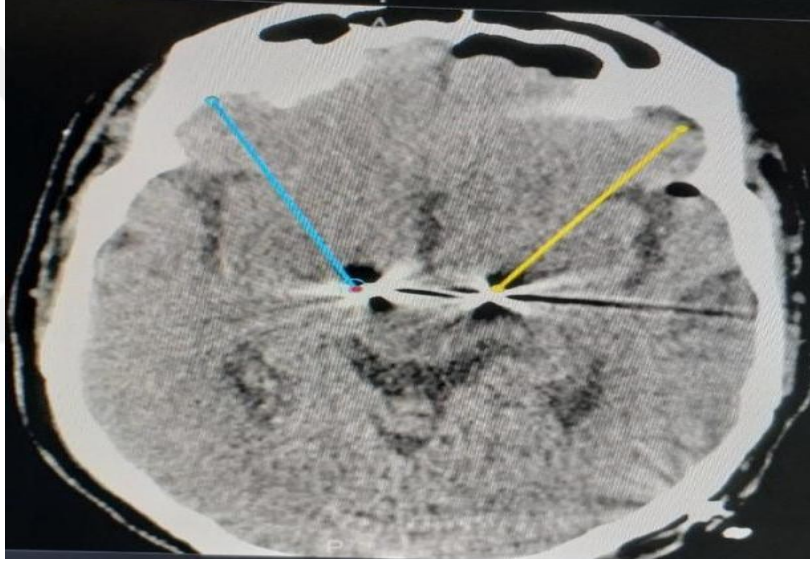
Daha sonra uyanık DBS uygulanan beş olgu da entube edilerek tüm olgulara genel anestezi atında göğüs bataryası yerleştirildi. Olgulara perop steril şatlarda göğüs bataryaları açılarak mikroelettrot çalışması kontrol edildi.

Olgulara DBS sonrası kontrol beyin tomografisi çekildi. DBS sonrası kontrol beyin tomografisinde pnomosefali dışında herhangi bir patolojik bulgu görülmedi.

DBS sonrası hiçbir olguda komplikasyon gelişmedi.

Çalışmaya dahil edilen 19 olgunun onbeşinde batarya 7. gün, dördünde 5. gün açıldı.

DBS öncesi planlanma yapılan cihazda DBS öncesiyle eşleştirme yapıldı (Resim 11)



**Resim 11: DBS sonrası cihaz üzerinde önceki hedef ile yerleştirilen hedef STN alan karşılaştırması** Kaynak: Sağlık Bilimleri Üniversitesi DBS olguları füzyon kayıtları

DBS uygulanan vakalarda DBS öncesi ve sonrası rutin olarak çekilen beyin görüntülemeleri arşivlerinden taranarak kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde frame ile uyumlu MRG cihazı bulunmadığı için DBS planlamasında ve DBS sonrası füzyon beyin tomografisi kullanılarak yapıldı.

DBS sonrası rutin kontrol programı kapsamında takip edildi. DBS sonrası depresyon tanısı için DSM5 kriterlerine göre bakılacak testler kullanılarak **DBS'den 15 gün sonra** psikiyatri uzmanı eşliğinde SCID--5, HAMILTON, MİNİMENTAL TEST, HASTANE DEPRESYON ENVANTERİ testleri ile uygulandı. Kan ACTH ve kortizol düzeyi yollandı. Cerrahi stres dönemi ekartasyonu sağlamak ve DSM 'ye göre depresyon tanı kriterleri için geçerli 2 hafta süreci göz önüne alınarak bu süre belirlendi.

Ayrıca **DBS uygulamasından iki ay sonra** kan ACTH ve kortizol düzey alındı. Yine psikiyatri uzmanı eşliğinde SCID-5, HAMILTON, MİNİMENTAL TEST, HASTANE DEPRESYON ÖLÇEĞİ testleri ile uygulandı. Çalışmanın kapsamında elde edilen psikiyatrik ölçek skorları ve hormon düzeyleri Ege Üniversitesi biyoistatistik bölümünde yapılan analizler ile değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların beyin tomografi ve kranialMRG'leri rutin çekilen görüntüleme kayıtları kullanılarak DBS öncesi ve sonrası karşılaştırıldı.

Elektrot traseleri değerlendirilecek farklılıklar planlama için kullanılan füzyon cihazı ile elektrot trasesindeki sapmalar araştırıldı..

## BULGULAR

Çalışmamızda,değerlendirmeye aldığımız hastaların yaş ortalaması  $58\pm5$  olarak bulunmuştur. Minimum sınır 30 yaş ve maksimum sınır 67 yaştır(Tablo 1)

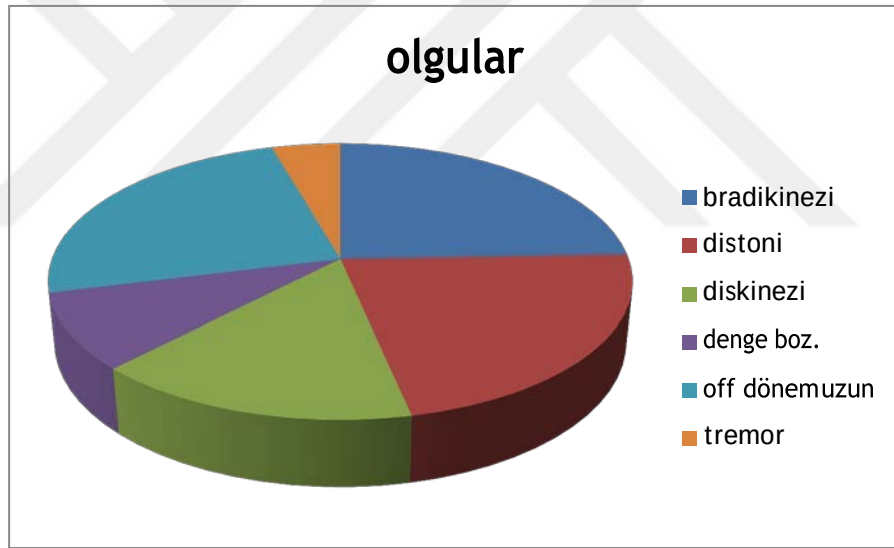
|        | Yaş | Başlangıç yaşı | Hastalık Süresi | Cinsiyet |
|--------|-----|----------------|-----------------|----------|
| Olgu1  | 48  | 40             | 8               | ERKEK    |
| Olgu2  | 67  | 50             | 17              | ERKEK    |
| Olgu3  | 59  | 48             | 11              | KADIN    |
| Olgu4  | 54  | 48             | 6               | ERKEK    |
| Olgu5  | 65  | 50             | 15              | ERKEK    |
| Olgu6  | 54  | 40             | 14              | KADIN    |
| Olgu7  | 67  | 47             | 20              | KADIN    |
| Olgu8  | 56  | 33             | 23              | KADIN    |
| Olgu9  | 63  | 54             | 9               | KADIN    |
| Olgu10 | 60  | 50             | 10              | ERKEK    |
| Olgu11 | 49  | 41             | 8               | ERKEK    |
| Olgu12 | 63  | 51             | 22              | ERKEK    |
| Olgu13 | 63  | 54             | 9               | ERKEK    |
| Olgu14 | 47  | 11             | 18              | KADIN    |
| Olgu15 | 59  | 50             | 9               | KADIN    |
| Olgu16 | 44  | 39             | 5               | ERKEK    |
| Olgu17 | 46  | 38             | 8               | ERKEK    |
| Olgu18 | 30  | 23             | 7               | ERKEK    |
| Olgu19 | 64  | 50             | 14              | ERKEK    |

**Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri**

Erkeklerde yaş ortalaması kadınlara göre daha düşük olarak 59,6 saptanmıştır.

Değerlendirmemizde; olguların DBS öncesi ana yakınmaları dört ana başlıkta toplayabiliriz: bradikinezi, distoni, diskinezi, motor dalgalanmalar, off dönem sürelerinin uzaması ve medikal tedavi zaman aralığının kısalması. Olgular harekete başlayamama, harekete başladıktan sonra donma ve buna bağlı yürüme güçlüğü ve tek başına yemek yeme , giyinme gibi günlük aktiviteleri yerine getirememe , aldığı medikal tedavi saat aralıklarının üç saate inmesi, diskinezik hareketler , sürekli medikal tedavi ajanlarının değişmesine karşın yakınmaların giderilememesi sonucunda karar verikleri öğrenildi. Olguların yakınmaları tablo 4 ' de detaylı oranlanmıştır .

Onbir olguda hem bradikinezi ,hem donma ve buna bağlı yürüme güçlüğü ve günlük aktivite kaybı; yedi olguda diskinezik hareketler; on olguda daha çok ekstremitelerde ve çoğunlukla tek yanlı kasılmalar; beş olguda denge bozukluğu;iki olguda ise diskinezi ve bradikineziye ilave tremor var olduğu saptandı (Tablo 4).



**Tablo 2 : DBS öncesi yakınmalar**

Genç olgularda daha çok diskinezi ve distonik yakınmalar var olup DBS sonrasında bu yakınmaların daha çok yarar gördüğü , ileri yaş grubunda ise bradikineziye bağlı yakınmalar , somatik yakınmalar ve otonom disfonksiyona bağlı yakınmaların önplanda olduğu bu olgularda da bradikineziye bağlı yakınmaların DBS sonrasında fayda gördüğü görülmüştür. Genç olgularda off dönem süre kısalmasındaki iyileşme yaşlı olgulara göre daha az görülmüştür.

DBS sonrasında distonik yakınmaların tamamen geçtiği, bradikineziye bağlı yürüme güçlüğü yaşayan onbir olgunun dokuzunda tek başına mobilize olacak kadar düzelme olduğu diğer iki olguda halen bir miktar yürüme bozukluğu yaşadığı ancak destekle mobilize olduğu, istemsiz hareketleri olan yedi olgunun altısında istemsiz hareketlerin tamamen durduğu diğer olguda medikal tedavi destekli olarak durduğu gözlemlendi.

DBS öncesi bir olguda kan ACTH düzeyi normalin üst sınırındadır. Kalan onsekiz olguda DBS öncesi kan ACTH düzeyi normal sınırlardadır.

DBS sonrası 2. haftada oniki olguda kan ACTH düzeyi normal sınırlarda kalmakla beraber DBS öncesine göre yüksek; yedi olguda ise DBS öncesine göre düşük bulunmuştur.

DBS sonrası 2. haftada düşme gösteren olguların beşinde ;DBS sonrası 2. ayda da düşme göstermiştir. DBS sonrası 2. ayda oniki olguda kan ACTH düzeyi normal sınırlarda kalmakla beraber DBS öncesine göre yüksek bulunmuştur. Bu olguların beşinde kan ACTH düzeylerinde DBS sonrası 2. haftaya göre düşme saptanmıştır. Olguların yedisinde DBS sonrası hem 2. hafta hem 2. ay kan ACTH düzeyleri DBS öncesine göre yüksek saptanmıştır (Tablo5 ) . Çalışmaya dahil edilen 19 olgunun onunda DBS sonrası 2. ay alınan kan ACTH düzeyi DBS öncesine göre yüksek ; dokuz olguda ise DBS öncesine göre düşük olduğu saptanmıştır.

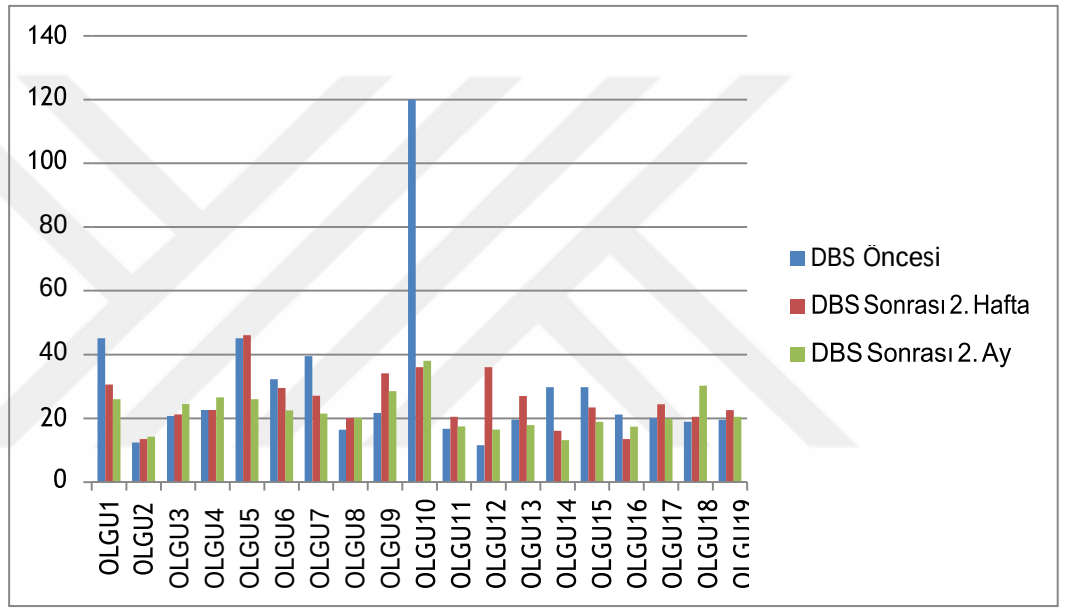
|         | DBS<br>ÖNCESİ | DBS<br>SONRASI  | DBS<br>SONRASI  | DBS<br>SONRASI            |
|---------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
|         |               | 2. HAFTA        | 2. AY           | 2. HAFTA<br>2.AY<br>FARKI |
| Olgu 1  | 45,1          | 30,6<br>(-14,5) | 26,0<br>(-19,1) | (-10.1)                   |
| Olgu 2  | 12,4          | 13,5<br>(+1.1)  | 14,3<br>(+1.9)  | (+0.8)                    |
| Olgu 3  | 20,5          | 21,2<br>(+0.7)  | 24,5<br>(+4.0)  | (+3.3)                    |
| Olgu 4  | 22,5          | 22,6<br>(+0.1)  | 26,6<br>(+4.1)  | (+4.0)                    |
| Olgu 5  | 45,1          | 46,1<br>(+1.0)  | 26,0<br>(+19.1) | (-20.1)                   |
| Olgu 6  | 32,2          | 29,5<br>(-2.7)  | 22,5<br>(-9.7)  | (-7.0)                    |
| Olgu 7  | 39,5          | 27,1<br>(-12.4) | 21,5<br>(-18.0) | (-5.6)                    |
| Olgu 8  | 16,4          | 19,8<br>(+3.4)  | 19,9<br>(+3.5)  | (+0.1)                    |
| Olgu 9  | 21,7          | 34,1<br>(+12.4) | 28,5<br>(+6,8)  | (-(-5.6)                  |
| Olgu 10 | 120           | 36,1<br>(-83.9) | 38,1<br>(-81.9) | (+2.0)                    |
| Olgu 11 | 16,7          | 20,5<br>(+3.8)  | 17,5<br>(+0.8)  | (-3.0)                    |
| Olgu 12 | 11,6          | 36,1<br>(+24.5) | 16,5<br>(+4.9)  | (-19.6)                   |
| Olgu 13 | 19,6          | 27,0<br>(+7.4)  | 17,9<br>(-1.7)  | (-9.1)                    |
| Olgu 14 | 29,7          | 16,1<br>(+13.6) | 13,2<br>(-16.5) | (-2.9)                    |
| Olgu 15 | 29,7          | 23,4<br>(-6.3)  | 18,9<br>(-10.8) | (-4.5)                    |
| Olgu 16 | 21,2          | 13,5<br>(-7.7)  | 17,4<br>(-3.8)  | (+3.9)                    |
| Olgu 17 | 20,1          | 24,4<br>(+4.3)  | 19,9<br>(-0.2)  | (-4.5)                    |
| Olgu 18 | 18,9          | 20,5<br>(+1.6)  | 30,2<br>(+11.3) | (+10.3)                   |
| Olgu 19 | 19,6          | 22,6<br>(+3.0)  | 20,5<br>(+0.9)  | (-2.1)                    |

**Tablo 3 : Kan ACTH düzeyleri ve rakamsal farkları** ( mavi renkle işaretli rakamlar DBS öncesine göre azalmayı, kırmızı renkle işaretli rakamlar artmayı gösterir)

DBS sonrası 2. haftada kan ACTH düzeyi DBS öncesine göre yüksek olan olguların yedisinde kan kortizol düzeyinin DBS öncesine göre yüksek olduğu ve diğer ikisinde de kan kortizol düzeyinin DBS öncesine göre düşük olduğu saptandı.

DBS sonrası 2. ay kan ACTH düzeyi yüksek olan dokuz olgunun üçünde kan kortizol düzeyi de DBS öncesine göre yüksek saptanmış olup diğer altı olguda kan kortizol düzeyi DBS öncesine göre düşük saptanmıştır.

DBS sonrası 2. ay kan ACTH düzeyi DBS öncesine göre yüksek gelen beş olguda ise kan kortizol düzeyi DBS öncesine göre daha düşük saptanmıştır. DBS sonrası 2.ay kan kortizol düzeyi DBS öncesine göre yüksek gelen beş olguda ise kan ACTH düzeyi DBS öncesine göre daha düşük saptanmıştır. DBS öncesi ve sonrası kan ACTH düzeylerinin grafik üzerine dökümü tablo 6'da verilmiştir.

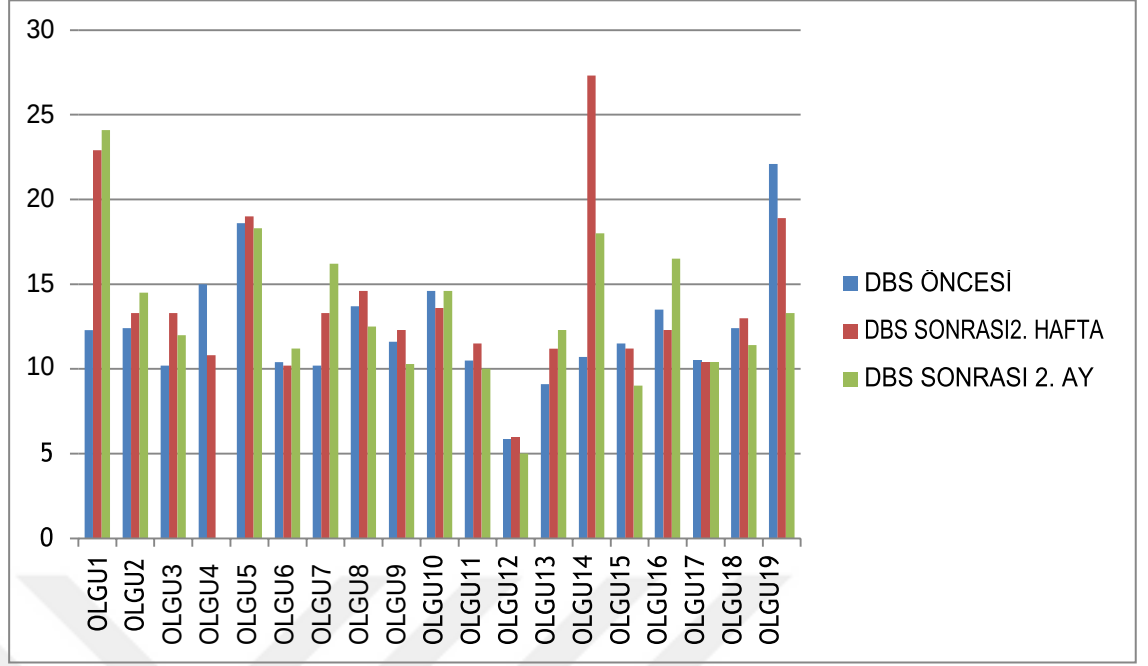


**Tablo 4 : DBS öncesi ve sonrası kan ACTH düzeylerinin grafiksel dökümü**

DBS öncesi tüm olgularda kortizol değeri normal sınırlarda saptanmıştır. DBS sonrası hiçbir olguda kan kortizol değerlerinde 2. hafta ve 2. ayda normal sınırların üzerinde bulunmamıştır. DBS sonrası 2. haftada onbir olguda kan kortizol düzeyi normal sınırlarda kalmakla beraber DBS öncesine göre yüksek bulunmuştur. Yine bu olguların yedi'sinde 2. hafta artan kan kortizol düzeyinde 2. ayda düşme saptanmıştır. DBS sonrası 2. ayda dokuz olguda kan kortizol düzeyi normal sınırlarda kalmakla beraber DBS öncesine yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen onbir olguda DBS sonrası 2. ay kan kortizol düzeylerinde DBS öncesine göre düşme saptanmıştır (Tablo 7).

|         | DBS<br>ÖNCESİ | DBS<br>SONRASI  | DBS<br>SONRASI  | DBS<br>SONRASI            |
|---------|---------------|-----------------|-----------------|---------------------------|
|         |               | 2.<br>HAFTA     | 2. AY           | 2.HAFTA<br>2. AY<br>FARKI |
| Olgu 1  | 12,3          | 22,9<br>(+10.6) | 24,1<br>(+11.8) | (-10.1)                   |
| Olgu 2  | 12,4          | 13,3<br>(+1.1)  | 14,5<br>(+12.1) | (+0.8)                    |
| Olgu 3  | 10,2          | 13,3<br>(+3.1)  | 12,0<br>(+1.8)  | (+3.3)                    |
| Olgu 4  | 15,0          | 10,8<br>(-4.2)  | 14,3<br>(-0.7)  | (+4.0)                    |
| Olgu 5  | 18,6          | 19,0<br>(+0.4)  | 18,3<br>(-0.3)  | (-20.1)                   |
| Olgu 6  | 10,4          | 10,2<br>(+2.1)  | 11,2<br>(+1.2)  | (-7.0)                    |
| Olgu 7  | 10,2          | 13,3<br>(+3.1)  | 16,2<br>(+5.0)  | (-5.6)                    |
| Olgu 8  | 13,7          | 14,6<br>(+1.9)  | 12,5<br>(-1.2)  | (+0.1)                    |
| Olgu 9  | 11,6          | 12,3<br>(-0.7)  | 10,3<br>(-1.3)  | (-5.6)                    |
| Olgu 10 | 14,6          | 13,6<br>(+1.0)  | 14,6<br>(0,0)   | (+2.0)                    |
| Olgu 11 | 10,5          | 11,5<br>(+1.0)  | 10,0<br>(-0.5)  | (-3.0)                    |
| Olgu 12 | 5,9           | 6,0<br>(+0.1)   | 5,0<br>(-0.9)   | (-19.6)                   |
| Olgu 13 | 9,1           | 11,2<br>(+2.1)  | 12,3<br>(+3.2)  | (-9.1)                    |
| Olgu 14 | 10,7          | 27,3<br>(+16.6) | 18,0<br>(+7.3)  | (-2.9)                    |
| Olgu 15 | 11,5          | 11,2<br>(-0.3)  | 9,0<br>(-2.5)   | (-4.5)                    |
| Olgu 16 | 13,5          | 12,3<br>(+1.2)  | 16,5<br>(+3.0)  | (+3.9)                    |
| Olgu 17 | 10,5          | 10,4<br>(-0.1)  | 10,4<br>(-0.1)  | (-4.5)                    |
| Olgu 18 | 12,4          | 13,0<br>(+0.6)  | 11,3<br>(-1.1)  | (+10.1)                   |
| Olgu 19 | 22,1          | 18,9<br>(-3.2)  | 13,3<br>(-8.8)  | (-2.1)                    |

**Tablo 5 : Kortizol değerleri ve rakamsal farkları mavi renkle işaretli rakamlar DBS öncesine göre azalmayı, kırmızı renkle işaretli rakamlar artmayı gösterir**



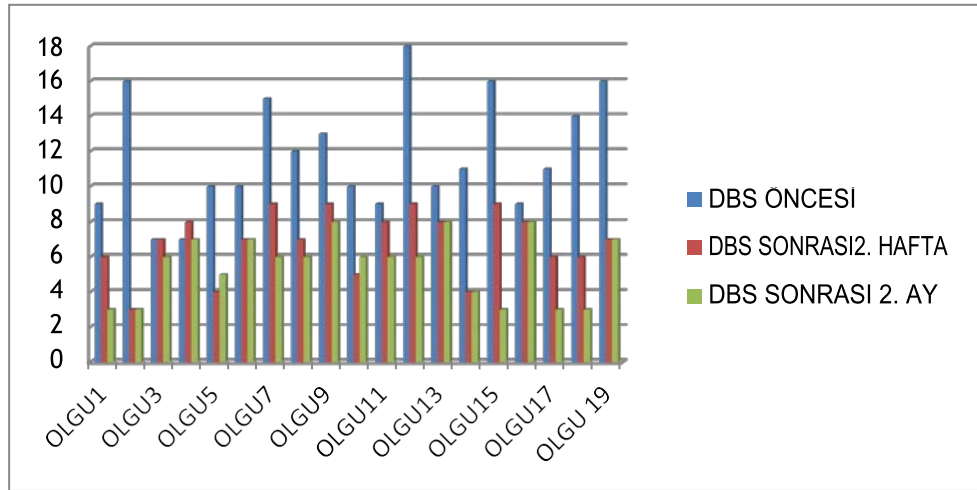
**Tablo 6 : DBS öncesi ve sonrası kan kortizol düzeylerinin grafiksel dökümü**

DBS sonrası olguların hiçbirinde ACTH ve kortizol normalin üzerinde saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen 19 olgunun dördünde Hamilton depresyon skorunda değişim gözlenmedi. DBS öncesi Ham-d skoru iki hastada 15 den büyük geldi; ondört olguda 8-15 arasında ve üç olguda 8'in altında geldi. Hiçbir olguda DBS sonrası Ham-d (Hamilton depresyon skoru) skorunda DBS öncesine göre artış saptanmadı (Tablo 10).

|         | DBS ÖNCESİ | DBS SONRASI<br>2. HAFTA | DBS<br>SONRASI<br>2. AY |
|---------|------------|-------------------------|-------------------------|
| Olgu 1  | 9          | 6                       | 3                       |
| Olgu 2  | 16         | 3                       | 3                       |
| Olgu 3  | 7          | 7                       | 6                       |
| Olgu 4  | 7          | 8                       | 7                       |
| Olgu 5  | 10         | 4                       | 5                       |
| Olgu 6  | 10         | 7                       | 7                       |
| Olgu 7  | 15         | 9                       | 6                       |
| Olgu 8  | 12         | 7                       | 6                       |
| Olgu 9  | 13         | 9                       | 8                       |
| Olgu 10 | 10         | 5                       | 6                       |
| Olgu 11 | 9          | 8                       | 6                       |
| Olgu 12 | 18         | 9                       | 6                       |
| Olgu 13 | 10         | 8                       | 8                       |
| Olgu 14 | 11         | 4                       | 4                       |
| Olgu 15 | 16         | 9                       | 3                       |
| Olgu 16 | 9          | 8                       | 8                       |
| Olgu 17 | 11         | 6                       | 3                       |
| Olgu 18 | 14         | 6                       | 3                       |
| Olgu 19 | 16         | 7                       | 7                       |

**Tablo 7 : Hamilton Depresyon Ölçeği skorları**



**Tablo 8 : DBS öncesi ve sonrası HAM-d skorlarının karşılaştırılması**

Ham-d skoru DBS öncesinde 15 ve üzerinde olan beş olgunun üçünde ise kan kortizol düzeyi DBS sonrasında daha düşük; ikisinde ise daha yüksek saptanmıştır.

Yine bu olguların üç'ünde kan ACTH düzeyi DBS sonrasında daha yüksek ikisinde ise daha düşük saptanmıştır.

Ham-d skoru değişmeyen dört olgunun üçünde DBS sonrası 2. hafta ve 2. ayda kan ACTH ve kortizol düzeyi DBS sonrasında daha yüksek saptandı, birinde ise değişiklik gözlenmedi.

Olguların onbeşinde DBS sonrası 2. haftave 2. ayda Ham-d skoru DBS sonrası daha düşük saptandı. DBS sonrası 2. haftada Hamd-d skoru 15 den büyük olanlarda 3-9; Ham-d skoru 8-15 arası olanlarda 4-9 arasında saptandı. Ancak Ham-d skoru 8'den küçük olanlarda değişme gözlenmedi.

DBS sonrası 2. ayda Ham-d skoru 15'den büyük olanlarda 3; Ham-d skoru 8-5 arası olanlarda 3-8 arası saptandı ve yine Ham- dskoru 8'in altında olanlarda DBS sonrası değişim gözlenmedi.

Ham-d skoru preop ile aynı olan 4 olgunun üç'ünde DBS sonrası kan kortizol düzeyi ve hem de kan ACTH düzeyi DBS öncesine göre daha yüksek saptanmıştır ancak normal seviyeyi aşmıştır. Yine bu dört olgunun bir'inde kan kortizol düzeyi DBS öncesine göre düşük saptanmıştır.

Olgular DBS öncesinde ve sonrasında ayrıca yapılandırılmış SCID-5 kullanılarak değerlendirildi. DBS öncesi psikiyatri hekimince duygudurum bozukluğu zaten ekarte edilmiş olan olgular DBS sonrasında da bu yapılandırılmış klinik ölçek eşliğinde değerlendirildi. Olguların DBS öncesinde mevcut olan hareket yavaşlığı ve kullanılan medikal tedavi yan etkisine bağlı olarak gelişen distoni ve diskinezi ve bunların sonucunda günlük yaşam aktivitelerinin kısıtlanması, uykuya dalma güçlüğü erken uyanma, uykuya dalmama gibi uyku problemleri, iştahsızlık, ekstremitelerde oluşan ağrı kasılma gibi somatik yakınmaları sonucunda ortaya çıkan anksiyete, hoşnutsuzluk hali nedenli yakınmalarının olduğu hiçbir olguda Ham-d skorunda artış olmadığı saptanmıştır.

DBS öncesi Ham-d skoru 8'in üzerinde olan olgular incelendiğinde; daha çok uykuya dalmama, erken uyanma, iştahsızlık ve ekstremitelerde olan ağrı ve kasılma gibi somatik yakınmaların ağırlık kazandığı saptanmıştır.

DBS öncesi hiçbir olguda kendine zarar verme gibi çökkün duygudurum ifadeleri gözlenmemiştir.

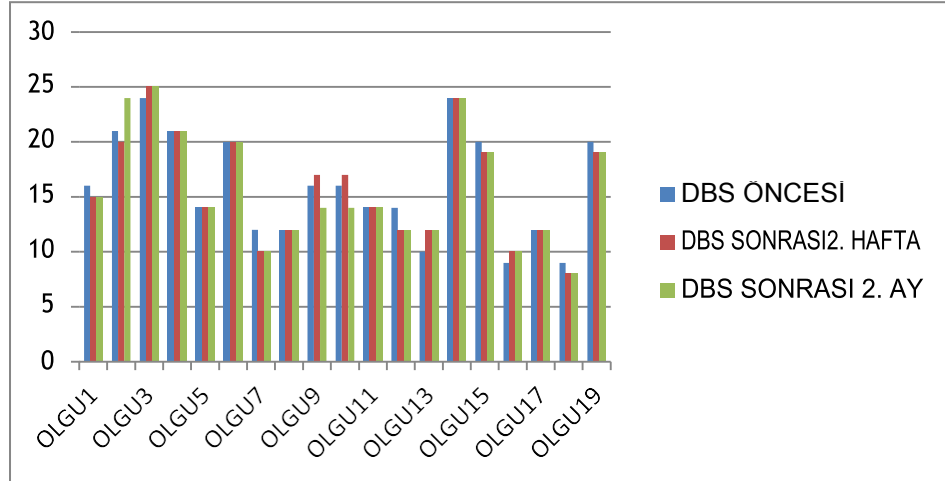
Çalışmaya dahil edilen 19 olgunun ikisinde DBS öncesinde kognitif fonksiyonlarda kayıp saptanmış olup bu olgularda DBS sonrası kötüleşme saptanmadı. Olgulara DBS sonrasında uygulanan Minimental Test puanlamasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Olguların onsekizi DBS öncesinde levodopa kullanıyordu ; bu olguların ondördü ise günde 4-8 kez toplam 2000 mg levodopa kullanıyordu. Yine bu olguların onu levodopaya ek benserazid sekiz olgu ise karbidopa ile kombine kullanmakta idi. Sekiz olgu pramikesol kullanıyordu. Beş olgu DBS öncesi rasajilin kullanıyordu ancak DBS den bir hafta önce hipertansiyon ve kanamaya meyil riski nedeni kesildi. Bir olgu distonik yakınmalarının kontrol edilememesi nedeni antipsikotik ajan ve bir olgu serotonin reuptake inhibitörü kullanıyordu. On dört olguda Levodopa dozları % 42 oranında azaltılabilmektedir.

Subtalamik çekirdeklere yerleştirilmiş olan elektrotların açık ya da kapalı olmasının hormon düzeyleri üzerinde anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır.

|         | DBS<br>ÖNCESİ | DBS<br>SONRASI<br>2. HAFTA | DBS<br>SONRASI<br>2. AY |
|---------|---------------|----------------------------|-------------------------|
| Olgu 1  | 16            | 15                         | 15                      |
| Olgu 2  | 21            | 20                         | 24                      |
| Olgu 3  | 24            | 25                         | 25                      |
| Olgu 4  | 21            | 21                         | 21                      |
| Olgu 5  | 14            | 14                         | 14                      |
| Olgu 6  | 20            | 20                         | 20                      |
| Olgu 7  | 12            | 10                         | 10                      |
| Olgu 8  | 12            | 12                         | 12                      |
| Olgu 9  | 16            | 17                         | 14                      |
| Olgu 10 | 16            | 17                         | 14                      |
| Olgu 11 | 14            | 14                         | 14                      |
| Olgu 12 | 14            | 12                         | 12                      |
| Olgu 13 | 10            | 12                         | 12                      |
| Olgu 14 | 24            | 24                         | 24                      |
| Olgu 15 | 20            | 19                         | 19                      |
| Olgu 16 | 9             | 10                         | 10                      |
| Olgu 17 | 12            | 12                         | 12                      |
| Olgu 18 | 9             | 8                          | 8                       |
| Olgu 19 | 20            | 19                         | 19                      |

**Tablo 9 : Minimental Test Skorları**



**Tablo 10 : DBS öncesi ve sonrası MMT skorlarının karşılaştırılması**

DBS öncesi Ham-d skoru 15 ve üzeri olan beş olgunun DBS sonrası 2. hafta ve 2. ayda Ham-d skorlarında %40 ile %80 oranında düşme saptanmıştır. Buna karşın bu olguların hepsinde DBS sonrası 2. haftada alınan kan örneklerinde ACTH , DBS öncesine göre yükselmiş saptanmış olup üç olguda bu yükselme DBS sonrası 2. ayda da devam etmiştir. Olguların ikisinde DBS sonrası 2. ayda kan ACTH düzeyi daha düşük saptanmıştır. Kan kortizol düzeylerine bakıldığında ise üç olguda ; DBS sonrası 2. haftada yükselme ve iki olguda ise düşme saptanmış olup bununla beraber DBS sonrası 2. ayda iki olguda kan kortizol düzeyinde yükselme ve üç olguda ise düşme saptanmıştır.

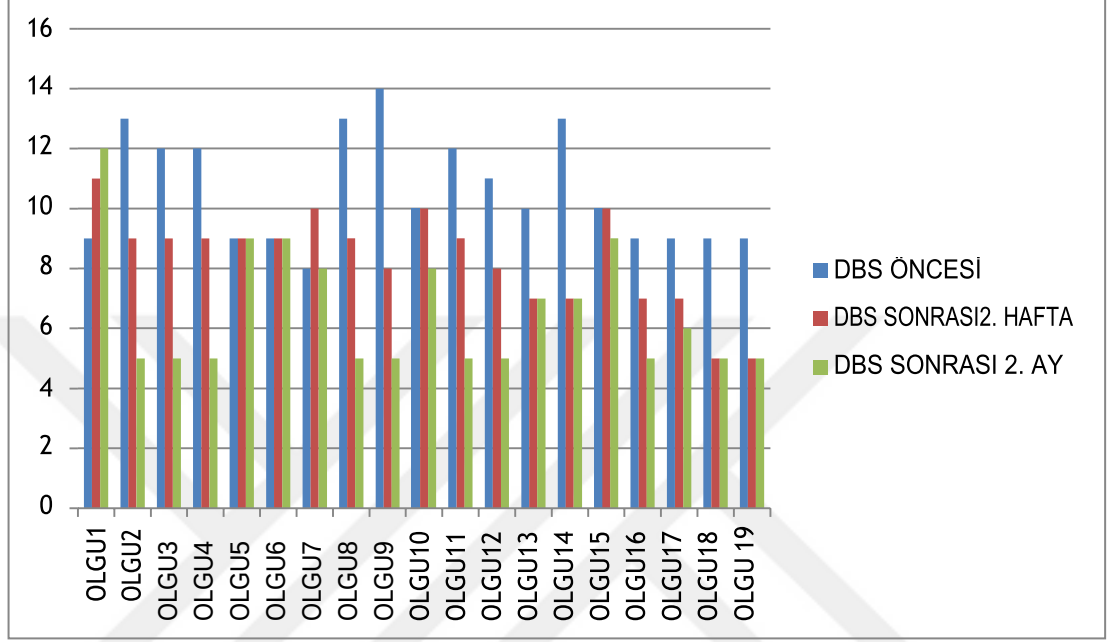
Çalışmaya dahil edilen 19 olguya DBS öncesi ve sonrasında Hastane Anksiyete ölçeği (HAD) uygulandı . Değerlendirme skorları depresyon ve anksiyete kriterleri için ayrı ayrı puanlama yapılarak karşılaştırıldı (Tablo13-15).

|         | DBS ÖNCESİ | DBS SONRASI<br>2. HAFTA | DBS SONRASI<br>2. AY |
|---------|------------|-------------------------|----------------------|
| Olgu 1  | 9          | 11                      | 12                   |
| Olgu 2  | 13         | 9                       | 5                    |
| Olgu 3  | 12         | 9                       | 5                    |
| Olgu 4  | 12         | 9                       | 5                    |
| Olgu 5  | 9          | 9                       | 9                    |
| Olgu 6  | 9          | 9                       | 9                    |
| Olgu 7  | 8          | 10                      | 8                    |
| Olgu 8  | 13         | 9                       | 5                    |
| Olgu 9  | 14         | 8                       | 5                    |
| Olgu 10 | 10         | 10                      | 8                    |
| Olgu 11 | 12         | 9                       | 5                    |
| Olgu 12 | 11         | 8                       | 5                    |
| Olgu 13 | 10         | 7                       | 7                    |
| Olgu 14 | 13         | 7                       | 7                    |
| Olgu 15 | 10         | 10                      | 9                    |
| Olgu 16 | 9          | 7                       | 5                    |
| Olgu 17 | 9          | 7                       | 6                    |
| Olgu 18 | 9          | 5                       | 5                    |
| Olgu 19 | 9          | 5                       | 5                    |

**Tablo 11: HAD skor ölçeği depresyon için**

DBS sonrası 2. hafta ve 2. ayda uygulanan HAD skor ölçeği depresyon için bakıldığında üç olguda değişiklik saptanmadı. HAD skor ölçeği DBS sonrası 2. haftada değişmeyen iki olguda ise DBS sonrası 2. ayda skorda %20 oranında düşmesi

saptandı .Çalışmaya dahil edilen ondokuz olgunun ondördünde ise DBS sonrası 2. haftada %25-75 ve DBS sonrası 2. ayda %40-70 oranında azalma saptanmıştır. Daha çok %70 oranında azalma saptanan olguların 55-65 yaş arası olduğu gözlemlendi.

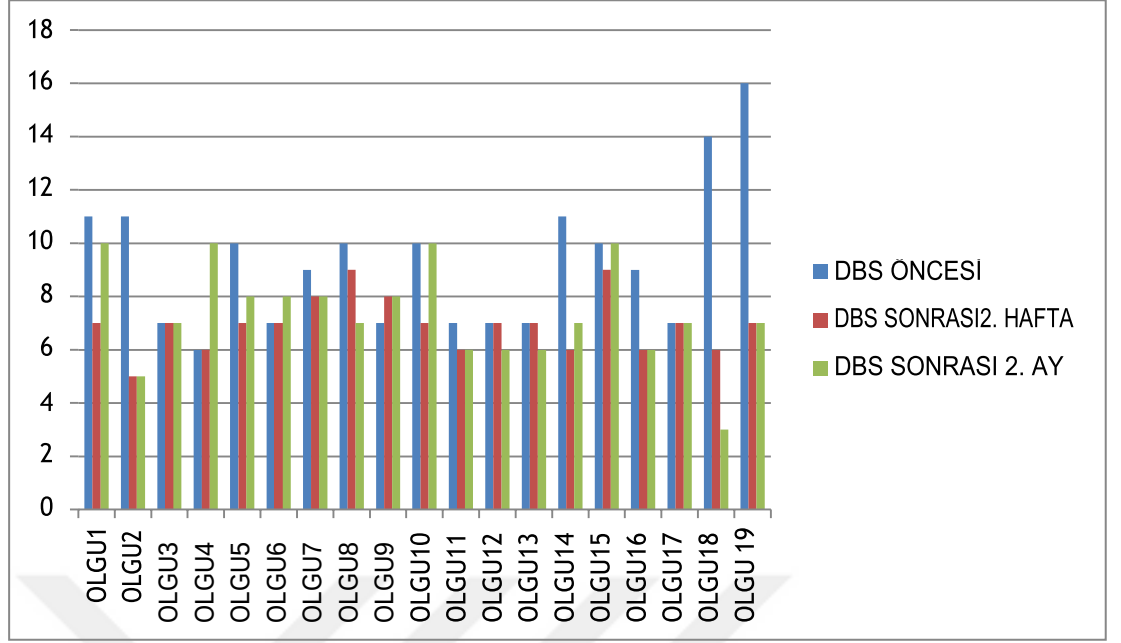


**Tablo 12 : HADÖ depresyon skorlarının DBS öncesi ve sonrasında karşılaştırılmasının şematizasyonu**

Had skor ölçeği anksiyete için değerlendirildiğinde üç olguda DBS sonrası değişiklik saptanmadı. DBS sonrası 2. hafta HAD skorlarında 2. aya göre daha çok düşme görüldü. Olgularla yapılan görüşmeler incelendiğinde DBS sonrası erken dönemde ameliyat sonrası lezyon etkisi ile pil aktivasyonu süresi içinde devam eden giderek artan beklenti nedeni hastaların daha az anksiyete yaşadıkları saptanmıştır; buna karşın DBS sonrası 2. ayda off dönemleri kasılmaları azalan ancak ilaç dozları tamamen azalmayan olgularda ilaç kullanım gerekliliğinin azalmamasına bağlı anksiyete skorlarında artış saptanmıştır.

|         | DBS<br>ÖNCESİ | DBS<br>SONRASI<br>2. HAFTA | DBS<br>SONRASI<br>2. AY |
|---------|---------------|----------------------------|-------------------------|
| Olgu 1  | 11            | 7                          | 10                      |
| Olgu 2  | 11            | 5                          | 5                       |
| Olgu 3  | 7             | 7                          | 7                       |
| Olgu 4  | 6             | 6                          | 10                      |
| Olgu 5  | 10            | 7                          | 8                       |
| Olgu 6  | 7             | 7                          | 8                       |
| Olgu 7  | 9             | 8                          | 8                       |
| Olgu 8  | 10            | 9                          | 7                       |
| Olgu 9  | 7             | 8                          | 8                       |
| Olgu 10 | 10            | 7                          | 10                      |
| Olgu 11 | 7             | 6                          | 6                       |
| Olgu 12 | 7             | 7                          | 6                       |
| Olgu 13 | 7             | 7                          | 6                       |
| Olgu 14 | 11            | 6                          | 7                       |
| Olgu 15 | 10            | 9                          | 10                      |
| Olgu 16 | 9             | 6                          | 6                       |
| Olgu 17 | 7             | 7                          | 7                       |
| Olgu 18 | 14            | 6                          | 3                       |
| Olgu 19 | 16            | 7                          | 7                       |

**TABLO 13 : HADÖ anksiyete puanları**



**Tablo14:HAD Anksiyete skorlarının DBS öncesi ve sonrasında karşılaştırılmasının şematizasyonu**

Hastane Anksiyete Ölçeği ile yapılan değerlendirmeler kan ACTH ve kortizol düzeyleri ile de karşılaştırıldı.

Bu 3 olgunun birinde DBS sonrası 2. hafta kan ACTH düzeyinde yükselme saptanmış olup diğer iki ve her üç olguda da DBS sonrası kan ACTH düzeyi DBS öncesine göre düşük saptanmıştır. Kan kortizol düzeylerine bakıldığında bu üç olgunun birinde DBS sonrası 2. haftada düzeyi DBS öncesine göre yüksek saptanmıştır; diğer olgularda DBS sonrası 2. hafta ve 2. ayda kan ACTH düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Kan kortizol düzeylerine bakıldığında ise bu üç olgunun birinde kan kortizol düzeyi DBS öncesine göre 2 hafta ve 2. ayda daha düşük saptanmış olup diğer iki olgunun birinde 2. hafta diğerinde ise 2. ay kan kortizol düzeyi DBS öncesine göre yüksek saptanmıştır.

Çalışmaya alınan ondokuz olgudan birinde DBS sonrası 2. hafta ve 2. ayda depresyon için yapılan HAD skorlamasında artış saptanmış olup buna karşın bu olgunun DBS sonrası 2. hafta ve 2. ay kan ACTH ve kortizol düzeyi DBS öncesine

göre daha yüksek bulunmuştur. DBS sonrası HAD skorlarında değişiklik olmayan üç olgunun birinde DBS sonrası 2. ayda kan ACTH düzeyinde artış görülmüş olup diğer olgularda DBS sonrası 2. hafta ve 2 ayda kan ACTH düzeyleri DBS öncesine göre düşük bulunmuştur. Bu üç olgunun kan kortizol değerlerine bakıldığında ise DBS sonrası 2. haftada bir olguda ve DBS sonrası 2. ayda bir olguda kan kortizol düzeylerinde yükselme saptanmış diğer olgularda kan kortizol düzeyleri DBS öncesine göre düşük saptanmıştır. DBS sonrası HAD ölçeğinde skor artışı olan iki olgunun birinde DBS sonrası 2. haftada ve 2. ayda kan ACTH düzeyleri DBS öncesine göre yüksek saptanmış; kan kortizol değerleri ise olguların birinde DBS sonrası 2. haftada yükselmiş olup 2. ayda düşmüştür, diğerinde ise 2. haftada daha düşük olup 2. ayda yüksek saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen beş olguda önceden belirlenen trase üzerinden elektrotun sıfır sapma ile giderildiği diğer oniki olguda %0,3 oranında trasede değişiklik olup hedeflenen lokalizasyonda sapma olmadığı gözlemlendi.

Yaptığımız çalışmada beş olgu için hesaplanan koordinatlar doğrultusunda sapma olmadığı saptanmıştır. Ancak bu olguların üçünde DBS öncesinde Hamilton-d skorları 15 ve üzerinde olup DBS sonrasında 3-8 arasında anlamlı düşme göstermiştir. Diğer 15 vakada ise hedeflenen STN alanına ulaşmada sapma olmayıp gidilen trasede 0,3 oranında değişiklik gözlenmiştir. Bu olguların 2'sinde DBS öncesi 15 puan ve üzerinde saptanmıştır. Ancak hiçbir vakada DBS sonrasında depresyon skorlarında artış olmamıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel verileri Ege üniversitesi bioistatistik anabilmi dalında yapıldı IBM SPSS Statistics 25.0 Programı kullanıldı. Nümerik değişkenlerin Normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk( $n < 50$ ) testiyle incelendi. Nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma veya medyan (min-max) olarak verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Zamansal kontrolü yapılan değişkenler için Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi yapıldı önemlilik durumunda Bonferroni testi ile ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.

Tüm hipotezler için anlamlılık düzeyi <0.05 bulundu

|               | <b>ACTH</b>       | <b>ACTH</b>         | <b>ACTH</b>     | <b>KORTİZOL</b>   | <b>KORTİZOL</b>    | <b>KORTİZOL</b> |
|---------------|-------------------|---------------------|-----------------|-------------------|--------------------|-----------------|
|               | <b>DBS ÖNCESİ</b> | <b>DBS 2. HAFTA</b> | <b>DBS 2.AY</b> | <b>DBS ÖNCESİ</b> | <b>DBS 2.HAFTA</b> | <b>DBS 2.AY</b> |
| Toplamsayı    | <b>19</b>         | <b>19</b>           | <b>19</b>       | <b>19</b>         | <b>19</b>          | <b>19</b>       |
| Kayıp         | <b>0</b>          | <b>0</b>            | <b>0</b>        | <b>0</b>          | <b>0</b>           | <b>0</b>        |
| Std deviasyon | <b>24,024</b>     | <b>8,399</b>        | <b>6,121</b>    | <b>3,539</b>      | <b>4,930</b>       | <b>4,321</b>    |
| Range         | <b>108</b>        | <b>33</b>           | <b>25</b>       | <b>16</b>         | <b>21</b>          | <b>19,1</b>     |
| Minimum       | <b>12</b>         | <b>12</b>           | <b>13</b>       | <b>6</b>          | <b>6</b>           | <b>5</b>        |
| Maximum       | <b>120</b>        | <b>46</b>           | <b>38</b>       | <b>6</b>          | <b>6</b>           | <b>5</b>        |
| Mean          | <b>29,6</b>       | <b>25,51</b>        | <b>22,10</b>    | <b>12,38</b>      | <b>13,95</b>       | <b>13,574</b>   |
| Median        | <b>21,20</b>      | <b>23,40</b>        | <b>20,50</b>    | <b>11,60</b>      | <b>13,00</b>       | <b>12,500</b>   |

**Tablo 15** : ACTH ve kortizol değerlerinin mean, median, max, min değerlerini gösteren tablo

## TARTIŞMA

Her ne kadar PH'nın tedavisi medikal ajanlarla yönetilse de uzun zaman ilaç tedavisi altında görülen yan etkiler kalıcı ilaç dışı tedavi seçeneklerini getirmiştir. Yüksek miktarda ilaç tedavisine rağmen beklenen yanıtın alınamadığı ve tremor, bradikinezi ve rijidite gibi belirtilerin kontrolünün güçleştiği durumlarda , motor dalgalanmalar, öngörüleemeyen off dönemleri, kısalmış on yanıtı gibi ileri evre sorunlar ayrıca diskinezi, kognitif bozulma, dürtü denetim güçlüğü gibi yüksek doz ilaç kullanımı ile ilişkili yan etkiler ortaya çıktığında cerrahi tedavi kararı verilmektedir .

Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz olgularda ilaca bağlı diskinezi, motor dalgalanma, uzayan off periyotların varlığı, hareket kaybı nedenli günlük ihtiyaçlarını yerine getirememeye şikayetleri ile ille olgulara DBS uygulandı.

Derost ve ark. yaptıkları çalışmalarında, STN DBS cerrahi tedavinin başarısında yaşın etkisini değerlendirmek için 65 yaşın altında 53 hasta ve 65 yaşın üstünde 34 hasta olmak üzere iki grup oluşturularak hastaları cerrahi sonrasında iki yıl boyunca takip etmişlerdir<sup>227</sup>. Genel Yaşam Aktivite skoru ve yaşam kalite ölçeği skorlarının yaş ortalaması düşük olan genç hastalarda daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Limousin ve Martinez-Torres, DBS cerrahisi uygulanmış hastaların çalışmalarında yaş ortalaması yüksek olan hastaların yaşam kalitesi skorlarında gelişme olmadığını belirtmişlerdir<sup>228</sup>. Bizde çalışmamızda 70 yaş üzeri hiçbir olguyu dahil etmedik .

DBS elektrotlarının implantasyonundan kısa bir süre sonra ve hatta elektrik akımı uygulanmadan önce birçok hasta semptomlarında anında iyileşme olduğunu gösterir. Buna 'mikrolezyon etkisi' (MLE) olarak tanımlanır. Hem PH'da hem de

<sup>227</sup> P. -Derost, L.Ouchchane, , D.Morand , M.Ulla, , M.Llorca, M. Barget (2007)

<sup>228</sup> A. Williams , S.Gill., T.Varma , C. Jenkinson , .Quinn , R.Mitchell , R. Scott(2010)

distonik hastalarda MLE gözlenmiştir <sup>229</sup>. Bu etkinin süresi genellikle bir haftadır. Birçok merkez lezyon etkisinin dışlanması için 5-7 gün beklemektedir. Bizim çalışmaya dahil edilen olgularda en erken 5. günde batarya açıldı. Çalışmaya dahil edilen ondokuz olgunundördünde 5. gün, onbeşinde ise batarya 7. gün açıldı.

Parkinson hastalığında görülen en yaygın psikiyatrik bozukluk depresyondur. Hastaların yaklaşık %4'ünde depresyon görülebilmekle birlikte majör depresyona %4-70 oranında rastlanmaktadır. Depresyon gelişiminde fiziksel özürllükle beraber beyin kimyasında meydana gelen değişiklikler rol oynamaktadır <sup>230</sup>.

Ancak DBS sonrasında daha çok mani, hipomani gibi duygudurum değişiklikleri rapor edilmiştir' görülme oranı ise yapılan çalışmalarla ortalama %4 oranındadır <sup>231</sup>.

Çalışmamızın ana iki hedefinden biri olan DBS sonrası kan ACTH kortizol düzey değişimi için olgulardan DBS öncesi ,DBs sonrası 2. hafta ve 2. ayda kan örneği alındı.

Bilindiği üzere **cerrahi stres sonrası** ilk 5 ila 7 gün kan stres hormonları yüksek olup biz de bunun ekartasyonu amacı ile en erken DBS sonrası 7. gün kan düzeyi bakmayı amaçladık ancak **depresyon tanı kriterlerinde var olan 15 günlük prodromal dönem** dikkate alınarak DBS sonrası 2. hafta ve yine uzun dönem yapılan çalışmalarda anlamlı olması açısından kabul görmüş bilgiler ışığında 2. ay tekrar kan örneği klinik psikiyatrik ölçeklerle eş zamanlı alınmıştır.

STN anatomik olarak bazal ganglion-talamokortikal bağlantı ve limbik bölge içinde merkezi bir yerleşime sahiptir. STN dorsolateral motor alan, ventromedial bilişsel alan ve mediyal limbik alan olmak üzere anatomik olarak üç alt birimden oluşur. PH'de dorsolateral motor alana DBS uygulanması substansiya nigrada dopaminerjik hücrelerde aktivite artışına ve dorsal sitriyatundan dopamin salınımında artışına yol açarak terapötik etkiyi ortaya çıkarır. Literatürden elde edilen veriler, DBS sırasında elektrotların STN'nin ventromediyal kısmına

---

<sup>229</sup> M. G Cersosimo (2009)

<sup>230</sup> A.Bora(2003) H.Allain , S. Schuck ,N. Mauduit (2000)

<sup>231</sup> BS. Applebye (2007)

yerleştirilmesiyle hipomani/mani benzeri tablo arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Ventral uyarılma ile maninin yeniden üretilebilir olması ve dorsal stimülasyon ile manik belirtilerin gerilemesi bu ilişkiyi desteklemektedir<sup>232</sup>. DBS uygulaması sonucunda mani belirtilerinin ortaya çıkışı bazı araştırmacılar tarafından sadece STN uyarılmasıyla ilişkili olduğu öne sürülse de, diğer araştırmacılar tarafından STN'in yanı sıra özellikle substantia nigra ve GPI'nin uyarılmasıyla da ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Nükleusun özellikle yüksek voltaj ve/veya unilateral Uyarımı, yakınındaki anatomik bölgelerin (substantia nigra, ventral tegmental alan ve lateral hipotalamus) de uyarılmasına neden olabilir. Ayrıca STN'nin uyarılması, mani belirtilerine neden olan orbitofrontal bazal ganglion, orta beyin orbitofrontal bölge, anterior singulat striyato-pallido-talamo-kortikal bölge veya ventral tegmentum alandan limbik korteksten sitriyatuma uzanan liflerin olası uyarılması ile ilişkilidir<sup>233</sup>.

Funkiewiez ve arkadaşları,<sup>234</sup> STN DBS cerrahisi uygulanan 77 Parkinson hastasında depresyon durumunu Beck Depresyon Envanteri ile değerlendirmişlerdir. Sonuçlara bakıldığında STN DBS cerrahisi uygulamasından sonra hastaların depresyon skorlarında düzelme elde edildiğini ifade etmişlerdir<sup>235</sup>.

Witt ve arkadaşları, hasta ile yaptıkları çalışmalarında, nöropsikiyatrik değişiklikleri incelemişlerdir. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. <sup>236</sup> Bir grup ilaç tedavisi ile takip edilmiş ve diğer gruba DBS cerrahisi uygulanmıştır. Hastalarında; kognitif fonksiyonları değerlendirmek için Mattis Dementia Rating Scale kullanmışlardır. Bunun dışında hastalarda depresyon, anksiyete, psikiyatrik durum, manik belirtiler ve yaşam kalitesini değerlendirmişlerdir. 6 ay takip ettikleri hastalardan elde ettikleri sonuçlara göre; DBS cerrahisi uygulanan grupta, ilaç grubuna göre bütün parametreler açısından daha fazla bir gelişme elde etmişlerdir.

---

<sup>232</sup> M. Mallet (2007)

<sup>233</sup> MS. Okun (2009)

<sup>234</sup> C.Funkiewiez , E.Ardouin , , P Krack(2009)

<sup>235</sup> C.Funkiewiez , E.Ardouin , , P Krack(2009)

<sup>236</sup> K.Witt,P.DannielS ,P.Krack (2008 )

Anna Antosik-Wójcińska'nın STN-DBS 'in psikiyatri üzerine etkilerini incelediği çalışmada PD'li 60 hasta STN-DBS ile tedavi edildi<sup>237</sup>. Hiçbir manik atak gözlenmedi, iki hafif hipomani vakası gözlemlendi. Bir hastada psikotik semptomlar görüldü. Stimülasyon başladıktan sonraki ilk 30 gün boyunca gözlenen anhedonia azalması, DBS'nin implantasyonundan altı ay sonra değerlendirmede devam etti. Çalışmanın sonucu olarak ; STN-DBS hem motor hem de depresif semptomları iyileştirdiği ve depresif semptomların iyileştirilmesi, motor semptomlardaki gelişmelerden bağımsız olduğu vurgulandı.

Genel olarak, DBS prosedürünün, seçilen hedeften bağımsız olarak ruh hali toplam ölçekleri üzerinde olumlu bir etkisi vardır. STN-DBS veya GPİ-DBS'den sonra depresyon semptomlarında küçük ve orta dereceli bir azalma bulan yeni bir meta-analiz çalışması yapılmış olup; daha uzun yıllar PH'a direnç gösteren ve daha büyük bir fonksiyonel bozulmadan muzdarip olan hastalarda, depresyon skorlarında daha büyük yarar gözlenmiştir. Bu meta-analizden kaynaklanan daha makul bir yorum, hastalık ilerletildiğinde, DBS sonrası motor semptomların ve Levodopa komplikasyonlarının dramatik iyileşmesinin, depresyon semptomları üzerinde, başlangıçtaki depresyon şiddetinden bağımsız olarak belirgin bir etkisi olduğu yönündedir.<sup>238</sup>

Yine Philipsson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada STN DBS sonrası depresif belirtiler araştırılmıştır<sup>239</sup>. Görülen depresyonun genellikle ameliyat sonrası azalmış farmakolojik tedavi ile açıklanabileceği ve DBS'nin direk etkisi olarak açıklanamayacağı vurgulanmıştır. Bu durumun, bazal gangliyonların ve bu çekirdeklerin işlevsel bağlantılarında yer alan yapıların sadece hareketin düzenlenmesinde değil aynı zamanda ruh halinin düzenlenmesinde de rol oynadığı hipotezini güçlendirdiğine inandıkları belirtilmiştir.

Her ne kadar STN-DBS ileri Parkinson hastalığında etkili olsa da, fizyolojik mekanizmaları belirsizliğini koruyor. STN-DBS, motor semptomları L-3,4-dihidroksifenilalanin (L-DOPA) tedavisi ile belirgin şekilde hafifletilen PH

---

<sup>237</sup> A.Antosik-Wójcińska (2017)

<sup>238</sup> EA Accolla(2019)

<sup>239</sup> Philipsson J, Sjöberg RL

hastalarında etkili olduğundan, preoperatif yüksek katekolamin seviyeleri cerrahi sonrası daha iyi klinik sonuçlarla ilişkili olabilir. Dopaminerjik ilaç tedavisine iyi cevap veren hastalardaki STN-DBS'nin etkinliği, dopaminerjik sistem ile STN-DBS arasındaki nedensel bağlantıyı ortaya koymaktadır. Tatsuyamo Yamamoto ve ark.<sup>240</sup> subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu sonrası preoperatif katekolamin düzeyleri ile postoperatif klinik sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlayarak PH olan toplam yirmibeş hasta çalışmaya almışlardır. Serebrospinal sıvı ve plazma katekolamin düzeyleri, ameliyat öncesi antiparkinson ilaçlarının oral uygulamasından bir saat sonra ölçülerek ortalama Birleşmiş Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği puanları ve Parkinson hastalığı Anketi ameliyattan önce ve sonra rapor edilmiştir. yirmibeş hastanın postoperatif beyin omurilik sıvısı ve plazması, onbir hastada takipte stimülasyon sırasında antiparkinson ilaçlarının oral uygulamasından bir saat sonra toplandı. Ameliyat sonrası ortalama Levodopa eşdeğer dozları motor fonksiyonlarda düzelme ve yaşam kalitesinde belirgin olarak azalma olduğu kaydedilmiştir. Preoperatif katekolamin düzeyleri, ameliyat sonrası motor skorları ve yaşam kalitesi ile temel olarak negatif korelasyon göstermekte olup, preoperatif yüksek katekolamin düzeylerinin STN-DBS sonrası daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu gösterdiğini düşünmüşlerdir. Bu çalışma preoperatif plazma ve BOS katekolamin düzeylerinin postoperatif motor, bilişsel fonksiyonlar ile anlamlı korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Temel olarak, yüksek katekolamin seviyeleri ameliyat sonrası daha iyi motor, bilişsel işlevler ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Postoperatif Levodopa dozlarında belirgin düşüşe rağmen katekolamin seviyeleri anlamlı olarak azalmadığı kaydedilmiştir. Sonuç olarak preoperatif katekolamin düzeyleri postoperatif motor semptomları ve yaşam kalitesini etkileyebileceği düşünülmüştür.

Schrag ve ark. merkezli bir çalışma ve derleme ile 2017'de Parkinson Hastalığında depresyon derecelendirmesi değerlendirilmiştir<sup>241</sup>. Depresif belirtilerin PH'de sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin önemli bir belirleyicisi olduğu kabul edilmiştir ve fonksiyonel yetenek, bilişsel işlev ve bakıcı yaşam kalitesini

---

<sup>240</sup> T-Yamamoto (2017)

<sup>241</sup> A. Schrag (2007)

etkileyebilir. Bu nedenle, PH hastalarında depresif belirtilerin yeterince tanınması ve değerlendirilmesi önemlidir. Şu anda depresif bozukluk tanısı için altın standart Amerikan Psikiyatri Birliği Teşhis ve İstatistik El Kitabı, Dördüncü Baskı (DSM-IV) kriterleridir. Bununla birlikte, klinik uygulama ve araştırma çalışmalarında, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, anketlerde ve depresif semptomların ciddiyetini ölçen tedavi denemelerinde, DSM-IV kriterlerinin kullanılması sıklıkla mümkün değildir. Depresyonun ciddiyetinin taranması ve / veya değerlendirilmesi için çeşitli derecelendirme ölçekleri mevcuttur ve PH olan ve olmayan hastalarda depresyonu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, PH'da depresif belirtilerin değerlendirilmesinde birkaç metodolojik zorluk vardır ve bu hasta grubunda depresyonun değerlendirilmesinde hangi ölçeklerin uygun olduğu net değildir. Hareket Bozukluğu Derneği (MDS) Parkinson Hastalarında yakınmaları klinik ölçütlere yerleştirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) ve Hoehn&Yahr evreleme sistemi oluşturdu. Bu çabanın amacı, PH'da depresyon için yaygın olarak kullanılan ya da uygun derecelendirme ölçeklerinin değerlendirilmesi ve belirli ölçeklerin kullanımı ve bu popülasyondaki değişiklik ya da değiştirme ihtiyaçları hakkında önerilerde bulunmaktır.

Depresif bozukluk için DSM-IV kriterleri, bu ölçeklerin karşılaştırıldığı mevcut altın standarttır. Bununla birlikte, PH'da bu kriterlerin (ya da Uluslararası Hastalık Sınıflaması [ICD-10] gibi diğer kriterlerin) kullanımı eksikliklere sahiptir ve depresyon bozukluğu için DSM-IV kriterlerinin revize edilmesi için önerilerde bulunulmuştur. Hamilton depresif PH'nın tedavi denemelerinde depresyon şiddetini, biyolojik belirteçlerle veya diğer parkinsonizm ölçekleriyle korelasyon çalışmalarını ve depresyon fenomenolojisi çalışmasını değerlendirmek için en uygun olanıdır. Depresif PH için yeterli bir tarama ölçütüdür ancak somatik maddeleri içeren tüm ölçekler ve tanı ölçütleri gibi, çekirdek PH semptomlarıyla örtüşmektedir. Gözlemci tarafından değerlendirilen bir ölçek olarak, eğitim gerektirir. İyi hassasiyet ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği , PH'de tedavi denemeleri için kullanılmamıştır. Ancak, PH'nın ciddiyetini ölçmek için kullanılmıştır. HAD ölçeği , depresyon ve anksiyete için alt puanlar veren kısa bir öz derecelendirme ölçeğidir. Bu, hafif depresyonu olan PH hastalarında avantajlı olmasına rağmen, şiddetli depresyondaki geçerliliğini azaltır.

Hamilton Depresyon Ölçeği, Max Hamilton tarafından tasarlanan ve 1960 yılında yayınlanan bir değerlendirme aracıdır <sup>242</sup>. Önceden tanı almış hastalarda depresyon belirtilerinin şiddetini saptamak , hastanın durumundaki değişikliklerin zaman içindeki seyrini ortaya koyma ve demans-kronik hastalığa bağlı sekonder durumlarda depresif belirtilerin varlığını dışında tedavi etkilerinin değerlendirilmesi ve nükslerin tespiti için kullanılmaktadır. Akrabalardan alınan bilgiler kullanılabilir , bilişsel olmayan unsurları değerlendirebilir, somatik yakınmaları ayırtetmeye yarar Depresyonun da ihtiva ettiği suçluluk, intihar, uyku sorunları, genital hipokondiyal semptomlar, gün içi bozulma -yavaşlama, yeme sorunları somatik belirtiler den oluşan sorulardan oluşur .

Tıbbi hastalık durumunun herhangi bir psikiyatrik bozukluk riskini artırdığı bilinmektedir hastalığın kendisi beyin işlevlerini bozarak ciddi ruhsal bozukluklara yol açabileceği gibi, hastalığın algılanması ve hastanın yaşam alanlarına etkisine bağlı olarak ankiyete ve depresyon gibi ciddi ruhsal bozukluklara da neden olabilir <sup>243</sup> . Fiziksel hastalığın yol açtığı psikiyatrik sorunlardan en sık karşılaşılanların ise anksiyete ve depresyon olduğu bildirilmiştir <sup>244</sup> . Bu nedenle hastalığın yol açtığı durumlar ekarte edilmelidir. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD) Zigmond tarafından geliştirilmiş, Aydemir ve ark . tarafından geçerlik ve güvenilirliği yapılmıştır<sup>245</sup>. Toplam 14 soru içermekte ve bunların yedisi anksiyeteyi, diğer yedisi depresyonu ölçmektedir. Aydemir ve ark yaptıkları geçerlik, güvenilirlik çalışması sonucunda anksiyete alt ölçeği (HAD-A) için kesme puanı 10, depresyon alt ölçeği (HAD-D ) için ise 7 olarak saptanmıştır .Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilir.

Bu nedenle biz de PH 'nın DBS sonrası takibinde DSM kriterleri dışında SCID5 yapılandırılmış klinik görüşme eşliğinde Hamilton ve HAD ölçeği kullanılarak hastalığın sistemik , somatik otonom etkileri ekarte etmeye çalıştık . DBS uygulanan rutin her olguya bu ölçekler uygulanarak DBS 'in olgulardaki duygudurum etkisi daha anlamlı gözlenebilir .

<sup>242</sup> Depresyon için bir değerlendirme ölçeği .J.Neurol.Neurosurg Psikiyatri,23;56-62

<sup>243</sup> Gagnon and Patten 2002

<sup>244</sup> Aydemir ve Bayraktar 1996, Yazıcı ve ark ( 2003)

<sup>245</sup> AS.Zigmond (1983) , Aydemir ve ark (1996)

Depresyon tanı ve takibinde kullanılan ölçekler Parkinson Hastalığı ile ilişkilendirilerek yapılan çalışmalar ışığında seçilmiştir<sup>246</sup>.

Depresyon oluşundaki patogeneizde en önemli role sahip ana mekanizmalar: monoamin hipotezi; nöroplastisite kaybı, nöroanatomik değişiklikler, HPA aktivasyonu gibi nöroendokrin etkileşimler glutamat ve reseptörlerindeki etkileşim bozukluğu olarak özetlenebilir.

Monoamin hipotezi, üç biyogenik aminden serotonin (5-HT), noradrenalin (NE), dopamin (DA) birisinin eksikliğinin ve işlevlerinde ortaya çıkan azalmanın veya reseptörlerindeki sayı ve duyarlılıktaki artışın depresyonun altında yatan biyolojik düzenekler olduğunu ileri sürer. Birçok çalışmada depresif bozukluklarda beyin omurilik sıvısı (BOS) monoamin metabolit düzeyleri araştırılmıştır. Bununla birlikte, bunların klinik önemi hala belirsizdir. Yapılan bir çalışmada DSM-IV kriterlerine göre major depresif bozukluğu olanyetmişbeş hasta kontrol grup ile incelenerek beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinde homovanillik asit (HVA), 5-hidroksindoleasetik asit (5-HIAA) ve 3-metoksi-4-hidroksifeniletileglikol (MHPG) ölçülmüştür<sup>247</sup>. Orta derecede ve ağır depresyonda olan olgularda tüm monoamin metabolitleri kontrol grubundakilerden anlamlı derecede düşük saptanmıştır. BOS 5-HIAA ve HVA düzeyleri MDB hastalarında duruma bağlı belirteçler olabileceği ve 5-HIAA seviyeleri antidepresan kullanımı ile büyük ölçüde azaldığından, HVA seviyeleri klinik ortamda daha faydalı olabileceği görüşü sunulmuştur.

Santral sinir sisteminin primer uyarıcı ileticisi olan glutamat, NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması yoluyla nöronal hücre ölümüne yol açabildiğinin ve bu uyarılmanın stresle indüklenebildiğinin anlaşılmasını takiben, psikiyatrik hastalıkların etiopatogeneziyle ilişkilendirilmeye başlanmış nörotransmitterdir<sup>248</sup>. Son yıllarda yapılan araştırmalar glutamat, NMDA ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte sonuçlara sahiptir. Bu ilişkinin direk ve dolaylı yollarla, farklı yönleri olduğu ortaya konmuştur. Santral sinir sistemindeki yaygınlığı ve nöronal hasara yol açma potansiyeli göz önüne

---

<sup>246</sup> M.C. Akbostancı (2008)

<sup>247</sup> HS.Yoon (2017)

<sup>248</sup> Schmidt WJ.( 2005)

alındığında glutamat ve NMDA reseptörü, sinaptik plastisitede kayıp ve hipokampal atrofiye neden olabilen bir hastalık olan depresyonun etiyopatogenezi ve tedavisi araştırmaları açılarından, ilgiyi hak eder görünmektedir. Sonuç olarak, NMDA reseptör fonksiyonunun azaltılması, üzerinde çalışılması gereken bir antidepresan etki mekanizması olabilir<sup>249</sup>. Bununla bağlantılı olarak DBS sonrası NMDA reseptör sayı ve regülasyonunda değişiklikler olabilir.

Depresyonda glial hücre azalması sonucunda sinaptik etkileşimi sağlayan nörotrofik faktör salınımının aksaması ve adaptif cevapların sağlandığı nöroplastisitenin kaybı ortaya çıkar<sup>250</sup>. Hipokampus, prefrontal korteks gibi depresyon ile ilişkili alanlardaki glial hücre kaybı glutamat nörotransmisyon değişiklikleri ve aşırı aktivasyonu ile sonuçlanır<sup>251</sup>. Çünkü glial hücreler sayesinde ortamdan glutamat uzaklaştırılması sağlanarak hücre ölümü azaltılmaktadır<sup>252</sup>. Akla gelen bir mekanizma olarak bize göre DBS ile elektrotun geçtiği trase boyunca glutamat aktivasyonu engellenerek hücre ölümü yavaşlıyor olabilir ihtimali araştırılmalıdır. Ayrıca DBS'in lezyon etkisi ile yine sinaptik etkileşim, dendrit dallanması, nörotrofik faktörlerin salınımı etkileniyor olabilir mi düşüncesini doğurdu. Nöro görüntüleme ve perop alınacak BOS 'dan incelenecek belirteçler ile araştırılması planlanmalı bu sayede psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılabilirliği fayda bakımından kanıtlanabilmelidir.

Patogeneizde esas etkilenen ve ekileri ile klinik sonuçların açıklandığı diğer yapıtaşları hipotalamo hipofizer adrenal aks yollarıdır. Majör depresyonlu hastaların çoğunda plazma kortizol konsantrasyonu yüksektir. Kortizol metabolitleri artmış ve 24 saatlik idrar serbest kortizol düzeyleri yükselmiştir<sup>253</sup>. Depresyon sırasındaki bu artan kortizol üretimi, depresyonun düzelmesiyle normale dönmektedir. Yani bir durum belirleyici niteliğindedir<sup>254</sup>. Melankolik depresyon tanılı olgularda deksametazon supresyon testi non supresedir<sup>255</sup>. Birçok klinik çalışmada depresyon

<sup>249</sup> Paul IA, Nowak G (1994), Nowak G, Trullas R (1993)

<sup>250</sup> JT. Coyle (2000)

<sup>251</sup> B. Moghaddam (2002)

<sup>252</sup> LL. Dugan (1999)

<sup>253</sup> CB. Musselman .,CB. Nemeroff .(1996).

<sup>254</sup> R.G.Brown (2011)

<sup>255</sup> BJ.Carroll (1982.)

hastalarının bazı alt tiplerinde yüksek glukokortikoid salınım veya HPA ekseninde hiperaktivite tespit edilmiştir. Sapolsky yüksek glukokortikoid seviyelerinin değişik etki düzenekleriyle nöronlara zarar verdiğini iddia etmiştir<sup>256</sup>. Çalışmalar CRH'yeye ACTH cevabının azaldığını, CRH'nin fazla salgılandığını<sup>257</sup> ve sonuç olarak kortizol düzeyinin arttığını göstermektedir. Ayrıca depresyonda kortizolün sirkadiyan ritminin de bozulduğu bulunmuştur<sup>258</sup>.

De Konning<sup>259</sup>'nin yaptığı bir çalışmada ;Obsesif Kompulsif Bozukluğu olan olgulara DBS uygulması ile değişen nöroendokrin parametreler kapsamında tiroit stimulan hormon incelenmiştir. . Bu bakımdan DBS sonrası kan ACTH ve kortizol düzeyleri ile ilgili ilk olan bu çalışmamız ışığında duygudurum değişiklikleri incelenmiştir. Çalışmamızın ana hedeflerinden ikincisi olan hormon düzeyleri incelendiğinde DBS sonrası hiçbir olguda kan ACTH ve kortizol düzeyleri normal sınırların dışında bulunmamıştır. DBS öncesine göre artan azalan ACTH ve kortizol ayrıca psikiyatrik değerlendirmeler ve kullanılan HAD , HAMİLTON , MMT ölçekleri ile de karşılaştırılmıştır. Ayrıca DBS öncesi olgularda bir olgu dışında normalin üzerinde kan ACTH ve kortizol düzeyi saptanmamıştır. Buna karşın DBS sonrası anksiyete ve depresyon skorları artan olgularda DBS öncesi kan ACTH ve kortizol düzeyleri daha yüksek olup gelişen duygudurum affekt değişimi bu mekanizma üzerinden olmasa da öngörü amacı ile ipucu olabileceği düşünülmüş ancak normal değer üzerinde anlamlı sayıda DBS öncesi düzey saptanmadığı için klinik kullanım için prediktif görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda DBS öncesinde depresyon skorları yüksek olan vakalar var olup hastalığın somatik otonom yan etkileri nedenli bu puanların yüksek olduğu ancak tanı alacak duygudurum bozukluğu olmadığı görülmüştür. DBS sonrasında bu yakınmaların ekartasyonu için ve tanısal olabilmesi için DBS sonrası en erken ikinci haftada ve sonrasında ikinci ayda HAD HAMİLTON ölçekleri eşliğinde psikiyatri hekimince yapılacak kontrollerin rutin kapsamda uygulanmasını önermekteyiz. Bu

---

<sup>256</sup> Sapolsky RM (2000)

<sup>257</sup> JW. Kasckow JW.,( 2001).

<sup>258</sup> İ. Köroğlu2006, Kaplan and Sadock's,Synopsis of Psychiatry(2003)

<sup>259</sup> PP. De Konning (2016)

ortaya çıkabilecek ya da tedavi edilebilecek duygudurum bulguları için önmlü bir ipucu olacaktır.

Tedaviye dirençli depresyon tedavisinde ablatif tedavini yan etkileri nedeniyle yapılan çalışmalarla tekrarlayan transmanyetik uyarım, DBS, vagal sinir uyarımı (VNS) gibi farmakolojik olmayan tedaviler giderek kabul görmeye ve kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. FDA 2005'te VNS için en az 4 antidepresan tedaviye cevapsız depresif bozukluk için onay vermesine rağmen; tatminkar sonuçlar alınmadığı için otörler tarafından pek önerilmemektedir<sup>260</sup>. Bu noktada artık DBS 'nun daha ümit vaat eden sonuçları ile ön plana geçeceği düşünülmektedir.

STN DBS sonrasında görülen depresyon vakaları incelendiğinde dopamin tedavisindeki hızlı doz azaltma sonrasında görüldüğü yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur<sup>261</sup>. Bu nedenle ve depresyonun patogeneğinde esas önemi ortaya konan monoamin hipotezindeki dopaminin etkisi ayrıca düşünülmelidir. STN da ki dopaminerjik yolların etkilenmesinin duygudurum değışikliklerinin patogeneindeki etkisi ön plandaki mekanizmalardan biri olabileceğini düşündük.

---

<sup>260</sup> S.Servet Ebrinç ( 2013)

<sup>261</sup> A .Funkiewiez (2003)

## SONUÇ

DBS sonrasında hiçbir olguda depresyon gelişmemiştir. Çalışmaya dahil edilen hiçbir olguda DBS sonrası kan ACTH ve kortizol düzeylerinde yükselme olsa da kan düzeyleri normalin üzerine çıkmamıştır. Hamilton-d skorlamasında DBS sonrasında anlamlı düşme gösteren olgularda kan ACTH ve kortizol düzeylerine bakıldığında daha yüksek saptandığı görülmüştür. Hastane Anksiyete Ölçeği ile yapılan değerlendirmede depresif bulgular baz alındığında yapılan skorlamada DBS sonrasında HAD skorunda anlamlı düşme olan olgularda kan ACTH ve kortizol düzeylerinde artma olmuştur. Bu bulgular ışığında DBS sonrası gelişecek olan depresif bulguların mekanizması altta yatan **Hipotalomohipofizer Adrenal Aks etkilenmesi sonucunda oluşan kan ACTH ve kortizol düzeylerinden başka bir mekanizma üzerinden ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır**. Her ne kadar periferik kan ACTH ve kortizol düzeyi ile bu çalışma yapılmış olsada major depresif olgularda yapılan çalışmalarda periferik kan kortizol düzeylerinin artmış olduğu bilinmektedir<sup>262</sup>.

**DBS sonrası duygudurum etkilerini ve altta yatan mekanizmaları anlamaya yönelik klinik çalışmalar içinde DBS öncesi ve sonrası psikiyatrik testler ile korele kan kortizol ve ACTH düzeyleri incelenmesi açısından bizim çalışmamız ilk niteliği taşımaktadır.**

Olgular DBS öncesinde psikiyatri hekimince tanı alacak düzeyde duygudurum bozukluğu ekarte edilmiş olarak cerrahiye alınsa da uyku bozukluğu, otonomik şikayetler, somatik yakınmalar ve off periyotlar nedenli günlük aktivite kaybı yaşamakta ve uzun süreli ilaç kullanım zorunluluğu ve sosyal yaşam kaybı ile mutsuzluk, hoşnutsuzluk yaşadığını ifade ederek; kullanılan ölçeklerde depresif bulgulara sahip olmakta ancak cerrahi sonrasında olguların bu yakınmalarındaki iyileşme sonucunda kendine artan güven, sosyal yaşama dönme, kendi ihtiyaçlarını

<sup>262</sup> CB. Musselman ,CB. Nemeroff ,(1996),R.G.Brown (2011)BJ.Carroll (1982) ,İ.Köoğlu (2006)

karşılama sonucunda elde edilen ve hoşnutluk hali ile depresyonun kapsamındaki yakınmalar için de tedavi edici bir sonuç getirdiği bir kez daha saptanmıştır.

**Bizim yaptığımız çalışma doğrultusunda DBS sonrası duygudurumdaki düzelmiş skorlara sahip olgularda kan ACTH ve kortizol düzeyinin çoğunlukla daha yüksek gelmesi ile DBS uygulaması sonrası Hipotalomohipofizer Adrenal Aks dışında bir mekanizma ile duygudurumda değişiklik olduğu düşünülmüştür. Ayrıca DBS sonrası kan ACTH ve kortizol değerlerinde düşme olan olguların bir kısmında anksiyete skorlarının DBS öncesine göre daha yüksek olduğu görülmüştür bu sonuçla da stres hormonlarının düşük kan düzeyi her zaman duygudurum, affekt üzerine tek başına etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.**

**DBS öncesi sonrasında psikiyatri hekimince yapılacak yapılandırılmış SCID-5 klinik görüşme, HADÖ, Hamilton depresyon ölçeği ve MMT uygulamasının rutin olarak kullanılmasının DBS sonrası gelişebilecek depresyon ve tedavi amaçlı getireceği klinik sonuçlar için yararlı olacağını ve hastalığa bağlı somatik yakınmaların ekartasyonu ve gelişecek duygudurum-affekt değişiminin öngörülmesi açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.**

## REFERANSLAR

Aarsland D., Bronnick K., Ehrt U., De Deyn P.P., Tekin S., Emre M., Cummings J.L. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry. 2007;78:36–42.

Accolla EA, Pollo C. Parkinson Hastalığı İçin Derin Beyin Stimülasyonundan Sonra Mood Etkileri: Bir Güncelleme.Ön Neurol . 2019 Haz 14; 10: 617

Akbostancı, M. C., Usar, S., Savaş, A. (2001) Parkinson Hastalığının Cerrahi Tedavisi- Literatüre Bir Bakış. Türk Nöroşirurji Dergisi., 11: 151-162.

Akbostancı M.C. 2008 Parkinson hastalığının değerlendirilmesinde kullanılan ölçekler ve yeni UPDRS-Türkiye klinikleri nöroloji özel sayısı 1(4):115-117

Akiskal HS. Mood Disorders: Introduction and Overview. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6. Baskı, Cilt HI-Kaplan, BJ Sadack (Eds.). Williams-Wilkins, Baltimore, 1995; 1067-1079.

Allain H, Schuck S, Mauduit N (2000) Depression in parkinson's disease. BMJ 320: 1287-1288.

Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annual Reviews of Neuroscience. 1986;9:357-81.

Apaydın, H., Emre, M. (2003) Parkinson Hastalığında Demans ve Tedavisi. Nöroloji Dergisi., Cilt: 1 , Sayı: 3.Langston J.W., Forno L.S., Rebert C.S., Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. Brain Research.1984;292:390-4.

Antosik-Wójcińska A, Świącicki Ł, Dominiak M, Sołtan E, Bieńkowski P, Mandat TSTN- DBS'nin PD hasta popülasyonunda ruh hali, araba, anhedonia ve psikiyatrik yan etki riski üzerine etkisi. J Neurol Sci. 2017, Nis 15; 375: 342-347. doi: 10.1016 / j.jns.2017.02.020. Epub 2017,Şubat.

Ashkan K., Rogers P., H. Bergman, and I. Ughratdar, "Insights into the mechanisms of deep brain stimulation," Nature Reviews Neurology, vol. 13, p. 548, 2017

Anderson M .E., Postupna N. , and Ruffo M., "Effects of high-frequency stimulation in the internal globus pallidus on the activity of thalamic neurons in the awake monkey," Journal of neurophysiology, vol. 89, pp. 1150-1160, 2003.

Appleby BS, Duggan PS, Regenberg A, Rabins PV. Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A metaanalysis of ten years' experience. Mov Disord 2007;22:1722-8

Arıkanoglu A. Türkiye Klinikleri Parkinson Hastalığı Özel Sayısı 2012;5(4);23-7.

Axelsson DA, Doraiswamy PM, Boyko OB ve ark. (1992) In vivo assessment of pituitary volume with magnetic resonance imaging and systematic stereology: Relationship to dexamethasone suppression test results in patients. Psychiatry Res

Auer DP, Putz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. Biol Psychiatry 2000; 47:305–313

Aydemir Ö, Bayraktar E Genel tıpta anksiyete (I). Psychologic Medicine ,(1996) 2: 102-112 Yazıcı K, Tot Ş.,

Balcıoğlu İbrahim Endokrinoloji ve Psikoloji 2006 s:21-23

BondyBergman H., Wichmann T., DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science. 1990;249:1436-8.

Boczarska, J. M., Opala, G. (2005) Sleep Disturbances In Parkinson's Disease. *Neurol-Neurochir Pol.*, Sep-Oct; 39(5): 380-388.

Benabid.L., Pollak P., Gross C., Hoffmann D., Benazzouz A., Gao D.M., Laurent A., Gentil M., Perret J. Acute and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1994;62:76-84.

Benazzouz A, Breit S, Koudsie A, Pollak P, Krack P, Benabid AL: Intraoperative microrecordings of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 17 2002Suppl 3:S145-S149

Brown R.G., Landau S., Hindle J B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *dialogues in clinical neuroscience*. 2002;4:7-20.

Brozova, H., Barnaure, I., Alterman, R.L., Tagliati, M., Moreau, C. (2009) StnDbs Frequency Effects On Freezing Of Gait In Advanced Parkinson Disease *Neurology*, Vol. 72, Issue 8, 770-771, February 24

Braak H., Tredici KD., Vos RAID, Steur ENHJ, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*. 2003; 24:197-211.

Burre J. The Synaptic Function of  $\alpha$ -Synuclein. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):699-713

Carroll BJ.. The dexamethasone suppression test for melancholic depression. 87: 831- 837, 1982.

Cersosimo, M. G., Raina, G. B., Benarroch, E. E., Piedimonte, F., Aleman, G. G., and Micheli, F. E., 2009

Chu Y, Dodiya H, Aebischer P, Olanow CW, Kordower JH. Alterations in lysosomal and proteasomal markers in Parkinson's disease: relationship to alphasynuclein inclusions. *Neurobiol Dis.* 2009;35(3):385-98.

Cheon, S. M., Park, M. J., Kim, W. J. and Kim, J. W. (2009) Non-Motor Off Symptoms in Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci.*, April; 24(2): 311–314.

Coelho M., Marti M.J., Tolosa E., Ferreira J.J., Valdeoriola F., Rosa M., Sampaio C. Late stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. *Journal of neurology.* 2010;257:1524-32

Coyle JT, Schwarcz R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:90–93

Dugan LL, Choi DW. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, ed. *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven, 1999:712–729

Chu CT. A pivotal role for PINK 1 and autophagy in mitochondrial quality control: implications for Parkinson Disease. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 28-37.

Coyle JT, Schwarcz R. Mind glue: implications of glial cell biology for psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:90–93

Doğu O. Parkinson Hastalığı'nın epidemiyoloji ve risk faktörleri. Emre M. (2010) *Parkinson Hastalığı Güneş Tıp Kitapevi Yayınları: Ankara.*

De Lau de LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Turkey. European Journal of Neurology.* 1995; 2(1):44-45.

DeLong M.R., Crutcher M.D., Georgopoulos A.P. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *Journal of Neurophysiology.* 1985; 53:530-

Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. Ed: Adler CH, Ahlskog JE, *Parkinson's disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment*

Guidelines for the Practicing Physician. Chap: 4, pp.71-84. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2000.

Defer G.L., Widner H., Marié R.M., Rémy P., Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Movement Disorders*. 1999;14:572-84) Balcıoğlu İbrahim *Endokrinoloji ve Psikoloji* 2006 s:21-23

Deuschl G., Schüpbach M., Knudsen K., Pinsker M.O., Cornu P., Rau J., Agid Y., Schade-Brittinger C. Stimulation of the subthalamic nucleus at an earlier disease stage of Parkinson's disease: Concept and standards of the EARLYSTIM-study. *Parkinsonism Related Disorders*. 2012 Jul 28.

Derost, P., Ouchchane, L., Morand, D., Ulla, M., Llorca, M., Barget, M., Debilly, B., Lemaire, J., And Durif, F. (2007) Is Dbs-Stn Appropriate To Treat Severe Parkinson Disease In An Elderly Population?. *Neurology*; 68: 1345-1355.- Bora, A. (2003) Parkinson Hastalığında Depresyon Ve Tedavisi . *Nöroloji Dergisi*. Cilt:1. Sayı: 3.

Dewey RB. Clinical features of Parkinson's disease. Ed: Adler CH, Ahlskog JE, *Parkinson's disease and Movement Disorders: Diagnosis and treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Chap: 4, pp.71-84. Humana Press, Totowa, New Jersey, 2000

Dickson D.W., Braak H., Duda J.E., Duyckaerts C., Gasser T., Halliday G.M., Hardy J., Leverenz J.B., Del Tredici K., Wszolek Z.K. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *The Lancet Neurology* 2009; 8:1150-1157.

Dixon JF, Hokin LE. Lithium acutely inhibits and chronically upregulates and stabilizes glutamate uptake by presynaptic nerve endings in mouse cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8363–8368

Dickinson .V., Playfer J., Samuel M., Wilson K.C., Hurt C.S., Anderson R.J., Carnell J., Dickinson L., Gibson G., Schaick R.V., Sellwood K., Thomas B.A., Burn

D.J. PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2011;82(7):803-9.

Dugan LL, Choi DW. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GJ, ed. *Basic Neurochemistry. Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th ed. Philadelphia: Lippincot- Raven, 1999:712–729

Durand and J. Bronzino, "Electric stimulation of excitable tissue," *The biomedical engineering handbook*, vol. 2, 2000.

De Koning PP, Figee M, Endert E, van den Munckhof P, Schuurman PR, Storosum JG, Denys D, Fliers E. Rapid effects of deep brain stimulation reactivation on symptoms and neuroendocrine parameters in obsessive-compulsive disorder. *Translasyonel Psikiyatri* 6 (1): E722 · Ocak 2016

Ebrinç S. Servet , Tedaviye Dirençli Tek Uçlu Depresyonun Tedavisinde Yenilikler *Journal of Mood Disorders* 2013;3(Suppl. 1):S51-S53 Emre Murat , Haşmet A. Hanağası, Hüseyin A. Şahin, Jale Yazıcı, itf.nöroloji.org, Hareket Bozuklukları, 2019

Elibol, R. and Sengör, N. S “A computational model to investigate the effect of dopamine on neural synchronization in striatum,” in 2015 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN), July 2015, pp. 1–5

Elibol, R. and Sengör, N. S., “A computational model of basal ganglia circuits investigating the role of dopamine on direct and indirect pathways,” in *Medical Technologies National Conference (TIPTEKNO)*, 2015, pp. 1–4.

Elibol R. and Sengör N.S.: Looking at the role of direct and indirect pathways in basal ganglia networks at different levels," *BMC Neuroscience*, 16(Suppl 1):P225, 2015

Errea J.M., Ara J.R., Aibar C., Pedro-Cuesta J. Prevalence of Parkinson's disease in lower Aragon, Spain. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*.

Ertan S. Parkinson hastalığının klinik özellikleri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri 2005; 42: 249-254.

Eşel E, Sofuoğlu S: Depresyonun Nöroendokrinolojisi, Duygu-durum Bozuklukları, sayı 3: 132-144, 2001.

Fahn S, Przedborski S. Parkinsonism. In Rowland LP (ed), Merritt's Neurology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 679-693.

Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K; Parkinson Study Group Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N Engl J Med. 2004 Dec 9;351(24):2498-508.

Feger J.Hassani O.K., Mouroux M. The subthalamic nucleus and its connections. New electrophysiological and pharmacological data. Advances in Neurology. 1997; 74: 31-43

Fernandez H.H., Lapane K.L. Predictors of mortality among nursing home residents with a diagnosis of Parkinson's disease. Medical Science Monitor. 2002;8:CR241-246.

Filali M., Hutchison W.D., Palter V.N., Lozano A.M., Dostrovsky J.O. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. Experimental Brain Research. 2004 Jun;156(3):274-81.

Ford B., Pfeiffer R.F. Pain Syndromes and Disorders of Sensation. PfeifferRF ve Bodis-Wollner, I. (ed) Parkinson's Disease and Nonmotor Dysfunction. Humana Press, Ttowa, N.J., USA, s.255-267.

Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. İn: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders.2nd ed. Baltimore. Md: Williams & Wilkins. 1993:293-313

Franceois C., Savy C., Jan C., Tande D., Hirsch E.C., Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTPtreated monkeys,

and in Parkinson's disease patients. *Journal of Comparative Neurology*. 2000; 425: 121-9.

Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, vd. Parkinson hastalığında bilateral subtalamik çekirdek stimülasyonu ve levodopa akut psikotropik etkileri. *Mov Disord* 2003; 18: 524-530.

Funkiewiez , C Ardouin , E Caputo , P Krack , V Fraix , H Klinger , S Chabardes , K Foote , Bir Benabid ve P Pollak , Parkinson hastalığında bilişsel işlev, ruh hali ve davranış üzerine uzun dönem etkileri *J Neurol Neurosurg Psikiyatri* 2004 Jun; 75 (6): 834-839

Funk, V. S. C., Morris, J. G. L., Pell, M. F. (2002) Surgical Treatment For Parkinson's Disease. *MJA.*, 177 (3): 125-126. 9069-Nutt J.G. On-off phenomenon: Relation to levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann Neurol*, 1987; 22:235-240. 67- 61

Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2010;25:2493-500.

Galvan A, Wichmann T. Pathophysiology of parkinsonism. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(7):1459-74. Mallet N, Ballion B, Le Moine C, Gonon F. Cortical inputs and GABA interneurons imbalance projection neurons in the striatum of parkinsonian rats. *Journal of Neuroscience*. 2006 Apr 5;26(14):3875-84.

Galati S., Mazzone P., Fedele E., Pisani A., Peppe A., Pierantozzi M., Brusa L., Tropepi D., Moschella V., Raiteri M., Stanzione P., Bernardi G., Stefani A. Biochemical and electrophysiological changes of substantia nigra pars reticulata driven by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2006 Jun;23(11):2923-8.

Galvan, A. Devergnas, and T. Wichmann, "Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state," *Frontiers in neuroanatomy*, vol. 9, p. 5, 2015. .

Gerry Leisman ,Clinical Motor and Cognitive Neurobehavioral Relationships in the Basal Ganglia· January 2013

Günel, D. İ. (2008) Non-Motor Klinik Semptom Ve Bulgular. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics;1(4): 31-4

Gross R.E., Lozano A.M. Advances in neurostimulation for movement disorders. Neurology Research. 2000 Apr;22(3):247-58.

Günel, D. İ. (2008) Non-Motor Klinik Semptom Ve Bulgular. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics;1(4): 31-4.

Hatzinger M (2000) Neuropeptides and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) system: Review of recent research strategies in depression. World J Biol Psychiatry, 1:105-111.

Hashimoto T, C. M. Elder, M. S. Okun, S. K. Patrick, and J. L. Vitek, "Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons," Journal of neuroscience, vol. 23, pp. 1916-1923, 2003.

Hameroff S. , Trakas M, C. Duffield, E. Annabi, M. B. Gerace, P. Boyle, et al., "Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study," Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation, vol. 6, pp. 409-415, 2013

Hassani O.K., Feger J. Effects of intrasubthalamic injection of dopamine receptor agonists on subthalamic neurons in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rats: an electrophysiological and c-Fos study. Neuroscience 1999; 92: 533-43. 54

Hardman C D, J. M. Henderson, D. I. Finkelstein, M. K. Horne, G. Paxinos, and G. M. Halliday, "Comparison of the basal ganglia in rats, marmosets, macaques, baboons, and humans: volume and neuronal number for the output, internal relay, and striatal modulating nuclei," Journal of Comparative Neurology, vol. 445, pp. 238-255, 2002.

Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, Patrick SK, Vitek JL: Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 23:1916-1923, 2003

H.-K. Min, S.-C. Hwang, M. P. Marsh, I. Kim, E. Knight, B. Strierner, et al., "Deep brain stimulation induces BOLD activation in motor and non-motor networks: an fMRI comparison study of STN and EN/GPi DBS in large animals," *Neuroimage*, vol. 63, pp. 1408-1420, 2012

Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain*. 2012;135(Pt 11):3206-26.

Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4(11):600-9.

Herzog J, Reiff J, Krack P, Witt K, Schrader B, Müller D et al. Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2003; 18:1382-1384.

Hilker R., Portman A.T., Voges J. Disease progression continues in patients with advanced Parkinson's disease and effective subthalamic nucleus stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2005 Sep;76(9):1217-21-

Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology*. 2009;8(4):382-97.

Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S., Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Archives of neurology*. 1993;50:140-8.

Hughes A.J., Daniel S.E., Lees A.J. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(8):1497-9.

Hodgkin A L. and Huxley AF. , "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve," The Journal of physiology, vol. 117, pp. 500-544, 1952

.Hobson, D. E., Lang, A. E., Martin, W. R. W., Razmy, A., Rivest, J., Fleming, J. (2002) Excessive Daytime Sleepiness and Sudden-Onset Sleep in Parkinson Disease. JAMA., 287: 455-463.

Horner H, Packan D, Sapolsky R. Glucocorticoids inhibit glucose transport in cultured hippocampal neurons and glia. Neuroendocrinology 1990; 52:57–62  
6.Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:925–935

Hou I-G.G., Lai E.C. Non-motor symptoms of parkinson's disease. International Journal of Gerontology 2007;1:53-64.

Hughes A.J., Daniel S.E., Blankson S., Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. Archives of neurology. 1993;50:140-8.

Ibanez P., Lesage S., Janin S., Lohmann E, Durif F, Deste A, Bonnet AM, Brefel-Courbon C, Heath S, Zelenika D, Agid Y, Dürr A, Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group. Alpha-synuclein gene rearrangements in dominantly inherited parkinsonism: frequency, phenotype, and mechanisms. Arch Neurol 2009; 66: 102-108

Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 79: 368-376

Jimenez F, Velasco F, Salin-Pascual R, et al: A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. Neurosurgery 57: 585–593, 2005

Jonathan W.Mink ,The Basal Ganglia, Fundemenatl Neuroscience (Fourth edition), 2013.

Joel D., Weiner I. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res Brain Res Rev.* 1997;23:62-78.

Kasckow JW., Baker D., Geraciotti TD.. Corticotropin –releasing hormone in depression and post- traumatic stres disorder. *Peptides* 22(5) : 845- 851, 2001.

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *The Lancet.* 2015;386

Katzenschlager, R., Sampaio, C., Costa, J., Lees, A. (2003) National Hospital Anticholinergics For Symptomatic Management Of Parkinson's Disease. By For Neurology And Neurosurgery, London, Cochrane Database Syst Rev

Kerl H. U. , Gerigk L., M. A. Brockmann, S. Huck, M. Al-Zghloul, C. Groden, et al., "Imaging for deep brain stimulation: The zona incerta at 7 Tesla," *World J Radiol*, vol. 5, pp. 5-16, Jan 28 2013.

KırlıS. Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi. *Bursa:* 2000:31-78

Kiraz, Seda ve ark. "Derin beyin stimülasyonunu takiben manik bölüm / Derin beyin uyarımı sonrası gelişen manik nobet." *Anadolu Psikiyatri Dergisi* , vol. 17, hayır. S3, 2016, s. 64

Kaplan and Sadock's, Synopsis of Psychiatry, 9. Baskı, Lippincott, Williams and Wilkins, 3:128-133, 15:536-539, 2003

Kennedy SH, Giacobbe P, Rizvi SJ, Placenza FM, Nishikawa Y, Mayberg HS, Lozano AM: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: follow-up after 3 to 6 years. *Am J Psychiatry* 168:502–510, 2011

Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2 (1): 1-15.

-Kendler K.S, Walters E.E, Truett K.R, Heath A.C, Neale M.C, Martin N.G, Eaves L.J: Sources of Individual Differences in Depressive Symptoms: Analysis

of Two Samplas of Twins and Their Families,American Journal of Psychiatry;151(11):1605-1622,1994

Koller William C. , Handbook of Parkinson's Disease

Leslie J. Findley and William C. Koller Handbook of Tremor Disorders

Kreiss D.S., Mastropietro C.W., Rawji S.S., Walters J.R. The response of subthalamic nucleus neurons to dopamine receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease. J Neurosci 1997;

Kleiner-Fisman G., Herzog J., Fisman D.N., Tamma F., Lyons K.E., Pahwa R., Lang A.E., Deuschl G. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. Movement Disorders. 2006 Jun;21 Suppl 14:S290-304.

Koning PP, Figuee M, Endert E, van den Munckhof P, Schuurman PR, Storosum JG, Denys D, Fliers E. Rapid effects of deep brain stimulation reactivation on symptoms and neuroendocrine parameters in obsessive-compulsive disorder.

Kulak W, Sobaniec W. Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. Roczniki Akad Med Białymost 2004;49:227-2367.

. Kühn, A. Tsui, T. Aziz, N. Ray, C. Brücke, A. Kupsch, et al., "Pathological synchronisation in the subthalamic nucleus of patients with Parkinson's disease relates to both bradykinesia and rigidity," Experimental neurology, vol. 215, pp. 380-387, 2009.

Lanciego JL1, Luquin N, Obeso JA .Functional neuroanatomy of the basal ganglia.Lanciego JL et al. Cold Spring Harb Perspect Med. (2012)

Lee K.H., Chang S.Y., Roberts D.W., Kim U. Neurotransmitter release from highfrequency stimulation of the subthalamic nucleus. J Neurosurg 2004;101:511-7.

Leonard B.E: Fundamentals of Psychopharmacology. 2. Ed. John Wiley And Sons, Chichester, West Sussex, 1997

Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes* 2016; 30 (6): 386-396  
Torun Ş., Uysal M., Gücüyener D., Özdemir G. Parkinson's Disease in Eskisehir, Turkey. *European Journal of Neurology*. 1995; 2(1):44-45.

Lohmann E., Periquet M., Bonifati V., Wood N.W., De Michele G., Bonnet A.M., Fraix V., Broussolle E., Horstink M.W., Vidailhet M., Verpillat P., Gasser T., Nicholl D., Teive H., Raskin S., Rascol O., Destée A., Ruberg M., Gasparini F., Meco G., Agid Y., Durr A., Brice A; French Parkinson's Disease Genetics Study Group; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Annals of Neurology*. 2003 Aug;54(2):176-85.

Louis E.D., Winfield L., Fahn S., Ford B. Speech dysfluency exacerbated by levodopa in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2001;16:562-565.

Limousin P., Krack P., Pollak P., Benazzouz A., Ardouin C., Hoffmann D., Benabid AL. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-11.

Lowy M, Gault L, Yammamoto B. Adrenalectomy attenuates stress induced elevation in extracellular glutamate concentration in hippocampus. *J Neurosci* 1993; 61:1957–1960

Madden M.B., Hall D.A. (2010) Shoulder pain in Parkinson's disease: a case-control study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 25:1105-6. 58

Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007;22:953-956.

Magerkurth C., Schnitzer R., Braune S., Symptoms of autonomic failure in Parkinson's disease: prevalence and impact on daily life. *Clinical Autonomic Research*. 2005;15:76-82..

Mallet L, Schupbach M, N'diaye K, Remy P, Bardinet E, Czernecki V, Welter ML, Pelissolo A, Ruberg M, Agid Y, Yelnik J. Subthalamik çekirdeğin alt

bölgelerinin uyarılması entegrasyondaki rolünü ortaya koymaktadır. Davranışın duyusal ve motor yönü. 2007; 104 : 10661–6

Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, Carpenter LL, Friehs GM, Eskandar EN, Rauch SL, Rasmussen SA, Machado AG, Kubu CS, Tyrka AR, Price LH, Stypulkowski PH, Giftakis JE, Rise MT, Malloy PF, Salloway SP, Greenberg BD: Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 65:267–275, 2009

Martinez-Vicente M, Tallochy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, et al. Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest*. 2008;118(2):777-88.

Magariños-Ascone CM, Figueiras-Mendez R, Riva-Meana C, Córdoba-Fernández A. Subthalamic neuron activity related to tremor and movement in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*. 2000 Jul;12(7):2597-607.

Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, McNeely HE, Seminowicz D, Hamani C, Schwab JM, Kennedy SH: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 45:651–660, 2013

McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22:105–122 4.Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156:837–841

Micinovic S, Somayajula S, Chitnis S: History, applications, and mechanisms of Deep Brain Stimulation. *JAMA Neurol* 70(2):163-171, (2013)

Monakow K.H, Akert K., Künzle H. Projections of the precentral motor cortex and other cortical areas of the frontal lobe to the subthalamic nucleus in the monkey. *Experimental Brain Research*. 1978 Nov 15;33(3-4):395-403.

Montgomery E.B. Subthalamic nucleus neuronal firing rates in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2012 Jan 20. doi: 10.1002/mds.24901.

Montgomery E.B. "Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity," *Clinical Neurophysiology*, vol. 117, pp. 2691-2702, 2006.

Migdalska-Richards A, Schapira AH. The relationship between glucocerebrosidase mutations and Parkinson disease. *J Neurochem*. 2016;139 Suppl 1:77-90. Musselman DL., Nemeroff CB.: Depression and endocrine disorders: Focus on the thyroid and adrenal system. *Br. J Psychiatry* 168 (Suppl 30): 123- 128, 1996

Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2002; 51:775–787

Moss J., Bolam J.P. A dopaminergic axon lattice in the striatum and its relationship with cortical and thalamic terminals. *J Neurosci*. 2008;28:11221-30.

Nelson JC, Davis JM: DST Studies in Psychotic Depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 154: 1497-1503, 1997.

Musselman DL., Nemeroff CB.: Depression and endocrine disorders: Focus on the thyroid and adrenal system. *Br. J Psychiatry* 168 (Suppl 30): 123- 128, 1996.

Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G et al. (1988) Reduced corticotropin releasing factor binding site in frontal cortex of suicide victims. *Arch Gen Psychiatry*, 45:577-579.

Obeso J.A., Marin C., Rodriguez-Oroz C., Blesa J., Benitez-Temino B., Mena-Segovia J., Rodriguez M., Olanow C.W. The basal ganglia in Parkinson's disease: current concepts and unexplained observations. *Annals of neurology*. 2008;64:30-46.

Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O., Misra M., Lyons K.E., Pahwa R., Tarsy D., Scollins L., Corapi K., Friehs G.M., Grace J., Romrell J., Foote K.D.

Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. *Neurology*. 2004 Jul 13;63(1):161-3. 60

Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M., Fernandez H.H., Rodriguez R.L., Alterman R.L., Foote K.D. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Archives of Neurology*. 2005;62(8):1250-5.

Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson C, Wang X, Gordon CW, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Koğuş H, Rodriguez R, Foote KD. Derin beyin stimülasyonu ile subtalamik çekirdeğe karşı parkinson hastalığında biliş ve ruh hali: COMPARE Denemesi. *Ann Neurol*. 2009; 65 : 586–94

Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005; 62(8): 1250–1255.

Okun MS. ,Vitek JL.Lesion Therapy for Parkinson Disease and other Movement disorders ;update and contrversies ;*Movement Disorders* 2004;19:375-89

Okun MS, Fernandez HH, Rodriguez RL, Foote KD. Identifying candidates for deep brain stimulation in Parkinson's disease: the role of the primary care physician. *Geriatrics* 2007;62:18-24.

Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13290–13295

Østergaard K., Sunde N., Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Movement Disorders*. 2002 Jul;17(4):693-700.

Parkinson Study Group. Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. *Archives of Neurology*. 2004a;61:1044-1053.Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004b;351:2498-508

Paisan-Ruiz C, Jain S, Evans EW, Gilks WP, Simn J, van der Brug M, Lpez de Munain A, Aparicio S, Gil AM, Khan N, Johnson J, Martinez JR, Nicholl D, Carrera IM, Pena AS, de Silva R, Lees A, Martí-Massó JF, Pérez-Tur J, Wood NW, Singleton AB. Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004; 44: 595-600.

Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson Disease Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott and

Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995;20:128-54.

-Poltsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB: Psychoneuroendocrinology of depression, hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatry Clin North Am* 21:293-307, 1998.

Paulson HL, Stern MB. Clinical Manifestations of Parkinson's Disease. In Watts RL, Koller WC (eds), *Movement Disorders Neurologic Principles & Practice*. New York: McGraw-Hill, 2004; 233-245.

.Rajkowska G. Postmortem studies in brain disorders indicate altered number of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 2000; 48:766-777

Ranck Jr J.B., "Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review," *Brain research*, vol. 98, pp. 417-440, 1975

-Remple M.S., Bradenham C.H., Kao C.C., Charles P.D., Neimat J.S., Konrad P.E. Subthalamic nucleus neuronal firing rate increases with Parkinson's disease progression. *Movement Disorders*. 2011 Aug 1;26(9):1657-62.

Rajput A.H., Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 1997;3:175-186. *Neurology*. 2006 Jun;5(6):525-35. . Ressler KJ. and Nemeroff CB.: *The molecular and genetic basis of neurology and psychiatric diseases*. 3rd edition. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences.

Ranck Jr JB. , "Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review," Brain research, vol. 98, pp. 417-440, 1975

Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF ve ark. (1995) Adrenal gland volume in major depression: Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. Arch Gen Psychiatry, 52:213-218.

Ropper A.H., Samuels M.A. (2009) Adams and Victor's Principles of Neurology McGraw-Hill 9th ed, Ohio. 1033-1045.

Rosin B., Nevet A., Elias S., Rivlin-Etzion M., Israel Z., Bergman H. Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical Networks. Parkinsonism and Related Disorders. 2007;13:437-439

Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. The Lancet Neurology. 2009;8(12):1128-3940

Russmann H, Ghika J, Villemure JG, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease patients over age 70 years. Neurology 2004; 63(10): 1952–1954.

Rinvik E., Ottersen O.P. Terminals of subthalamonigral @bres are enriched with glutamate-like immunoreactivity: an electron microscopic, immunogold analysis in the cat. J Chem Neuroanat 1993; 6: 19-30. 63

Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF ve ark. (1995) Adrenal gland volume in major depression: Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. Arch Gen Psychiatry, 52:213-218.

Savaş A., Akbostancı C. Parkinson Hastalığında Derin Beyin Stimülasyonu;Türk Nöroşir Dergisi 2014, Cilt: 24, Sayı: 2, 168-172

Schrag A, Barone P, Brown RG, Leentjens AF, McDonald WM, Starkstein S, Weintraub D, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Goetz CG.Mov

Disord. 2007 Jun 15;22(8):1077-92:Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations

Sadock Benjamin J.MD, SADOCK Virginia A. MD.: Caplan&Sadock KlinikPsikiyatri sayfa 173–199, 9. basKI Lippincott Williams& Wilkins Companies, 2005

Samuel M.G., Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. IN: Jankovic J, Tolosa E. Eds. Parkinson's disease and movement disorders. Lipincott Williams Wilkins. Baltimore. 1998;7:133 159.

Schmidt WJ, Reith MEA. Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders. (Glutamate and Depression - Joaquin Del Rio and Diana Frechilla) Totowa, NJ: Humana Pres Inc. 2005; 215–234

Scott LV, Dinan TG (2002) Vasopressin as a target for antidepressant development: An assessment of the available evidence. J Affect Disord, 72:113-124.)Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM ve ark. (1999) The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. J Endocrinol, 160:1-12

Sellwood K., Thomas B.A., Burn D.J. PROMS-PD Study Group. Depression and anxiety related subtypes in Parkinson's disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2011;82(7):803-9

Savica R., Rocca W.A., Ahlskog J.E. When does Parkinson disease start? Archives of neurology.2010;67:798-801.

Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C et al: Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. Neuropsychopharmacology, 2007

Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. Annu Rev Pathol. 2011;6:193-222.

Silva, E. G., Viana, M.A., (2008) Pain In Parkinson's Disease: Analysis Of 50 Cases In A Clinic Of Movement Disorders. Arq. Neuro-Psiquiatr., Vol: 66, no. 1.

Sapolsky RM (2000) Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 57:925- 935.

Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 16;(2)

Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2013;106-107:17-32.

Sullivan RM, Gratton A (2002) Prefrontal cortical regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function in the rat and implications for psychopathology: Side matters. *Psychoneuroendocrinology*, 27:99-114.

Taş, A., Akyüz, A. Parkinson Hastalarında Kognitif Fonksiyonlar. *Demans Dergisi.*, (2003)1: 30-34.

Takada M., Tokuno H., Hamada I., Inase M., Ito Y., Imanishi M., Organization of inputs from cingulate motor areas to basal ganglia in macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*. 2001; 14: 1633-50. 66

Tasker RR. Thalamotomy. *Sterotactic Neurosurgery*. *Neurosurgery Clinics of America* 1990;4:841-64

Taguchi K, Watanabe Y, Tsujimura A, Tanaka M. Brain region-dependent differential expression of alpha-synuclein. *J Comp Neurol*. 2016;524(6):1236-58.

Tolosa E., Katzenschlager R. Pharmacological management of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 110-45

Tolosa, E., Marti, M. J., & Katzenschlager, R. (2015). Pharmacologic Management of Parkinson's Disease. In J. Jankovic (Ed.), *Parkinson's Disease and Movement Disorders* . (Sixth ed., pp. 86-111).

Trinh J, Farrer M. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 445-454

Truong, D. D., Bhidayasiri, R. and Wolters, E. (2008) Management Of NonMotor Symptoms İn Advanced Parkinson Disease. Journal Of The Neurolojical Sciences., Volume 266, issues 1-2, 216-228.

Tyson T, Steiner JA, Brundin P. Sorting out release, uptake and processing of alpha-synuclein during prion-like spread of pathology. J Neurochem. 2016;139 Suppl 1:275-89.

U.S. Food & Drug. (2015, November 2017). FDA News Release - FDA approves brain implant to help reduce Parkinson’s disease and essential tremor symptoms.<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm451152.htm>

Uzday T. Nöroplastisite ve Depresyon. 1. Baskı, Ankara: Çizgi Tıp Yayinevi, 2005:39–42.

Vila M, Przedborski S. Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson’s disease. Nature Med 2004; 10: 58-62

Varella L, Jastremski CA. Neurological impairment. "The Science and Practice of Nutrition Support", In: Gottschlich MM, Fuhrman MA, Hammond KA, Holcombe BJ, Seidner DL, eds. Iowa: Kendall/Hunt Publishing Company, 2001: 421-444

Yasui T, Fujisawa S, Tsukamoto M, Matsuki N, Ikegaya Y. Dynamicsynapses as archives of synaptic history: state-dependentredistribution of synaptic efficacy in the rat hippocampal CA1. JPhysiol 2005;566:143-160

Yazıcı A ve ark. (2003). Hastanede yatan tıbbi hastalarda anksiyete ve depresyon düzeyleri ile sosyodemografik faktörlerin ilişkisi. Yeni Symposium 41(3): 120-124.

Yoon HS , Hattori K , Ogawa S , Sasayama D , Ota M , Teraishi T , Kunugi H . Major Depresif Bozuklukta Serebrospinal Sıvı Monoamin Metabolit Düzeylerinin Klinik Değişkenlerle İlişkisi.J Clin Psikiyatri. 2017 Eylül / Eki; 78 (8): e947-e956.

Wang Q, Liu Y, Zhou J. Neuroinflammation in Parkinson's disease and its potential as therapeutic target. *Transl Neurodegener.* 2015;4:19.

Williams A., Gill S., Varma T., Jenkinson C., Quinn N., Mitchell R., Scott R., Ives N., Rick C., Daniels J., Patel S., Wheatley K; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurology.* 2010;9:581-91.

Weaver F.M., Follett K., Stern M., Hur K., Harris C., Marks W.J. Rothlind J., Sagher O., Reda D., Moy C.S., Pahwa R., Burchiel K., Hogarth P., Lai E.C., Duda J.E., Holloway K., Samii A., Horn S., Bronstein J., Stoner G., Heemskerk J., Huang CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association.* 2009 Jan 7;301(1):63-73.

Wilkins;2007 p:67-7632-Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4(11):600-9.

Wichmann T., DeLong M.R., Guridi J., Obeso J.A. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders.* 2011;26:1032-41.

Wickremaratchi M.M., Ben-Shlomo Y., Morris H.R. The effect of onset age on the clinical features of Parkinson's disease. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies.*2009;16:450-668

Witt K, Daniels C , Reiff J , Krack P , Volkmann J , Pinsker MO , Krause M , Tronnier V , Kloss M , Schnitzler A , Wojtecki L , Bötzel K , Danek A , Hilker R , Sturm V , Kupsch A , Karner E ,Parkinson hastalığında derin beyin stimülasyonundan sonra nöropsikolojik ve psikiyatrik değişiklikler: randomize, çok merkezli bir çalışma

Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y, Weibing L, Kuwabara S. Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *J Neurol Sci.* 2017 Aug 15;379:18-21. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.037. 2017 May 19.

Zsigmond, M. Nord, A. Kullman, E. Diczfalusy, K. Wårdell, and N. Dizdar, "Neurotransmitter levels in basal ganglia during levodopa and deep brain stimulation treatment in Parkinson's disease," *Neurology and Clinical Neuroscience*, vol. 2, pp. 149-155, 2014.

Zigmond AS, Snaith PR (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psyciatria Scandinavia* 67:361-70

Zirh T., F. Lenz, S. Reich, and P. Dougherty, "Patterns of bursting occurring in thalamic cells during parkinsonian tremor," *Neuroscience*, vol. 83, pp. 107-121, 1998.

## EK 1

### Modifiye HAHN& YAHR Ölçeği

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

## EK 2: Birleşik Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri

| Dahil Etme Kriterleri                                                                                                                                                  | Dışlama Kriterleri                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Destekleyici Kriterler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>*Bradikinezi</b></p> <p>Aşağıdakilerden en az biri -----</p> <p><b>*Rijidite</b></p> <p><b>*4-7 Hz istirahat tremoru</b></p> <p><b>*Postural instabilite</b></p> | <p><b>*Tekrarlayıcı kafa travması öyküsü</b></p> <p><b>*Okulojirik krizler</b></p> <p><b>*Semptomların başlangıcında nöroleptik tedavi öyküsü</b></p> <p><b>*Serebellar bulgular *Erken evrede otonomik bulgular</b></p> <p><b>*Erken evrede ağır demansiyel bulgular Supranükleer bakış felci</b></p> <p><b>*MPTP'ye maruz kalma</b></p> <p><b>*Babinski bulgusu</b></p> <p><b>*Nörogörüntüleme de parkinsonizm tablosunu açıklayabilecek ek patoloji olması</b></p> <p><b>*Yüksek dozda Levodopa'ya yanıt alınamaması</b></p> <p><b>*Sürekli remisyon</b></p> <p><b>*Tekrarlayan inmeler ve parkinsoniyen bulguların basamaklı seyri</b></p> <p><b>*Kesin ensefalit öyküsü -3 yıl sonrasında da belirtilerin tek taraflı seyretmesi</b></p> <p><b>*Hastalığın birden fazla akrabada bulunması</b></p> | <p><b>Kesin İPH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir:</b></p> <p><b>*Tek taraflı başlangıç *İstirahat tremoru</b></p> <p><b>*Başlayan tarafta belirgin olmak üzere kalıcı asimetri</b></p> <p><b>*Levodopa'ya çok iyi yanıt</b></p> <p><b>*Levodopa'ya yanıtın 5 yıl veya daha uzun sürmesi</b></p> <p><b>*Progresif seyir</b></p> <p><b>*Klinik seyrin 10 yıl veya daha uzun sürmesi</b></p> |

**EK3**  
**BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ**  
**(BPHDÖ)**

**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 görünüm korunduğu "benign" halüsinasyonlar.

3-Arasıra 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, kiloyitimi,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-İçe 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 anlaşılabilir.

### **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-Beceriksizve yavaşolmasınakarşınbirçok gıda maddesinikesebilir, kısmenyardım 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 yardım 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- Yıkanma, 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 güçlük 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- Ilımlı 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 ağırlı duyumlar.  
4- Iızdırap verici ağrı.

### III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler)Muayenesırasında hastanınıçinde bulunduğu durumzemininde her madde değerdendirilir.İleridekitakiplerdehastanınmuayenesigününaynısaatindevehastanın ilaçalma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

#### 18. Konuşma

0- Normal

- 1- Ilımlı 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- Ilımlı, 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 fazla aralık kalır.

#### 20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur

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

#### 21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.  
2- Orta amplitüdlüdür, hareketle ortaya çıkar  
3- Orta amplitüdlüdür, hareketle ve postürün sürdürölmesiyle de ortaya çıkar  
4- Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller '

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

0- Yoktur

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

**23. Parmak Vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdlü 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 amplitüdlü 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 amplitüdlü 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 yapabilir.

3-Sandalyeyetekerar düşmeeğilimi 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- Güçlkle 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 aniolarak 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 Bradikinezisive Hipokinezisi (Yavaşlık, kararsızlık,kolsallamada azalma, amplitüdküçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur.).**

0- Yoktur

1- Hareketitemkinligösteren minimal yavaşlık, bazı kimseler içinnormalsayılabılır.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 amplitüdlü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdlü olması.

#### **IV.TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)**

##### **A. DİSKİNEZİLER**

**32 Süre: Diskineziler uyanıkken 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. Diskinezilernekadarözürlülük(disabilite) yaratmaktadır? (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)**

0- Özürlülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürlülük

2- Orta derecede özürlülük

3- Ağır derecede özürlülük

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 varmı ?**

0-Hayır 1- Evet

**37. Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi varmı?**

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 varmı?**0-Hayır1- Evet

**41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu varmı?**

0-Hayır1- Evet

**42 Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?0-Hayır1-**

Evet



#### **EK 4 : KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU**



## HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ

---

### **ARASTIRMANIN ADI ( CALISMANIN ACIK ADI ):**

1. **Parkinson hastalarında Derin Beyin Stimuasyonu uygulamasının (DBS) ACTH ve kortizol Üzerine Etkisi ve Depresyon gelişimi ile İlişkisi**
  2. **Beyin pili uygulaması yapılan Parkinson hastalarında gelişen depresyonun öngörülmesi çalışma için amaçlanmıştır**
- 

### **Gönüllünün Baş Harfleri <>>**

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız.

### **BU CALISMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?**

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir. Eğer isterseniz, bu klinik çalışmaya katılımınızla ilgili olarak hekiminiz / aile doktorunuz bilgilendirilecektir. Ayrıca destekleyici firma çalışmayı sonlandırmaya karar verirse bu durumda da çalışmadan çıkartılacaksınız.

### **ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR? Açıklayınız**

Derin beyin stimülasyonu (beyin pili) uygulaması sonrası değişen stres hormon düzeyleri esas olarak çalışmanın temel amacını oluşturmaktadır. İşlem öncesi ve sonrası hormon düzeyleri karşılaştırılacaktır. Sonuçta amaç pil uygulaması sonrası gelişen depresyonun önceden tespiti olup ve hastaların tedavi sürecinde bu yan etkiyi en aza indirme olasılığını yapmaktır. Yapılacak olan hormon ölçümünün size ve sağlığınıza herhangi bir zararı bulunmamaktadır. Ameliyat hazırlığı sırasında ve rutin kontrol işleminde alınacak kan örneği ile çalışma yapılacaktır.

### **ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:**

Heyet tarafından beyin pili cerrahisine karar verilmiş hasta grubundan seçilmiş pil uygulaması isteyen olgu rutin ameliyat hazırlığı ve ameliyat sonrası rutin kontrollerinde geldiğinde alınacak periferik venöz kan örneğinden kan hormon düzeyi bakılarak çalışma yürütülecektir. Çalışma için ön ayrıca bir kontrol günü gerekliliği olmayacaktır.

Çalışma toplamda bir yıl sürecek olup her bir gönüllü operasyon öncesi ve sonrası birinci hafta ve birinci ayda rutin kontrol programı kapsamında kan örneği alınacaktır. Daha sonrasında çalışmaya devam gerekliliği olmayacaktır. Gönüllü için klinik çalışma 1 ay sürmüş olacaktır. Toplam 15 gönüllü olgu seçilecektir. Ayrıca DBS uygulanmamış 15 adet Parkinson olgusundan kontrol hormon düzeyi yollanacaktır.

### **BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?**

Size bilgilendirme yapılarak ameliyattan önce ve sonrasında pil çalışmadan önce ve sonra 1. haftada sonrasında birinci ayın sonunda kan örneği alınacaktır. Rutin işlem ve kontrol zamanları içinde işlem yapılacağı için size ek yük getirmeyecektir.

### **ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?**

Alınacak olan kan örneğinin size ve sağlığınıza herhangi bir zararı bulunmamaktadır. Venöz kan alma sonrasında görülebilecek olan lokal hassasiyet,

alınan bölgede morarma yan etkilerin dışında beklenen ek yan etki bulunmamaktadır. Tedavi takip programı aksamayacaktır. Deneysel bir çalışma değildir. Tek invaziv işlem periferik venöz kan örneği alınmasıdır. Rutin takip süreci içinde yapılacak çalışma için ek ilaç kullanımı, farklı bir tedavi ve uygulama gündemde değildir.

### **CALISMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR?**

(Varsa açıklayınız)

Derin beyin stimülasyonu sonrasında gelişen depresyonun hormonlarla ilişkisi ortaya konacak ve öngörme ve tedavi açısından yarar sağlayacaktır.

### **GÖNÜLLÜ KATILIM**

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Gerekli olan tüm değişikliklerden haber verileceği tarafıma bildirileceği açıklandı.

### **CALISMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?**

Araştırmaya katılmanız nedeniyle size para ödenmeyecek yada sizden para talep edilmeyecektir.

### **KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?**

Çalışmanın yürütülmesi ve yayınlanması aşaması dâhil, hiçbir aşamada sizin isminiz ve kişisel bilgileriniz kullanılmayacaktır.

Çalışma kapsamında olgulara ait tüm kişilik bilgileri. Hasta dosya kayıt muayene bulguları her türlü kişisel veri sadece bu çalışma kapsamında değerlendirilecek başka kurum, firma, kuruluş ve kişilerle paylaşmayacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, çalışma verilerinizi artık kullanılmayacak ya da diğer kişilerle paylaşılmayacaktır. Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

**ARASTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULASILABİLECEK KİŞİLER:**

Ad, Soyad ve Telefon Numarası: Binay DAVASLIGİL-05323280811

**CALISMADAN AYRILMAMI GEREKTİRECEK DURUMLAR:** (Varsa açıklayınız)

Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışmadan çıkmanız halinde bu tedavi kurumunda göreceğiniz bakım ve tedaviler etkilenmeyecek, herhangi bir aksama olmayacaktır.

**YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR?**

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

**CALISMAYA KATILMA ORANI**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Daha sonra tekrar incelemem ve saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih



## EK 6

### HASTANE ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı Tarih

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır

#### 1) Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum

Çoğu zaman  
Birçok zaman  
Zaman zaman  
Bazen  
Hiçbir zaman

#### 2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

Aynı eskisi kadar  
Pek eskisi kadar değil  
Yalnızca biraz eskisi kadar  
Neredeyse hiç eskisi kadar değil

#### 3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli  
Evet, ama çok da şiddetli değil  
Biraz, ama beni endişelendiriyor  
Hayır, hiç de öyle değil

#### 4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

Her zaman olduğu kadar  
Şimdi pek o kadar değil  
Şimdi kesinlikle o kadar değil  
Artık hiç değil

#### 5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

Çoğu zaman  
Birçok zaman  
Zaman zaman  
Bazen  
Hiçbir zaman

**2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.**

Aynı eskisi kadar  
Pek eskisi kadar değil  
Yalnızca biraz eskisi kadar  
Neredeyse hiç eskisi kadar değil

**3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.**

Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli  
Evet, ama çok da şiddetli değil  
Biraz, ama beni endişelendiriyor  
Hayır, hiç de öyle değil

**4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.**

Her zaman olduğu kadar  
Şimdi pek o kadar değil  
Şimdi kesinlikle o kadar değil  
Artık hiç değil

**5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.**

Çoğu zaman  
Birçok zaman  
Zaman zaman, ama çok sık değil  
Yalnızca bazen

**6) Kendimi neşeli hissediyorum.**

Hiçbir zaman  
Sık değil  
Bazen  
Çoğu zaman

**7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.**

Kesinlikle  
Genellikle  
Sık değil  
Hiçbir zaman

**8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.**

Hemen hemen her zaman

Çok sık  
Bazen  
Hiçbir zaman

**9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.**

Hiçbir zaman  
Bazen  
Oldukça sık  
Çok sık

**10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.**

Kesinlikle  
Gerektiği kadar özen göstermiyorum  
Pek o kadar özen göstermeyebilirim  
Her zamanki kadar özen gösteriyorum

**11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum**

. Gerçekten de çok fazla  
Oldukça fazla  
Çok fazla değil  
Hiç değil

**12) Olacakları zevkle bekliyorum.**

Her zaman olduğu kadar  
Her zamankinden biraz daha az  
Her zamankinden kesinlikle daha az  
Hemen hemen hiç

**13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.**

Gerçekten de çok sık  
Oldukça sık  
Çok sık değil  
Hiçbir zaman

**14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum**

.  
Sıklıkla  
Bazen  
Pek sık değil  
Çok seyrek

## EK 7

### HAMİLTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

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

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

#### 2) Suçluluk duyguları

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

#### 3) İntihar

- 0- Yok
- 1- Hayatı yaşamaya değer bulmuyor.
- 2- Keşke ölmüş olsaydım diye düşünüyor veya benzeri düşünceler besliyor.

- 3- İntiharı düşünüyor ya da bu düşüncesini belli eden davranışlar sergiliyor.
- 4- İntihar girişiminde bulunmuş. (Herhangi bir ciddi girişim 4 puanla değerlendirilir.)

#### **4) Uykuya dalamamak**

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

#### **5) Geceyarısı uyanmak**

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

#### **6) Sabah erken uyanmak**

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Sabah erkenden uyanıyor ama sonra tekrar uykuya dalıyor.
- 2- Sabah erkenden uyanıp tekrar uyuyamıyor ve yataktan kalkıyor.

#### **7) Çalışma ve aktiviteler**

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Aktiviteleriyle, işiyle ya da boş zamanlarındaki meşguliyetleriyle ilgili olarak kendini yetersiz hissediyor.
- 2- Aktivitelerine, işine ya da boş zamanlarındaki meşguliyetlerine karşı olan ilgisini kaybetmiş; bu durum ya hastanın bizzat kendisi

tarafından bildiriliyor ya da başkaları onun kayıtsız, kararsız, mütereddit olduğunu belirtiyor. (İşinden ve aktivitelerinden çekilmesi gerektiğini düşünüyor.)

- 3- Aktivitelerinde harcadığı süre veya üretim azalıyor. (Hastanede yatarken her gün en az 3 saat, servisteki işlerinin dışında aktivite göstermeyenlere 3 puan verilir.)
- 4- Hastalığından dolayı çalışmayı tamamen bırakmış. (Yatan hastalarda servisteki işlerin dışında hiçbir aktivite göstermeyenlere ya da servis işlerini bile yardımsız yapamayanlara 4 puan verilir.)

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

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

**9) Ajitasyon**

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

**10) Psikik anksiyete**

- 0- Herhangi bir sorunu yok.
- 1- Subjektif gerilim ve irritabilite.
- 2- Küçük şeylerden kaygı duyuyor.

- 3- Yüzünden veya konuşmasından endişeli olduğu anlaşılıyor.
- 4- Korkularını daha sorulmadan anlatıyor.

#### **11) Somatik anksiyete**

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- İlmli
- 3- Şiddetli
- 4- Çok şiddetli

Anksiyeteye eşlik eden fiziksel belirtiler:

Gastrointestinal: Ağız kuruluğu, gaz, sindirim bozukluğu, kramp, geğirme

Kardiyovasküler: Palpitasyon, baş ağrısı

Solunumla ilgili: Hiperventilasyon, iç çekme, sık idrara çıkma, terleme.

#### **12) Somatik semptomlar- Gastrointestinal**

- 0- Yok
- 1- İştahsız, ancak personelin ısrarıyla yiyor. Karnının şiş olduğunu söylüyor.
- 2- Personel zorlamasa yemek yemiyor. Barsakları ya da gastrointestinal semptomları için ilaç istiyor ya da ilaca ihtiyaç duyuyor.

#### **13) Somatik semptomlar- Genel**

- 0- Yok

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

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

- 0- Yok
- 1- Hafif
- 2- Şiddetli

**15) Hipokondriaklık**

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

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

A- Tedavi öncesinde (anamnez bulguları)

- 0- Kilo kaybı yok.
- 1- Önceki hastalığına bağlı olarak kilo kaybı.
- 2- Kesin (hastaya göre) kilo kaybı.

B- Psikiyatrist tarafından haftada bir yapılan hastanın tartıldığı kontrollerde

- 0- Haftada 0.5 kg'dan daha az zayıflama.
- 1- Haftada 0.5 kg'dan daha fazla zayıflama.

**17) Durumu hakkında görüşü**

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

**Toplam HAM-D skoru:**



## EK8

### STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST YÖNELİM

(Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz . . . . . ( )

Hangi mevsimdeyiz . . . . . ( )

Hangi aydayız . . . . . ( )

Bu gün ayın kaçı . . . . . ( )

Hangi gündeiz . . . . . ( )

Hangi ülkede yaşıyoruz . . . . . ( )

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız. . . . . ( )

Şu an bulunduğunuz semt neresidir. . . . . ( )

Şu an bulunduğunuz bina neresidir . . . . . ( )

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız. . . . . ( )

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan . . . . . ( )

DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.  
Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) . . . . . ( )

HATIRLAMA (Toplam puan 3) Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri  
hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise). . . . . ( )

LİSAN (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tutun  
. . . ( )

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra  
tekrar edin. “Eğer ve fakat istemiyorum” (10 sn tut) 1 puan . . . . . ( )

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve  
söylediğimi yapın. “Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye  
katlayın ve yere bırakın lütfen” Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1  
puan . . . . . ( )

d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1  
puan) “GÖZLERİNİZİ KAPATIN” (arka sayfada) . . . . . ( )

e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan).  
. . . . . ( )

Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.(1 puan) . . . . . ( )

